

Bispebjerg og
Frederiksberg Hospitaler

REGION

Lynch syndrom og arvelig tarmkræft – opsporing af familier

DSCH den 11. november 2019

Lars Joachim Lindberg, afdelingslæge ph.d.
Abdominalcenter K
Bispebjerg Hospital

Lynch syndrom, arvelig tarmkræft og opsporing er relevant for jer

20-30% af kolorectal cancer (KRC) er arvelig
Lynch syndrom hos 3-5%

Høj livstidsrisiko for kolorectal cancer (KRC)
Gode muligheder for forebyggelse

Opsporing er svær – praktisk og etisk
Immunhistokemi (IHC) er en stor hjælp

Risiko for KRC ved arvelig tarmkræft er høj

Familiær adenomatøs polypose (FAP) ~100%

Lynch syndrom $\leq 80\%$

Familiær kolorectal cancer ~30%

Let øget risiko ~15%

Sporadisk ~7%

Bisgaard et al. 2005

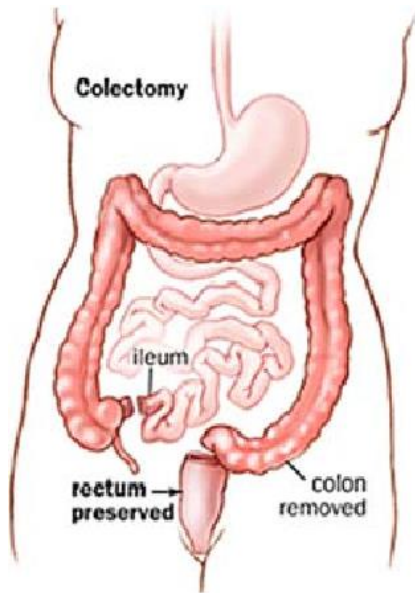
Vasen et al. 2013

Lindor et al. 2005

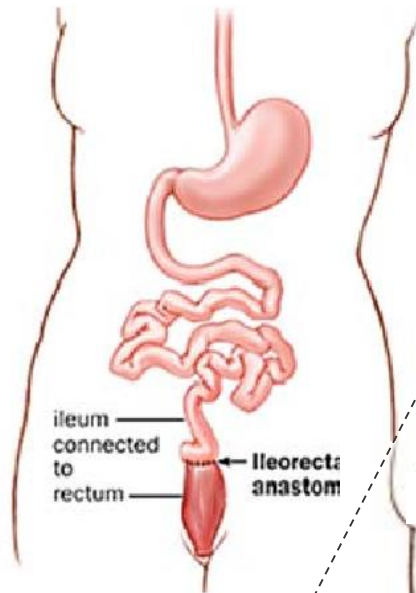
Lautrup et al. 2015

NORDCAN 2019

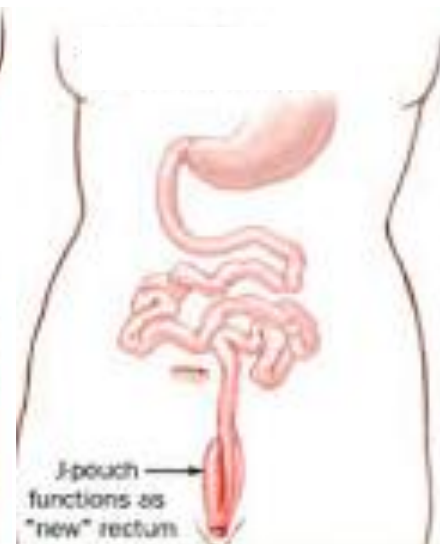
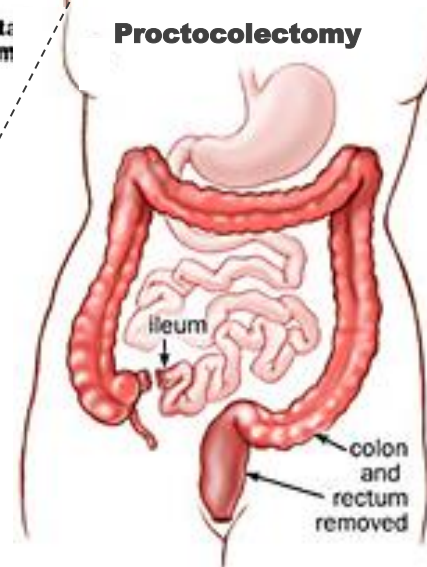
Colectomi forebygger KRC ved FAP



