

Mef Nilbert, docent, underläkare, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund (*Mef.Nilbert@onk.lu.se*)

Henrik Grönberg, professor, överläkare, onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Annika Lindblom, professor, överläkare, kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Viktigt att upptäcka ärftliga fall av kolorektal- och endometriecancer

Mutationer hos »HNPCC-individer« kan orsaka flera tumörsjukdomar

■ År 1895 berättade dr AS Warthins sömmerska i Ann Arbor, Michigan, för honom att hon var nedstämd eftersom hon var övertygad om att hon skulle dö av cancer i tarmen eller i underlivet. Hon dog senare av endometriecancer, och AS Warthin beskrev 1913 »familj G« med en ansamling av cancer i tarm, ventrikel och uterus [1]. Syndromet återupptäcktes, familj G utvidgades och en koppling mellan kolorektal cancer och endometriecancer beskrevs 1971 av dr HT Lynch, varefter namnet Lynchs syndrom myntades [2, 3]. Man skilde då på Lynchs syndrom I som innefattade en dominant ärftlighet för kolorektal cancer och Lynchs syndrom II som i tillägg till detta inkluderade extraintestinala tumörer, framför allt endometriecancer [3, 4]. Syndromet fick senare namnet hereditär nonpolyposis kolorektal cancer (HNPCC) som beräknas drabba cirka 1/1 000 individer och utgör 2–4 procent av kolorektal cancer [5].

Av våra vanligaste tumörsjukdomar, till exempel bröst-, ovarial-, kolorektal-, endometrie- och prostatacancer, uppträder 5–10 procent av fallen i dominant ärftlig form. Under de senaste åren har flera av de gener som orsakar ärftlig cancer identifierats. Denna nya kunskap ger möjligheter att genetiskt prediktera vilka personer som bär ärftliga mutationer och därmed löper ökad risk för sjukdom. Detta medför förändringar för omhändertagandet i sjukvården. Läkaren måste kunna rekommendera rimlig screening, ta ställning till eventuella profylaktiska åtgärder samt bedöma risk för tumörutveckling och hantera oro bland familjemedlemmar. Vid nydiagnostiserad cancer eller då patienten beskriver ansamling av cancer i släkten krävs av läkaren att:

- Kunna uppta en korrekt ärftlighetsanamnes.
- Identifiera individer med risk för ärftlig cancer.
- Känna till riktlinjer för att remittera patienter för genetisk rådgivning och eventuell genetisk testning.
- Kunna sköta kontroller av personer med risk för ärftlig cancer.

Ärftlighetsanamnes viktigast

Frågor kring läkarens skyldigheter att korrekt handlägga familjer med misstänkt ärftlig cancer har förts till rättssalarna i

SAMMANFATTAT

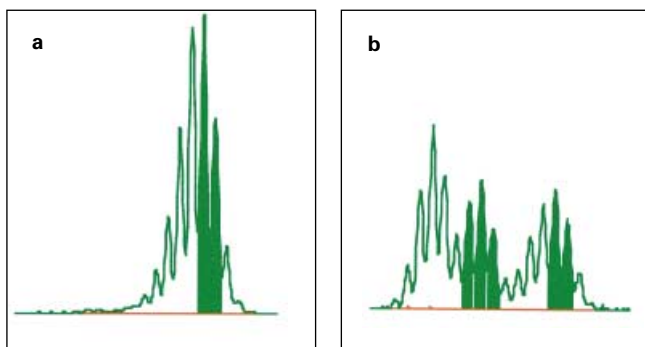
Ett av våra vanligaste ärftliga cancersyndrom, hereditär nonpolyposis kolorektal cancer (HNPCC), innebär kraftigt ökad risk för flera tumörsjukdomar, vanligast kolorektal cancer och endometriecancer, med låg debutålder.

En mutation i en så kallad mismatch repair(MMR)-gen orsakar syndromet, och flera HNPCC-familjer med MMR-genmutationer har identifierats i Sverige.

Screeningprogram för HNPCC-individer minskar risken för canceruppkomst. Det är därför viktigt att bland patienter med kolorektal- och endometriecancer identifiera de ärftliga fallen för att förhindra nya tumörer hos patient och anhöriga.

