

Patientinformation—ärftlig cancer



Hereditär Nonpolyposis Colorektal Cancer
HNPCC
Tjocktarms- och livmodercancer

Onkogenetiska mottagningen
Universitetssjukhuset i Lund

Adresser till onkogenetiska mottagningar i Sverige

- Lund** Onkogenetiska mottagningen
Genetiska kliniken
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund
tfn: 046-173362 (sekreterare) 046-177503 (sjuksköterska)
- Göteborg** Cancergenetiska mottagningen
Enheten för onkologi
Sahlgrenska universitetssjukhuset
413 45 Göteborg
tfn: 031-3421915 (sjuksköterska)
- Linköping** Onkogenetiska mottagningen
Kliniskt genetiska avdelningen
Universitetssjukhuset
581 85 Linköping
tfn: 013-223127 (sjuksköterska)
- Stockholm** Mottagningen för familjär cancer
Kliniskt genetiska avdelningen
Karolinska sjukhuset
171 76 Stockholm
tfn: 08-51774180 (sekreterare) 08-51772643 (sjuksköterska)
- Uppsala** Onkogenetiska mottagningen
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala
tfn: 018-6115940 (sekreterare) 018-6110243 (sjuksköterska)
- Umeå** Mottagningen för familjär cancer
Onkologiskt centrum
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå
tfn: 090-7851356 (sjuksköterska)

Internationell information/kontaktnät

Patientinformation från andra sjukhus/kliniker finns tillgänglig bl.a. via följande länkar:

Mid-Atlantic Cancer Genetics Network, USA

<http://www.macgn.org>

Mayo Clinic, USA

<http://www.mayoclinic.com>

Fakta om colorectal cancer, National Institute of Health, USA

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>

Patientinformation—ärfelig cancer

Hereditär Nonpolyposis Colorektal Cancer

HNPCC

Tjocktarms- och livmodercancer

Denna information har utarbetats vid den Onkogenetiska mottagningen, Universitets-
sjukhuset i Lund. Ansvariga för innehållet är Dr. Mef Nilbert, Onkologiska kliniken
samt Dr. Maria Soller och Dr. Ulf Kristoffersson, Genetiska kliniken. Om Du har frågor
kring HNPCC eller annan tumörsjukdom som Du misstänker kan vara ärfelig eller
önskar genetisk rådgivning, vänd Dig till närmaste onkogenetiska mottagning.

Ordlista

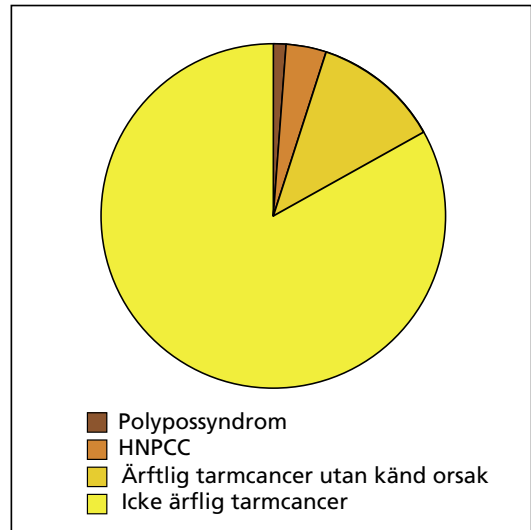
Ord	Förklaring
Adenom	polyp, ett godartat förstadium till cancer i tarmen
Colektomi	operation där tjocktarmen opereras bort
Colon	tjocktarmen
Coloskopi	undersökning av tjocktarmen med ett endoskop
Endoskop	böjligt rör med optik som används för undersökning av magsäckens eller tarmens insida
Gastroskopi	undersökning av magsäcken med endoskop
Gen	en basenhet i ärftligheten, motsvarar ett protein
Hereditär	ärfvlig
HNPCC	hereditär nonpolyposis colorektal cancer
Lynch syndrom	äldre beteckning för HNPCC
Mutation	förändrad uppbyggnad av en gen, kan ge sjukdom
Mutationsbärare	individ som bär en genetisk defekt
Pedigree	släkträd (stamtavla)
Polypos	ansamling av polyper i tarmen
Rektoskopi	endoskopisk undersökning av ändtarmen
Rektum	ändtarmen (de nedersta 15 cm av tjocktarmen)
Syndrom	grupp av sammanhängande symtom
Urin cytologi	undersökning av celler i urinen

