
Ärftlig predisposition för koloncancer

HEIKKI J. JÄRVINEN

Ärftligt nonpolypöst kolorektalcancersyndrom (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome, HNPCC) är en dominant ärftlig predisposition som utöver kolorektal cancer är förknippad med ökad risk för cancer i livmodern, ovarierna, ventrikeln, urinvägarna och gallgångarna. Den orsakas av en mutation i DNA-mismatchreparationsgenen (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 eller MSH6). Mutationen i en cancersläkt kan påvisas med molekylgenetisk diagnostik. När mutationen konstateras, kan släktmedlemmarnas mutationsstatus fastställas, vilket befriar släktens friska medlemmar från ett onödigt cancerhot och möjliggör samtidigt cancersällning för dem som har mutationen. Sällningen minskar avsevärt risken för cancer och dödlighet hos mutationsbärarna.

Sammanlagt fem mutationer i DNA-mismatchreparationsgenen (DNA mismatch repair gene), MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 eller MSH6 har konstaterats orsaka predisposition för kolorektal cancer (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome, HNPCC) [1]. Till detta canceranlag hör framför allt en stor risk för koloncancer och livmodercancer vid unga år (i genomsnitt 40–44 år), men också risken för en mängd andra cancerformer är förhöjd [2]. I dag känner man till mer än 300 patogena mutationer som orsakar HNPCC-syndrom [3]. Merparten av dem befinner sig antingen i MSH2- eller MLH1-genen. När släktens specifika mutation identifierats, blir det möjligt att göra preliminära gentester, med vilka cancerpredispositionen antingen kan bekräftas eller uteslutas hos släktens friska medlemmar.

Till exempel i Finland känner man till 82 HNPCC-familjer, vilkas patogena mutation kan testas. Fram till juni 2001 har mer än 1000 av familjernas medlemmar deltagit i mutationstesterna och nästan 500 har kon-

staterats vara mutationsbärare. Mer än hälften av dem är helt friska och symtomfria. Den största nyttan med testningen är lättnaden över ett negativt testresultat. Å andra sidan har mutationsbärarna nytta av profylaktiska sällningsundersökningar för tidig diagnostik eller profylax av cancer, såsom kolonoskopier för att finna och behandla kolonadenom och begynnande cancer. Finlands nationella HNPCC-register kan på detta sätt förlänga HNPCC-släktmedlemmarnas förväntade livstid och minska i synnerhet den yngre populationens allmänna cancerdödlighet på ett systematiskt sätt. I denna arti-

FÖRFATTAREN

Professor Heikki Järvinen är avdelningsöverläkare med ansvar för kolorektalkirurgin på Mejlans sjukhus, Helsingfors universitetscentralsjukhus.

TABELL 1. *Amsterdamkriterierna för HNPCC*

1. Minst tre histologiskt bekräftade kolorektalcancerfall i familjen; en patient skall vara första gradens släkting med de två övriga
2. Cancerfall i minst två generationer
3. Minst en patient är under 50 år när diagnosen ställs
4. Familjär adenomatotisk polypos är utesluten

kel ges en översikt av principerna för identifiering och sällning av HNPCC-familjer.

IDENTIFIERING AV HNPCC

De mest karakteristiska kännetecknen på ärftligt nonpolypöst kolorektalcancersyndrom är högersidig koloncancer vid unga år (genomsnitt 41 år) hos flera första gradens släktingar [1]. Dessutom kan två eller flera tumörer förekomma synkront eller metakront inom 15 år efter den första tumören hos upp till hälften av patienterna. Tumörerna är ofta mucinösa eller dåligt differentierade och de kan förete signetringsceller. Tumörens DNA-substans är oftast diploid eller nästan diploid [4]. Efter behandling av tumören är prognosen bättre än efter sporadiskt kolonkarcinom [5]. Inget av de beskrivna dragen är ensamt diagnostiskt, och därför utvecklade en internationell HNPCC-forskargrupp (ICG on HNPCC) år 1990 kliniska kriterier för HNPCC för att underlätta identifieringen av den ärftliga sjukdomen (Tabell 1). Dessa s.k. Amsterdamkriterier har fått kritik för att de är för stränga, eftersom t.ex. livmodercancer eller andra cancerformer inte beaktas, vilket leder till underdiagnostik av tillståndet och innebär att många möjliga familjer med cancerpredisposition inte sällas. Amsterdamkriterierna har senare modifierats så att ett eller två av tre cancerfall kan vara cancer i endometriet, tunntarmen eller i uroepitelet i stället för kolonkarcinom [6].

