

# Arvelig tarmkreft

Dette er en konsensusrapport som beskriver enighet mellom alle norske medisinsk-genetiske institusjoner som behandler arvelig tarmkreft. Det redegjøres for hva arvelig tarmkreft er, hvilke genetiske undergrupper som er kjent, indikasjon for henvisning til utredning, hvordan genetisk utredning gjøres og hvordan primærprofylakse og sekundærprofylakse iverksettes. Fremstillingen bygger på de internasjonale retningslinjer som følges. Deler av virksomheten er regulert gjennom bioteknologiloven. Både kunnskap, teknologi og ressurser er under endring uten at det vil endre de hovedprinsipper i pasienthåndteringen som beskrives.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Pål Møller**  
 pmoller@ulrik.uio.no  
**Astrid Stormorken**  
**Jaran Apold**

Norsk gruppe for arvelig kreft  
 Seksjon for arvelig kreft  
 Avdeling for medisinsk genetikk  
 Rikshospitalet-Radiumhospitalet  
 0310 Oslo

Med arvelig tarmkreft forstås tarmkreft som i all hovedsak er forårsaket av medfødte arvelige egenskaper. Klinisk er den enkelte pasient med arvelig tarmkreft ofte vanskelig å skille fra pasienter med tarmkreft av annen årsak. Arvefaktorene som gir tarmkreft kan også gi kreft i andre organer. I familier med arvelig tarmkreft kan det også være tarmkreft av annen årsak. I de fleste familier med tarmkreft er genfeilene i dag ikke påvist. Slik vil det være i lang tid fremover. Flertallet av familiene er derfor avhengig av helsetilbud ut fra familiehistorie. Samtidig blir gentesting av tidlig debuterende arvelig tarmkreft stadig mer effektiv, og i hovedsak er det fra nå av enkeltpersoner med multiple svulster og uklare opphopninger av tarmkreft i godt voksen alder som vil være uten påvist genfeil. Disse gruppene er imidlertid store, mens alle kjente tidlig debuterende former for arvelig tarmkreft hver for seg er sjeldne.

Indikasjon for henvisning til genetisk utredning (1–5) er:

- Opphopning av kreftformer i familien som kan gi mistanke om noen av de arvelige kreftsyndromene som er kjent (e-tab 1)
- Enkeltpersoner med multiple neoplasier i tarm
- Opphopning av tarmkreft før 60 år i slekten

## Familieutredning

Familieutredning gjøres av klinisk genetiker (ramme 1). Ved opphopning av kreft i slekten inkluderes systematisk kvalitetskontroll av alle oppgitte diagnoser og søk etter informasjon for differensialdiagnose mellom mulige arvelige syndromer. Uthenning av informasjon fra journaler eller Kreftregisteret krever skriftlig samtykke fra den syke eller skriftlig samtykke fra etterlatte når den syke er død. Dette gjøres vanligvis først. Full gentesting (sekvensering) gjøres normalt bare etter omfattende dokumentasjon av sannsynlighet for arvelig sykdom. Mutasjonsundersøkelser er styrt av eget lovverk (bioteknologiloven) (6). All gentesting krever informert samtykke. Prediktiv gentesting krever genetisk veiledning ved spesialist og skriftlig informert samtykke. Resultat av familieutredninger er ved revisjon av bioteknologiloven i 2004 sidestilt med resultat av DNA- mutasjonsanalyser vedrørende vern mot uvedkommende innsyn.

I utgangspunktet gjøres søk etter ukjent genfeil bare hos syke. Prediktiv testing av friske forutsetter vanligvis at genfeil er påvist hos syk slektning. Når familiens mutasjon er funnet, er det enkelt å undersøke om slektninger har den. Slik gentesting ved kjent genfeil i familien foregår i dag ved en rekke norske laboratorier.

Den hyppigste formen for arvelig tarmkreft hvor man i dag kjenner den arvelige årsaken, kalles hereditær ikke-polypøs kolorektalcancer (HNPCC) (7, 8). Slik sykdom forårsakes av manglende funksjon av «mismatch»-reparasjonsgen. I svulstene er det bortfall av genprodukt fra det muterte gen. Dette kan påvises ved immunhistokjemi (9). Gentesting for ikke-polypøs kolorektalcancer starter derfor med å undersøke parafinsnitt fra svulst hos obligat bærer for dette. Ved bortfall av genprodukt i svulsten, foretas mutasjonsanalyse av dette genet.

Prediktive gentester medfører et nytt nivå av presisjon med økt krav til aktsomhet mot feiltolkninger, systemfeil og lekkasjer som overfører opplysningene til uvedkommende. Mutasjonsanalyser kan gi falskt negative svar grunnet to forhold: Teknologiske begrensninger som gjør at feilen ikke påvises med den metode som benyttes, eller at genfeilen er i andre gen enn de man så langt kjenner til. I hovedsak er det derfor slik at resultat av gentester ikke har praktisk verdi før man har funnet familiens genfeil. Opphopning av kreft i en familie skyldes ofte mer enn én årsak, og det kan være mer enn én arvelig kreftform i samme familie. Dette berører ikke positiv prediktiv verdi av gentest ved påvist genfeil i familien, men det gjør at negativ prediktiv verdi av gentest kan være vanskelig å vurdere. Både i familier med og uten kjent genfeil kan derfor testresultater som viser «normale forhold», være vanskelig å tolke, og man skal være varsom med å fjerne helsetilbud fra personer som ut fra familiehistorie har høy risiko.