USA, där läkare i ett flertal mål i olika delstatsdomstolar har stämts på grund av oförmåga att känna igen, korrekt diagnostisera eller behandla ärftlig cancer [6]. Rättegångsutslagen i USA kritiserar entydigt läkare som inte informerat om misstänkt ärftlig cancer eller valt felaktig undersökningsmetod, och pekar på att läkaren är skyldig att känna igen ärftliga cancersyndrom, rekommendera korrekt handläggning av dessa och informera anhöriga om riskerna. Oförmåga att känna igen och korrekt diagnostisera ärftlig cancer exemplifieras av följande amerikanska fall [6]:

En 16-årig kvinna sökte på grund av förstoppning, vikt-nedgång, trötthet och intermittenta buksmärtor. I familje-anamnesen framkom att hennes fader utvecklat koloncancer vid 35 års ålder och avlidit i rektal cancer vid 42 års ålder, att en farbror avlidit i rektal cancer vid 19 års ålder och att far-modern sannolikt hade haft koloncancer. Enstaka kolonade-nom fanns också beskrivna hos flera släktingar. Syndromet tolkades som misstänkt kolonpolypos, varför kvinnan under tre års tid undersöktes upprepade gånger med flexibel sigmoidi-



Figur 1. MSI-analys med markören BAT25 i a) normalvävnad och b) tumör från samma individ. I tumören noteras storleksvariation i form av ytterligare toppar i fragmentanalysen. Tumören klassas som MSI.

deoskopi utan att polyper kunde påvisas. Hon avled 1995 av ett metastaserat adenokarcinom utgåendet från caecum – 100 år efter det att dr Whartins sömmerska anförtrorde honom sitt öde. Avsaknaden av multipla kolonadenom men flera fall av kolorektal cancer i ung ålder i familjen talar emot kolonpolypos men för HNPCC, där tumörerna i högre frekvens också uppträder i högerkolon [3, 4]. Total koloskopi med två års mellanrum är i fall som detta en adekvat undersökningsmetod, och individen bör få information om möjligheterna till genetisk utredning.

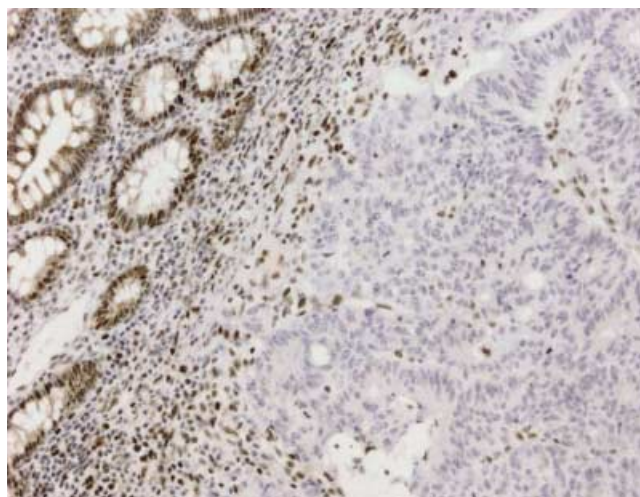
För läkare som i vardagsarbetet träffar patienter med misstänkt ärftlig cancer, speciellt kirurger, gynekologer, onkologer och allmänläkare, är ärftlighetsanamnes det viktigaste, enklaste och snabbaste sättet att identifiera dessa patienter. Tidigare ingick hereditet som en självklar journalrubrik även om innehållet ofta var ofullständigt, men idag, när hereditet för tumorsjukdom skall leda till åtgärder från sjukvården, har rubriken utgått ur många journaler. Följande patienter bör uppmärksammas och utredas med frågeställning HNPCC:

- Patienter med flera fall av kolorektal- och/eller endometrie-cancer hos nära anhöriga.
- Patienter som insjuknar i kolorektal- eller endometrie-cancer vid låg ålder.
- Patienter som har en sjukdomshistoria av både kolorektal cancer och annan HNPCC-associerad tumör (vanligast endometrie-cancer).

Risk för flera tumörtyper

HNPC är ett av våra vanligaste autosomalt dominant ärftliga cancersyndrom med hög penetrans (ca 80 procent) och karakteriseras av ökad risk för utveckling av flera tumörtyper, vanligast kolorektal cancer och endometrie-cancer (se nedan) med en medelinsjuknandeålder på 45 år för båda tumörtyperna. Multipla primärtumörer uppkommer hos 1/3 av patienterna. Den kliniska diagnostiken av HNPCC bygger på de så kallade Amsterdamkriterierna, som utarbetades av den internationella samarbetsgruppen för HNPCC (ICG-HNPCC) 1990. Amsterdamkriterierna reviderades 1999 (Fakta 1) [7]. Kriterierna har kritiserats för att exkludera en del HNPCC-familjer, speciellt fall där unga individer utan känd familjeanamnes utvecklade en HNPCC-associerad tumör och patienter med flera primärtumörer, vanligen kolorektala cancarer, men utan övrig familjeanamnes för HNPCC-associerad cancer.