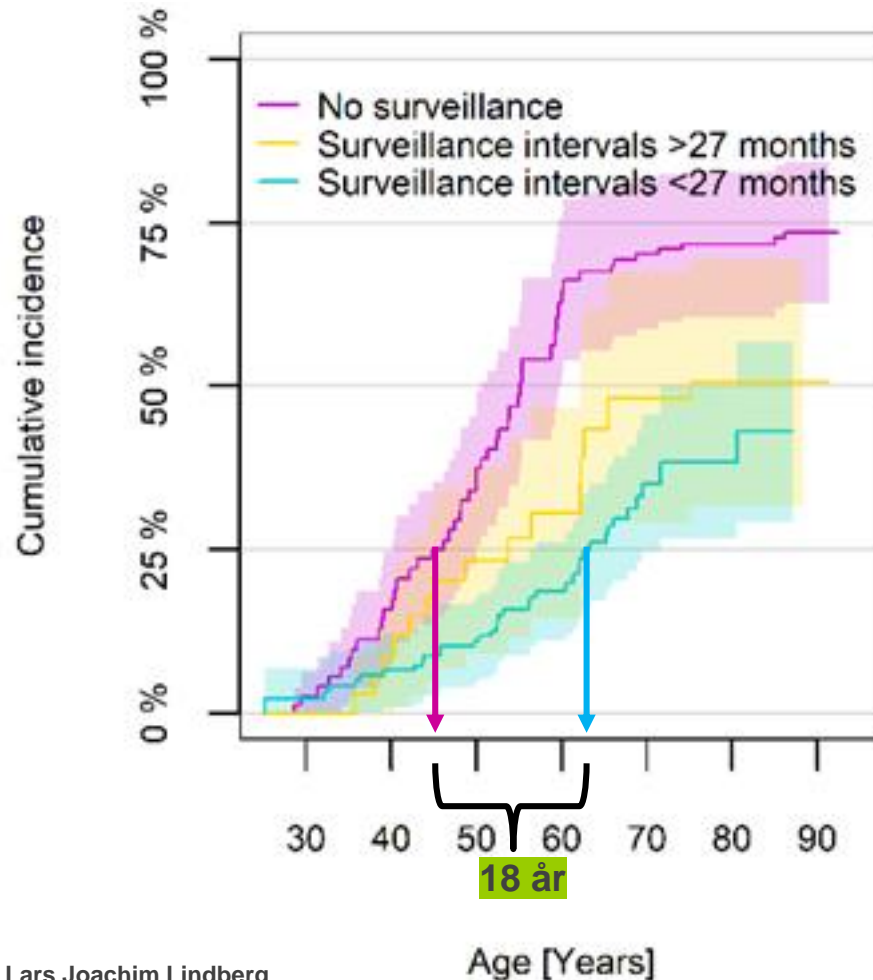
Colectomi med ileorektal anastomose (IRA)



Proctocolectomi med J-pouch



Coloskopi forebygger KRC ved Lynch syndrom



Justerede hazard rater (HR):