Till spektret av HNPCC-tumörer hör faktiskt minst åtta tumörtyper utöver koloncancer: cancer i endometriet, ovarierna, gallgångarna, uroepitelet, njurarna, ventrikeln och tunntarmen samt hjärntumörer, i synnerhet glioblastoma multiforme [2, 7]. En mängd andra cancerformer kommer eventuellt att ingå i listan över syndromets tumörer, såsom bröstcancer, pankreascan-

TABELL 2. *Akkumulativ prevalens av olika cancerformer före 70-årsåldern i A) den finländska populationen generellt (1991–1995) och B) hos 360 finska HNPCC-mutationsbärare (1953–1995); [2]*

Tumörtyp	A (%)	B (%)
Kolon och rektum	1,6	82
Endometrium	1,3	60
Ventrikel	0,8	13
Ovarium	1,3	12
Urinblåsa, ureter, uretra	0,7	4,0
Hjärna	0,9	3,7
Njure	0,8	3,3
Gallgångar, gallblåsa	0,2	2,0

cer och lymfom. I Tabell 2 visas den akkumulativa cancerriksen för olika cancer typer hos mutationsbärarna upp till 70-årsåldern jämfört med motsvarande risksiffror i den finländska populationen i genomsnitt [2]. Risksiffrorna är till hjälp när man bedömer lämpligheten av sällning vid olika cancerformer.

MOLEKYLGENETISK DIAGNOSTIK

I epidemiologiska undersökningar som grundar sig på utredning av familjebakgrunden räknar man med att HNPCC-syndromet förklarar 0,5–3 procent av alla nya fall av kolorektalcancer [1]. I en undersökning baserad på ett finländskt populationssampel bestämdes mikrosatellitinstabiliteten (MSI) för 1050 kolorektalcancertumörer. MSI hör till HNPCC-tumörernas karakteristika, även om den påträffas även i en del sporadiska cancerfall. Om tumörprovet var MSI-positivt söktes MLH1- och MSH2-genmutationer med hjälp av gensekvensering. En mutation som framkallar HNPCC-syndrom fanns hos 2,8 procent i det finländska kolorektalcancermaterialet [8]. Utgående från detta kunde man dra slutsatsen att merparten av HNPCC-familjerna och -patienterna kan igenkännas genom att man bestämmer MSI hos sådana nya koloncancerfall som konstateras före 50-årsåldern eller där koloncancer eller endometriumcancer förekommit hos någon släkting av första graden. I MSI-positiva fall (cirka 10 procent av samtliga) bör man leta efter en mutation i könscellinjen med genomisk sekvensering från DNA-mismatchreparationsgenen. Proceduren minskar dyra genetiska analyser men kan ändå finna

TABELL 3. Förekomst av mutationer i DNA-duplikationsfelskorrektionsgenen i familjer som inskrivits i det finländska HNPCC-registret (juni 2001)

Den patogena mutationens lokalisation	Antal familjer
<i>MLH1</i>	
Exon 16 (mut 1)*	42
Exon 6 (mut 2)*	14
Exon 4 (mut 3)*	8
Exon 17	2
Exon 17	1
Exon 14	1
Exon 14	1
Exon 12	2
Exon 12	1
Exon 3-5	1
<i>MSH2</i>	
Exon 6	1
Exon 9	1
Exon 10	2
Exon 12	2
Exon 12	1
<i>MSH6</i>	
Exon 4	1
Exon 4	1
<i>Mutation okänd; Amsterdamkriterier +</i>	24
<i>Mutation okänd; Amsterdamkriterier -</i>	28

*S.k. foundermutation

nästan alla HNPCC-fall. Helt nyligen har man dock märkt att MSI-testet kan vara otillförlitligt när det gäller att konstatera mutationer av MSH6-genen [9]. Å andra sidan kan MSH2-, MSH6- och MLH1-genernas expression påvisas i tumörvävnaden immunhistokemiskt [10]; utebliven expression av någon gen tyder på mutation i den aktuella genen. En immunhistokemisk undersökning kan sålunda ersätta MSI-bestämningen, även om användning av båda testerna rekommenderas tills vidare. Utom att MSI-bestämningen inte är tillförlitlig i en liten del av HNPCC-fallen, återstår cirka 30 procent cancerfamiljer där man på kliniska grunder har skäl att misstänka HNPCC-bakgrund, men inte kan hitta en mutation i könsceilinjen. Det hävdas att man kan finna en könsceilinjemutation som orsakar HNPCC-predisposition i tre procent av alla nya koloncancerfall. Mutationsletandet i den finländska populationen underlättas av att en s.k. foundermutation av tre MLH1-gener förekommer hos mer än tre fjärdedelar av finländska HNPCC-familjer (Tabell 3).