Vid HNPCC är kolontumörerna oftare lokaliserade till högerkolon och uppvisar vanligen specifik histopatologi, bland annat mucinproduktion, signetringceller och lymfocytinfiltration. År 1993 upptäcktes att instabilitet av korta repeterade sekvenser i genomet, så kallad mikrosatellitinstabilitet (MSI),



Figur 2. Immunhistokemi med antikropp för MMR-proteinet MLH1 i kolorektal cancer visar normalt uttryck i form av kärnfärgning i normala körtelstrukturer och i tumörens stroma, medan de tumörassocierade körtelrören förlorat uttrycket. Tumören kommer från en patient med HNPCC-associerad mutation i MLH1-genen.

karakteriserar tumörer som uppkommer hos HNPCC-patienter.

Samtidigt med denna observation identifierades så kallade mismatch repair (MMR)-gener, och dessa visade sig bära konstitutionella mutationer hos HNPCC-patienter. Flera humana MMR-gener finns, och ärftliga mutationer har påvisats i generna *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH3* och nyligen i genen *EXO1*. Huvuddelen av mutationerna har av ICG-HNPCC samlats i en databas under adressen: www.nfdht.nl

Hittills har cirka 300 mutationer beskrivits i världen, varav cirka 80 procent i generna *MLH1* och *MSH2* [8].

39 HNPCC-orsakande mutationer i Sverige

Den genetiska testningen vid misstänkt HNPCC utförs i två steg där det första steget innebär analys av MSI i tumörvävnad (Figur 1). MSI förekommer i >90 procent av HNPCC-tumörer, men även i cirka 15–20 procent av sporadisk kolorektal cancer och endometrie-cancer, varför fynd av MSI är förenligt med, men inte bevisande för, HNPCC (Figur 1). MSI-analysen kan med fördel kompletteras med immunhistokemisk färgning för MMR-proteinerna *MLH1*, *MSH2* och *MSH6* (Figur 2). Förlust av någon av dessa proteins uttryck indikerar bakomliggande mutation, och vidare mutationsanalys kan fokuseras på denna MMR-gen.

Vid fynd av MSI och/eller förlorat immunhistokemiskt MMR-proteinuttryck erbjuds patienten mutationsanalys, vilken i första hand omfattar generna *MLH1* och *MSH2*, och kan utföras med flera olika metoder, bland annat DGGE (denaturerande gradient gel-elektrofores), DHPLC (denaturerande high pressure liquid chromatography), southern blot-analys och sekvensering av genomiskt eller komplementärt DNA. Analys av idag kända gener med de beskrivna teknikerna identifierar mutation i 50–60 procent av de familjer som uppfyller Amsterdamkriterierna (Fakta 1).

Man vet idag att ingen genetisk skillnad motsvarande den tidigare indelningen i Lynchs syndrom I och II finns; den genetiska defekten medför risk för olika typer av HNPCC-associerad tumör hos olika individer i familjen. Muir-Torres syndrom, som karakteriseras av multipla keratoakantom och talgkörtel-adenom/cancer, är en variant av HNPCC och har associerats med mutationer i genen *MSH2*. Hittills har man i Sverige identifierat 39 HNPCC-orsakande mutationer i 68 fa-

II Fakta 1

Reviderade ICG-HNPCC-kriterierna (Amsterdam II)

- 3 släktingar med HNPCC-associerad, PAD-verifierad, cancer (cancer i kolorektum, endometrium, tunntarm, uretär och njurbäcken)
- En släkting skall vara släkting i första led till de övriga 2
- Minst 2 successiva generationer skall ha drabbats
- Minst 1 patient skall ha diagnostiserats före 50 års ålder
- Familjär kolonpolypos skall ha uteslutits

miljer (Tabell I). Av dessa finns 22 i *MLH1*, 17 i *MSH2* och 2 i *MSH6*. Mutationerna är vanligast av typerna små insertioner eller deletioner (tillägg eller förlust av någon eller några baser) som orsakar så kallad frameshift eller läsrämsförskjutning (och därmed proteintrunkering), större deletioner av delar av genen, nonsensmutationer (en förändrad bas som orsakar stopp-kodon) eller missensmutationer (förändrad amminosyra).