0.22 for intervaller <27 mdr

0.32 for intervaller >27 mdr

Det vil sige 3 ud af 4 KRC kan forebygges

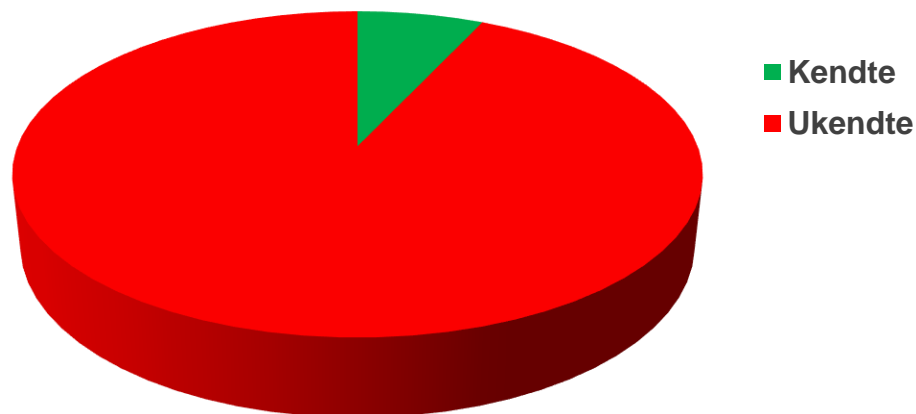
- og alder ved diagnose kan udskydes

Mange har arvelig tarmkræft uden at vide det

1 af 279 i befolkningen har en Lynch syndrom mutation
~20.000 danskere

~1.500 levende danskere i HNPPC-registeret
~93% ved ikke, at de har Lynch syndrom

Individer med Lynch syndrom i Danmark



Der er mange muligheder for opsporing af familier med arvelig tarmkræft

Makroskopisk

Anamnestisk

Mikroskopisk

Immunohistokemisk

Genetisk

Makroskopisk vurdering af patologi



Familiær Adenomatøs Polypose (FAP)

Let at diagnosticere makroskopisk



Lynch syndrom, Familiær kolorectal cancer
og Let øget risiko

Kan ikke skelnes fra sporadisk KRC

Anamnestisk opsporing

Amsterdam kriterier

- 3 afficerede*, 2 generationer og $1 \leq 50$ år

Familiær disposition bør journalføres

- men forsømmes hos 2/3 med KRC

DCCG

- 2 afficerede* eller $1 \leq 50$ år

* førstegradsslægtinge

Mikroskopi tydende på Lynch syndrom

Mucinøst adenocarcinom

Udifferentieret adenocarcinom

Tumorinfiltrerende lymfocytter

Morfologisk heterogenitet

”Pushing tumor growth”

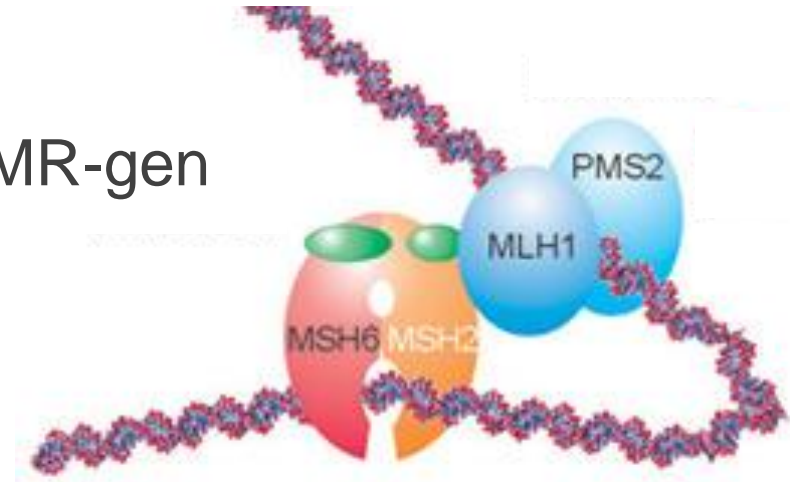
Baggrund for opsporing med IHC

Mismatch repair (MMR) gener retter fejl ved celledeling

Lynch syndrom = mutation i MMR-gen på det ene allel

Skade på det fungerende MMR-gen

- → ingen MMR-proteiner
- → ingen fejlretning
- → KRC med manglende ekspresion af MMR-proteiner