## Genetisk heterogenitet

Hvert eneste kreftgen gir sitt særlige kreftsyndrom når det oppstår en genfeil, og fenotypene er i tillegg delvis avhengig av hvordan genene går i stykker. I realiteten foreligger det en rekke arvelige syndromer med ulik årsak og med overlappende sykdomsbilder. Dette kalles genetisk heterogenitet.

## Ramme 1

### Utredning og håndtering av risikopersoner

1. Ved mistanke om arvelig sykdom hos pasient eller pasientens slekt henvises denne til klinisk genetiker
2. Genetisk utredning inkluderer full slektshistorie, kvalitetssikring av alle opplysninger, diagnose av alle svulster i slekten (bekreftet av histologi) og aktivt søk etter opplysninger som kan avklare hvilket arvelig syndrom som foreligger
3. Alle opplysninger som innhentes, er basert på skriftlig informert samtykke fra hver enkelt levende i slekten, ev. skriftlig informert samtykke fra etterlatte
4. Innhenting av tumormateriale for gentesting (immunhistokjemi, ev. også mikrosatellittinstabilitet) fra syke (levende eller døde), helst både syk og obligat bærer. Krever skriftlig samtykke.
5. Alle levende syke og obligate bærere blir identifisert, og det innhentes blodprøver fra disse for mutasjonsanalyse. Krever skriftlig samtykke.
6. Alle fakta og sannsynlig(e) forklaring(er) gjennomgås i en samtale. Man identifiserer alle risikopersoner i nær slekt som har behov for helsetilbud, og pasienten blir anbefalt å invitere den enkelte til å kontakte genetiker
7. Det avtales med hver enkelt om alle opplysninger kan arkiveres og brukes til å hjelpe alle slektninger som trenger det. Nøyaktig avtale om hvem (undersøkende lege, henvisende lege, eller andre) som skal ha informasjon, inngås. Det presiseres at risikopersoner som henvises til helsetiltak, uoppfordret bør gi alle nødvendige opplysninger til undersøkende lege.
8. Hver enkelt risikoperson henvises til forhåndsavtalte helsetilbud. Henvisningen skal inneholde bekreftelse på at pasienten faller innenfor den forhåndsavtalte indikasjon for det helsetilbud det henvises til. Opplysninger som identifiserer slektninger, bør i utgangspunktet ikke gis. Resultater av gentester gis alltid skriftlig til pasienten med anmodning om å uoppfordret informere undersøkende lege. Alternativt kan resultat av gentest gis direkte til undersøkende lege med pasientens skriftlige samtykke
9. Epikrise sendes til henvisende genetiker for hver enkelt undersøkelse
10. Vurdering gjøres i tverrfaglige team ved funn som reiser spørsmål om indikasjon for kolektomi etc.
11. Klinisk genetiker henviser pasienten til nødvendige tiltak og bør kontrollere at pasienten får det avtalte helsetilbudet over tid
12. Pasienten bør ha skriftlig sammendrag av informasjon som er gitt ved genetisk veiledning og skal ha kopi av samtykker som er undertegnet. Pasienten skal ha en klar forståelse av tiltak og invitasjon til å ta kontakt med veileder dersom tiltakene ikke fungerer som forutsatt
13. Undersøkende lege har ansvaret for å avklare og behandle alle unormale funn
14. Ved påvist kreft har behandlende lege alt ansvar for hele pasienten. Når pasienten eventuelt er helbredet, må det avtales konkret i hvert enkelt tilfelle når den kliniske genetiker skal overta ansvaret for oppfølging (stor fare for at omsorg glipper når kontroll etter helbredet kreft avsluttes). Mens behandling for kreft pågår, må det avtales konkret i hvert enkelt tilfelle om det er rimelig å fortsette, og hvem som eventuelt har ansvaret for å opprettholde program for tidligdiagnostikk av nye svulster i andre organ.
15. Arvelig tarmkreft behandles i hovedsak som annen tarmkreft. Prognosen er også lik, kanskje bedre for den arvelige typen. Ved påvist neoplas er det økt risiko for metakron uavhengig neoplas. Det er mulig manglende effekt av visse typer cellegift ved MMR-indusert sykdom. Indikasjon for subtotal kolektomi ved multiple polypper i HNPCC-slekter er eksempel på problemstillinger hvor alle saker inntil videre bør vurderes enkeltvis i den tverrfaglige gruppen, og hvor det er viktig å påse at de forskjellige medlemmene av samme familie får likeverdig tilbud uavhengig av bosted.