Foundermutationer i Finland

Så kallade foundermutationer (ett fåtal mutationer som med generationerna spritts i befolkningen) har beskrivits, bland annat i Finland, där två foundermutationer i *MLH1*-genen svarar för mer än hälften av familjerna [9]. En av dessa mutationer, *MLH1* typ 1-mutationen, som består av en 3,5 kilobaspar genomisk deletion, har också påvisats i HNPCC-familjer av finskt ursprung bosatta i Sverige (Tabell I). Några av de svenska familjerna uppvisar mutationer gemensamma med familjer i Storbritannien, Schweiz och USA. Endast 4 av de påvisade mutationerna har återfunnits i mer än 2 familjer (bland annat den *MLH1*-mutation som påvisats hos patienter av finskt ursprung) (Tabell I), medan de övriga hittills identifierade HNPCC-predisponerande mutationerna i Sverige tycks vara unika.

Således saknas idag hållpunkter för att starka foundereffekter finns bland de svenska HNPCC-familjerna. Detta skiljer sig från förhållandet vid ärftlig bröst-/ovariälcancer, där de skandinaviska länderna uppvisar starka och nationellt specifika foundermutationer i generna *BRCA1* och *BRCA2*. Säkra genotyp-fenotypkorrelationer saknas vid HNPCC. Dock finns rapporter om högre incidens extraintestinala tumörer vid *MSH2*-mutation än vid *MLH1*-mutation, och patienter med mutation i *MSH6*-genen har rapporterats ha senare insjuknande, lägre penetrans för kolorektal cancer och hög risk för endometriecancer [10].

En individ som tillhör en HNPCC-familj och som är bärare av påvisad mutation har en ökad livstidsrisk för flera tumörsjukdomar; dessa beräknas till 70–80 procent för kolorektal cancer, 40–60 procent för endometriecancer och 10 procent för ovarialcancer, medan riskerna för urotelial cancer, ventrikelcancer, tunntarmscancer, hepatobiliär cancer och hjärntumör är ökade, men till <10 procent livstidsrisk [3, 4, 7].

Familjer med misstänkt HNPCC bör undersökas

Ett nationellt state-of-the-art-dokument för HNPCC med rekommendationer avseende bedömning vid onkogenetisk mottagning, genetisk analys och screening av högriskindivider är under utarbetande. I detta rekommenderas att alla familjer med misstänkt HNPCC remitteras till en av de onkogenetiska mottagningar som finns vid respektive universitets-

Tabell I. Mutationer i svenska HNPCC-familjer.

Mutation (typ, kodon)	Effekt av mutation	Antal familjer/ursprung
<i>Mutationer i MLH1</i>		
del exon 1-15	deletion	1/Dalarna
del exon 4-11	deletion	1/Östergötland
del exon 6	deletion	1/Finland
3.5 kb del	deletion	16/Finland
A21V	missens	2/Norrbottn
M35R	missens	3/Södermanland
S44F	missens	3/Södermanland, Västmanland
G67R	missens	1/Södermanland, Västerbotten
I68N	missens	1/Södermanland, Västernorrland
exon 3, -2 A→G	exon deletion	1/Södermanland
exon 3, +1 G→A	exon deletion	1/Iran
exon 7, -2 A→G	frameshift	2/Skåne, Södermanland
E578G	missens	1/Södermanland
590, del T	frameshift	1/Småland
616, del AGG	3 bp deletion	1/Västerbotten
K618A	missens	2/Södermanland
exon 16, +1 G→T	exon deletion	1/Tjeckien
665, del A	frameshift	1/Södermanland
C714X	nonsens	1/Skåne
V716M	missens	1/Södermanland
R793C	missens	1/Södermanland
1772, del ATAG	frameshift	1/Västmanland
<i>Mutationer i MSH2</i>		
del exon 1-7	exon deletion	2/Skåne
del exon 4-6	exon deletion	1/Skåne
del exon 7-10	exon deletion	1/Jämtland
62-63, del G	frameshift	1/Skåne
67, del G	frameshift	1/Närke
Q298X	nonsens	1/Södermanland
366, ins A	frameshift	2/Småland
402, del C	frameshift	1/Skåne
R406X	nonsens	1/Östergötland
409, del AG	frameshift	1/Turkiet
L458X	nonsens	1/Södermanland
518, del CA	frameshift	1/Norrbottn
529, del G	frameshift	1/Skåne
E593G	missens	1/Uppland
622, del G	frameshift	1/Danmark
942, +3 A→G	exon deletion	2/Turkiet, Norge
2228, del CATT	frameshift	1/Södermanland
<i>Mutationer i MSH6</i>		
R1035X	nonsens	3/Skåne
3052, del CT	frameshift	1/Finland

