

Ärftlig kolorektalcancer - utredning, uppföljning och omhändertagande

Arbetsgruppen för cancertgenetiska mottagningar

2012

**Koloskopirekommendationer sidan 4 och 27
uppdaterade 151119**

INTRODUKTION	3
KOLOREKTAL CANCER MED KÄND GENETISK ORSAK	6
Lynchs syndrom	6
Familjär adenomatös polypos (FAP)	15
<i>MUTYH</i> -associerad polypos (MAP)	19
Juvenil polypos (JP)	20
Peutz-Jeghers syndrom (PJS)	21
KOLOREKTAL CANCER UTAN KÄND GENETISK ORSAK	23
Hyperplastiskt polypos syndrom (HPS)	23
Familjär kolorektal cancer	26
GENETISK VÄGLEDNING UTREDNING OCH PSYKOSOCIALT PERSPEKTIV	29
Utredning	29
Psykosocialt perspektiv	32
INFORMATION OM DOKUMENTET	35
YTTERLIGARE INFORMATIONSKÄLLOR	35
ADRESSER TILL ONKOGENETISKA MOTTAGNINGAR	36

Introduktion

Bakgrund

Initiativet till detta dokument har tagits av de cancertgenetiska mottagningarna i Sverige. Syftet är att:

- ge en översikt av kunskapsläget vid ärftlig kolorektal cancer
- ge riktlinjer för remiss till genetisk utredning
- skapa underlag för enhetliga genetiska bedömningar
- förbättra utredning, uppföljning och behandling
- skapa enhetliga rekommendationer för kontrollprogram för individer med ärftlig kolorektal cancer

Eftersom litteraturen inom området ärftlig cancer ofta är sparsam och randomiserade studier är ovanliga saknas ofta evidens för olika kontrollprogram. I frånvaro av evidens behövs ändå tydliga kliniska riktlinjer som ofta grundar sig på beprövad erfarenhet. Dokumentets syfte är bland annat att överföra internationella rekommendationer till svenska förhållanden. Förhoppningen är således att detta dokument ska underlätta handläggandet av familjer med misstänkt eller konstaterad ärftlig kolorektal cancer.

Kolorektal cancer

Kolorektal cancer är den tredje vanligaste cancersjukdomen i Sverige efter bröst- och prostatacancer. Omkring 6000 fall av kolorektal cancer diagnostiseras varje år och utgjorde 12 % av alla diagnostiserade cancerfall år 2007. Trots förbättrad överlevnad de senaste årtiondena är kolorektal cancer den näst vanligaste orsaken till död i cancer. År 2006 dog drygt 2600 personer i sjukdomen, endast lungcancer orsakade fler cancerrelaterade dödsfall.

Ärftlighet

Cirka 75 % av kolorektal cancer är sporadisk, det vill säga familjehistoria saknas för kolorektal cancer. Cirka 20-25 % har en eller flera släktingar med kolorektal cancer utan att genetisk orsak har kunna fastställas och 2-4% har en mutation i en känd sjukdomsgen - monogent orsakad sjukdom. Exempel på sådana monogena sjukdomar är Lynchs syndrom (tidigare kallad HNPCC - hereditary nonpolyposis colorectal cancer), FAP (familjär adenomatös polypos), MAP (*MUTYH*-associerad polypos), juvenil polypos och Peutz-Jeghers syndrom.

Risk att insjukna i kolorektal cancer

Vid en genetisk bedömning används livstidsrisk att insjukna som riskmått. Livstidsrisken att insjukna i kolorektal cancer anges till cirka 5 %. Risken att insjukna ökar med åldern, år 2007 diagnostiserades 60 % av all kolorektal cancer hos individer äldre än 70 år (Tabell 1). Generellt innebär fler släktingar med kolorektal cancer en högre risk att insjukna i sjukdomen.

Tabell 1. Kolorektal cancer i Sverige 2007

Ålder vid diagnos	Antal	Andel av all kolorektal cancer	Kumulativ andel
<40	92	1,5 %	1,5 %
40-50	186	3,1 %	4,6 %
50-60	614	10 %	15 %
60-70	1534	25 %	40 %
70-80	1612	33 %	73 %
>80	1987	27 %	100 %
Totalt	6025		

Viktigt med familjehistoria

Familjeanamnes för cancerförekomst bör tas hos alla personer med kolorektal cancer. Syftet med detta är att identifiera familjer där det föreligger en förhöjd risk att insjukna i cancer. En enkel familjeanamnes ska omfatta syskon, barn och föräldrar samt mor- och farföräldrar. Det är även viktigt att efterfråga ålder vid insjuknandet. Förstagsläkting (FGS) definieras som syskon eller föräldrar/barn.

Vem ska remitteras för onkogenetisk bedömning?

- Individ/familj där någon insjuknat i kolorektal eller endometrie-cancer före 50 års ålder
- Individ/familj med två eller flera personer med kolorektal cancer
- Individ/familj med två eller flera personer med maligna tumörer* associerade till ärftlig kolorektal cancer
- Individ med metakron/synkron tumör* associerad till ärftlig kolorektal cancer
- Individ med tio eller fler kolorektala polyper

* *främst kolon, rektum, endometrium, ovarier, tunntarm, ventrikel, övre urinvägar och hjärntumör*

Finns misstanke om ökad cancerförekomst i familjen skrivs remiss till någon av de onkogenetiska mottagningar som finns i anslutning till universitetssjukhusen (se adresser i slutet av dokumentet).

Vilka individer ska remitteras för regelbundna koloskopier?

Koloskopirekommendationerna gäller när Lynch syndrom **inte** bedöms föreligga i familjen. Se även avsnittet om familjär cancer för ytterligare information.

- 1 FGS < 50 år (vid diagnos): koloskopi var 5:e år
- 1 FGS 50-60 år: engångskoloskopi senast vid insjuknandeåldern för släktingen
- 1 FGS > 60 år: ingen koloskopi
- Förälder/syskon/barn till kluster av 2 FGS, varav minst en <60 år: koloskopi var 5:e år
- Förälder/syskon/barn till kluster av 2 FGS > 60 år: engångskoloskopi senast vid insjuknandeålder för släktingen
- Förälder/syskon/barn till kluster av 3 FGS: koloskopi var 5:e år

Koloskopi bör ske upp till 70-75 års ålder och eventuellt längre. Innan fortsatt koloskopi görs en sammantagen klinisk bedömning. Hänsyn tas då till allmänt hälsotillstånd, tidigare fynd vid koloskopier samt patientens egna motivation.

Referenser

Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, and Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 59: 666-89 (2010).

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, and Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 134: 1570-95 (2008).

Socialstyrelsen 2008. Cancer incidence in Sweden 2007. ISBN: 978-91-85999-73-6.
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2008/2008-125-16>.

Kolorektal cancer med känd genetisk orsak

Lynchs syndrom

Definition

Lynchs syndrom är ett multitumörsyndrom som orsakas av mutationer i DNA-reparationsgener, med särskilt höga risker för kolorektal- och endometrie-cancer.

Epidemiologi

Lynchs syndrom orsakar cirka 1-3 % av kolorektal cancer i Sverige.

Genetik

Lynchs syndrom är en autosomalt dominant sjukdom, vilket innebär att anlagsbärare löper 50 % risk att föra den genetiska förändringen vidare till sina barn. Mutationer i MMR-generna *MLH1*, *MSH2* och *MSH6* orsakar sjukdomen. Mutationer i *MLH1* förklarar 50 % , *MSH2* förklarar 40 % och *MSH6* 7-10 % av Lynchs syndrom. *PMS2* orsakar mindre än <5 % av fallen och motstridiga data finns avseende segregation med sjukdom. Det finns även deletioner av genen *EPCAM* beskrivna. Dessa deletioner orsakar sjukdomen genom en hypermetylering av promotorn till *MSH2*. *De novo* mutationer är ovanliga och beräknas endast utgöra ca 2 % av fallen.

Founder-mutationer finns beskrivna i flera olika populationer vid Lynchs syndrom bland annat i Finland, Danmark, Kanada, USA, Spanien, Italien och i den Ashkenazi-judiska populationen.

Patofysiologi

MMR-genernas proteiner korrigerar mutationer som uppstår vid DNA-replikation. Defekt DNA-reparation leder till att somatiska mutationer lättare ansamlas, vilket kan bidra till tumörtillväxt.

Klinisk presentation

Risker att insjukna i cancer vid Lynchs syndrom

Lynchs syndrom skall misstänkas vid låg insjuknandeålder eller om flera släktingar insjuknat i kolorektal cancer. Sjukdomen ska också övervägas om det finns kolorektal cancer i kombinationen med annan Lynch-associerad tumör i familjehistorien.

Eftersom Lynchs syndrom inte enbart medför en ökad risk för kolorektalcancer och endometrie-cancer, utan även förhöjd risk för cancer i ventrikel, tunntarm, ovarier och övre urinvägar (Tabell 2) är det av vikt att även fråga efter andra tumörformer i familjehistorien. Orsaken till de vida riskintervallerna är att penetransen (andelen som insjuknar i cancer) varierar mellan individer och familjer.

