



Arvelig tarmkræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

25. februar 2016 (DCCG)

Administrativ godkendelse

5. november 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2020

INDEKSERING

Kolorektal cancer, arvelig cancer,
kræftpatienter

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
HNPCC.....	3
FAP	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	4
HNPCC.....	4
FAP	10
4. Referencer	12
5. Metode	16
6. Monitoreringsplan.....	16
7. Bilag	17

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

HNPCC

1. **Detaljeret familieanamnese og IHC-analyse for defekt MMRsystem bør udføres på alle KRC-patienter mhp identifikation af højrisikogrupper (B).**
2. **Verificerede eller klinisk mistænkte tilfælde af HNPCC bør henvises til genetisk rådgivning (B).**
3. **Ved fund af KRC hos Lynch-patienter bør subtotal kolektomi eller proktokolektomi overvejes i dialog med patienten og under hensyntagen til patientens tilstand (B).**
4. **Risikopersoner fra Lynch, FCC og familier med let øget risiko for KRC bør tilbydes screening (C).**
5. **Alle resultater af udredning, behandling og screening bør indberettes til HNPCC-Registret (B).**

FAP

6. **Risikopersoner i familier med FAP bør tilbydes molekylærgenetisk undersøgelse fra 10 års alderen. Ved manglende påvisning af mutationsdefekt i familien bør der udføres sigmoideoskopi hvert andet år i aldersklassen 10-40 år (B).**
7. **Ved negativ gentest hos en risikoperson kan endoskopisk screening ophøre (B).**
8. **Polyposepatienter bør tilbydes profylaktisk kolektomi i 15-20 års alderen (B).**
9. **Polyposepatienter bør tilbydes regelmæssig profylaktisk gastroduodenoskopi fra 25 års alderen (B).**
10. **Alle nye tilfælde af FAP bør anmeldes til Polyposeregistret (B).**

2. Introduktion

Denne retningslinje behandler arvelig kolorektalkræft (Hereditær non-polyposis kolorektal cancer – HNPCC og Familiær adenomatøs polypose – FAP).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter med arvelig kolorektal kræft.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

HNPCC

- 1. Detaljeret familieanamnese og IHC-analyse for defekt MMRsystem bør udføres på alle KRC-patienter mhp identifikation af højrisikogrupper (B).**
- 2. Verificerede eller klinisk mistænkte tilfælde af HNPCC bør henvises til genetisk rådgivning (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Arvelig tarmkræft

Både miljø og arv spiller en rolle for udviklingen af KRC. Skandinaviske tvillingestudier viser, at arvelige faktorer er en medvirkende årsag til udvikling af formentlig 1/3 af alle KRC (1) [III]. Livstidsrisikoen for KRC i baggrundsbefolkningen 4-6 %, og jo flere KRC-tilfælde, der forekommer i en familie, jo større risiko har de øvrige familiemedlemmer for at få KRC. I familier med ét KRC-tilfælde er livstidsrisikoen for de øvrige familiemedlemmer let forøget, men stiger til 15-20% i familier med to 1. gradsslægtinge med KRC (2,3) [IV]. Risiko for at få recidiv eller at dø af KRC er mindre jo flere afficerede familiemedlemmer, der er i familien (4) [IIb]. En metaanalyse af 59 studier af risikoen for KRC hos individer med familiær disposition viser, at livstidsrisikoen for KRC hos en 50-årig stiger fra baggrundsbefolkningens risiko på 1,8% til 3,4%, hvis vedkommende har en slægting med KRC, stigende til 6,9% hvis to eller flere slægtinge har KRC (5). Ved at identificere og etablere forebyggende undersøgelser hos personer, der er arveligt disponeret for KRC kan forekomsten af KRC reduceres og overlevelsen forbedres.

Der er evidens for gevinst ved screening i HNPCC-familier, også selvom Amsterdam-kriterierne ikke er opfyldte. Udbyttet ved screening i familier med let til moderat risiko for KRC er mindre evident og det er fortsat omdiskuteret, hvem der skal screenes, fra hvilken alder samt med hvilke programmer og intervaller. Start omkring 45-årsalderen er formentligt sufficient (6) [IIb]. I Storbritannien defineres familier som højrisikogruppe, hvis der er én ung KRC-patient (diagnosealder < 45 år) eller to direkte beslægtede med KRC i samme gren af familien, og screening anbefales til 1. gradsslægtninge til disse KRC-patienter (7) [IV]. I USA er screeningsanbefalingerne mere liberale og anbefales i familier med én KRC-patient under 60 år og familier med to KRC i samme gren af familien (3) [IV].