sjukhus. Vid en sådan mottagning kartläggs familjens cancerfall i detalj, och utifrån detta görs en bedömning av huruvida släktbilden är förenlig med HNPCC och vilken risk för tumörsjukdom de enskilda familjemedlemmarna löper. MSI-analys av tumörvävnad och eventuell efterföljande mutationstestning av HNPCC-generna, vilken sker genom att DNA isole-



ANNONS

ANNONS

Tabell II. Rekommenderad uppföljning för mutationsbärare.

Organ	Undersökning	Intervall	Startålder
Kolon/rektum	koloskopi	varannat år	20–25 år
Endometrium/ ovarium	gynekologisk undersökning ultraljud, ev CA-125	årligen	30–35 år
Urinvägar ¹	ultraljud njurar urincytologi	årligen	30–35 år
Ventrikel ¹	gastroskopi	årligen	30–35 år

¹ undersöks om tumörtyper förekommit i familjen

ras från blodprov, skall alltid föregås av en sådan familjeutredning. Om en mutation identifieras i en HNPCC-familj kan presymtomatisk testning erbjudas till familjemedlemmar. De individer som visar sig bära den familjespecifika mutationen skall inkluderas i screeningprogram, medan individer som ej bär mutationen inte behöver kontrolleras och inte heller kan föra den sjukdomsassocierade mutationen vidare till sina barn.

I de familjer där mutation ej kan påvisas får den genetiska utredningen betraktas som icke-konklusiv och riskbedömningen baseras på analys av släktbilden. Dessa individer skall liksom de med bekräftad HNPCC erbjudas inklusion i screeningprogram, i första hand för kolorektal- och endometrie-cancer, men även för ventrikelcancer, ovarialcancer och urotelial cancer, om dessa tumörformer har förekommit i familjen (Tabell II).

Screening för kolorektal cancer vid HNPCC har visats vara kostnadseffektivt och öka den förväntade överlevnaden med 7 år [11]. När den molekylärgenetiska förståelsen av och de kliniska kunskaperna om HNPCC nu kan samverka finns här en utmanande möjlighet att förhindra tumörsjukdom.

Referenser

- Whartin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913;12:546-55.
- Lynch HT, Kruch AJ. Cancer family »G« revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971;27:1505-11.
- Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: and updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535-49.
- Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. *Cancer* 1996;78:1149-67.
- Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomäki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-7.
- Lynch HT, Paulson J, Severin M, Lynch J, Lynch P. Failure to diagnose hereditary colorectal cancer and its medicolegal implications: a hereditary nonpolyposis cancer case. *Dis Colon Rectum* 1999;42:31-5.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT and the ICH-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.
- Peltomäki P, Vasen HF and the International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. *Gastroenterology* 1997;113:1146-58.
- Nyström-Lahti M, Kristo P, Nicolaidis NC, Chang SY, Aaltonen LA, Moisio AL, et al. Founding mutations and Alu-mediated recombination in hereditary colorectal cancer. *Nat Med* 1995;1:1203-4.
- Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, van der Klift H, Möller P, Stormo-ken A, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999;23:142-4.

- Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, Kliebecker JK, Taal BG, Griffioen G, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998;82:1632-7.

SUMMARY

Essential to discover hereditary cases of colorectal and endometrial cancer
Mutations in »HNPCC individuals«
can give rise to several different tumors

Mef Nilbert, Henrik Grönberg, Annika Lindblom
Läkartidningen 2002;99:3296-3300

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) is one of our most common hereditary cancer syndromes and confers an increased risk for several tumor types, with the greatest lifetime risks being for colorectal cancer and endometrial cancer. Hereditary mutations in one of several mismatch-repair (MMR) genes cause the syndrome, and 39 such mutations, involving the genes *MLH1*, *MSH2* and *MSH6*, have been characterized in Sweden. Screening programs for HNPCC have been shown to be cost-effective and to prevent cancer. Identification of HNPCC individuals thus allows prevention of additional tumors in the patient as well as in the family.

Correspondence: Mef Nilbert, Dept of Oncology, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden (Mef.Nilbert@onk.lu.se)