Tabell 2. Risk att ha insjuknat i cancer vid Lynchs syndrom vid 70 års ålder

Tumörtyp	Risk	Medelålder för insjuknande
Kolorektal	30-80 %	44-61
Endometrium	20-70 %	48-62
Ovarier	7-12 %	42
Ventrikel	2-13 %	56
Övre urinvägar	1-12 %	55
Tunntarm	1-7 %	49

Cancerriskerna skiljer sig beroende på den underliggande gen som är muterad. Extrakoloniska tumörer anses vara vanligare vid mutationer i *MSH2* och endometriecancer vid mutationer i *MSH6*.

Debutåldern för kolorektal cancer vid Lynchs syndrom är lägre än vid motsvarande sporadiska tumörer. Om kolorektal eller endometriecancer förekommer före 50 års ålder ska Lynchs syndrom uteslutas, eftersom endometriecancer kan vara den första tumörmanifestationen.

Kolorektal cancer associerad till Lynchs syndrom är ofta högersidig. Minst 1/3 av individerna har multipla primärtumörer. Risken för metakron cancer har rapporterats vara upp till 60 % efter 30 år. Utvidgad kirurgi vid den första koloncanceren reducerar framtida risk för cancer.

Diagnostik

En kombination av mikrosatellitinstabilitet-analys (MSI), immunohistokemi (IHC) och DNA-sekvensering används som diagnostiska verktyg vid Lynchs syndrom. För en diskussion om screening för Lynchs syndrom ur ett populationsperspektiv se Bellcross et al.

Analys av MMR-funktion - MSI

Vad är MSI?

Defekt mismatch DNA-reparation orsakar instabilitet av korta repetitiva DNA-sekvenser i tumören, så kallade mikrosatelliter. Vid ett MSI-test undersöks minst 5 specifika mikrosatelliter i tumörmaterial. Om två eller fler av de fem mikrosatelliterna skiljer sig från normalvävnad klassas tumören som MSI-positiv, i övriga fall klassas tumören som MSI-negativ. MSI-positivitet påvisas i mer än 90 % av kolorektal cancer vid Lynchs syndrom men ses även i 15-20 % av sporadisk kolorektal cancer. Det senare förklaras av hypermetylering (avstängning) av *MLH1*-promotorn.

Vilka ska man göra MSI-test på?

Specifika kriterier (Bethesda guidelines se Umar et al) har utformats för att bestämma vilka tumörer som ska testas för MSI. Man bör dock vara generös med MSI-testning eftersom specifika kriterier medför risk för underdiagnostik.

Immunohistokemi (IHC)

IHC utförs på paraffinbäddat tumörmaterial för att fastställa eventuell förlust av något av proteinerna MLH1, MSH2, MSH6 och/eller PMS2. Avsaknad av protein ger en indikation om vilken gen som är muterad vid Lynchs syndrom.

I cellen formar MLH1- och PMS2-proteinerna ett komplex och MSH2 och MSH6 ett annat komplex. Detta har praktisk betydelse vid tolkningen av IHC (Tabell 3):

- Förlorat uttryck av MLH1 ger ett förlorat uttryck av PMS2. Det omvända gäller dock inte.
- Förlorat uttryck av MSH2 ger ett förlorat uttryck av MSH6. Det omvända gäller dock inte.

Tabell 3. Proteinuttryck i tumören vid misstanke om Lynchs syndrom

Proteinuttryck				
MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Indikerar mutation i genen
+	+	+	-	<i>MSH6</i>
-	-	+	+	<i>MLH1</i>
+	+	-	-	<i>MSH2</i> (även <i>EPCAM</i>)
+	-	+	+	<i>PMS2</i>

IHC indikerar således vilken eller vilka gener som primärt bör screenas. Dock kan mutationer i *MLH1* leda till att proteinet inte fungerar normalt, trots att det påvisas helt eller till viss del vid IHC-analys. Tumör med förlorat uttryck av MLH1/PMS2 kan förutom konstitutionell mutation i *MLH1* även orsakas av somatisk hypermetylering av promotorn i MLH1. I dessa fall stärker påvisande av *BRAF*-mutationen V600E att Lynchs syndrom inte föreligger.

Mutationsscreening

Majoriteten av mutationerna vid Lynchs syndrom upptäcks med DNA-sekvensering. Men eftersom upp till 15 % av alla mutationer utgörs av deletioner/duplikationer av ett eller flera exon i en gen kan man behöva komplettera med en annan metod, t.ex. MLPA .

Bedöms en mutation som sjukdomsframkallande kan familjemedlemmar erbjudas presymptomatiskt test för att identifiera riskindivider.

Behandling

Kirurgi

För individer med Lynchs syndrom bedöms risken för metakron kolorektal cancer vara betydande. Den kirurgiska behandlingen av kolorektal cancer bör därför följa en av två möjliga strategier:

1. Kolektomi med ileorektal anastomos (eller proktokolektomi med bäckenreservoar om tumören är belägen i rektum). Denna behandling lämpar sig bäst för yngre individer.

Överlevnaden har beräknats öka signifikant hos unga efter kolektomi jämfört med segmentresektion. Dessutom löper individer under 60 år med primär kolorektal cancer som genomgått segmentresektion 20-60% risk för ny kolorektal cancer. Efter kolektomi med IRA måste endoskopisk övervakning av kvarvarande rektum genomföras på grund av att det föreligger 1 % risk per år att utveckla rektalcancer de första 12 åren.

2. Resektion enligt vedertagna onkologiska principer vid kolorektal cancer, det vill säga segmentresektion. Denna behandling lämpar sig bäst för äldre individer och förutsätter att personen kan och vill genomgå livslång koloskopisk övervakning av kvarvarande kolon och rektum på grund av ovannämnda risk för metakron cancer.

Vid kolorektal cancer hos individ med misstänkt, men inte säkerställd, Lynchs syndrom bör alternativ 2 väljas.

Eftersom 20-70% av individerna med Lynchs syndrom aldrig utvecklar kolorektal cancer, är profylaktisk kirurgi inte indicerad. Förutom att en sådan policy kan leda till överbehandling, kvarstår behovet av övervakning av kvarvarande kolorektalvävnad. Enda tillfället profylaktisk kirurgi kan övervägas, är då en individ med Lynchs syndrom under inga omständigheter kan - eller vill - genomgå endoskopisk övervakning.

Postoperativ uppföljning avseende metastasering hos individer med Lynchs syndrom som opererats för kolorektal cancer ska följa riktlinjerna i nationella vårdprogrammet för kolorektal cancer. Koloskopiuppföljningen hos dessa individer ska dock följa intervallen för Lynchs syndrom – se nedan.

Kemoprevention

En nyligen publicerad studie (CAPP2-studien - se Burns et al) visade att risken att insjukna i kolorektal cancer hos individer med Lynchs syndrom minskade efter dagligt intag av 600 mg acetylsalicylsyra (ASA). Optimal dos ASA är inte känd och därför planeras en CAPP3 studie. Eftersom dessa data är nya bör individer med Lynchs syndrom inte behandlas med ASA annat än i studieform. Ett alternativ är behandling efter noggrann diskussion om för- och nackdelar med läkare med erfarenhet av Lynchs syndrom.

Gynekologisk cancer

Före 70 års ålder är risken för endometriecancer 20-70 % och risken för ovarialcancer 7-12 % . Profylaktisk total hysterektomi med bilateral salpingooforektomi kan därför övervägas och diskuteras med postmenopausala kvinnor samt premenopausala kvinnor som avslutat familjebildningen, i synnerhet bärare av *MSH6*-mutation som löper en högre risk att drabbas av endometriecancer. Hos kvinnor med Lynchs syndrom som opereras för kolorektal cancer kan/bör samtidig resektion av livmoder/äggstockar övervägas. Ett alternativ är att den profylaktiska kirurgin utförs i två seanser, först total hysterektomi och sedan vid en högre ålder bilateral salpingooforektomi. Orsaken till detta är att operationerna har olika konsekvenser som bör vägas mot cancerrisken för varje organ. Efter premenopausal profylaktisk oophorektomi ska östrogensubstitution diskuteras med gynekolog. De som inte önskar ovan nämnda profylaktiska ingrepp rekommenderas

årliga gynekologiska undersökningar enligt nedan. Behandling av endometriecancer och ovarialcancer vid Lynchs syndrom är densamma som vid sporadisk cancer och är i första hand kirurgisk.

Uppföljning

Kolorektal cancer

Ett flertal rapporter har visat att regelbunden koloskopi vid Lynchs syndrom minskar risken för cancer och förlänger förväntad överlevnad. En finsk studie visar reducerad incidens och dödlighet av kolorektal cancer vid koloskopi med 3-års intervall. Det finns dock studier som visar intervallcancer vid 3-års intervall och därför brukar ett intervall på 1-2 år rekommenderats från 20-25 års ålder.

Endometriecancer och ovarialcancer

Det finns studier som visar att kontrollprogram för endometriecancer kan bidra till att cancer och premaligna lesioner upptäcks på ett tidigt stadium. Effekten av dessa kontrollprogram är inte lika uppenbar som för kolorektal cancer. Studier avseende Lynchs syndrom har huvudsakligen fokuserat på endometriecancer och det är därför svårt att dra några slutsatser avseende ovarialcancer. Rekommendationerna varierar eftersom data saknas. En möjlighet är kontroll från 30-35 års ålder som innefattar gynekologisk undersökning, ultraljud och om indicerat endometriebiopsi. Kontrollerna skall ske hos gynekolog som väl känner till problematiken kring ärftlig gynekologisk cancer. Lämpligt intervall för gynekologisk undersökning är okänt, men 1-2 års intervall har föreslagits.

