

# HNPCC

## Hereditær NonPolypøs Colorectal Cancer

DSAK den 24/11-2017

Lars Joachim Lindberg, afdelingslæge, kirurg, ph.d.-stud



# HNPCC betyder “Arvelig øget risiko for tarmkræft”

- Hereditær NonPolypøs Colorectal cancer



## Kaldes NonPolypøs fordi CRC ligner sporadisk CRC i modsætning til FAP



Familiær Adenomatøs  
Polypose (FAP)



Hereditær NonPolypøs  
Colorectal cancer (HNPC)



## Hvorfor er HNPCC relevant for DSAK?

- høj risiko for CRC (op til 80% livstidsrisiko)
- mulighed for forebyggende kontrol (2/3 af CRC undgås, resten findes tidligt)
- CRC fra 25 års alderen
  
- slægtninge har samme risiko og fordel af kontrol
- mange risikopersoner er ikke er opdaget endnu

Vasen et al. Gut 2013  
Järvinen et al. Gastroenterol 2000



## Case A fra speciallægepraksis

- Henvisning:
  - 55 årig kvinde
  - ondt i maven
  - vekslende afføringsmønster 4-8 uger
  - lillebror på 49 år i behandling for CRC
- Coloskopi: Intet abnormt
- Henvise til klinisk genetisk rådgivning?



## Case B fra speciallægepraksis

- Henvisning:
  - 55 årig mand
  - kummesprøjt af frisk blod i forbindelse med afføring
  - far med CRC som ca. 55 årig
- Coloskopi: C. recti
- Henvise til klinisk genetisk rådgivning?