PROGNOSTISK GENETISK TESTNING

När en specifik patogen mutation hittas i en familj med klinisk misstanke om HNPCC, blir det möjligt att testa familjens friska medlemmar i fråga om denna mutation. I praktiken befriar detta mutationsnegativa familjemedlemmar och deras avkomma från en extra cancerrisk, samt behovet av sållningsundersökningar och därmed förknippade bekymmer. Profylaktisk cancersållning kan sedan koncentreras till mutationspositiva familjemedlemmar. Prognostisk genetisk testning är ändå förknippad med flera potentiella problem. Konstaterad hög cancerrisk hos mutationsbärare kan ge stor ångest och få andra oönskade effekter, såsom diskriminering bland arbetsgivare eller försäkringsbolag. Dessa psykologiska och sociala problem måste vägas mot de klara fördelar som uppnås genom effektivare sållning, när de som behöver sållning identifieras. Det är viktigt att familjens riskpersoner före testningen får tillräcklig information om cancerrisken, cancerprofylaktiska åtgärder och eventuella negativa sidor med testningen. Enligt en finländsk undersökning deltog 85 procent av HNPCC-familjernas friska medlemmar i rådgivningen och 75 procent testades [11], medan bara 43 procent kom till testning i USA [12]. Skillnaden ansågs bero på att rådgivningen i Finland alltid var personlig och individuell, och dessutom att befolkningens allmänna attityd till hälsovård och profylax är tämligen positiv.

KLINISK UPPFÖLJNING

Cancerbekämpningen hos HNPCC-familjernas mutationspositiva personer kan göras på många sätt: 1) klinisk sållning för att konstatera cancerförstadier och tidig cancer, t.ex. kolonoskopi, 2) profylaktisk operation i avsikt att avlägsna ett eller flera organ där cancer oftast förekommer (kolon, uterus, ovarierna) innan cancer eller dess förstadier utvecklas (adenom, adenomatotisk hyperplasi), 3) kemoprevention, t.ex. med NSAID för att minska adenombildning i tarmen. Acetosallylat och COX2-inhibitorer ser ut att minska adenombildning i tarmen och t.o.m. eliminera adenom. Mekanismen kan fungera även vid HNPCC [13], men läkemedelspreventionens effekt på andra cancerformer än kolorektalcancer är okänd. Man kan inte heller upphöra med sållningen i förlitan enbart på läkemedelsprevention. Många omständighe-

TABELL 4. Sällningsrekommendationer för mutationspositiva medlemmar av HNPCC-familjer

1. Kolonoskopi med 2–3 års intervaller från och med 20–25-årsåldern
2. Sugbiopsi från endometriet med 2–3 års intervaller från och med 35-årsåldern: eventuellt intravaginal ultraljudsundersökning för kontroll av ovarierna
3. Alternativt profylaktisk kolektomi (+ ileosigmoidostomi)/hysterektomi (ovariektomi?) i tillämpliga fall

ter talar för profylaktisk operation av HNPCC-patienter, närmast kolektomi och hysterektomi, ibland t.o.m. ovariectomi [14]. Å andra sidan ställer sig de flesta yngre mutationsbärare främmande till att låta avlägsna ett friskt organ, vilket dessutom ofta onekligen är förknippat med risk för komplikationer. I praktiken är den viktigaste preventionsformen regelbundet upprepad kolonoskopi, varvid alla synliga polyper avlägsnas. Kolonoskopi lämpar sig givetvis utom för mutationsbärare även för dem som inte vill ha mutationstest och dem vars predisponerande gen inte är känd.

Det har visats att kolonoskopisällning upptäcker kolonkarinom hos HNPCC-familjernas riskmedlemmar på ett tidigare stadium än vad som skulle vara möjligt om man undersöker enbart efter symtomen [15]. I den enda kontrollerade långtidsuppföljningsstudien, där kolonoskopi gjordes med tre års intervaller eller inte alls (enligt riskmedlemmens önskemål), förekom inte ett enda dödsfall på grund av kolorektalcancer och antalet cancerfall minskade 62 procent på 15 år på grund av polypektomierna [16]. Även totalmortaliteten minskade 65 procent i skopigruppen jämfört med osållade. Effekten var statistiskt signifikant även hos enbart mutationsbärare, även om denna grupp var ganska liten, bara 90. Det är oklart hur långa endoskopiintervallen skall vara. Det har föreslagits att skopier skall göras oftare, med ett eller två års intervaller, eftersom adenomens progression till cancer ser ut att vara speciellt snabb hos HNPCC-patienter. Å andra sidan är skopier behäftade med risken att en del adenom inte upptäcks, vilket kan leda till att cancern i några fall hinner progrediera långt. Av den här orsaken är pro-