Övrig cancer associerad med Lynchs syndrom

Förekommer cancer i ventrikel, tunntarm eller övre urinvägar i familjehistorien rekommenderas kontroller för dessa cancerformer. Effektiviteten av detta är dock inte känd idag.

Tabell 4. Rekommenderad uppföljning vid Lynchs syndrom

Organ	Undersökning	Intervall (år)	Startålder	
Kolon/rektum	Koloskopi	1-2	20-25 år	
Endometrium/ovarium*	gynekologisk undersökning ultraljud	1-2	30-35 år	
Nedanstående kontroller rekommenderas vid förekomst av dessa tumörer i familjen				
Urinvägar*	ultraljud njurar, urincytologi	1-2	25-35 år	
Ventrikel*	gastroduodenoskopi	1-2	30-35 år	

*evidensbaserad data angående överlevnad finns inte men kontroller rekommenderas

Referenser Lynchs syndrom

Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, Campbell H, and Dunlop MG. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in kolon cancer. *N Engl J Med.* 29,: 2751-63 (2006).

Barrow E, Alduaij W, Robinson L, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, and Evans DG. Colorectal cancer in HNPCC: cumulative lifetime incidence, survival and tumour distribution. A report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 74,: 233-42 (2008).

Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, and Evans DG. Cumulative lifetime incidence of extrakolonial cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 75: 141-9 (2009).

Bellcross CA, Bedrosian SR, Daniels E, Duquette D, Hampel H, Jasperson K, Joseph DA, Kaye C, Lubin I, Meyer LJ, Reyes M, Scheuner MT, Schully SD, Senter L, Stewart SL, St Pierre J, Westman J, Wise P, Yang VW, Khoury MJ. Implementing screening for Lynch syndrome among patients with newly diagnosed colorectal cancer: summary of a public health/clinical collaborative meeting. *Genet Med.* 14(1):152-62 (2012).

Boland CR, Koi M, Chang DK, and Carethers. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer* 7: 41-52 (2008).

Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Barker G, Crawford G, Elliott F, Movahedi M, Pylvanainen K, Wijnen JT, Fodde R, Lynch HT, Mathers JC, Bishop DT; CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 17: 2081-7 (2011).

Clendenning M, Senter L, Hampel H, Robinson KL, Sun S, Buchanan D, Walsh MD, Nilbert M, Green J, Potter J, Lindblom A, and de la Chapelle A. A frame-shift mutation of PMS2 is a widespread cause of Lynch syndrome. *J. Med. Genet.* 45: 340-345 (2008).

Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, Vasen HF, and Kuipers EJ. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 138 487-92 (2010).

Clendenning M, Senter L, Hampel H, Robinson KL, Sun S, Buchanan D, Walsh MD, Nilbert M, Green J, Potter J, Lindblom A, and de la Chapelle A. A frame-shift mutation of PMS2 is a widespread cause of Lynch syndrome. *J Med Genet* 45: 340-5 (2008).

Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, and Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 417: 949-54 (2002).

De la Chapelle and Hampl H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 10: 3380-7 (2010).

de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, and Vasen HF. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum*. 45: 1588-94 (2002).

de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G, Slors JF, Nagengast FM, Kleibeuker JH, and Vasen HF. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 52: 1752-5 (2003).

Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, Mesher D, Lipton L, Sasieni P, Vasen HF, and Thomas HJ. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology* 130: 1995-2000 (2006).

Foulkes WD, Thiffault I, Gruber SB, Horwitz M, Hamel N, Lee C, Shia J, Markowitz A, Figuer A, Friedman E, Farber D, Greenwood CM, Bonner JD, Nafa K, Walsh T, Marcus V, Tomsho L, Gebert J, Macrae FA, Gaff CL, Paillerets BB, Gregersen PK, Weitzel JN, Gordon PH, MacNamara E, King MC, Hampel H, De La Chapelle A, Boyd J, Offit K, Rennert G, Chong G, and Ellis NA. The founder mutation MSH2*1906G-->C is an important cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 71: 1395-412 (2002).

Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, and de la Chapelle A. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 129: 415-21 (2005).

Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Clendenning M, Sotamaa K, Prior T, Westman JA, Panescu J, Fix D, Lockman J, LaJeunesse J, Comeras I, and de la Chapelle A. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 26: 5783-8 (2008).

International Society for Gastrointestinal hereditary Tumors. www.insight-group.org

Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R, Bodmer D, Hoenselaar E, Goossens M, Haufe A, Kamping E, Niessen RC, Hogervorst FB, Gille JJ, Redeker B, Tops CM, van Gijn ME, van den Ouweland AM, Rahner N, Steinke V, Kahl P, Holinski-Feder E, Morak M, Kloor M, Stemmler S, Betz B, Hutter P, Bunyan DJ, Syngal S, Culver JO, Graham T, Chan TL, Nagtegaal ID, van Krieken JH, Schackert HK, Hoogerbrugge N, van Kessel AG, and Ligtenberg MJ. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat*. 32: 407-14 (2011).

Olsson L, Lindblom A. Frequency of familial colorectal cancer in a Swedish county. *Familial Cancer, Fam Cancer*, 2: 87-93 (2003).

Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, Baron JA, Giles GG, Leggett BA, Winship I, Lipton L, Young GP, Young JP, Lodge CJ, Southey MC, Newcomb PA, Le Marchand L, Haile RW, Lindor NM, Gallinger S, Hopper JL, Jenkins MA. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 60: 950-7 (2011).

Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol*. 21: 1174-9 (2003).

Mitchell R. J, Farrington S. M, Dunlop M. G, and Campbell H. Mismatch Repair Genes hMLH1 and hMSH2 and Colorectal Cancer: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* . 156: 885-902 (2002).

Lin KM, Shashidharan M, Thorson AG, Ternent CA, Blatchford GJ, Christensen MA, Watson P, Lemon SJ, Franklin B, Karr B, Lynch J, and Lynch HT. Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation carriers of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2: 67-71 (1998).

Lindor NM, Smalley R, Barker M, Bigler J, Krumroy LM, Lum-Jones A, Plummer SJ, Selander T, Thomas S, Youash M, Seminara D, Casey G, Bapat B, and Thibodeau SN. Ascending the learning curve--MSI testing experience of a six-laboratory consortium. *Cancer Biomark*. 2: 5-9 (2006).

Lu, K.H. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. *Fam Cancer* 7: 53-8 (2008).

Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, and Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet.* 76: 1-18 (2009).

Quehenberger F, Vasen HF, and van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 42: 491–496 (2005).

Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Genet Med.* 11: 35-41 (2009).

Renkonen-Sinisalo L, Bützow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 120: 821-4 (2007).
Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, and Srivastava S. A National Cancer Institute. Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 89: 1758–62 (1997).

Rumilla K, Schowalter KV, Lindor NM, Thomas BC, Mensink KA, Gallinger S, Holter S, Newcomb PA, Potter JD, Jenkins MA, Hopper JL, Long TI, Weisenberger DJ, Haile RW, Casey G, Laird PW, Le Marchand L, and Thibodeau SN. Frequency of deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-associated Lynch syndrome cases. *J Mol Diagn.* 13: 93-9 (2011).

Salashor S, Koelble K, Rubio C, and Lindblom A: Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in familial and sporadic colorectal cancer. *Lab Invest* 81: 535–541 (2001).

Sampson JR, Stormorken A and Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer), *J. Med. Genet.* 2007;44;353-362.
Schiemann U, Muller-Koch Y, Gross M, Daum J, Lohse P, Baretton G, Muders M, Mussack T, Kopp R, and Holinski-Feder E. Extended microsatellite analysis in microsatellite stable, MSH2 and MLH1 mutation-negative HNPCC patients: genetic reclassification and correlation with clinical features. *Digestion* 69: 166–76 (2004).

Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, Lindblom A, Lagerstedt K, Thibodeau SN, Lindor NM, Young J, Winship I, Dowty JG, White DM, Hopper JL, Baglietto L, Jenkins MA, and de la Chapelle A. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 135: 419-28 (2008).

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 96: 261–8 (2004).

Vasen HFA, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, Taal BG, Moller P, and Wijnen JT. Msh2 mutation carriers are at higher risk of cancer than mlh1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal families. *J Clin Oncol.* 19: 4074-80 (2001).

Vasen HF, Möslin G, Alonso A, I Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl, He FJ, Hodgson S, Meckli J-Pn, Møller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J, Lubinski J, Järvinen H, Claes E, Heinimann K,

Karagiannis JA, Lindblom A, Dove-Edwin I, and Müller H. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam Cancer* 9,:109-15 (2010).

Watson P and Riley B. The tumor spectrum in the Lynch syndrome. *Fam Cancer* 4, 245-8 (2005).

Watson P, Vasen HFA, Mecklin J-P, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, Myrholm T, Sund L, Wijnen JT, and Lynch HT. The Risk of Extra-kolonic, Extra-endometrial Cancer in the Lynch Syndrome *Int J Cancer*. 123: 444-449 (2008).

Wheeler JM, Loukola A., Aaltonen LA, Mortensen NJ and Bodmer WF, The role of hypermethylation of the hMLH1 promoter region in HNPCC versus MSI+ sporadic colorectal cancers, *J Med Genet*. 37: 588-592 (2000).

Win AK, Jenkins MA, Buchanan DD, Clendenning M, Young JP, Giles GG, Goldblatt J, Leggett BA, Hopper JL, Thibodeau SN, Lindor NM. Determining the frequency of de novo germline mutations in DNA mismatch repair genes. *J Med Genet*. 48: 530-4 (2011).