Langt fra alle arvelige faktorer er identificeret på nuværende tidspunkt. Den hyppigste form for arvelig KRC er Hereditær non-polyposis kolorektal cancer (HNPCC). Diagnosen HNPCC er baseret dels på kliniske kriterier for familiens stamtræ (familiens disposition) og dels på molekylærdiagnostiske analyser. Familieanamnesen er væsentlig, men ofte (70%) ikke dokumenteret i de kirurgiske journaler (8) [IIb].

Den næst hyppigste form for arvelig KRC er Familiær Adenomatøs Polypose (FAP) og herefter de sjældnere polypose-typer: Attenuated FAP (AFAP), MYH associeret Polypose (MAP), Peutz-Jeghers syndrom, Juvenil polypose, Hyperplastisk Polypose.

Ved både HNPCC og flere polyposeformer har man identificeret nogle af de sygdomsfremkaldende gener, men i langt de fleste familier er det ikke muligt at påvise den genfejl (mutation), der er ansvarlig for ophobningen af KRC i familien. Ved HNPCC findes sygdomsdisponerende mutationer i Mismatch Repair generne (MMR-gener). Terminologien for HNPCC har ændret sig gennem årene fra Lynch syndrom til HNPCC og frem til *den nuværende underopdeling i tre typer familier: Lynch Syndrom (påvist MMR-mutation), Familiær Colorectal Cancer (FCC) samt let øget risiko for KRC* (9) [IV].

I 2015 er screeningsprogrammerne blevet markant ændret til et mindre intensivt program for en række familier på basis af litteraturgennemgang og data fra HNPCC-registret. Arbejdet er gennemført af multidisciplinære grupper forankret i DSMG (Danske Selskab for Medicinsk Genetik), DKS (Dansk Kirurgisk Selskab), DCCG (Dansk Colorectal Cancer Group) og DSOG (Danske Selskab for Obstetrik og Gynækologi). Samtidig har arbejdet udmøntet sig i en simplificering af terminologien i Danmark til de tre navne Lynch, FCC og Let øget risiko.

Hereditær non-polyposis kolorektal cancer – HNPCC Lynch Syndrom og Familiær Kolorektal Cancer (FCC)

HNPCC er et arveligt kræftsyndrom, der primært disponerer til KRC, men også til endometriecancer og andre ekstrakoloniske cancere (10) [IV]. Arvegangen er autosomal dominant, hvorfor 1. gradsslægtninge til en HNPCC-patient har 50% risiko for at arve den sygdoms-disponerende mutation. I litteraturen varierer livstidsrisikoen for KRC, og tidligere angivne estimater på 80-90% for alle risikopersoner er for høje, primært fordi der er selektionsbias med identifikation primært af familier med mange cancere. I nedenstående tabel fremgår livstidsrisiko for HNPCC-relaterede cancere, hvor de højeste risici er fundet hos personer med påvist mutation – Lynch syndrom (9,11-14) [IV, IIb, IIb, IIb, IV].

<i>Livstidsrisiko for udvikling af cancer hos Lynch-patienter</i>	
Kolorektal cancer	24-75%
Endometrie cancer	27-71%
Ovarie cancer	3-13%
Øvre urinveje (urothelcelle tumorer)	1-12%
Ventrikel	2-13%
Tyndtarm	4-7%
Galdeveje/galdeblære	2%
Hjerne	1-4%

KRC optræder ofte 20-30 år tidligere end sporadisk KRC (10) [IV] og der er en høj forekomst af synkron (7-23%) og metakron KRC (17-26% og 33-50% efter henholdsvis 10 og 20 år) (15,16) [IIb, III].

Prognosen efter KRC hos HNPCC-patienter angives som bedre end hos patienter med sporadisk KRC. I et dansk studie af coloncancer stadium III findes overall survival (OS) signifikant bedre hos HNPCC-patienter sammenlignet med sporadisk coloncancer: 5-års overlevelsen var 70% for HNPCC patienter og 56% for sporadisk coloncancer (17) [IIa].

Hyppigheden af HNPCC varierer fra 2- 5% af alle KRC-patienter afhængig af hvor snævert man definerer kriterierne for diagnosen (3,18,19) [IIa, IV, IIa]. De kliniske kriterier for HNPCC har været karakteriseres ved Amsterdam I – kriterierne med tre verificerede tilfælde af KRC i to generationer (én er 1. gradsslægtning til de to andre) og mindst et tilfælde er diagnosticeret før 50 års alderen eller Amsterdam II – kriterierne, hvor KRC kan erstattes af cancer i endometriet, øvre urinveje (urothelcellecancer) eller tyndtarmen (20) [IV]. Mange familier er HNPCC lignende, selvom Amsterdam-kriterierne ikke er opfyldt (små familier, HNPCC-relateret cancer ikke inkluderet i Amsterdam-kriterierne, sen aldersdebut ("Late onset"), manglende dokumentation, ny-mutationer etc.).