Bakgrund

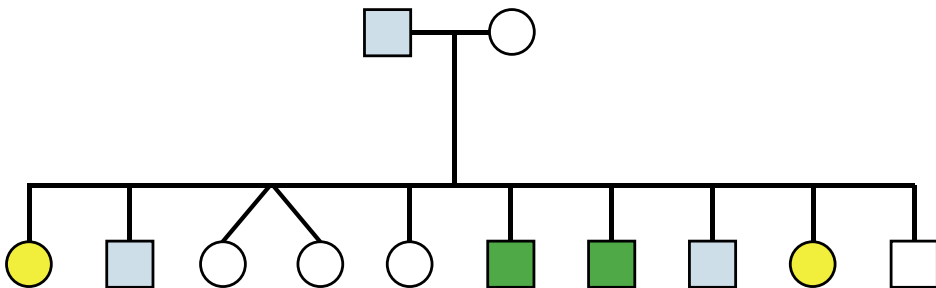
En av tre människor i västvärlden kommer någon gång i livet att drabbas av cancer. En del cancerformer kan vara ärftliga och drabbar vissa organ. Man ärver således inte en allmänt ökad cancerrisk. Cancer i tjock- och ändtarm (colorektal cancer) är ärftlig i 10–20% av fallen. Denna skrift handlar om den ärftliga cancerformen hereditär nonpolyposis colorektal cancer, HNPCC, som utgör 2–4% av tjocktarmscancer (figur 1).

I början av 1900-talet beskrev en amerikansk läkare, Dr. A. Whartin, en familj där flera medlemmar drabbades av cancer i mag-tarmkanalen eller i livmodern (figur 2). Dr. H. T. Lynch beskrev senare tillståndet i detalj och gav det namnet "Lynch syndrom". Syndromet har numera döpts om till HNPCC. Förutom tumörer i tjocktarmen, kan tumörer även förekomma i livmoder, äggstockar och urinvägar. HNPCC definieras just som en ökad förekomst av dessa tumörtyper i en familj.

Under det senaste decenniet har vår kunskap om hur tumörer i tarmen uppkommer ökat. Studier av familjer med HNPCC har hjälpt oss kartlägga risken för tumörutveckling. Denna forskning har också visat vilka förändringar i arvsanlaget som orsakar HNPCC. Vi erbjuder numera drabbade familjer kontroller för att tidigt finna eventuella tumörer eller förstadium till tumörer.

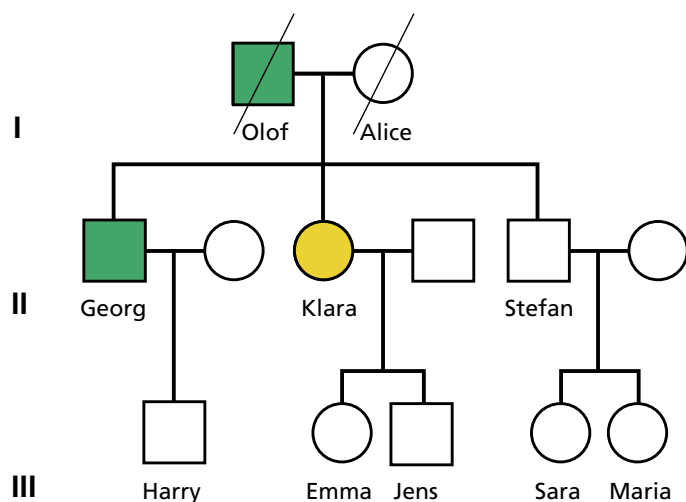


Figur 1. Diagram över andelen tjocktarmscancer som beräknas vara ärftlig.



Figur 2. Släkträd från den första beskrivna HNPCC-familjen, år 1913.

Män är markerade med fyrkanter och kvinnor med cirklar. Sex av de 10 syskonen drabbades av tumörer i livmoder (gul), magsäck (blå) och tjocktarm (grön).



Figur 3. Exempel på släkträd från en familj med HNPCC.