Familjär adenomatös polypos (FAP)

Definition

FAP kännetecknas av ett stort antal polyper i framförallt duodenum, kolon och rektum, men även manifestationer i andra vävnader och organ är vanliga. Molekylärgenetiskt påvisas oftast en *APC*-mutation, men avsaknad av mutation utesluter inte FAP.

Epidemiologi

I Sverige föds cirka 8-10 barn årligen med anlaget för FAP. Prevalensen är ca 35 per en miljon.

Genetik

FAP orsakas av mutationer i genen *APC* belägen på kromosom 5. Nedärvningen sker autosomt dominant vilket innebär att risken för en anlagsbärare att föra anlaget vidare till sina barn är 50 %. Penetransen, det vill säga sannolikheten för att en anlagsbärare ska utveckla FAP är närmare 100 %. *APC*-mutationer hittas hos 80-90 % av FAP-familjerna. Man har identifierat över tusen olika mutationer i *APC*-genen. Mutationer i början och slutet av genen ger vanligen upphov till en mildare form av FAP med färre kolorektala adenom och senare debut av kolorektal cancer. Denna fenotyp brukar kallas attenuerad FAP (AFAP). Desmoider är vanligare i familjer där mutationen är belägen i slutet av genen.

Patofysiologi

APC-genen är en tumörsuppressorgen. Proteinet interagerar med och bryter ner β -catenin i cellens cytoplasma. Förkortat APC orsakar ökad mängd β -catenin varav en del når cellkärnan där transkriptionen av gener som reglerar tillväxt, differentiering, migration och programmerad celledöd (apoptos) påverkas och resulterar i adenom. Mutationer i *APC*-genen är en tidig händelse i den följd av mutationer i olika gener som via adenombildning leder till kolorektal cancer, och förvärvade mutationer i *APC*-genen är därför vanliga även i sporadiska adenom och tumörer.

Klinisk presentation

Individer som inte identifieras via familjescreening söker oftast på grund av tarmlödning och/eller ändrade avföringsvanor. Sjukdomen har då vanligen uppnått ett avancerat stadium och 30 % har kolorektal cancer vid diagnos. I sällsynta fall väcks diagnosmisstanken på grund av extraintestinala manifestationer. Antalet kolorektala polyper vid diagnos av individer med symptom är ofta fler än 1000, men vid AFAP är polyperantalet vanligen färre än 100. Polyputvecklingen sker successivt och vid 40 års ålder räknar man med att alla anlagsbärare har utvecklat FAP. Kolorektal cancer drabbar alla som inte upptäcks och behandlas i tid och medianåldern vid diagnos ligger kring 40 år. Merparten (70-80 %) av tumörerna är belägna i vänsterkolon och rektum. Andra vanliga fynd är polyper i övre delen av magsäcken (funduskörtel polyper). Dessa polyper är oftast benigna, men kan i sällsynta fall utvecklas till adenom. Mer än 90 % av individerna utvecklar duodenala adenom. Risken för malignitetsutveckling är lägre än i kolon och rektum men duodenal cancer är tillsammans med kolorektal cancer den

vanligaste FAP-associerade dödsorsaken. Ofta uppträder duodenalcancer i eller i närheten av Papilla Vateri. Risken för cancer i naiv jejunum och ileum är inte säkert ökad jämfört med normalpopulationen, men cancer kan uppträda på tunntarmssidan i olika typer av anastomoser till exempel den mellan jejunum och ventrikel, jejunum och pankreas, ileum och rektum och i anslutning till ett stoma. Adenom kan med tiden utvecklas i reservoarer varför det på sikt kan finnas en cancerrisk även i dessa.

Desmoider är en typ av bindvävstumör som drabbar 10-20 % av individerna. Vanligaste lokaliseringen är i bukhåla eller bukvägg. Dessa metastaserar inte och ger sällan symtom men de växer ibland infiltrativt och kan då orsaka obstruktion/perforation av tarm och urinvägar samt ockludera blodkärl. Andra vävnader/organ som kan drabbas är hud (dermoidcystor), skelett (osteom), ögon (pigmentförändringar på näthinnan) och binjurar (adenom). De vanligaste maligna extraintestinala manifestationerna är thyroideacancer och hepatoblastom som drabbar 1-2 % respektive 0.5-1 % av anlagsbärarna. Thyroideacancern är vanligen papillär och drabbar företrädesvis unga kvinnor medan hepatoblastom vanligen drabbar barn före till 5 års ålder. Anlagsbärare löper också en ökad risk att utveckla medulloblastom.

Diagnostik

Molekylärgenetisk diagnostik används för att bekräfta diagnosen när det finns misstanke om FAP. Antalet polyper är den kliniska parameter som har störst betydelse. Vid fler än 10 polyper (förutsatt att de histologiskt utgörs av adenom) bör genetisk diagnostik övervägas, och om antalet polyper överstiger 100 ska genetisk diagnostik alltid utföras. Observera att avsaknad av familjehistoria inte utesluter FAP, eftersom 20 % av mutationerna är så kallade nymutationer. Presymtomatisk genetisk testning rekommenderas från cirka 12 års ålder då de flesta erfarenhetsmässigt kan ta till sig information rörande motivet till och konsekvenserna av testet. I *APC*-negativa fall ska *MUTYH*-associerad polypos (MAP) uteslutas eftersom den kan likna FAP (AFAP). Detta gäller speciellt om familjehistorien ger indikation om recessiv nedärvning.

Behandling

Kirurgi

Alla individer med FAP rekommenderas kolektomi när adenomantalet börjar bli stort vilket vanligen innebär operation i 20-årsåldern. För personer med många rektala polyper eller vid bristande koloskopiföljsamhet bör total kolektomi med bäckenreservoar rekommenderas på grund av den kvarstående risken för rektalcancer.

Individer med få rektala adenom och god följsamhet kan erbjudas kolektomi med ileorektal anastomos (IRA) eftersom de funktionella resultaten är bättre och risken för en senare rektalcancer är mindre. Kolektomi med IRA blir ofta förstahandsvalet för yngre kvinnor med önskan om framtida graviditet eftersom bäckenreservoarkirurgi påverkar möjligheten till detta.

Även i duodenum är risken för adenomutveckling och cancer hög varför profylaktisk kirurgi i form av pankreasbevarande duodenektomi alternativt pankreatiko-duodenektomi (Whipple) kan komma i fråga. Båda ingreppen är behäftade med hög morbiditet och viss

mortalitet varför noggrann kartläggning av sjukdomens svårighetsgrad i duodenum är viktig innan man tar beslut om operation. Som beslutsstöd används Spigelmarkklassifikationen. Denna baseras på polypernas antal, storlek och histopatologi (se tabell 5). Stadium IV innebär att kirurgi rekommenderas. Adenomresektion endoskopiskt eller via duodenotomi kan övervägas om det bara finns något enstaka större adenom i duodenum. Samtliga dessa ingrepp bör utföras på högspecialiserade centra.

Mindre desmoider som inte ökar i storlek vållar sällan individen några besvär varför de kan lämnas utan åtgärd. Växande desmoider kräver ibland kirurgi men om de är belägna i bukhålan kan de vara svåra att avlägsna radikalt. Kirurgi kan dessutom sätta igång desmoidutveckling varför andra behandlingsalternativ först bör övervägas. Vid hepatoblastom och liten tumörbörda kan leverresektion (i kombination med cytostatika) vara kurativ. Vid stor tumörbörda är levertransplantation ett alternativ.

Farmakoterapi

Det finns idag ingen farmakologisk behandling som kan ersätta kirurgi vid FAP. NSAID har visat sig minska såväl storlek som antal av kolorektala adenom, men fortfarande saknas säkra belägg för att cancerrisken minskar.

Terapeutisk endoskopi

Endoskopisk terapi lämpar sig framförallt för rektum och ileumreservoar vilka är lätta att undersöka utan påtagligt obehag för individen.

Uppföljning

Klinisk undersökning

I den kliniska undersökningen status ingår inspektion/palpation av hudkostymen (inklusive capilitium), mandibel (dermoidcystor, lipom, osteom), palpation av thyreoidea (papillär thyreoideacancer) och palpation av buk/bukvägg (hepatoblastom och desmoid). Om ileostomi föreligger bör denna inspekteras regelbundet.

Endoskopi

Vid verifierad FAP rekommenderas årlig koloskopi från ca 12 års ålder fram till operation. Efter kolorektal kirurgi ska individer med bäckenreservoar/kontinent ileumreservoar ad modum Kock endoskoperas vartannat år och individer med IRA var sjätte månad. Motivet för detta är att individer med bäckenreservoar har en 10-70 % risk att utveckla adenom och 1 % risk att utveckla cancer i analkanalen eller reservoaren efter 10 år. För individer med IRA är den kumulativa risken för rektalcancer 13-25 % efter 25 år. Endoskopisk uppföljning av övre gastrointestinalkanalen är också nödvändig på grund av den ökade risken för duodenalcancer. Gastroskopi med början vid 25-30 års ålder rekommenderas. Med hjälp av den så kallade Spigelmarkklassifikationen (tabell 5) kan svårighetsgraden bedömas på ett strukturerat sätt. Vid stadium 0-II gäller skopi-intervall på 2 år och vid stadium III skopi-intervall på 1 år. När stadium IV föreligger är kirurgi indicerat. Om det är svårt att identifiera och få representativa biopsier från papillen med gastroskop bör duodenoskop användas.