I HNPCC-familier, hvor der påvises en sygdomsdisponerende mutation i et af MMR-generne, er betegnelsen Lynch-familier som nævnt genintroduceret. Aktuelt kendes ca. 350 danske Lynch-familier med en MMR-mutation (40% i *MSH2*, 29% i *MLH1* og 22% i *MSH6*), hermed er frekvensen af *MSH6*-mutationer højere i Danmark end rapporteret fra andre lande (21) [IIa]. Lynch udgør ca. 10% af de familier, der er sat i kontrol og det er kun i disse familier man kan tilbyde gentest til øvrige familiemedlemmer. Det lave antal familier med en identificeret mutation skyldes formentlig både begrænsninger i de anvendte analysemetoder, og at andre endnu ikke er kendte gener er ansvarlige for KRC-udviklingen. Halvdelen af de danske Lynch-familier opfylder ikke Amsterdam-kriterierne, og disse kriterier bør ikke være begrænsende for om mutationsanalyse skal udføres (16) [III]. I familier, hvor den tilgrundliggende mutation ikke kan identificeres, baseres beslutningen om screening på en vurdering af familiens stamtræ.

HNPCC-tumorer udviser ofte mikrosatellit instabilitet (MSI), > 90% i Lynch-familier sammenlignet med omkring 15% af sporadiske KRC (22,23) [IIb, IIb]. Effekten af adjuverende kemoterapi til patienter med MSI- eller

Lynch-tumores er kun analyseret i få studier og muligvis er tumor resistent overfor 5-FU baseret kemoterapi, men effekten af behandlingen er fortsat uafklaret (9) [IV].

Der er god overensstemmelse mellem MSI-analyse og immunohistokemisk (IHC) analyse for MMR-proteiner (24,25) [IIb]. IHC for MMR-proteiner er en hurtig og billig analyse, der i Danmark efterhånden er implementeret på alle patologiske afdelinger til identificering af Lynch. Manglende ekspression af et eller flere MMR-proteiner kan skyldes en tilgrundliggende MMR-mutation eller ændringer lokalt i tumurvæv. Den positive prædiktive værdi af manglende MLH1-protein for at identificere sygdomsdisponerende MMR-mutation er ca. 20% og tilsvarende værdi for MSH2-proteinet er ca. 70% (26) [IIb]. Hyppigst mangler MLH1-proteinet (10-15% af alle KRC) men dette skyldes oftest hypermetylering i genets promotor-region, hvilket kan afklares ved metylerings- eller alternativt BRAF V600E- analyse. Ved manglende ekspression af MMR-proteiner bør patienten henvises til genetisk udredning. Råder man lokalt over tilstrækkeligt ekspertise på området kan man ved negativ familieanamnese og manglende MLH1-protein alternativt selv foranledige metylerings- eller BRAF-analyse inden en evt henvisning.

Genetisk udredning for HNPCC foregår på de genetiske afdelinger i Aalborg, Århus, Vejle, Odense samt på HNPCC-registret, Hvidovre hvor også det nationale register for HNPCC er placeret.

Det er relevant at tilbyde screening til HNPCC-patienter med KRC eller andre HNPCC-relateret tumorer, deres 1. gradsslægtninge samt verificerede genbærere.

Ved koloskopi kan forekomsten af KRC reduceres med 62% og mortaliteten reduceres (27) [IIb]. Det er ikke nødvendigt, at Amsterdam-kriterierne er opfyldte for at opnå udbytte af screening (28,29) [IIa, IIa] og cost-effectiveness analyser viser, at udredning og screening er relevant *både* i familier med høj og moderat risiko. Udgifterne for et vundet leveår er meget beskedne og varierer mellem 4.000-12.000 kr alt efter familietype (30) [III]. Koloskopi er fortsat den anbefalede undersøgelsesmetode, der er CT-kolografi overlegen, specielt mhp diagnostisering af polypper under 10 mm (31) [IIb].

Et nyt prospektivt multicenterstudie viser dog, at Lynch-patienter får cancer på trods af screening. Incidens af den første cancer varierer med det muterede gen. Ved 70 årsalderen er den kumulerede incidens af KRC henholdsvis 46%, 35%, 20% og 10% for respektivt MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2 mutationsbærere. De tilsvarende kumulative incidens for endometrie-cancer var 34%, 51% , 49% og 24% og for ovarie-cancer 11%, 15%, 0% og 0%. Overordnet var 10-års overlevelsen efter første cancer 87% og cancerspecifikt henholdsvis 91%, 98% og 89% ved KRC, endometrie og ovarie cancer (32) [IIa].

3. Ved fund af KRC hos Lynch-patienter bør subtotal kolektomi eller proktokolektomi overvejes i dialog med patienten og under hensyntagen til patientens tilstand (C).