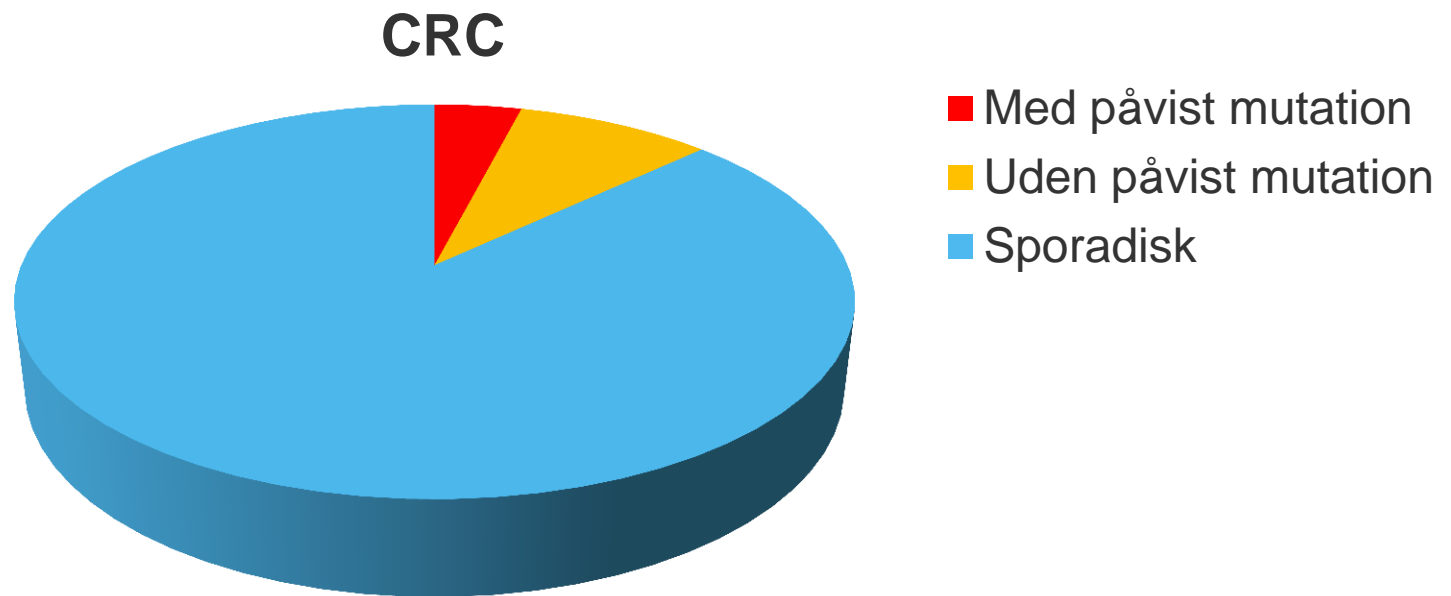


## Case C fra speciallægepraksis

- Henvisning:
  - 60 årig kvinde
  - postmenopausal gynækologisk blødning
- GU m/UL og biopsi: C. corporis uteri
- Supplerende anamnestisk: Mor c. uteri, morbror c. coli
- Henvise til klinisk genetisk rådgivning?



## HNPPC udgør 13% af alle CRC



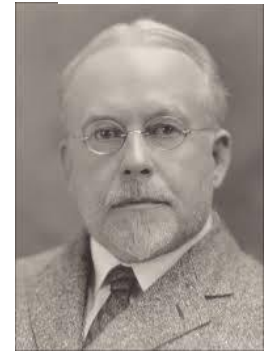
Frank et al. Int J Cancer 2017



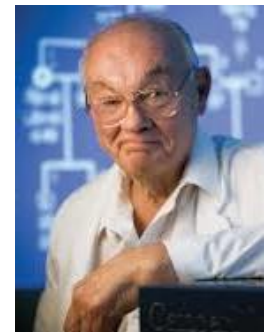


## HNPCC historie

- 1913 Familiært cancer syndrom
  - CRC og endometrie cancer
- 1960 Lynch syndrom
  - CRC uafhængigt af polypose
- 1993-1995 Mutationer i mismatch repair (MMR) generne identificeres som årsag i nogle familier (Lynch familier)