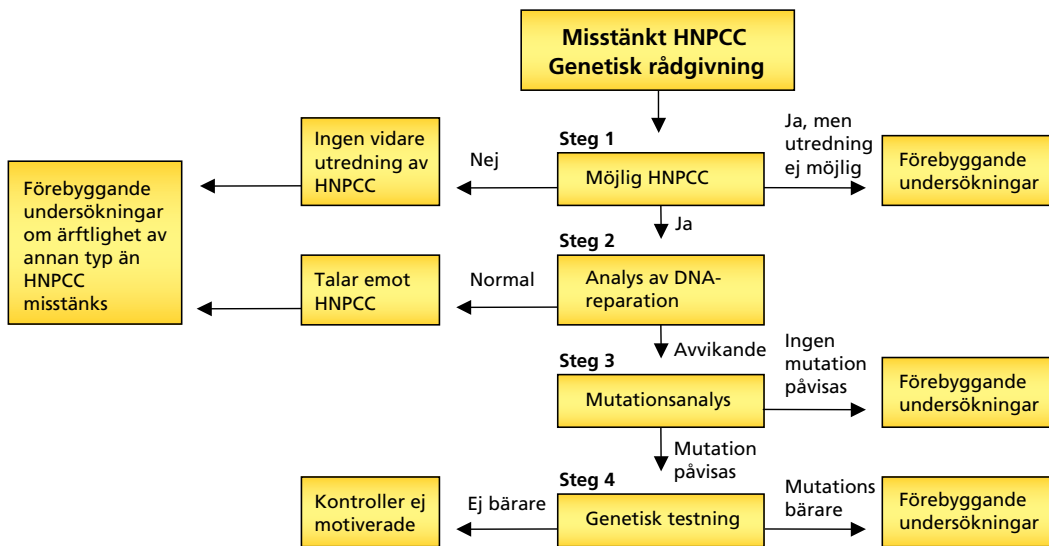
Generation I. Olof var gift med Alice, båda är avlidna, vilket markeras med ett diagonalt streck. Olof utvecklade cancer i tjocktarmen vid 45 års ålder och fick en andra cancer i tarmen vid 65 års ålder. Tillsammans fick de barnen Georg, Klara och Stefan.

Generation II. Georg utvecklade cancer i tjocktarmen vid 52 års ålder, han är nu frisk. Klara utvecklade livmodercancer vid 43 års ålder och sökte efter detta genetisk rådgivning. Analys av hennes livmodercancer tydde på HNPCC och genetisk testning av blodprov från henne visade en förändring i en DNA-reparationsgen. Stefan är frisk och har genomgått genetisk testning som visade att han inte ärvt faderns förändrade anlag.

Generation III. I denna generation finns 5 friska individer. Georgs son Harry har 50% risk att ha ärvt faderns anlag för HNPCC. Han började med kontroller vid 25 års ålder. Han har ännu ej bestämt sig för om han vill genomgå genetisk analys för att avgöra om han ärvt faderns förändrade anlag eller ej. Klaras barn Emma och Jens har vardera 50% risk att ha ärvt moderns förändrade anlag. Båda barnen har valt att genomgå genetisk testning. Emma har ej det förändrade anlaget, medan Jens gör detta och kontrolleras nu utan tecken till tumörsjukdom. Stefans döttrar Sara och Maria har ingen ökad risk för tumörsjukdom eftersom fadern ej bär det förändrade anlaget.

Ärftlighet och diagnos

Människan har de flesta arvsanlag, gener, i dubbel uppsättning, en som man fått från modern och en från fadern. Vissa gener har som funktion att reparera de skador som normalt uppkommer i arvsmassan, DNA. En patient med HNPCC har vanligen ärvt en skadad DNA-reparationsgen från en av sina föräldrar. Individer som bär en sådan skadad gen har 50% risk att föra den vidare till vart och ett av sina barn. Många (ca. 80%), men inte alla, individer med denna genskada utvecklar någon gång under livet tumörsjukdom. Det kan alltså inträffa att en förälder som bär på en skadad DNA-reparationsgen inte själv utvecklar tumörsjukdom, men överför den förändrade genen till ett barn som drabbas. När man utreder en familj med misstänkt HNPCC börjar man med att rita ett släkträd. Med det som grund kan man bedöma risken för tumörsjukdom hos de olika individerna i familjen (figur 3).