Litteratur og evidensgennemgang

Ved fund af KRC i Lynch familier anbefales kolektomi med ileorektal anastomose ved koloncancer og proktokolektomi med ileoanal J-Pouch ved rektumcancer, under hensyntagen til patientens fysiologiske alder (33,34) [IV, IIb].

Risikoen for metakron KRC er baggrunden for at anbefale kolektomi frem for segmentær resektion ved fund af KRC ved screening. Nye danske tal fra HNPCC-registret viser at risikoen for metakron KRC er signifikant forøget hos Lynch-patienter sammenlignet med KRC-patienter i andre HNPCC-familier, hvor risikoen for metakron KRC er på samme niveau som hos sporadisk KRC-patienter (35) [IIa].

I FCC-familier er der således ikke evidens for generelt at anbefale kolektomi eller proktokolektomi, men det vil være en individuel vurdering ved den enkelte patient.

Profylaktisk kirurgi hos patienter uden påvist cancer anbefales ikke generelt, men kan være relevant hos udvalgte genbærere, hvis endoskopisk screening ikke er mulig.

Gynækologisk screening

Gynækologisk undersøgelse med vaginal ultralydsscanning har været anbefalet til både Lynch og Amsterdam-positive familier. Nyere data har imidlertid vist, at risikoen for endometrie- og ovarie-cancer er forhøjet i Lynch familier, men ikke i de øvrige HNPCC-familier (36,37) [IIb, IIb]. Gynækologisk screening hvert andet år bør derfor tilbydes til Lynch patienter, men ikke til andre HNPCC-patienter.

Gastroskopi

Der er ikke evidens for generelt at anbefale gastroskopi til HNPCC-patienter, fraset enkelte familier med ophobning af ventrikel cancer (mindst 2 ventrikelcancere diagnosticeret efter 1960, hvor nyere ulcus-behandling forventes at være indført – 1 før 50 årsalderen) (33) [IV].

Urinvejscancer

Flere studier rapporterer øget forekomst af urinvejscancer hos HNPCC-patienter, men der er sparsom viden om effekten af screening (38). Tidligere screening med urincytologi for øvre urothelcelle tumorer er uanvendelig pga. en detektionsrate på kun 0,1% og mange falsk positive resultater. Screening af urinvejene anbefales derfor ikke generelt i HNPCC familier, men kun i familier med 2 eller flere personer med ureter- eller pelvistumor – ca. 10 familier i Danmark. Programmet omfatter urincytologi, urinanalyse for blod og UL-scanning af nyrene (39) [IIb].

Kontrolprogram

Kontrolprogram i Lynch familier er fortsat koloskopi og gynækologisk undersøgelse med vaginal ultralydsscanning hvert 2. år.

Kontrolprogram i FCC-familier er ændret til koloskopi hvert 5. År med opstart 10 år før yngste afficerede med KRC.

Prævention

Kemoprævention i form af 600 mg aspirin dagligt i over to år har i et internationalt randomiseret placebokontrolleret studie vist signifikant reduktion i forekomsten af KRC og andre Lynch-cancere på over 60%. Der var ikke forskel i bivirkningerne af aspirin i de to grupper (40) [Ia]. Det er uafklaret hvilken dosis, der

er relevant og afklaringen heraf pågår aktuelt i et internationalt studie (CAPP3). Indtil resultatet af denne undersøgelse foreligger kan genbærere i Lynch familier evt. anvende 100 mg aspirin dagligt som cancer profylakse i dialog med behandlende læge.

4. Risikopersoner fra Lynch, FCC og familier med let øget risiko for KRC bør tilbydes screening (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Let øget risiko for arvelig KRC

Indtil 2015 har anbefalingen været koloskopi hvert 5. år til 1. grads slægtninge til KRC-patienter i familier med én ung KRC-patient (diagnosealder < 50 år) og i familier med to direkte beslægtede med KRC (diagnosealder > 60 år) i samme gren af familien. Der er ikke evidens for effekt af denne screening. To metaanalyser har vist at 1.gradsslægtninge til en KRC-patient har fordoblet risiko for KRC stigende til tre til fire gange forøget risiko, hvis multiple familiemedlemmer har haft KRC (5,41).

Et nyt stort danske kohorte studie af familiemedlemmer til knap 1200 KRC-patienter har vist at risikoen for KRC hos 1.grads slægtninge til KRC-patienter er forhøjet, men denne risiko er lavere end rapporteret i tidligere metanalyser. I studiet er Lynch og klassiske HNPCC-familier ekskluderet. Herefter er risiko for KRC estimeret og man fandt en Hazard Ratio på henholdsvis 1,78 (95%CI: 1.45,2.17) og 1,86 (95%CI: 0.70,4.94) for 1.grads slægtninge til slægtninge én KRC-patient diagnosticeret ved over 50 årsalderen og under 50 år (42) [IIa]. Også i familier med flere tilfælde af KRC var risikoen for KRC hos 1.grads slægtninge mindre end tidligere beskrevet og overlevelse efter KRC hos patienter med denne type familieanamnese svarer til overlevelsen for patienter med sporadisk KRC (43) [IIa].