*Dr Warthin*



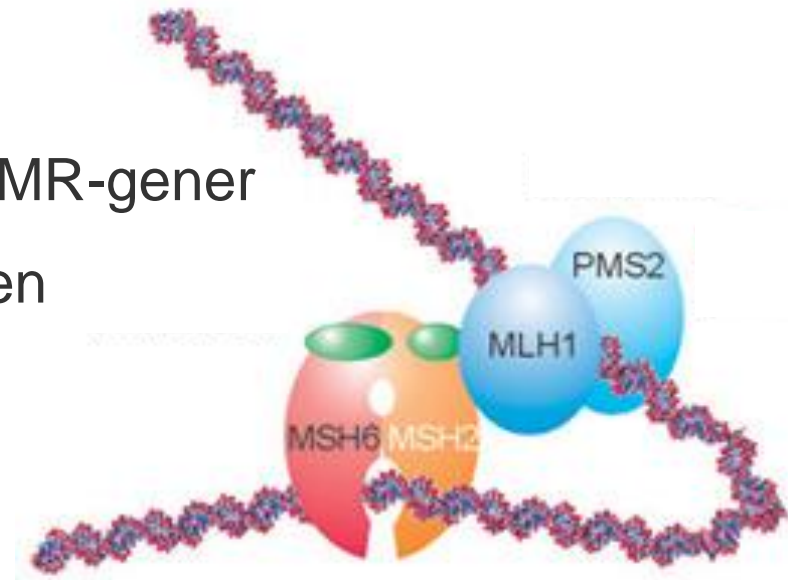
*Dr Lynch*

Altonen et al., Science 1993  
Yonov et al., Nature 1993



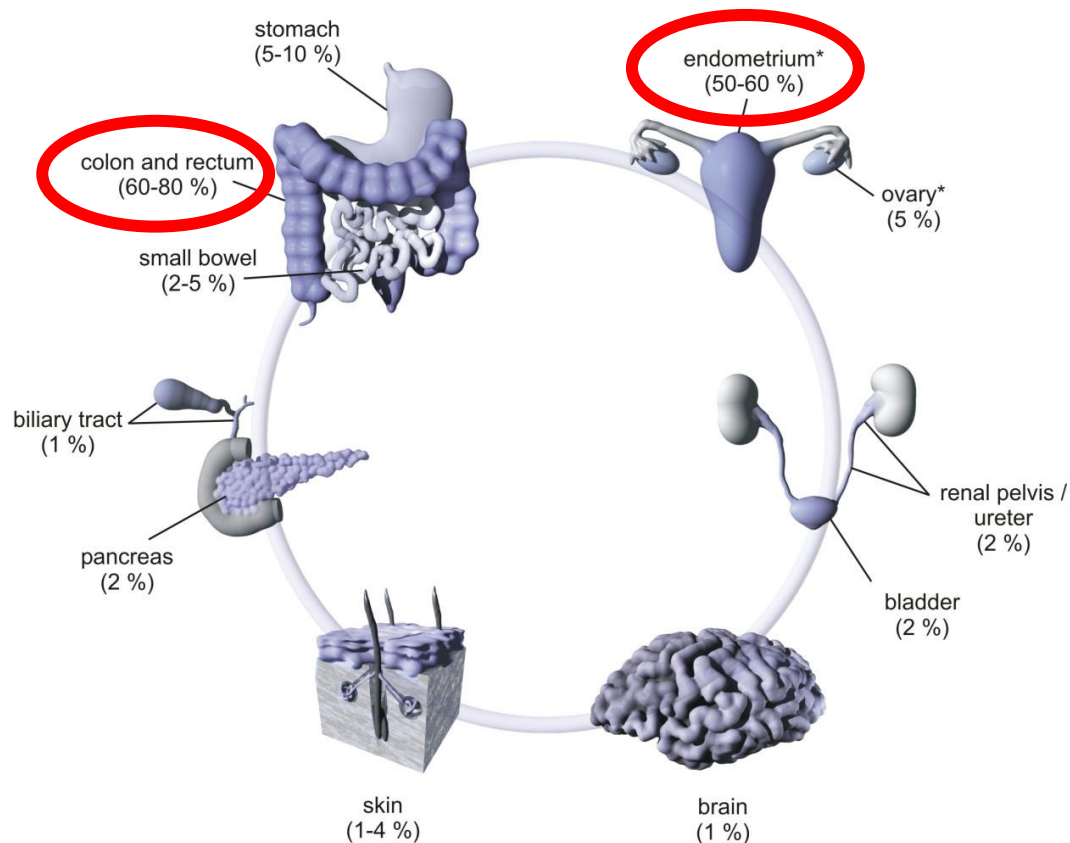
## MMR generne retter fejl i DNA replikation

- 3 mia nukleotider i hver celle
- fejl ved celledeling rettes af MMR-gener
- skade på fungerende MMR-gen
  - → ingen MMR-proteiner
  - → ingen fejlretning
  - → cancer
- alle CRC screenes med immunohistokemisk (IHC) farvning for tab af MMR-proteinerne MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2





# Risiko for ekstracolonsk cancer ved Lynch





## Kun risiko for CRC i HNPCC uden mutation

	<b>Lynch</b>	<b>Familial colorectal cancer type X</b>
<u>Cancer</u>	<u>SIR (95% CI)</u>	<u>SIR (95% CI)</u>
CRC	6,1 (5,2-7,2)	2,3 (1,7-3,0)
Uterus	4,1 (2,9-5,6)	0,8 (0,3-1,6)
Urinveje	9,0 (2,0-18,3)	2,9 (0,0-9,2)
Tyndtarm	7,6 (2,5-13,9)	1,6 (0,0-5,1)