Tabell 5. Spigelmarkklassifikationen av duodenal adenomatos vid FAP

Poäng	1	2	3
Antal	1-4	5-20	>20
Storlek (mm)	1-4	5-10	>10
Histologisk typ	Tubulär	Tubulovillös	Villös
Dysplasigrad	Låggradig	(Intermediär)	Höggradig

Stadium I, 1-4 poäng; Stadium II, 5-6 poäng; Stadium III, 7-8 poäng; Stadium IV 9-12 poäng

Radiologi

Desmoider intraabdominellt bör följas med MRT alternativt CT. Intervall bestäms av storlek, läge och tumörutveckling. Beträffande binjureadenomövervakning och hepatoblastomscreening (alfafetoprotein/ultraljud lever) saknas internationell konsensus.

MUTYH-associerad polypos (MAP)

Definition

MAP är ett ärftligt polyposyndrom där man kan påvisa mutationer i genen *MUTYH* (tidigare *MYH*). Syndromet kännetecknas av adenomatösa tjocktarmspolyper.

Epidemiologi

MUTYH-mutationer har identifierats hos cirka 25 % av individerna med klinisk bild som vid FAP/AFAP där ingen *APC*-mutation påvisats.

Genetik

MUTYH nedärvs *autosomt recessivt* vilket innebär att risken för ett helsyskon att ärva anlagen är 25 %. Cirka 1 % av normalpopulationen är heterozygota bärare av en *MUTYH*-mutation.

Patofysiologi

Genen kodar för ett enzym som reparerar DNA-skador orsakade av oxidativ stress.

Klinisk presentation

Polyperna ger sällan besvär men ändrade avföringsvanor och tarmlödning kan förekomma. Antalet kolorektala polyperna är oftast 10-100, de är främst högersidiga och ger symtom senare än vid klassisk FAP. Risken för kolorektalcancer är kraftigt förhöjd och kolorektal cancer vid diagnos förekommer oftare än vid FAP. Polyper i duodenum har påvisats hos 17-50 % av individerna. Den exakta risken att insjukna i cancer är fortfarande osäker eftersom syndromet är relativt nyupptäckt, men det finns data som talar för hög penetrans.

Diagnostik

Mutationsscreening av *MUTYH* ska övervägas hos individer med multipla kolorektala adenom hos vilka man inte kan påvisa någon *APC*-mutation. Andra indikationer är individer med flera adenom (färre än tio), tidigt insjuknande i koloncancer, eller minst två metakron kolorektalcancer. Screening av genen ska också övervägas hos individer där utredning avseende Lynch syndrom varit negativ. Det är oklart om heterozygota anlagsbärare har ökad risk för kolorektalcancer.

Behandling

Behandlingen är kirurgisk enligt sedvanliga principer. Om kolektomi är aktuellt är ileorektalanastomos (IRA) förstahandsval.

Uppföljning

I enstaka fall med få kolorektala polyper kan årlig endoskopisk uppföljning och behandling vara tillräckligt. Individer som opererats med IRA följs upp 1-2 gånger per år.

Juvenil polypos (JP)

Definition

JP är ett ärftligt polyps syndrom som karakteriseras av talrika hamartom i framförallt tjock- och ändtarm, men hamartom kan även förekomma i magsäck och tunntarm.

Epidemiologi

Juvenil polypos är mycket ovanligt och incidensen uppskattas till en per 100000.

Genetik

Syndromet ärvs autosomt dominant, och mutationer har påvisats i *SMAD4* eller *BMPRIA* hos sammanlagt 40 % av individerna.

Patofysiologi

SMAD4 kodar för ett protein i den signalväg som tillväxtfaktorn TGF- β aktiverar. *SMAD4* mutationer stimulerar tillväxten i vävnaden och ökar cancerrisken. *BMPRIA* tillhör TGF- β superfamiljen och mutationer leder till ändrad tillväxtreglering.

Klinisk presentation

Ileus (invagination) och blödning kan förekomma. Blodbrist, diarré och proteinförluster från tarmen är andra symptom. Risken för kolorektalcancer är ökad. Vid förekomst av hamartom i övre mag-tarmkanalen ökar även risken för ventrikeltumor. Histologiskt ses rikligt med stroma (bindväv, men ingen glatt muskelvävnad i lamina propria), vidgade slemfyllda körtelceller samt uttalat ödem och inflammation. Om *SMAD4* mutation föreligger bör man kliniskt undersöka huruvida individen uppvisar symptom förenliga med hereditär hemorragisk telangiectasi (HHT). HHT orsakas dock i 98-99% av fallen av mutationer i generna *ENG* eller *ACVRL1* och endast i 1-2% av bakomliggande *SMAD4*-mutationer.

Diagnostik

Om man misstänker JP rekommenderas i första hand koloskopi, och om denna talar för JP bör även gastroskopi utföras. Den makroskopiska och histologiska bilden är vanligen tillräcklig för att ställa en säker diagnos. Avsaknad av mutation utesluter inte JP eftersom man inte kan påvisa någon mutation hos 60 % av individerna.

Behandling

Profylaktisk kirurgisk behandling förekommer och då i form av kolektomi och IRA i 30-års ålder. Internationell konsensus saknas.

Uppföljning

Årlig endoskopisk uppföljning med koloskopi från 20-årsåldern samt gastroskopi vid förekomst av hamartom i övre mag-tarmkanalen rekommenderas. Individer som opererats med IRA följs med årlig rektoskopi.

Peutz-Jeghers syndrom (PJS)

Definition

PJS är ett polyps syndrom associerat med hyperpigmentering av hud och slemhinnor. Polyperna utgörs av hamartom.

Epidemiologi

Incidensen är cirka en per 50000 till en per 200000.

Genetik

PJS nedärvs autosomt dominant och orsakas av mutationer i *STK11*. Hos de individer som uppfyller diagnoskriterierna ses mutationer i upp till 95 %. Penetransen är nedsatt, 57 % har rapporterats utveckla gastrointestinal cancer vid 70 års ålders (se Hearle et al).

Patofysiologi

STK11 är en tumorsuppressorgen och kodar för ett protein som deltar i regleringen av intracellulär tillväxtsignaler. Mutation orsakar sämre tillväxtkontroll och ökad risk för malignitetsutveckling.

Klinisk presentation

Mukokutana pigmenteringar, fram för allt i form av fräckar perioralt och i munslemhinnan, föreligger nästan alltid. Pigmenteringarna har en tendens att blekna med stigande ålder. Antalet hamartom i mag-tarmkanalen är vanligen under 20 och storleken mycket varierande, från några millimeter till flera centimeter. Tunntarmen är vanligaste lokalen, följt av tjocktarm, magsäck och ändtarm. Ileus orsakad av tunntarmsinvagination är vanligt och inte sällan debutsymtom. Polyperna kan blöda och risken för cancer i mag-tarmkanalen är ökad till följd av att hamartomen kan malignifiera. Histologin är typisk. Cancer i bukspottkörtel, bröst, äggstockar, endometrium och testiklar förekommer oftare än i normalpopulationen. Cervixcancer och äggstockscancer är överrepresenterat vid detta syndrom samt även könssträngstumörer, så väl benigna som maligna.

Diagnostik

Diagnosen kan ställas om något av följande kriterier är uppfyllda:

- två eller fler polyper med typiskt histologisk bild
- polyp/er med typisk histologisk bild i kombination med familjehistoria för sjukdomen.
- karakteristisk mukocutan pigmentering i kombination med familjehistoria för sjukdomen
- karakteristisk mukocutan pigmentering i kombination med en eller flera polyper med typisk histologisk bild.

Avsaknad av *STK11*-mutation talar emot men utesluter inte diagnosen.

Behandling

Behandlingen är i första hand endoskopisk och syftar till att förebygga komplikationer och cancer genom att ta bort större hamartom (>15 mm). För att komma åt tunntarmspolyperna krävs ibland laparotomi och peroperativ endoskopi.

Uppföljning

Syftet med uppföljning av vid PJS är att upptäcka stora gastrointestinala tumörer för att minska risken för ileus/blödning och att upptäcka cancer på ett tidigt stadium. Konsensus saknas för vad som är det bästa programmet men en systematisk genomgång av studier som är gjorda finns nyligen publicerad (se Beggs et al) och i denna publikation finns också förslag hur dessa individer ska följas. Förslaget på kontrollprogram grundar sig på dessa rekommendationer. Eftersom sjukdomen är ovanlig finns ingen evidens för vilket optimalt kontrollprogram.

Allmänna

Årligt läkarbesök med klinisk undersökning och kontroll av blod- och leverstatus.

Tunntarm

En första MR tunntarm alternativt kapselendoskopi görs vid 10-12 års ålder. Om polyper ses vid den första undersökningen görs uppföljande undersökningar vartannat år. Om inga fynd ses vid den första undersökningen blir nästa undersökning vid 18 års ålder och därefter vartannat år upp till åtminstone 75 års ålder.

Kolon

Indexkoloskopi görs vid 10-12 års ålder. Om polyper ses vid den första undersökningen görs uppföljande koloskopier vartannat år. Om inga polyper hittas blir nästa undersökning vid 18 års ålder och därefter var tredje år. Vid fynd av polyper rekommenderas koloskopi vartannat år till åtminstone 75 års ålder.