På baggrund af disse studier, data fra HNPCC-registret samt indførelse af national tarmkræftscreening er screening i disse familier ændret. Programmet for personer med let øget risiko for arvelig KRC er én koloskopi ved 50-årsalderen eller på udredningstidspunktet for risikopersoner over 50 år. Derefter varetages den fortsatte kontrol i form af befolkningsscreening.

5. Alle resultater af udredning, behandling og screening bør indberettes til HNPCC-Registret (B).

Litteratur og evidensgennemgang

HNPCC-registret

HNPCC-registret har siden 1991 fungeret som nationalt register for familier med arvelig kolorektal cancer og fik i 1995 status som et offentligt register. Region Hovedstaden er registeransvarlig myndighed og Hvidovre Hospital er systemansvarlig. Registret har forankring i DCCG. Antallet af registrerede familier er stigende og ca. 3.500 familier er anbefalet kontrol omfattende ca. 20.000 risikopersoner. Indberetning til registret er desværre mangelfuld og er hidtil sket ved fremsendelse af journalkopi med dataindtastning på registret. Siden 2004 har HNPCC-registret derfor i samarbejde med 13 danske pilotafdelinger været del af EU-projektet – INFOBIOMED – med det formål at udvikle og implementere et elektronisk indberetnings system. Brugen af systemet har haft størst succes på de kirurgiske afdelinger, der modtager feed-back i form af risikoestimer på egne patienter. Der arbejdes fremover med implementering af systemet til alle afdelinger, der varetager behandling og screening for arvelig tarmkræft.

HNPCC-Registret koordinerer rådgivning og screening i samarbejde med de genetiske afdelinger og evaluerer

udbyttet i samarbejde med diagnosticerende og behandlende afdelinger. Alle resultater af udredning, behandling og screening bør derfor indberettes. Man er altid velkommen til at kontakte HNPCC-registret for rekvirering af informationsbrochurer, behandlingsmæssig patientrådgivning eller lægefaglig problemstillinger eller med ønske om opkobling til elektronisk indberetningssystem.

Tlf: 38 62 24 70, Mail: hnpcc-registret@regionh.dk, Hjemmeside: www.hnpcc.dk

FAP

6. **Risikopersoner i familier med FAP bør tilbydes molekylærgenetisk undersøgelse fra 10 års alderen. Ved manglende påvisning af mutationsdefekt i familien bør der udføres sigmoideoskopi hvert andet år i aldersklassen 10-40 år (B).**
7. **Ved negativ gentest hos en risikoperson kan endoskopisk screening ophøre (B).**
8. **Polyposepatienter bør tilbydes profylaktisk kolektomi i 15-20 års alderen (B).**
9. **Polyposepatienter bør tilbydes regelmæssig profylaktisk gastroduodenoskopi fra 25 års alderen (B).**
10. **Alle nye tilfælde af FAP bør anmeldes til Polyposeregistret (B).**

Litteratur og evidensgennemgang samlet for alle anbefalinger

FAP er en autosomt dominant arvelig sygdom med påvist defekt i apc-genet i kromosom 5. Den medfører udvikling af flere tusinde kolorektale adenomer, duodenale adenomer og evt. desmoider, og uden behandling udvikles kolorektal cancer hos alle i 40-50 års alderen. Prognosen ved FAP er bedret væsentligt siden oprettelsen af Polyposeregistret, og nutildags udgør KRC på baggrund af FAP under 0,1% af alle tilfælde af KRC i Danmark (44,44) [IIb, IV]. Registret rummer data vedr. de godt 200 danske familier og koordinerer profylaktisk molekylærgenetisk og klinisk undersøgelse af risikopersoner (1^o slægtninge til afficerede) fra omkring 10 års alderen. Verificerede genbærere følges endoskopisk til udvikling af adenomer, og i familier uden påvist mutation i apc-genet udføres sigmoideoskopi hver andet år i aldersgruppen 10-40 år. Ved påvist adenomatose foretages udredning med koloskopi, og cancerprofylaktisk kolektomi anbefales i 15- 20 års alderen. Proktokolektomi med ileoanal pouch anbefales ved cancer, mange rektale polypper eller en aggressiv geno- eller fænotype i familien, medens alle andre kan behandles med kolektomi og ileorektal anastomose. Sidstnævnte følges på grund af risiko for rectumcancer livslangt med regelmæssig sigmoideoskopi og evt. polypektomi (45) [III]. Desuden anbefales profylaktisk gastroduodenoskopi hos alle afficerede > 25 år på grund af duodenale adenomer og risikoen for duodenal cancer (46) [IIb]. Polyposeregistret har udgivet en patientbrochure (47) [IV] samt lægelige retningslinier for udredning, behandling og kontrol (48) [IV]. Begge brochurer kan rekvireres i registret på tlf. 3862 2236, og vedr. detaljeret information for både læger og patienter om FAP henvises til Polyposeregistrets hjemmeside www.polypose.dk

Patientværdier og –præferencer

Patientværdier og-præferencer er ikke undersøgt i denne retningslinje.