# HNPCC i Danmark



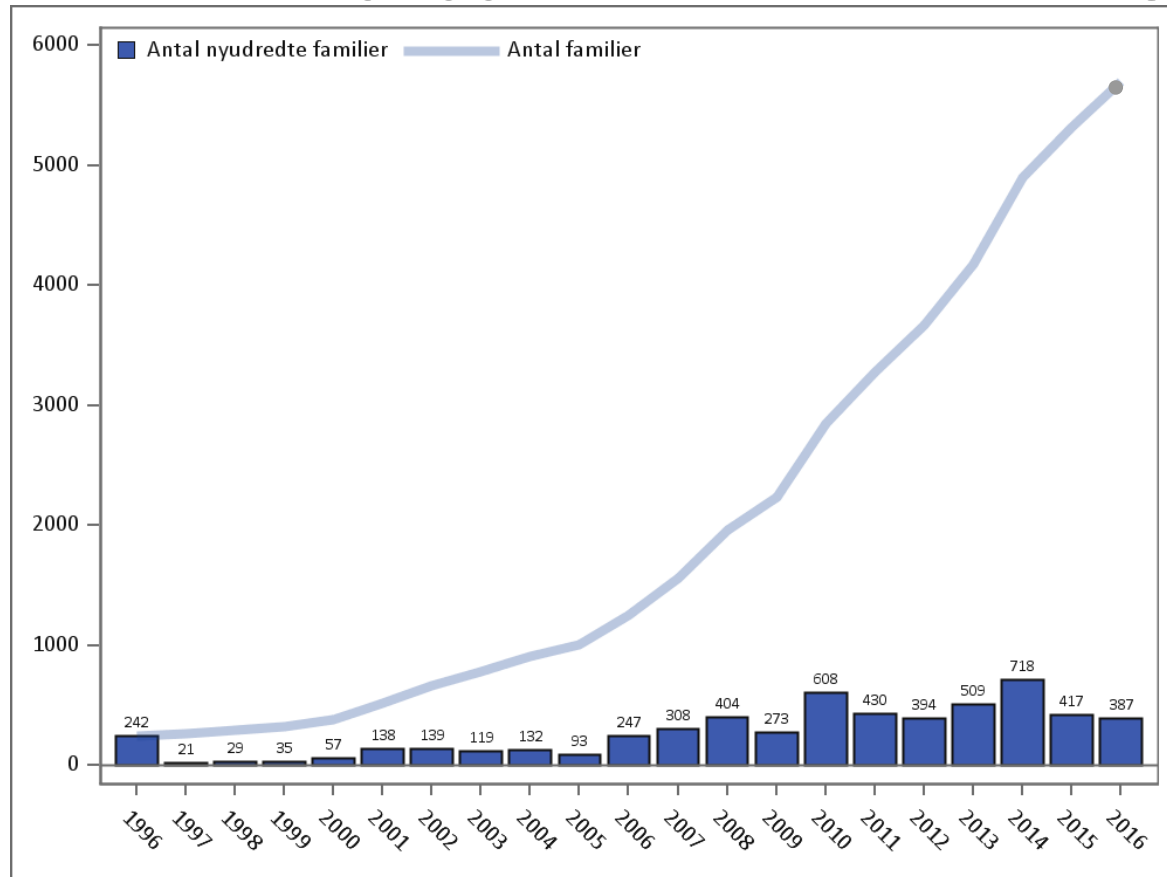


## Det danske HNPCC register

- Grundlagt i 1991
- Nationalt
- Styregruppe fra DCCG, DSMG, DSOG, DSKB, DPAS m.fl.
- Formål: Forbedre prognosen for personer med HNPCC
- Samler data fra klinisk genetiske afdelinger, laboratorier, skopører og gynækologer
- Formidler viden til risikopersoner og fagfolk
- Forsker i HNPCC