Figur 4. Flödesschema som visar de genetiska utredningsstegen vid HNPCC.

Den genetiska utredningen av HNPCC

Misstänkt HNPCC utreds vanligen i fyra steg, se figur 4.

Steg 1 – genomgång av släkthistorien

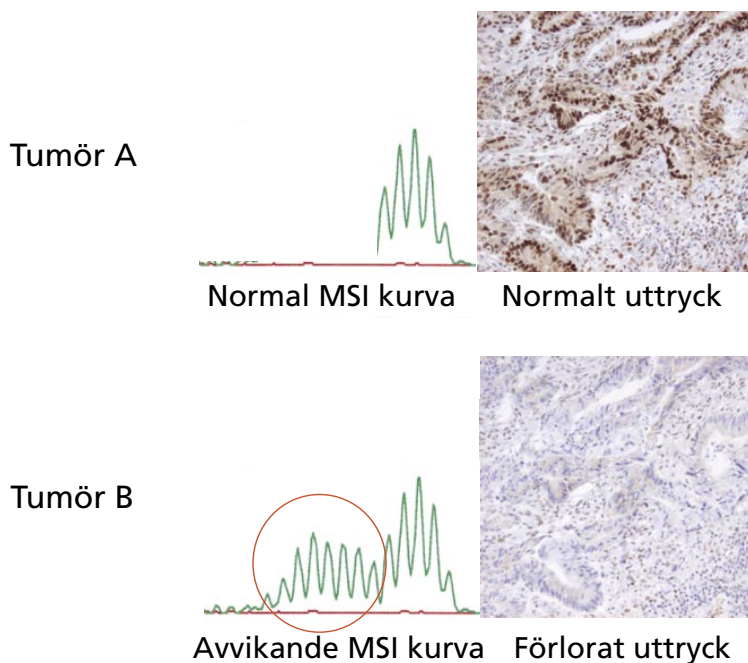
Utredningen görs på den onkogenetiska mottagningen. Patienten tar med sig de uppgifter som finns om tumörsjukdom i släkten. Man ritar släkträdets och markerar de individer som har utvecklat tumörsjukdom. Uppgifterna kontrolleras, efter tillstånd från de anhöriga, genom att journalkopior inhämtas och diagnoser sökes i cancerregistret. Om släkthistorien inget misstanke på HNPCC går man vidare.

Steg 2 – analys av DNA-reparationen i tumörvävnad

Man undersöker sparad tumörvävnad och blod från en sjuk individ i släkten för att se om det finns tecken på felaktig DNA-reparation, s.k. mikrosatellitinstabilitet (figur 5A). Tumörvävnaden undersöks även för att se om de äggviteämnen, proteiner, som utför DNA-reparationen finns eller saknas (figur 5B). För detta krävs också tillstånd från den sjuke, men om det gäller en avliden person kan tillstånd ges av en nära anhörig. Om provsvaren tyder på HNPCC, erbjuds familjen vidare utredning med mutationsanalys för att försöka finna orsaken till HNPCC.

Steg 3 – mutationsanalys

Den förändring man letar efter finns i kroppens alla celler. Undersökningen kan därför utföras på DNA från ett vanligt blodprov. Man letar efter avvikelser, mutationer, i någon av de DNA-reparationsgener som kan orsaka HNPCC. Generna kallas MLH1, MSH2 och MSH6. Detta är ett omfattande arbete som vanligtvis tar flera månader. När man



Figur 5. Analys av DNA-reparationen i tumörvävnad.

Tumör A visar till vänster ett normalt mönster av mikrosatelliter och till höger normalt uttryck av DNA-reparationsprotein, vilket ger en brunfärgning av cellerna.

Tumör B visar till vänster extra toppar (inringade med rött) av mikrosatelliter och till höger förlorat uttryck av DNA-reparationsprotein, vilket ger en ljusblå färgning.

De förändrade mönstren i tumör B inger misstanke om HNPCC och gör att vidare utredning bör genomföras.

påvisat ett förändrat anlag hos en familjemedlem finns det möjlighet att undersöka andra familjemedlemmar för att se om dessa också ärvt det förändrade anlaget eller ej, se steg 4.