Ventrikel

Indexgastroskopi görs vid 20 års ålder och därefter vartannat år upp till åtminstone 75 års ålder.

Pankreas

Undersökning av pankreas (ultraljud/datortomografi/magnetrontgen) görs vartannat år med start vid 30 års ålder.

Bröst

Regelbunden bröstdiagnostik från 25-30 års ålder.

Genitala organ

Klinisk palpation av testiklar görs från födseln upp till 12 års ålder. Hos kvinnor från 25 års ålder gynekologisk undersökning med cytologisk undersökning av livmoderhalsen.

Kolorektal cancer utan känd genetisk orsak

Hyperplastiskt polypos syndrom (HPS)

Definition

HPS anses föreligga om minst ett av följande kriterier är uppfyllt:

- minst fem hyperplastiska polyper proximalt om sigmoideum varav 2 är större än 10 mm
- mer än 30 hyperplastiska polyper i kolon
- hyperplastiska polyper proximalt om sigmoideum hos individ med förstegradssläktning med HPS

Epidemiologi

Prevalensen är okänd, men sjukdomen är ovanlig. Absolut vanligast är att hyperplastiska kolorektala polyper påvisas utan att HPS föreligger.

Genetik

Ingen medfödd mutation har påvisats vid syndromet.

Patofysiologi

Somatiska mutationer i onkogenerna *BRAF* och *KRAS2* är vanligt förekommande i polyper vid HPS.

Klinisk presentation

Diagnosen ställs ofta mellan 55 och 65 års ålder och syndromet ses lika ofta hos män som kvinnor. Polyperna är asymptomatiska men när synkron kolorektal cancer förekommer kan denna ge symtom i form av tarmlödning, ändrade avföringsvanor och buksmärta. Cancerrisken är störst i högerkolon.

Diagnostik

Koloskopi.

Behandling

Behandlingen är i första hand endoskopisk och syftar till att förebygga kolorektal cancer genom att extirpera polyper. Kolektomi och IRA är ett alternativ till endoskopisk uppföljning och bör alltid övervägas hos dem med koloncancer vid diagnos.

Uppföljning

Koloskopi rekommenderas varje till vartannat år, samt årligen efter kolektomi och IRA.

Referenser FAP, MAP, JP, PJS, HPS

Al-Sukhni W, Aronson M, and Gallinger S. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Familial Adenomatous Polyposis and Lynch Syndrome. *Surgical Clinics of North America* Vol. 88 (2008).

Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Møller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, and Hodgson SV. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 59: 975-86 (2010).

Bouguen G, Manfredi S, Blayau M, Dugast C, Buecher B, Bonneau D, Siproudhis L, David V, and J-F Bretagne J-F. Colorectal Adenomatous Polyposis Associated with *MYH* Mutations: Genotype and Phenotype Characteristics. *Diseases of the Colon & Rectum* 50: 1612-7 (2007).

Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, Giardiello FM, and Offerhaus GJ. *World J Gastroenterol*. 17: 4839-44 (2011).

Bülow S, Christensen IJ, Højen H, Björk J, Elmberg M, Järvinen H, Lepistö A, Nieuwenhuis M, and Vasen H. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorecta*

J Dis. 10: 1463-1318 (2011).

Burt and Jass J. Hyperplastic polyposis. In: Hamilton SR, Altonen LA, eds. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press pp. 135-6 (2000).

East J, Saunders B, and Jass J. Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyposis and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management. *Gastroenterology Clinics* 37: 25-46 (2008).

Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, Keller JJ, Westerman AM, Scott RJ, Lim W, Trimbath JD, Giardiello FM, Gruber SB, Offerhaus GJ, Rooij FW, Wilson JH, Hansmann A, Moslein G, Royer-Pokora B, Vogel T, Phillips RK, Spigelman AD, Houlston RS. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 12:3209-15, 2006.

International Society for Gastrointestinal hereditary Tumors. www.insight-group.org

Kalady MF, Jarrar A, Leach B, LaGuardia L, O'Malley M, Eng C, Church JM. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 54: 164-70 (2011).

Latchford AR and Phillips RK. Gastrointestinal polyps and cancer in Peutz-Jeghers syndrome: clinical aspects. *Fam Cancer* 10: 455-61 (2011).

Lefevre JH, Parc Y, Sversek M, Kerneis S, Colas C, Shields C, Plejou JF, Parc R, and Tiret E. APC, MYH, and the Correlation Genotype-Phenotype in Colorectal Polyposis. *Annals of Surgical Oncology* 116: 871-7 (2009).

Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, Järvinen H, Bertario L, Kerneis S, Parc Y, and Vasen HF. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum*. 54: 1229-34 (2011).

Poulsen ML and Bisgaard ML. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Curr Genomics* 9: 420-35 (2008).

Schreibman IR, Baker M, Amos C, and McGarrity TJ. The Hamartomatous Polyposis Syndromes: A Clinical and Molecular Review. *American Journal of Gastroenterology* 100: 476-49 (2005).

Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Møller P, Myrhøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, and Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut 57: 704-13 (2008).

Familjär kolorektal cancer

Definition

Familjär kolorektal cancer betraktas i detta dokument som en uteslutningsdiagnos:

- Kända syndrom med kolorektalcancer är uteslutna
- Familjeanamnes där två eller flera individer haft kolorektalcancer.

Epidemiologi

Familjär kolorektal cancer föreligger i cirka 20-25 % av alla fall av kolorektal cancer.

Genetik

Vad kan förklara den familjära förekomsten av kolorektal cancer?

- Multifaktoriell (komplex) sjukdom, det vill säga en kombination av genetik, epigenetik och miljö. Exempel på genetiska faktorer är så kallade låg-risk SNP (*single nucleotide polymorphism*) som påvisats vid associationsstudier. Autosomt recessiv nedärvning, indikerat av segregationsanalyser.
- Autosomt dominant nedärvning med nedsatt penetrans av gener som ännu inte identifierats.
- Slumpmässig förekomst av flera tumörer i samma familj.

Vad är risken att insjukna i kolorektalcancer?

Generellt anges livstidsrisken att insjukna i kolorektalcancer till 5 %. Risken vid 75 års ålder är cirka 4 % för män och 3 % för kvinnor.

Hur påverkar familjehistorien risken att insjukna i kolorektalcancer?

En systematisk reviewartikel (Se Butterworth et al) med en metaanalys av 59 olika case-control och kohortstudier visade att:

- risken att insjukna i kolorektal cancer ökade ju fler förstegradssläktingar (FGS) det fanns med sjukdomen. Risken att insjukna i kolorektalcancer var vid 70 års ålder 3,9 % om man hade en FGS med sjukdom och 7,4 % om det fanns två eller fler FGS med sjukdom (livstidsrisken för befolkningen beräknades till 2 %). Risken var 6,7 % att insjukna om den sjuke släktingen var under 50 års vid sjukdomsdebuten och 4,1 % om släktingen var över 50 år.
- risken var större om FGS var ett syskon jämfört med förälder.

Utifrån flera olika studier kan riskuppskattning uppskattas enligt tabell 6.

Tabell 6. Risk att insjukna i kolorektal cancer vid familjär kolorektal cancer

Livstidrisk a priori	5 %
1 FGS	10 %
1 FGS <50 års	10-15 %
1 FGS 50-60 års	10 %
1 FGS >60 års	<10 %
≥2 FGS	>15 %

Siffrorna i tabellen justeras uppåt eller nedåt beroende på ålder och typ av släktskap. När det gäller kombination av förstags- och andragsläktingar får riskerna extrapoleras utifrån ovanstående tabell.

Patofysiologi

Kunskapen om patofysiologin vid familjär kolorektal cancer är sparsam.

Klinisk presentation

Familjär kolorektal cancer skiljer sig inte från sporadisk kolorektal cancer förutom att den ofta kan debutera vid yngre ålder.

Diagnostik

Familjär kolorektal cancer är således inte ett syndrom utan en uteslutningsdiagnos. Vid misstanke om att ärftlig kolorektal cancer föreligger bör kända syndrom uteslutas, som Peutz-Jeghers syndrom, FAP, MAP och Lynchs syndrom.

Behandling/Uppföljning

Vid vilken risk är det rimligt att överväga endoskopikontroller?

Kunskapen om detta är begränsad, men en fördubblad risk är en gräns man ofta använder vid familjär cancer. Utifrån detta resonemang är en risk över 10 % en rimlig cut-off nivå för koloskopi. Nedanstående rekommendationer är modifierade efter brittiska och amerikanska rekommendationer och anpassade till svenska förhållanden (Cairns 2010, Levin 2009)

- 1 FGS < 50 år (vid diagnos): koloskopi var 5:e år
- 1 FGS 50-60 år: engångskoloskopi senast vid insjuknandeåldern för släktingen
- 1 FGS > 60 år: ingen koloskopi
- Förälder/syskon/barn till kluster av 2 FGS, varav minst en <60 år: koloskopi var 5:e år
- Förälder/syskon/barn till kluster av 2 FGS > 60 år: engångskoloskopi senast vid insjuknandeålder för släktingen
- Förälder/syskon/barn till kluster av 3 FGS: koloskopi var 5:e år

Koloskopi bör om inte annat anges utföras 5-10 år innan lägsta insjuknandeålder i familjen. Koloskopi bör ske upp till 70-75 års ålder och eventuellt längre. Innan fortsatt koloskopi görs en sammantagen klinisk bedömning. Hänsyn tas då till allmänt hälsotillstånd, tidigare fynd vid koloskopier samt patientens egna motivation.