# HNPCC registeret indeholder >5700 familier med HNPCC

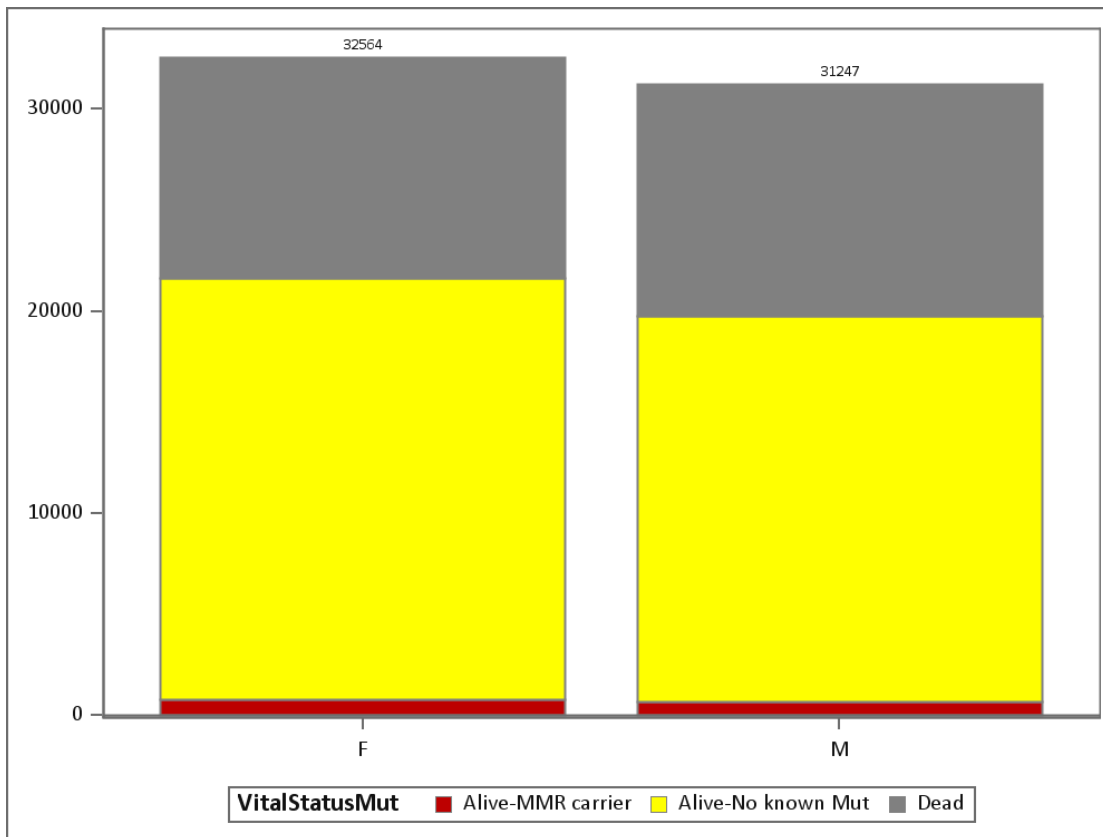


5700

Lindberg. 2017



# HNPCC registeret indeholder >63000 individer med HNPCC



- 63811 total
- 41405 levende
- 1468 levende med kendt mutation (3,5% af levende)





## Udbytte af urinvejskontroller i Danmark

- 0,1% af 1,868 screeninger fandt asymptomatisk cancer
- 1,2% falsk positive
- sensitivitet 29%
  
- kontrol afsluttet i næsten alle familier i 2007

Myrhøj et al. Familial Cancer 2008



## Udbytte af gynækologiske kontroller i DK

- **Lynch**
- **HNPCC uden mutation**

<u>Cancer</u>	<u>IR (n/1000 år)</u>	<u>IR (n/1000 år)</u>
Uterus	6,3	0,5
Ovarie	1,8	0,2

- sensitivitet 54% for uterus og 33% for ovarie
- kontrol afsluttet i familier uden mutation i 2013