Rationale

Anbefalingerne er resultatet af gennemgang af tilgængelig litteratur.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

4. Referencer

- (1) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000 Jul 13;343(2):78-85.
- (2) Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000 Sep;119(3):837-853.
- (3) Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003 Feb;124(2):544-560.
- (4) Chan JA, Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2008 Jun 4;299(21):2515-2523.
- (5) Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006 Jan;42(2):216-227.
- (6) Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005 Nov 5;331(7524):1047.
- (7) Dunlop MG, British Society fG, Association of Coloproctology for Great Britain, and Ireland. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002 10;51 Suppl 5:V17-V20.
- (8) Tranø G, Wasmuth HH, Sjørusen W, Hofslie E, Vatten LJ. Awareness of heredity in colorectal cancer patients is insufficient among clinicians: a Norwegian population-based study. *Colorektal Dis* 2009;11:461-463.
- (9) Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007 Jun;44(6):353-362.
- (10) Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003 Mar 6;348(10):919-932.
- (11) Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Jarvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008 Jul 15;123(2):444-449.
- (12) Barrow E, Alduaij W, Robinson L, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Colorectal cancer in HNPCC: cumulative lifetime incidence, survival and tumour distribution. A report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2008 Sep;74(3):233-242.
- (13) Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005 Apr 27;293(16):1979-1985.

- (14) Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013 Jun;62(6):812-823.
- (15) Myrholm T, Bisgaard ML, Bernstein I, Svendsen LB, Sondergaard JO, Bulow S. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical features and survival. Results from the Danish HNPCC register. *Scand J Gastroenterol* 1997 Jun;32(6):572-576.
- (16) Bernstein I, Bisgaard ML. Årsrapport 2003, HNPCC-registret. 2004:1-42.
- (17) Brixen LM, Bernstein IT, Bulow S, Ehrnrooth E. Survival of patients with Stage III colon cancer is improved in hereditary non-polyposis colorectal cancer compared with sporadic cases. A Danish registry based study. *Colorectal Dis* 2013 Jul;15(7):816-823.
- (18) Katballe N. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer in West Denmark. Prospective Population-based studies. PhD thesis. 2001:1-104.
- (19) Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(11):2193-2200.
- (20) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 Jun;116(6):1453-1456.
- (21) Nilbert M, Wikman FP, Hansen TV, Krarup HB, Orntoft TF, Nielsen FC, et al. Major contribution from recurrent alterations and MSH6 mutations in the Danish Lynch syndrome population. *Fam Cancer* 2009;8(1):75-83.
- (22) Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007 Jul;133(1):48-56.
- (23) Jensen LH, Lindebjerg J, Byriel L, Kolvraa S, Cruger DG. Strategy in clinical practice for classification of unselected colorectal tumours based on mismatch repair deficiency. *Colorectal Dis* 2008 Jun;10(5):490-497.
- (24) Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M, et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006 Jan 1;118(1):115-122.
- (25) Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005 May 5;352(18):1851-1860.
- (26) Ewald J, Rodrigue CM, Mourra N, Lefevre JH, Flejou JF, Tiret E, et al. Immunohistochemical staining for mismatch repair proteins, and its relevance in the diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Br J Surg* 2007 Aug;94(8):1020-1027.