Koloskopi bör ske upp till 75 års ålder och eventuellt längre, med hänsyn tagen till individens allmänna hälsotillstånd. I familjer där det förekommer tre eller fler fall av koloncancer görs individuell bedömning. Vid fynd av adenom övergår individen till vedertaget polypuppföljningsprogram för att sedan återgå till kontroller enligt ovan.

Familjär ärftlig kolorektal cancer behandlas på samma sätt som sporadisk kolorektal cancer.

Referenser

Aaltonen, L. Johns L, Järvinen H, Mecklin JP, and Houlston R. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res*, 13: 356-361 (2007).

Butterworth, AS, Higgins JP, and Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 42: 216-227 (2006).
International Society for Gastrointestinal hereditary Tumors. www.insight-group.org.

Lubbe, SJ, Webb EL, Chandler IP, and Houlston RS. Implications of familial colorectal cancer risk profiles and microsatellite instability. *J Clin Oncol*, 27: 2238-2244 (2009).

Olsson, L. and A. Lindblom. "Family history of colorectal cancer in a Sweden county. *Fam Cancer* 2: 87-93 (2003).

Socialstyrelsen 2008. Cancer incidence in Sweden 2007. ISBN: 978-91-85999-73-6.
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2008/2008-125-16>.

Genetisk vägledning utredning och psykosocialt perspektiv

Utredning

Introduktion

Den genetiska utredningen vid misstänkt ärftlig cancer syftar till att finna de personer som på grund av familjehistorien har en förhöjd livstidsrisk att insjukna i tumörsjukdom och som därför kan ha nytta av speciella cancerförebyggande åtgärder. Generell screening för ärftlig tumörsjukdom är för närvarande inte aktuell i Sverige.

Syftet med dessa utredningar kan vid misstänkt ärftlig tjocktarmscancer vara diagnostiskt eller presymptomatiskt. Identifiering av enskilda genetiska förändringar hos en drabbad individ leder till möjligheten av presymptomatisk diagnostik för andra personer i släkten.

Genetisk vägledning kan definieras som en process av informationsöverföring till patienten. En noggrant upptagen familjeanamnes är ofta det viktigaste underlaget för genetisk riskbedömning. Anamnesen och riskbedömningen utgör grunden för eventuell vidare laboratorieutredning i avsikt att finna genetiska förändringar av klinisk betydelse.

Vägen till onkogenetisk utredning

Identifiering av misstänkt ärftlig kolorektal cancer sker oftast av behandlande läkare, vanligen kirurg, gynekolog eller onkolog. En nyligen publicerad studie visade att endast en tredjedel (30 %) av de patienter som remitterats med misstänkt Lynchs syndrom verkligen kom till den genetiska utredningen. Yngre personer (<50 år) kom mindre ofta än äldre (>70 år). Majoriteten (70 %) hade remitterats av kirurger och patienter från universitetssjukhus kom oftare ifråga för genetisk vägledning.

Information om att man misstänker en genetisk sjukdom och avser att utreda detta åligger den behandlande läkaren. Patienten skall då informeras om syftet med utredningen, huruvida den har betydelse för behandling och uppföljning, eller om den endast ger information som är viktig för övriga familjemedlemmar. Det är därför viktigt att varje vårdgivare som träffar dessa patienter är väl införstådda med urvalskriterier för en cancernetisk utredning och kan på rätt sätt förmedla denna till patienten så denne både förstår syftet och godkänner att bli remitterad till en cancernetisk utredning.

Om patienten är tveksam till att genomföra en utredning kan man föreslå att spara ett blodprov vid den genetiska enhetens biobank för eventuell framtida analys. Blodprov är ofta också aktuellt att ta ifrån sjuka släktingar. Detta ger släktingar, om patienten avlidit utan att bestämma sig, en möjlighet till genetisk utredning för egen del. I denna process kan en akut konsultation av en genetisk specialist eller en genetisk vägledare vara till stor hjälp för patienten.

Efter att remiss inkommit till en onkogenetisk mottagning, skickar man till patienten ett frågeformulär om cancerförekomst i familjen. Den genetiske vägledaren/läkaren

sammanställer sedan ett släkträd (pedigree) med hjälp av de uppgifter som patienten lämnat. Tillsammans med övrig information om tumörsjukdomen, lokalisering i tarmen eller histopatologiska fynd är detta underlag för ärftlighetsbedömningen. I denna process måste ofta PAD eller journalinformation om andra släktingar tas fram, vilket kräver att patienten kontaktar anhöriga och får ett skriftligt medgivande att vägledare får ta del av journalhandlingarna. För avlidna personer kan närmaste släkting ge tillstånd. Att anhöriga måste ge sitt tillstånd har också fördelen att information om pågående utredning tidigt sprids i familjen. Insamlingen av familjedata kan vara tidskrävande för patienten och det är inte ovanligt att det kan ta mer än ett halvt år innan det finns möjlighet att bedöma familjedata. Metoden har också vissa svagheter då många personer inte har kunskap om sin familj mer än någon enstaka generation eller inte känner till vilka sjukdomar som förekommit. För patienter med utländsk härkomst kan utredningen försvåras om det är svårt att konfirmera familjedata.

Grundat på all tillgänglig information tas beslut om man ska gå vidare med en laboratorieutredning. Den molekylärgenetiska utredningen är tidskrävande och det kan ta ytterligare 5-6 månader innan man har resultatet.

Efter utredningens genomförande informeras patienten om undersökningsresultatet på mottagningen. I de fall en annan person än patienten varit föremål för den molekylärgenetiska utredningen är det av vikt att försäkra sig om att även den personen får information om resultatet. Vid detta besök får patienten besked om vilket uppföljningsprogram som är aktuellt och i de fall man funnit en mutation, vilka möjligheter som finns för presymptomatisk utredning av familjemedlemmar. Patienten uppmanas att uppmana berörda släktingar att kontakta den cancergenetiska enheten inom sin sjukvårdsregion för att själv kunna ta ställning till presymptomatisk utredning. En förteckning över de cancergenetiska mottagningarna i Sverige finns i slutet av detta dokument. Om anhöriga är bosatta utomlands kan mottagningarna i många fall vara behjälpliga med att identifiera relevanta vårdgivare. För att patienten skall kunna överföra rätt information till sina anhöriga sammanfattas oftast den givna informationen i ett brev till patienten.

Den genetiske vägledaren

Den genetiske vägledaren kan vara en specialistläkare i klinisk genetik, onkolog eller annan läkarspecialist med fördjupad kunskap inom cancergenetik. Vägledaren kan även vara en sjuksköterska eller person med annan lämplig utbildning som specialutbildats till genetisk vägledare. En viktig uppgift för den genetiska vägledaren är att uppmärksamma ett eventuellt behov av psykosocial uppföljning och att vara den som följer patienten genom utredningen. Detta innebär i många fall att den genetiska vägledaren även har ansvar för att förmedla information om analysresultat till patienterna. Mer information om utbildning till genetisk vägledare finns tillgänglig via Svensk förening för medicinsk genetik hemsida www.sfm.org.

Den genetiska vägledningen vid den cancergenetiska mottagningen är en specialiserad informationsprocess där vägledaren sammanställer och överför kunskap till patienter för att dessa med bästa möjliga kunskap skall kunna fatta egna beslut om framtida

utredningar. Detta är framför allt viktigt vid presymptomatisk diagnostik, som ofta kräver speciell expertis för att hantera den friske individens oro inför att få kunskap om eventuell framtida sjukdom. Detta kräver tid för individen och ett psykosocialt förhållningssätt från vårdgivarens sida. Därför är tiden för ett nybesök vid en cancertgenetisk mottagning ofta uppemot en timme och besöket kan ha föregåtts av flera kontakter med genetisk vägledare eller läkare.

Psykosocialt perspektiv

De flesta studier har undersökt tiden kring den genetiska utredningen och diagnosen, medan långtidsperspektiv på livssituation och familjeperspektiv till stor del saknas. Läkares engagemang och kunskap tillsammans med stark familjehistoria och närståendes engagemang har visat sig vara betydelsefullt för följsamheten av uppföljningsprogram. Att vara uppdaterad inom ett smalt kunskapsområden är en utmaning för läkaren, eftersom otillräcklig kunskap riskerar att leda till bristande tillit från individernas sida och minskat deltagande i uppföljningsprogram. Utbildningsinsatser för att öka kunskapen om genetisk vägledning inom hälso- och sjukvård är av stor betydelse även utanför universitetssjukhusen och bör riktas till personer av betydelse för vägledning såsom kirurger, onkologer och gynekologer.

Faktorer som har rapporterats påverka ångestnivån i samband med den genetiska diagnostiken är individens egen förmåga att hantera situationen (copingstrategier) och graden av rädsla att bli sjuk. Ångest har rapporterats hos upp till en tredjedel av de personer som genomgått genetisk diagnostik för Lynchs syndrom. Även om ångestnivån generellt sjunker ett år efter informationen har grupper med högre stressnivåer identifierats, till exempel unga kvinnliga canceröverlevare och personer med låg utbildning och svagt socialt stöd. Copingstrategier och ålder, kön och socialt stöd har betydelse för förståelsen av det genetiska testresultatet.