Ketabi et al. Gynecol Oncol 2014



## Udbytte af coloskopikontroller i Danmark

Mest avancerede neoplasi ved coloskopi

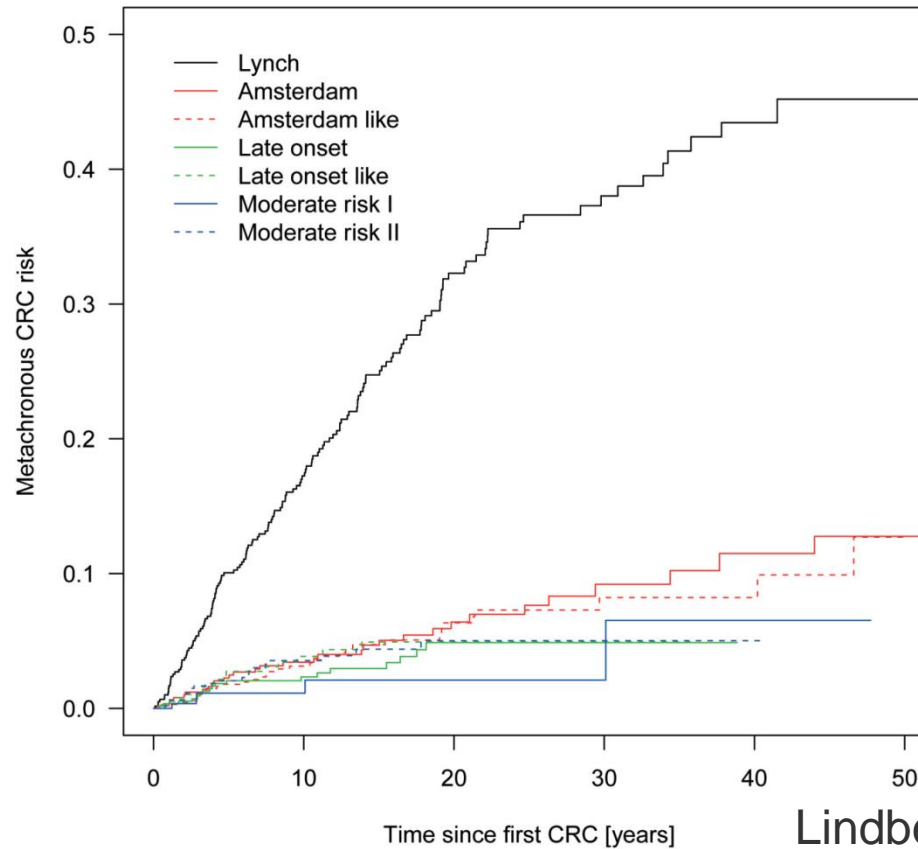
	Alle		Lynch syndrom		Familiær colorectal cancer		Moderat risiko	
	N	(%) n (95% CI)	(%) n (95% CI)	(%) n (95% CI)	(%) n (95% CI)	(%) n (95% CI)	(%) n (95% CI)	
Incidens (efterfølgende coloskopi kontrol)	<b>8 768</b>		<b>2 650</b>		<b>5 856</b>		<b>262</b>	
CRC	67	(0.8) (0.6-1.0)	53	(2.0) (1.5-2.6)	14	(0.4) (0.2-0.8)	0	(0.0) (0.0-3.5)
Adenomer								
High risk	28	(0.3) (0.2-0.5)	12	(0.5) (0.2-0.8)	15	(0.4) (0.2-0.8)	1	(0.0) (0.0-3.5)
Intermediate risk	239	(2.7) (2.4-3.1)	83	(3.1) (2.5-3.9)	149	(2.7) (2.0-3.5)	7	(3.9) (1.1-9.6)
Low risk	751	(8.6) (8.0-9.2)	189	(7.1) (6.2-8.2)	535	(9.9) (8.6-11.3)	27	(5.8) (2.2-12.1)
Normal	7 683	(87.6) (86.9-88.3)	2 313	(87.3) (86.0-88.5)	5 143	(86.7) (85.1-88.2)	227	(90.4) (83.0-95.3)

CI, Confidence interval; CRC, Colorectal cancer.

Lindberg et al. J Med Genet 2017



# Risiko for CRC ved Lynch >> HNPCC uden mutation



Lindberg et al. In manuscript



## Revurdering af risiko og kontrolprogrammer

- vedtaget november 2015
- Lynch fortsætter uændret hvert 2. år
- alle andre skal revurderes
  - kan Lynch udelukkes?
  - hvilke fænotypiske kriterier opfyldes?
- Jeres opgave: at henvise til klinisk genetisk afdeling mhp revurdering (hvis rådgivet < november 2015)

