

Onkogenetisk utredning, Tjock- och ändtarmscancer

Cirka 6 000 fall av tjock- och ändtarmscancer diagnostiseras årligen i Sverige. Risken för att under sin livstid insjukna av cancer i tjock- eller ändtarm är i Sverige cirka 11 %. Cirka 20 % av tjock- och ändtarmscancer beräknas vara ärftlig. Majoriteten har okända familjära orsaker men Lynch syndrom beräknas vara orsak i 2–4 % medan familjär kolonpolypos orsakar mindre än 1 % av alla fall.

Lynch

Lynch är en autosomt dominant ärftlig sjukdom som beräknas drabba 1 av 1 – 2 000 individer. Syndromet orsakar 2–4 % av all tjock- och ändtarmscancer samt 1–5 % av all livmodercancer. Risken för Lynch syndrom är större ju tidigare i livet som individen insjuknar och är större vid tumörer i höger sida av tjocktarmen.

Vid Lynch syndrom är livstidsrisken att utveckla tjock- och ändtarmscancer 70–80 % och medelåldern för insjuknande är 45 år och ligger cirka 20 år lägre jämfört med sporadiska fall. Lynchtumörer orsakas av en felaktig reparation av DNA-skador av typ MMR (mismatch repair) som i sin tur ger upphov till MSI (mikrosatellitinstabilitet). Fynd av MMR i tumörvävnad är förenligt med Lynch syndrom men har låg specificitet. Avsaknad av MSI talar starkt emot men utesluter inte helt Lynch syndrom. Lynch syndrom orsakas av en mutation i en av flera MMR-gener framför allt MLH1 (50 %), MSH2 (40 %) eller MSH6 (10 %). Cirka 60 olika mutationer är kända i Sverige.

Den kumulativa livstidsrisken för en individ med påvisad Lynch-orsakande MMR-genmutation att insjukna i någon form av Lynchassocierad tumör ligger på nivån 80–90 %. En av tre Lynch-individer med cancer kommer dessutom att utveckla en andra Lynch-associerad cancer senare under livet.

Tarntumörer hos Lynchindivider är i två tredjedelar av fallen belägna i höger sida av tjocktarmen och uppvisar ofta låg differentieringsgrad, mucinös differentiering och peritumoral lymfocytinfiltration.

Prov för MSI-analys tas genom blodprov och tumörprov (fruset eller paraffinbäddat). Immunhistokemisk analys av MMR utförs på paraffinbäddat tumörmaterial.

FAP(familjär adenomatös polypos)

FAP orsakas av mutation i APC-genen och utgör mindre än 1 % av all tjock- och ändtarmscancer. Individer med denna mutation utvecklar dock i nästan 100 % tjock- och ändtarmscancer och vid en genomsnittlig ålder av 44 år. Andra

genetiska tillstånd med ökad risk för tjock- och ändtarmscancer är Gardners syndrom, Cowdens syndrom, Bannayan-Ruvalcaba-Riley's syndrom, Peutz-Jaegers syndrom, Muir-Torres syndrom, hereditary flat adenoma syndrome, juvenil kolonpolypos, multipla adenom med recessiv autosomal ärftlighet.

Cancer i livmodern drabbar cirka 2 % av svenska kvinnor, vanligen efter 50 års ålder. Vid Lynch syndrom uppträder livmodercancer i knappt hälften av familjerna. Vid känd MHPCC-mutation är risken att drabbas av livmodercancer cirka 50 %.