- (27) Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000 May;118(5):829-834.
- (28) Mesher ,David, Dove-Edwin ,Isis, Sasieni ,Peter, Vasen ,Hans, Bernstein ,Inge, Royer-Pokora ,Brigitte, et al. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer. 2014.
- (29) Bernstein IT, Bisgaard ML, Myrhoj T. Prevention of colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ugeskr Laeger* 2003;165:221-225.
- (30) Olsen KR, Bojesen SE, Gerdes AM, Lindorff-Larsen K, Bernstein IT. Cost-effectiveness of surveillance programs for families at high and moderate risk of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2007 Winter;23(1):89-95.
- (31) Renkonen-Sinisalo L, Kivisaari A, Kivisaari L, Sarna S, Jarvinen HJ. Utility of computed tomographic colonography in surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Fam Cancer* 2007;6(1):135-140.
- (32) Møller P, Seppala T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017 Mar;66(3):464-472.
- (33) Bojesen SE, Bernstein I, Gerdes AM, Hartlev M, Koch L, Lindorff-Larsen K, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Denmark - a health technology assessment. . National Board of Health, Danish Centre for health technology assessment 2007:1-154.
- (34) Van Dalen R, Church J, McGannon E, Fay S, Burke C, Clark B. Patterns of surgery in patients belonging to amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003 May;46(5):617-620.
- (35) Lindberg LJ, Ladelund S, Smidth-Hansen L, Bernstein I. Metachronous colorectal cancer in general national cohorte from 1943–2012 and its relevance as indicator of hereditary colorectal cancer. *Fam Cancer* 2015.
- (36) Boilesen AE, Bisgaard ML, Bernstein I. Risk of gynecologic cancers in Danish hereditary non-polyposis colorectal cancer families. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(11):1129-1135.
- (37) Ketabi Z, Gerdes AM, Mosgaard B, Ladelund S, Bernstein I. The results of gynecologic surveillance in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2014 06;133(3):526-530.
- (38) Bernstein IT, Myrhoj T. Surveillance for urinary tract cancer in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013 Jun;12(2):279-284.
- (39) Myrhoj T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008;7(4):303-307.

- (40) Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011 Dec 17;378(9809):2081-2087.
- (41) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001 Oct;96(10):2992-3003.
- (42) Lautrup CK, Mikkelsen EM, Lash TL, Katballe N, Sunde L. Survival in familial colorectal cancer: a Danish cohort study. *Fam Cancer* 2015 Dec;14(4):553-559.
- (43) Lautrup CK, Mikkelsen EM, Lash TL, Katballe N, Sunde L. Familial colorectal cancer risk may be lower than previously thought: a Danish cohort study. *Cancer Epidemiol* 2015 Oct;39(5):714-719.
- (44) Bülow S. Familiær adenomatøs polypose. *Ugeskr Læger* 2013;175:1335-1339.
- (45) Bulow S, Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, Bjork J, Christensen IJ. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2008 Sep;51(9):1318-1323.
- (46) Bulow S, Christensen IJ, Hojen H, Bjork J, Elmberg M, Jarvinen H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2012 Aug;14(8):947-952.
- (47) Bülow S. FAP. Familiær adenomatøs polypose. Information for polyposepatienter og deres familie. Eds: Holten I, Munk TB, Olsen T. *Kræftens Bekæmpelse* 2007(3).
- (48) Bülow S. Familiær adenomatøs polypose. FAP. Vejledende retningslinier for diagnose, behandling og kontrol. Polyposeregistret, Hvidovre Hospital & Danish Colorectal Cancer Group 2012(4).

5. Metode

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

Litteratursøgning

I denne omgang er der søgt ad hoc efter litteratur i PubMed samt eksisterende internationale guidelines.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatteren

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatteren og godkendt af kirurgisk arbejdsgruppe (se nedenstående).

Interessentinvolvering

Patienter og andre ikke lægefaglige personer har ikke været involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DCCG's kirurgiske arbejdsgruppe som er en lægefaglig, videnskabeligt understøttende arbejdsgruppe med reference til DCCG's bestyrelse i henhold til DCCG's vedtægter.

Forfattere

Inge Bernstein, overlæge, Kirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