I en del familjer kan man inte påvisa någon förändrad DNA-reparationsgen. Risken för tumörsjukdom hos familjemedlemmarna får då bedömas utifrån den information som släkträdets ger. I denna situation erbjuder man alla familjemedlemmar förebyggande undersökningar.

Steg 4 – genetisk testning

I de familjer där en förändrad DNA-reparationsgen har påvisats kan familjemedlemmar erbjudas genetisk testning. Denna undersökning utföres på DNA från ett blodprov. Testningen visar antingen att den undersökta individen *ärvt* eller *inte ärvt* det förändrade anlag som påvisats i familjen.

- *De som ärvt* det förändrade anlaget löper ökad risk för de tumörsjukdomar som kan uppkomma vid HNPCC. De erbjuds kontroller för att tidigt upptäcka tumörer och därmed förhindra cancerutveckling.

- *De som inte ärvt* det förändrade anlaget har inte större risk än vem som helst att utveckla tumörsjukdom och behöver därför inte kontrolleras. De individer i en familjen som inte ärvt det förändrade anlaget kan inte heller föra detta vidare till sina barn. Förändringen i anlaget kan inte ”hoppa över” generationer.

Risken för tumörsjukdom vid HNPCC

Personer i en HNPCC-familj med tumör eller förändrad DNA-reparationsgen löper ökad risk att utveckla tumörer i tjock- och ändtarm samt i livmodern. Kunskapen om dessa personers ökade risk gör att man föreslår kontroller för att tidigt finna förstadiet till cancer, ta bort dessa och därmed förebygga tumörsjukdom (tabell 1).

Rekommenderade kontroller för personer med misstänkt HNPCC utan egen tumörsjukdom eller med känd mutation

Tumörtyp	Undersökning	Tidsintervall	Startålder ^a
Tjock- och ändtarmscancer	Coloskopi	2 år ^b	25 år
Livmoder- och äggstockscancer	Gynekologisk	1 år	25 år
Urinvägscancer ^c	Uricytologi	1 år	25 år
Magsäckscancer ^c	Gastroskopi	2 år ^b	25 år

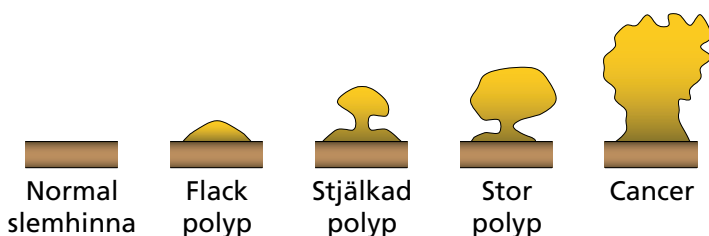
^a Anger tidigaste startålder

^a Intervaller kan förkortas om polyper upptäcks

^b Om fall finns i familjen

Tjocktarmscancer

Hos personer som bär på anlag för HNPCC är risken för tumörer i tjocktarmen ökad. Man beräknar att 70–80% av de anlagsbärare som inte kontrolleras kommer att utveckla en tumör i tjocktarmen. Tjocktarmscancer (colorektal cancer) utvecklas vanligen från ett godartat förstadium, en s.k. polyp, som gradvis över 2–10 års tid kan utvecklas till cancer (figur 6). Förebyggande undersökningar, vanligen med s.k. coloskopi, bör därför göras vartannat år från cirka 25 års ålder för att upptäcka polyper tidigt och avlägsna dessa innan de utvecklas till cancer. De vanligaste besvären vid tumörer i tjock- och ändtarm är förändrade avföringsvanor. Ofta förekommer omväxlande perioder av förstoppning och diarré, blod i avföringen, obehagskänsla eller smärta från buken, smalare avföring än vanligt, trötthet och vikttnedgång. Vid dessa symtom bör man söka läkare för utredning.



Figur 6. Tumörutvecklingen i tarm från polyp (adenom) till cancer.

Tumörer i tarmen utvecklas gradvis från ett godartat förstadium, en s.k. polyp. Kontroller med coloskopi är till för att finna och avlägsna dessa polyper.