Nyt navn	Lynch	Familiær colorektal cancer (FCC)		Let øget risiko for KRC	
<b>Definition</b>	Arvelig MMR-defekt	Familieanamnese der tyder på monogen arvelig disposition til CRC		Én KRC-pt. < 50 år	To førstegrads-slægtninge* med KRC, begge ≥ 50 år
<b>Program</b>	Koloskopi GU med UL-scanning	Koloskopi		Én koloskopi ved 50 år eller ved første kontakt efter 50 år, derefter befolkningscreening**	
<b>Opstart</b>	25 år Gyn: 35 år	10 år før yngste afficerede Dog tidligst opstart 25 år og senest 50 år		50 år (75 år senest)	
<b>Afslut</b>	Livslangt	Livslangt			
<b>Interval</b>	2 år	5 år			
<b>Hvem skal i surveillance</b>	Mutationsbærere	Afficerede (KRC eller adenom med <i>high grade neoplasi / high grade dysplasi / high grade intraepitelial neoplasi</i> )		Afficerede (KRC)	
	I sjældne tilfælde utestede personer, der sandsynligvis er mutationsbærere	Førstegradsslægtninge		Førstegradsslægtninge	
<b>Uddybende definition</b>	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 neoplasi / high grade dysplasi / high grade intraepitelial neoplasi</i> , én førstegradsslægtning til de to øvrige		** Afføringsprøver	
		Tre slægtninge med KRC; to førstegradsslægtninge, en andegradsslægtning < 50 år			
		To førstegradsslægtninge med KRC; én < 50 år			
<b>Gammelt navn</b>	Lynch	Amsterdam I eller Amsterdam I-like	Late onset HNPCC	Moderate I (DKS-I)	Moderate II (DKS-II)



## Case A fra speciallægepraksis

- Henvisning:
  - 55 årig kvinde
  - ondt i maven
  - vekslende afføringsmønster 4-8 uger
  - lillebror på 49 år i behandling for CRC
- Coloskopi. Intet abnormt
- Henvise til klinisk genetisk rådgivning?

**JA!**



## Case B fra speciallægepraksis

- Henvisning:
  - 55 årig mand
  - kummesprøjt af frisk blod i forbindelse med afføring
  - far med CRC som ca. 55 årig
- Coloskopi: C. recti
- Henvise til klinisk genetisk rådgivning? **JA!**





## Case C fra speciallægepraksis

- Henvisning:
  - 60 årig kvinde
  - postmenopausal gynækologisk blødning
- GU m/UL og biopsi: **C. corporis uteri**
- Supplerende anamnestisk: Mor c. uteri, morbror c. coli
- Henvis til klinisk genetisk rådgivning?

**JA!**



## Henvisningskriterier til klinisk genetisk rådgivning

- CRC <50 år *eller*
- 2 CRC blandt førstegradsslægtinge *eller*
- abnorm IHC af MMR-proteiner i cancer *eller*
- C. uteri/CRC i flere generationer *eller*
- revurdering af gammel HNPCC-familie

IHC: ImmunoHistoChemical test

MMR: Mismatch Repair (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)