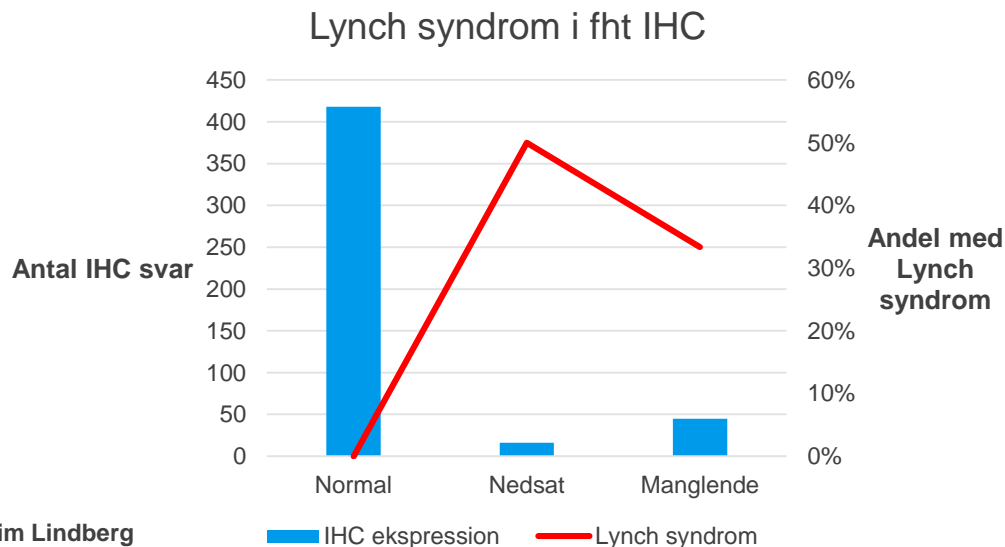
Immunohistokemisk opsporing

Screening af alle KRC med IHC

- i Danmark siden 2009 som første land i verden

Sensitivitet på 81-100%

Specificitet på 81-92%



Immunohistokemisk opsporing

Screening af alle KRC med IHC

- i Danmark siden 2009 som første land i verden

Sensitivitet på 81-100%

Specificitet på 81-92%

Kun mulig for Lynch syndrom

- ikke Familiær kolorektal cancer eller Let øget risiko

Lynch syndrom: 16% af individer i HNPCC-registeret

Genetisk opsporing

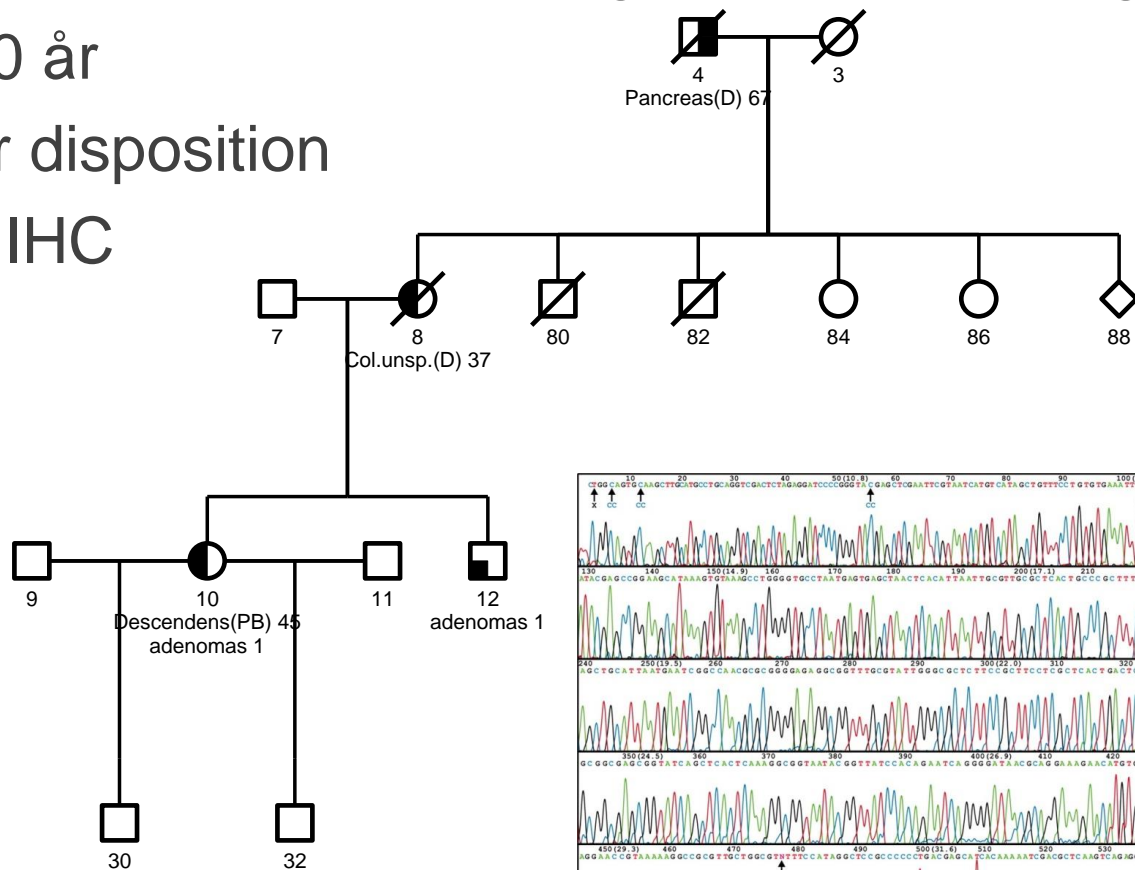
Klinikere kan henvise til klinisk genetisk udredning