Informationen till familjer och en öppen kommunikation är en viktig del i det preventiva arbetet. Bristande kommunikation i familjen kan leda till minskad följsamhet av kontroller. Att få bekräftat en genetisk förändring underlättar kommunikationen i familjen medan ett inkonklusivt svar ofta försvårar informationsspridningen om eventuella risker. Att undanhålla information om en ökad risk att insjukna i cancersjukdom till en familjemedlem kan dels ha med familjekonflikter att göra eller att man inte har kontakt med varandra. Det kan också röra sig om viljan att skydda sårbara individer i familjen, eller skydda individer från diskriminering från försäkringsbolag och arbetsgivare.

Studier om riskuppfattning hos anlagsbärare visar både missuppfattningar av risken att utveckla cancer och framförallt undervärderad risk att insjukna i cancer. Den personliga erfarenheten av cancer eller cancersjukdom i familjen påverkar också den uppfattade risken för att utveckla cancer.

Rekommendationer till dem som informerar, genetiker, läkare, genetiska vägledare m.fl. är sammanfattningsvis att ta hänsyn till belastning och erfarenheter i familjen och att ge stöd i familjens informationsarbete då det krävs.

Referenser genetisk vägledning

d'Agincourt-Canning L. The effect of experiential knowledge on construction of risk perception in hereditary breast/ovarian cancer. *J Genet Couns.* 55-69 (2005).

Aktan-Collan K, Haukkala A, Mecklin JP, Uutela A, and Kaariainen H. Psychological consequences of predictive genetic testing for hereditary non-polyposis kolorectal cancer (HNPCC): a prospective follow-up study. *Int J Cancer* 93: 608-11 (2001).

Aktan-Collan K, Haukkala A, Mecklin JP, Uutela A, and Kaariainen H. Comprehension of cancer risk one and 12 months after predictive genetic testing for hereditary non-polyposis kolorectal cancer. *J Med Genet.* 38: 787-92 (2001).

Carlsson C, Nilbert M. Living with Hereditary Non-polyposis Kolorectal Cancer; Experiences from and Impact of Genetic Testing. *J Genet Couns.* 16: 811-20 (2007).

Claes E, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Decruyenaere M, Denayer L, Legius E. Communication with close and distant relatives in the context of genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer in cancer patients. *Am J Med Genet A.* 116: 11-9 (2003).

Domanska K, Carlsson C, Bendahl PO, and Nilbert M. Knowledge about hereditary nonpolyposis kolorectal cancer; mutation carriers and physicians at equal levels. *BMC Med Genet.* 10:30 (2009).

Esplen MJ, Madlensky L, Butler K, McKinnon W, Bapat B, Wong J, Aronson M, and Gallinger S. Motivations and psychosocial impact of genetic testing for HNPCC. *Am J Med Genet.* 103: 9-15 (2001).

Esplen MJ, Urquhart C, Butler K, Gallinger S, Aronson M, and Wong J. The experience of loss and anticipation of distress in kolorectal cancer patients undergoing genetic testing. *J Psychosom Res.* 55: 427-35 (2003).

Forrest K, Simpson SA, Wilson BJ, van Teijlingen ER, McKee L, Haites N, and Matthews E. To tell or not to tell: barriers and facilitators in family communication about genetic risk. *Clin Genet.* 64: 317-26 (2003).

Foulkes WD and Hodgson SV. *Inherited susceptibility to inherited cancer.* 2009 Cambridge University Press

Gili M, Roca M, Ferrer V, Obrador A, and Cabeza E. Psychosocial factors associated with the adherence to a kolorectal cancer screening program. *Cancer Detect Prev.* 30: 354-60 (2006).

Gritz ER, Peterson SK, Vernon SW, Marani SK, Baile WF, Watts BG, Amos CI, Frazier ML, and Lynch PM. Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis kolorectal cancer. *J Clin Oncol.* 23: 1902-10 (2005).

Harper P. *Practical genetic counselling.* 2010. Hodder Arnold publishe. 7th Edition.

Hughes C, Lerman C, Schwartz M, Peshkin BN, Wenzel L, Narod S, Corio C, Tercyak KP, Hanna D, Isaacs C, and Main D. All in the family: evaluation of the process and content of sisters' communication about BRCA1 and BRCA2 genetic test results. *Am J Med Genet.* 107: 143-50 (2002).

Keller M, Jost R, Kadmon M, Wullenweber HP, Haunstetter CM, Willeke F, Jung C, Gebert J, Sutter C, Herfarth C, and Büchler MW. Acceptance of and attitude toward genetic testing for hereditary nonpolyposis kolorectal cancer: a comparison of participants and nonparticipants in genetic counseling. *Dis Kolon Rectum* 47: 153-62 (2004).

- Kristoffersson U. Genetisk vägledning. Genetiska sjukdomar ed Magnus Nordenskjöld. Liber 2011.
- Madlensky L, Esplen MJ, Gallinger S, McLaughlin JR, and Goel V. Relatives of colorectal cancer patients: factors associated with screening behavior. *Am J Prev Med.* 25: 187-94 (2003).
- McAllister M. Personal theories of inheritance, coping strategies, risk perception and engagement in hereditary non-polyposis kolon cancer families offered genetic testing. *Clin Genet.* 64: 179-89 (2003).
- McCann S, Macauley D, Barnett Y, Bunting B, Bradley A, effers L, and Morrison PJ, Family communication, genetic testing and kolonoscopy screening in hereditary non-polyposis colon cancer: a qualitative study. *Psychoonkology.* 2009 Jan 28.
- Meiser B, Collins V, Warren R, Gaff C, St John DJ, Young MA, Harrop K, Brown J, and Halliday J. Psychological impact of genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Clin Genet.* 66: 502-11 (2004).
- Pentz RD, Peterson SK, Watts B, Vernon SW, Lynch PM, Koehly LM, and Gritz ER. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer family members' perceptions about the duty to inform and health professionals' role in disseminating genetic information. *Genet Test.* 9: 261-8 (2005).
- Rantala J, Platten U, Lindgren G, Nilsson B, Arver B, Lindblom A, Brandberg Y. Risk perception after genetic counseling in patients with increased risk of cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 23:15 (2009).
- Shiloh S. Illness representations, self-regulation, and genetic counseling: a theoretical review. *J Genet Couns.* 15: 325-37, (2006).

Information om dokumentet

Detta dokument har tillkommit efter ett initiativ av arbetsgruppen för cancertgenetiska mottagningar. Denna grupp startades 1994 som ett samarbetsprojekt mellan läkare och kliniska forskare som var verksamma med cancertgenetisk vägledning vid de genetiska och onkologiska enheterna i landet.

Medverkande i utformandet av dokumentet har varit (i bokstavsordning): Katarina Bartuma, Helgi Birgisson, Erik Björck, Jan Björk, Christina Carlsson, Kajsa Ericson, Hans Ehrencrona, Anna Forsberg, Patrik Georgii-Hemming, Ulf Kristofferson, Ylva Karlsson, Nina Larsson, Annika Lindblom, Susanne Malander, Peter Mangell, Mef Nilbert, Rebecka Pestoff, Johanna Rantala, Richard Rosenquist, Jenny von Salomé, Maria Soller, Marie Stenmark Askmalm.

Många har lämnat sina synpunkter på dokumentet. Synpunkter har inkommit ifrån KVASt-gruppen för gastrointestinal patologi, Tumör-ARG Svensk förening för gynekologi och obstetrik, Svensk förening för medicinsk genetik.

Redaktör och sammankallande i arbetet har varit Erik Björck, Klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset. Synpunkter på dokumentet skickas till erik.bjorck@ki.se.

Dokument fastställdes 120705. Dokumentet gäller till och med 2016-06-30. Uppdateringar av koloskopi-rekommendationerna på sidan 4 och 27 har skett 151119 i samband med det nationella mötet för onkogenetiska mottagningar.

Ytterligare informationskällor

I varje region finns ett regionalt cancercentrum som tidigare gick under benämningen Onkologiskt centrum. Det finns 6 regionala centrum i anslutning till Universitetssjukhusen.

För kliniska riktlinjer, mutationsdatabas för ärftlig kolorektalcancer och länkar till informationsplatser, se www.insight-group.org

För databaser med information om sjukdomar:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review?db=GeneTests> samt
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Svenska Läkaresällskapets sektion för medicinsk genetik:
www.sfm.org

Adresser till onkogenetiska mottagningar

Adress	Genetisk vägledare/ sekreterare	Fax
Onkogenetiska mottagningen Labmedicin Skåne 221 85 Lund	046-177503 046-173362	046-131061
Avd för klinisk genetik Sahlgrenska Universitetssjukhuset 413 45 Göteborg	031-343900 031-3428755	031-209250
Onkogenetiska sektionen, Klinisk genetik Universitetssjukhuset, 58185 Linköping	010-1034457 010-1033888	010-1030331006
Klinisk genetik L5:03 Karolinska Universitetssjukhuset Solna 171 76 Stockholm	08-51773019 08-51770889 08-51770890 08-51774180	08-327734
Onkogenetiska mottagningen Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala	018-6110243 018-151910	018-711445
Mottagningen för familjär cancer Norrlands Universitetssjukhus 901 85 Umeå	090- 7851356 090-7851990 090-7856888	090-127464
Mottagningen för ärftlig mag-tarmcancer. Svenska polyposregistret Gastrocentrum Medicin Karolinska Universitetssjukhuset Solna 171 76 Stockholm	08-51773887	08-51775768