# Fremtidige behandlinger ved HNPCC





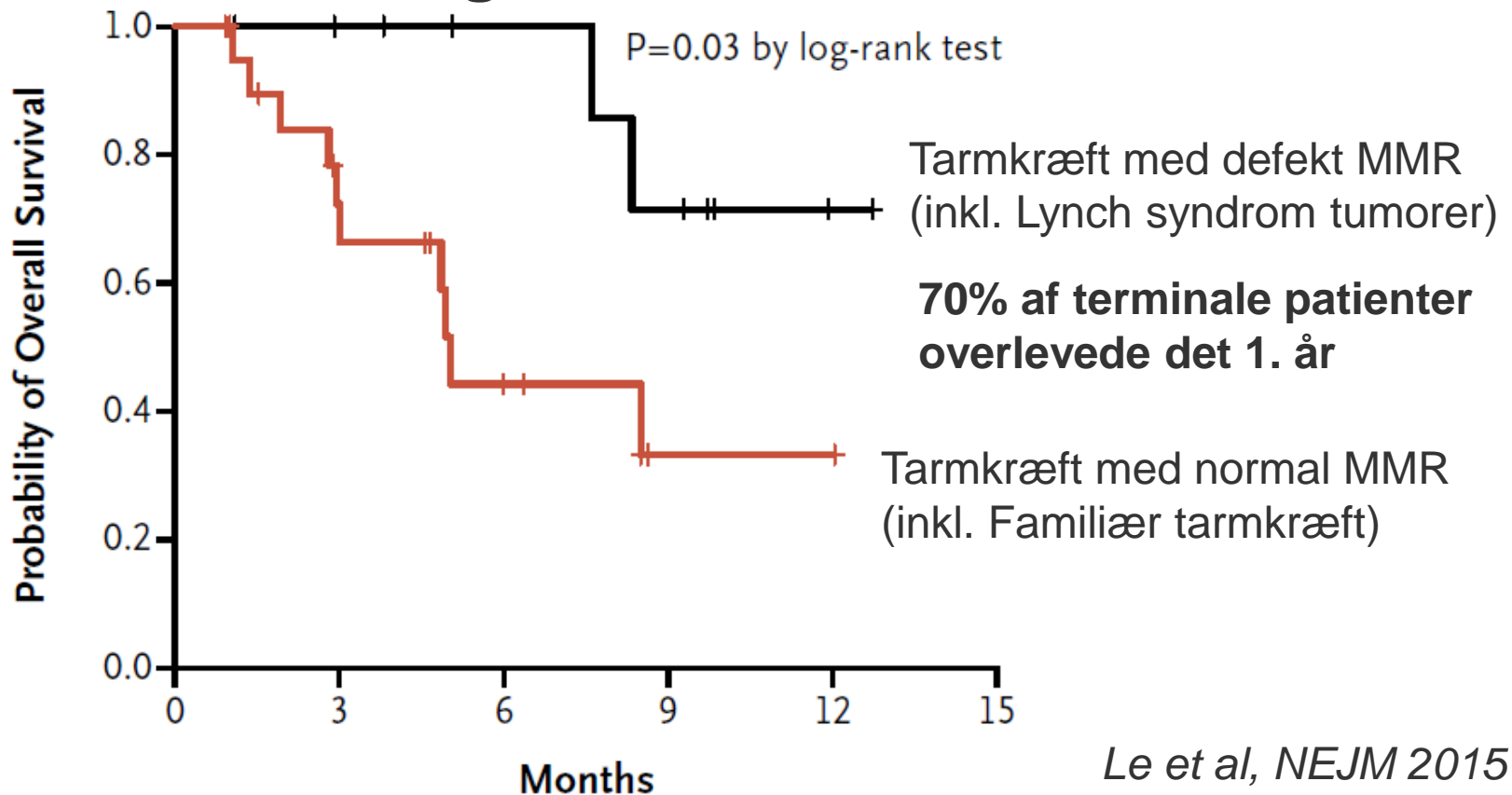
## Aspirin til Lynch-patienter

- 600mg dgl i 2 år reducerer risiko for CRC efter 4-5 år
- IRR 0,37 (0,18–0,78;  $p=0,008$ )
  
- 100mg, 300mg eller 600mg?
- ophør ved 75 år (?) af hensyn til bivirkninger

Burn et al. The Lancet 2011  
Burn et al. Familial Cancer 2013



# Anti-PD1 terapi lovende forsøg ved MMR-defekt cancer



*Le et al, NEJM 2015*



## Vaccine imod Lynch-cancere er på vej

- hyppigste mutationer i MMR-defekte cancere identificeret
- panel af mutationer er lavet syntetisk
- vaccine testet i raske mennesker uden bivirkninger
- Lynch syndrom mus er blevet vaccineret
  - genkender mutationer fra vaccinationer
  - aktiverer immunsystemet



## HNPCC hjemmeside



[www.HNPCC.dk](http://www.HNPCC.dk)

Årsmøde: Altid torsdag i uge 41 (Gratis)