- KRC <50 år
- Familiær disposition
- Abnorm IHC

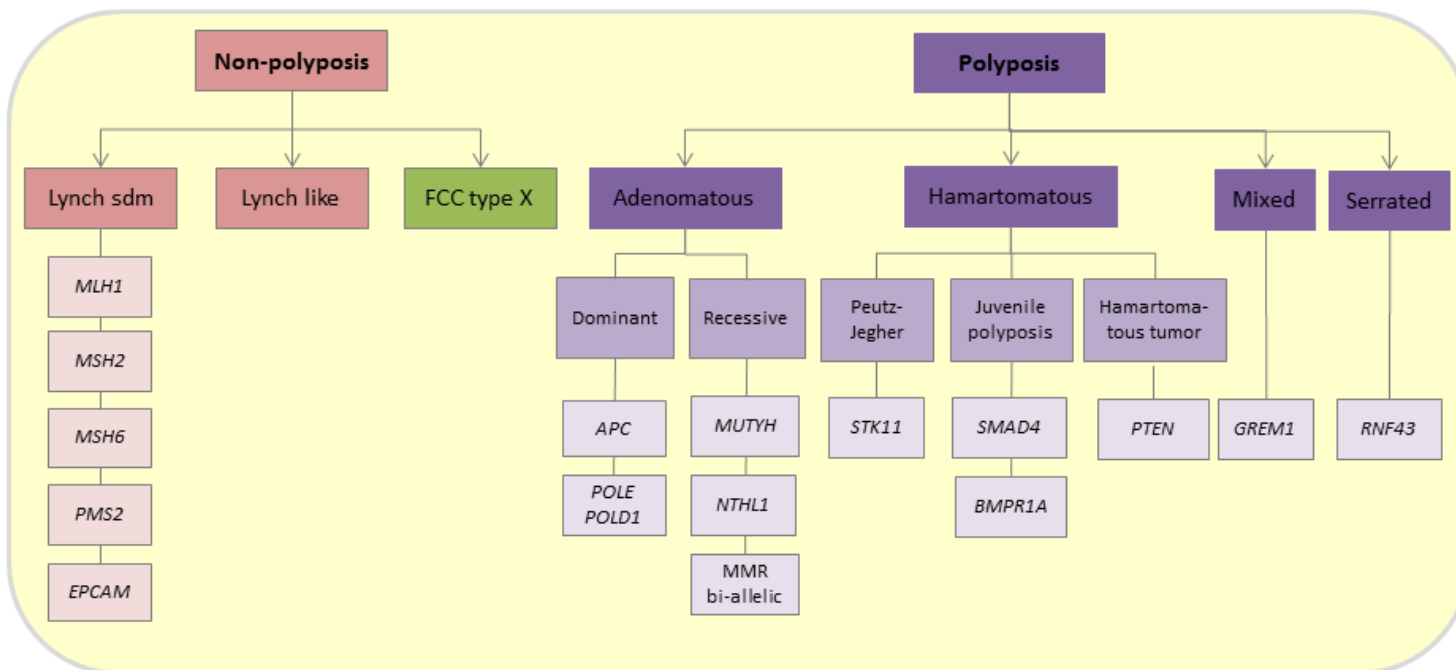
Stamtræ

Gentest

Kontrol



Gentest kan afsløre mange former for arvelig tarmkræft



Fordele ved at blive opsporet

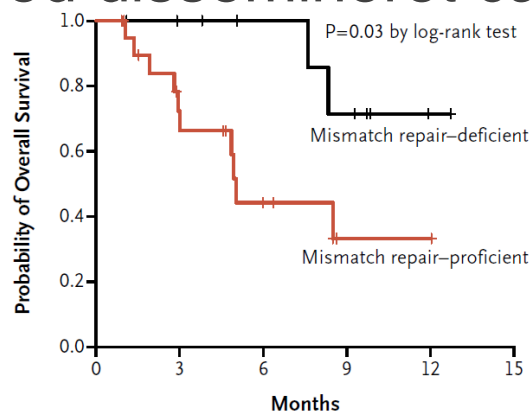
Forebyggende operation ved FAP

Forebyggende kontrol ved anden arvelig tarmkræft

Specielt for Lynch syndrom:

- Gentest kan frikende ikke-disponerede
- Immunterapi ved dissemineret cancer

Anti-PD1 terapi



Tarmkræft med defekt MMR
(inkl. Lynch syndrom tumorer)

**70% af terminale patienter
overlevede det 1. år**

Tarmkræft med normal MMR
(inkl. Familiær tarmkræft)

Opsporing af resten af familien

Familiemedieret

- mundtligt
- skriftligt (slægtsbrev fra genetiker)

Brev fra hospital til relevante familiemedlemmer,
som probanden kender

Brev fra hospital til alle relevante familiemedlemmer,
som kan opspores i diverse registre

Familiemedieret opsporing

- mundtligt
- skriftligt (slægtsbrev fra genetiker)



25-50% af førstegradsslægtinge testes

Usikkerhed om hvordan og hvornår info skal gives

Dårlig kontakt i familien

Ønske om at beskytte familiemedlemmer imod angst