Gynekologisk cancer

Den vanligaste gynekologiska tumörform i HNPCC-familjer är livmodercancer. Tumörer i livmodern drabbar nästan hälften av de kvinnor som bär på anlag för HNPCC. Tumören ger sig dock vanligen till känna tidigt i utvecklingen i form av blödningar. Mellanblödningar hos menstruerande kvinnor eller blödningar hos kvinnor efter klimakteriet bör därför leda till gynekologisk undersökning. Behandlingsresultaten är utomordentligt goda när dessa tumörer hittas tidigt. Vid HNPCC finns också en något ökad risk för cancer i äggstockarna; livstidsrisken är cirka 10%. Mot bakgrund av detta rekommenderas kvinnor med anlag för HNPCC årlig undersökning av gynekolog med bl.a. ultraljudsundersökning.

Tumörer i urinvägar och andra organ

En ökad risk för tumörer i urinvägarna (njurbäcken och urinvägar) har påvisats vid HNPCC. Tumörformen är ovanlig, men i de familjer där det finns cancer i urinvägar hos någon familjemedlem brukar man rekommendera undersökning av celler i urinen, s.k. urincytologi. En lätt ökad risk för tumörer i magsäcken har beskrivits i HNPCC-familjer. Magsäckscancer var vanligare förr, men är idag ovanlig. Man rekommenderar därför kontroll av magsäcken med s.k. gastroskopi i familjer där fall av magsäckscancer förekommit i unga år.

Kontrollprogram

Det är viktigt att påvisa förstadier till tumörer eller att tidigt finna tumörer för att förhindra cancerutveckling. Även vid utvecklad cancer är prognosen bättre ju tidigare den upptäcks. De kontroller som rekommenderas i HNPCC-familjer sammanfattas i tabell I.

Förebyggande (profylaktiska) operationer

Det internationellt rekommenderade kontrollprogrammet ovan har visat sig ha mycket god förebyggande effekt. Hos en patient med HNPCC som drabbas av cancer kan det i vissa fall bli aktuellt med s.k. förebyggande operationer. Detta gäller framför allt vid cancer i tjocktarmen hos kvinnor som inte vill ha fler barn. I samband med tarmoperationen erbjuder man samtidigt borttagande av livmoder och äggstockar för att förhindra framtida gynekologisk cancer.

Psykologiska aspekter

Beslutet att söka genetisk rådgivning på grund av misstänkt ärftlig cancer i familjen tas oftast av en eller några få individer i en familj. Dessa får information om vilken risk de själva har att utveckla tumörsjukdom. De uppmanas föra informationen vidare till övriga familjemedlemmar som kan kontakta någon av de onkogenetiska mottagningarna. Det kan dock vara svårt att informera avlägsna släktingar, som man kanske saknar kontakt med, att ärftlig tumörsjukdom kan finnas i familjen. Familjeutredningen görs för att skaffa kunskap om släktingar och deras cancersjukdomar, något som kan väcka minnen och sorg. Den genetiska rådgivningen blir för många också en bekräftelse på att ärftlig cancer kan finnas i familjen och väcker därmed oro för egen del liksom för nära anhöriga och andra släktingar.

I en familj har varje enskild familjemedlem rätt att bestämma om man vill ta del av de resultat som framkommit eller inte. Detsamma gäller eventuell möjlighet att genomgå genetisk testning. Det individuella beslutet respekteras alltid, liksom att olika familjemedlemmar kan fatta olika beslut. En genetisk utredning är oftast inte brådskande. Tid finns för egna överväganden och för diskussion med anhöriga. En genetisk vägledare eller en specialutbildad sjuksköterska vid mottagningen kan vara till hjälp och stöd i dessa situationer. Om genetisk testning utförs meddelas svaret vid ett återbesök. Kunskapen om HNPCC i familjen kan vara tung för individen. Flera studier har dock visat att man med förebyggande kontroller förhindrar cancer och räddar liv. Den som får reda på att hon/han inte bär det förändrade anlaget kan uppleva detta besvärligt med skuld-känslor gentemot drabbade familjemedlemmar. Men den genetiska testningen medför för många också något positivt. För dem som inte bär ett förändrat anlag behövs inga kontroller. En del av dem som visar sig bära ett förändrat anlag kan upplever en lättnad av att få visshet om sin ökade risk och att kunna få hjälp att förhindra tumörsjukdom.