fylaktisk kolektomi och ileorektal eller ileosigmoidal anastomos ett gott alternativ till uppföljning, åtminstone om adenomen återkommer och om endoskopierna är smärtsamma och tekniskt besvärliga. Man bör beakta att det kan bli upp till 20–30 kolonoskopier under en livstid, om de inleds i 20-årsåldern. En profylaktisk operation underlättar avsevärt kontrollen av den återstående korta stumpen av rektum-sigma.

Erfarenheterna av uppföljning av andra cancer typer än koloncancer hos HNPCC-patienter är knapp. Det har konstaterats att risken för endometriumcancer är t.o.m. större än risken för koloncancer hos mutationspositiva kvinnor, cirka 60 procent före 70-årsåldern [2]. Den risken kan anses tillräckligt stor för att motivera profylaktiska endometriumbiopsier med 2–3 års intervaller börjande i 35-årsåldern. Undersökningen kan kompletteras med intravaginal ultraljudsundersökning, varvid även ovarierna kan ses (Tabell 4). Även sällning av andra cancerformer som ingår i HNPCC-syndromet, t.ex. med gastroskopi eller cytologisk undersökning av urinprov, har diskuterats. Dessa cancerformer (ventrikelcancer, uroepitelcancer) är relativt sällsynta, och forskningsdata saknas, vilket gör det svårt att bedöma nyttan med sådana ytterligare sällningar. Enligt våra hittills opublicerade iakttagelser har mutationsbärarna inte konstaterats ha mer cancerförstadier i ventrikeln vid gastroskopi än sina mutationsnegativa släktingar [Renkonen-Sinisalo och medarbetare], vilket skulle tyda på att gastroskopier kanske inte erbjuder profylaktiska möjligheter.

Man bör hålla i minnet att inget sällningsprogram kan garantera ett fullkomligt skydd för HNPCC-mutationbärarna med tanke på alla tänkbara cancerformer. Det är kanske viktigare att använda en så klar kontinuerlig sällning som möjligt av de allmännaste cancerformer som effektivt kan förebyggas (kolon, endometrium), än att försöka täcka alla tänkbara cancerformer med omfattande men osäkra undersökningar. Med den principen finns mutationsbärarna säkrast kvar i kontrollerna och programmet skapar inte alltför stor ångest.

PROFESSOR HEIKKI JÄRVINEN
HELSINGFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS
MEJLANS PB 340
00029 HNS
HEIKKI.JARVINEN@HNS.FI

REFERENSER

1. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-18.
2. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch repair genes. *Int J Cancer* 1999; 89: 214-8.
3. Peltomäki P, Vasen HFA and the ICG on HNPCC. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1146-58.
4. Kouri M, Laasonen A, Mecklin J-P, Järvinen HJ, Franssila K, Pyrhönen S. Diploid predominance in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma evaluated by flow cytometry. *Cancer* 1990; 65: 1825-9.
5. Sankila R, Aaltonen LA, Järvinen HJ, Mecklin J-P. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110: 682-7.
6. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT and the ICG on HNPCC. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
7. Vasen HFA, Wijnen JTh, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-7.
8. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kääriäinen H, Ahtola H, Eskelinen M et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2193-200.
9. Wu Y, Berends MJW, Mensink RGJ, Kempinga C, Sijmons RH, van der Zee AGJ et al. Association of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-related tumours displaying low microsatellite instability with MSH6 germline mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1291-98.
10. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996; 56: 4836-40.
11. Aktan-Collan K, Mecklin J-P, Järvinen HJ, Nyström-Lahti M, Peltomäki P, Söderling I et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. *Int J Cancer* 2000; 89: 44-50.
12. Lerman C, Hughes C, Trock BJ, Myers ME, Main D, Bonney A et al. Genetic testing in families with hereditary nonpolyposis colon cancer. *J Amer Med Assoc* 1999; 17: 1618-22.
13. Ruschoff J, Wallinger S, Dietmaier W, Bocker T, Brockhoff G, Hofstädter F et al. Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer by genetic selection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11501-6.
14. Church JM. Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Med* 1996; 28: 479-82.
15. Vasen HFA, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Kleibeuker JH et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1145-8.
16. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.