Forrest et al. 2007

Vos et al. 2010

Sharaf et al. 2013

Hamilton 2005

Brev fra hospital til relevante familiemedlemmer, som probanden kender



Fordobler antal førstegradsslægtinge, som testes

Etisk dilemma:

- Mulighed for at forebygge høj risiko for livstruende sygdom
- Pådutte folk information de ikke har efterspurgt

Suthers et al. 2006
Offit et al. 2004

Brev fra hospital til alle relevante familiemedlemmer, som kan opspores

HNPCC-registeret siden 1997 i høj-risiko familier

Familiemedlemmer søges i CPR-registeret, kirkebøger og gamle folketællingskort

Brev sendes, når rådsøgende har haft tid til at informere sin familie

3% af befolkningen + modtagere ønskede ikke et brev

Fremtid

Screening af KRC med next generation sequencing (NGS)?

Sensitivitet på 100%

Specificitet på 95%

+ fund med betydning for onkologisk behandling

Pris?

Take home

- IHC kan opspore Lynch syndrom
 - 81-100% sensitivitet
- IHC kan kun opspore Lynch syndrom
 - Familiær KRC & Let øget risiko kræver anamnese
- Coloskopisk surveillance kan forebygge 3 af 4 KRC
- Befolkningen ønsker info om risiko for KRC
 - 3% er imod