6. Monitoreringsplan

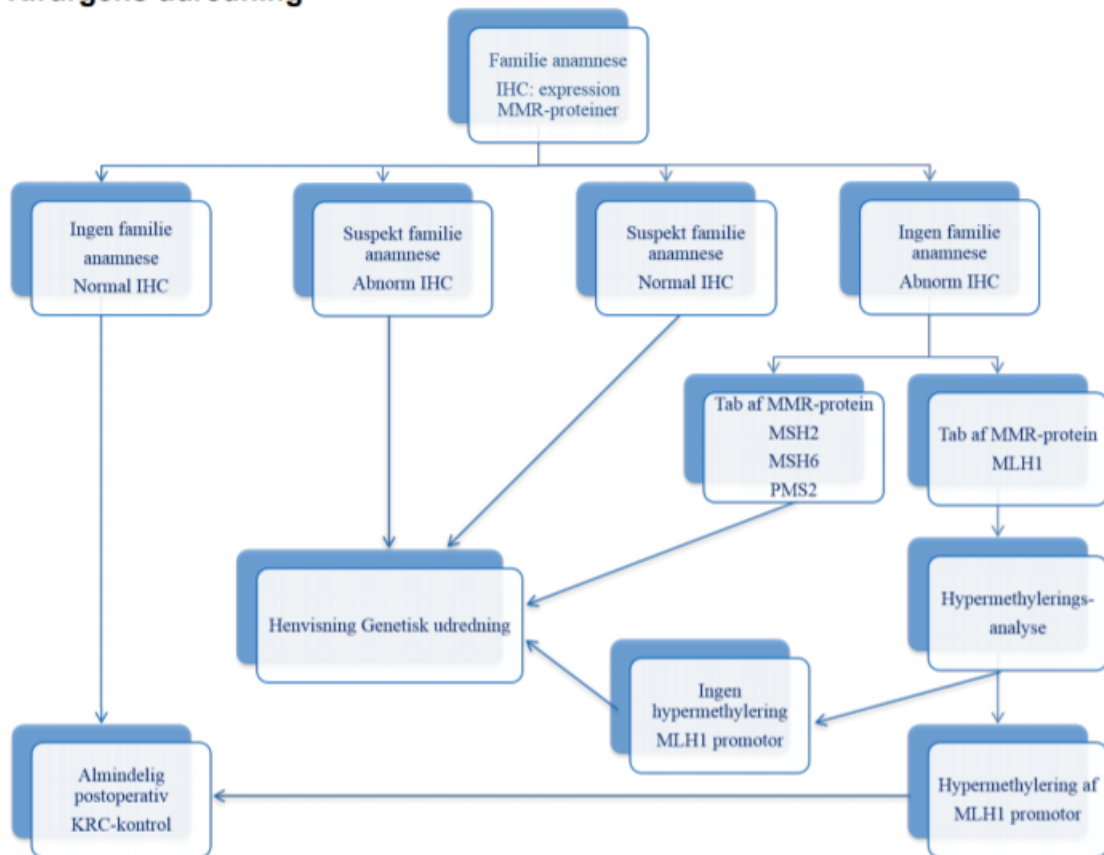
Standarder og indikatorer

Patienter med HNPCC og FAP bliver registreret i HNPCC og FAP registeret.

7. Bilag

Bilag 1 – Figur 1

Kirurgens udredning



Bilag 2 – Figur 2

Familietyper

Nyt Navn	Gammelt Navn
Lynch (ca. 10%)	Mutation – Lynch familier Påvist genfejl – ca. 1.100 levende genbærere
Familiær Colorectal Cancer (FCC) (ca. 40%)	Amsterdam I 3 familiemedlemmer med KRC i 2 generationer og en < 50 år og 1. gradsslægtning til de andre 2 og FAP udelukket
	Amsterdam II KRC kan erstattes med cancer i endometriet, øvre urinveje eller tyndtarme
	HNPCC – sandsynligt 2 KRC i lille familier, en < 50 år 2 KRC og en med adenom (svær dysplasi) eller HNPCC-relateret cancer 3 KRC i lille familie, en < 50 år, IKKE 1. gradsslægtninge
	HNPCC – Late onset Som Amsterdam I, dog ingen < 50 år
Let Øget Risiko (ca. 42%)	1 KRC < 50 år 2 KRC ingen < 50 år

Bilag 3 – Figur 3.

Nye screeningsprogrammer 2016

Nyt navn	Lynch	Familiær colorektal cancer (FCC)	Let øget risiko for KRC	
Definition	Arvelig MMR-defekt	Familieanamnese der tyder på monogen arvelig disposition til CRC	Én KRC-pt. < 50 år	To førstegrads-slægtninge* med KRC, begge \geq 50 år
Program	Koloskopi	Koloskopi	Én koloskopi 50 år eller ved første kontakt efter 50 år, derefter befolkningsscreening**	
Opstart	25 år Gyn: 35 år	10 år for yngste afficerede 25 år tidligst - 75 år senest	50 år (75 år senest)	
Afslut	Livslangt	Livslangt		
Interval	2 år	5 år		
Hvem skal i surveillance	Mutationsbærere	Afficerede (KRC eller adenom med <i>high grade dysplasi/high grade intraepitelial neoplasia</i>)	Afficerede (KRC)	
	I sjældne tilfælde utestede personer, der sandsynligvis er mutationsbærere	Førstegradsslægtninge	Førstegradsslægtninge	
Uddybende definition	Arvelig <i>mismatch repair</i> -defekt (MMR-defekt)	Tre slægtninge med KRC; én førstegradsslægtning til de to øvrige	* Indbyrdes førstegradsslægtninge	
	I få familier lader det sig ikke gøre at påvise en arvelig MMR-defekt	To slægtninge med KRC og 1 med adenom med <i>high grade dysplasi/high grade intraepitelial neoplasia</i> , én førstegradsslægtning til de to øvrige	** Afføringsprover	
		Tre slægtninge med KRC; to førstegradsslægtninge, en andegradsslægtning < 50 år To førstegradsslægtninge med KRC; én < 50 år		
Gammelt navn	Lynch	Amsterdam I eller Amsterdam I-like	Late onset HNPCC	Moderate I (DKS-I) Moderate II (DKS-II)