I e-tabell 1 gis det en oversikt over tarmkreftsyndromer vi i dag kjenner etter arvelig årsak, hyppighet, assosierte fenotyper, alder ved sykdom og type hovedtiltak for risikopersoner og syke i slekten. Verken denne kortfattede teksten eller tabellen er ment som fullstendig informasjon om de tilstander som omtales. Den ansvarlige legen/det samarbeidende teamet må ha fullstendige og oppdaterte kunnskaper om alle aktuelle diagnoser og differensialdiagnoser når en pasient/familie utredes og behandles.

### Behandling

#### Primærprofylakse

Kjemoprevensjon (COX-hemmere) er under forskningsmessig utprøving. Ingen medikamenter er godkjent. Det er en tiltakende diskusjon om profylaktisk salpingo-ooforektomi ved MSH2-mutasjon internasjonalt, men denne diskusjonen har i liten grad vært ført i Norge.

Ved arvelige tarmkreftsyndromer som inkluderer arvelig endometrie cancer, bør man være oppmerksom på at antiøstrogen

(tamoksifen) og visse typer hormontilskudd ved menopause øker risikoen for denne kreftformen.

#### Sekundærprofylakse

Med ovenstående unntak er alle tiltak rettet mot tidlig behandling. For å gi tidlig behandling må man påvise tidlige sykdomstegn. Tidlig fase gir ofte ingen symptomer. Derfor gjøres regelmessige undersøkelser av friske risikopersoner (10). Tiltakene er å påvise svulstene og fjerne dem før spredning og å fjerne organer med stor tendens til å utvikle neoplasmer. Kolektomi gjøres bare når det i tarmen er multiple neoplasmer (polypper), for å unngå at de blir til infiltrerende svulster. Både informasjonsprosessen under genetisk veiledning og de kliniske undersøkelser er rettet mot de neoplasmer som er tilgjengelig for helbredende behandling ved tidligdiagnostikk.

#### Kontrollopplegg

Praktiske tiltak avspeiler de gamle kliniske diagnosegruppene og godt klinisk skjønn vedrørende den enkelte pasient (11).

I utgangspunktet plasseres hver risikoperson i én av tre tiltaksgrupper, som så modifiseres etter samlet informasjon i familien, resultater av gentester og på bakgrunn av funn hos den enkelte. Hovedtiltaksgruppene er:

- Polypose: Koloskopi fra ti års alder, total kolektomi ved påvist sykdom (12)
- Hereditær ikke-polypos kolorektalcancer (HNPCC): Koloskopi og endometriekontroll fra 25 års alder
- Sent debuterende arvelig tarmkreft: Koloskopi fra 40 års alder

De kliniske genetikere har lagt til rette for samlet evaluering av resultater og justering av virksomheten, slik at den flyttes fra antakelser til erfaringsbasert medisin. Dette gjøres nasjonalt og ved å bringe våre resultater inn i de internasjonale nettverk. All klinisk genetisk utredning og oppfølging av risikopersoner skal derfor journalføres med forskningsmessig kvalitet.

Det er ikke pasientgrunnlag for at alle genetiske avdelinger skal gjøre alt, og det er vanskelig for en enkelt genetiker å beherske alle arvelige sykdommer. Det har i praksis vokst frem arbeidsfordeling hvor enkelte avdelinger og enkelte genetikere i større grad enn andre håndterer enkelte sykdommer, i særlig grad gjelder dette de sjeldne tilstandene hvor all annen behandling er lokalisert til ett eller noen få sykehus. Også for de hyppigere arvelige tilstandene er det forskjellig kunnskap og volum ved de ulike genetiske avdelingene. Det er ønskelig at slik arbeidsfordeling utdypes og formaliseres og at vi bygger på de kompetansemiljøene vi allerede har.

>>>

Styringsgruppen i Norsk gruppe for arvelig kreft hadde i 2004 utenom de navngitte forfatterne følgende medlemmer: Per Arne Andresen, Inga Bjørnevoll, Lars Fredrik Engebretsen, Eli Marie Grindedal, Ketil Heimdal, Christoffer Jonsrud, Lovise O Mæhle.

Manuskriptet ble godkjent 7.6. 2006.  
Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.

e-tab 1 finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

#### Litteratur

1. Vasen HF, Mecklin JP, Meera Khan P et al. The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424–5.
2. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–6.
3. Lalloo F, Kerr B, Friedman J et al. Risk assessment and management in cancer genetics. Oxford: Oxford University Press, 2005.
4. Jones S, Emmerson P, Maynard J et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C→T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2961–67.
5. Norsk Gastrointestinal Cancergruppe (NGICG). Grønnebok. Kapittel 3. <http://ngicg.no> (7.6.2006).
6. Lov 5. desember 2003 nr. 100 om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m (bioteknologiloven). [www.lovdatab.no/all/hl-2003-1205-100.html](http://www.lovdatab.no/all/hl-2003-1205-100.html) (7.6.2006).
7. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers. A study of 138 HNPCC families. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 4074–80.
8. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counselling and surveillance. *Gastroenterology* 2004; 127: 17–25.
9. Stormorken A, Bowitz-Lothe IM, Norén T et al. Immunohistochemistry identifies carriers of mismatch repair gene defects causing hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4705–12.
10. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829–34.
11. International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSIGHT). [www.insight-group.com](http://www.insight-group.com) (7.6.2006).
12. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385–98.