



HNPCC guidelines revideret – hvad og hvorfor?

DSAK den 5/5-2022

Lars Joachim Lindberg, afdelingslæge, ph.d.

HNPCC-registeret, Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Nationale guidelines

Nyt navn	Lynch	Familiae
Definition	Arvelig MMR-defekt	Familieanam arvelig
Program	Koloskopi GU med UL-scanning	
Opstart	25 år Gyn: 35 år	10 år f Dog tidligst c
Afslut	Livslangt	
Interval	2 år	
Hvem skal i surveillance	Mutationsbærere	Afficere med <i>high grade</i> <i>high grad</i>
	I sjældne tilfælde utestede personer, der sandsynligvis er mutationsbærere	Før
Uddybende definition	Arvelig <i>mismatch repair</i> -defekt (MMR-defekt)	Tre én første To slægtninge <i>high grade neopl</i> <i>in</i>
	I få familier lader det sig ikke gøre at påvise en arvelig MMR-defekt	én første
		Tre slægt slægtninge, To førstegrad
Gammelt navn	Lynch	Amsterdam Amsterdam



KLINISKE RETNINGSLINJER | KRÆFT



Arvelig disposition for kolorektalcancer,
Lynch syndrom, FCC og let øget risiko
– Udredning, behandling og screeningsprogrammer

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
3. juni 2022 (DMCG)
Administrativ godkendelse
7. juni 2022 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. juni 2024

INDEKSERING
Kolarektalcancer, arvelig kræft, kræftpatienter,
udredning, behandling, screeningskontrol

Det nye program

Cancerrisiko, opfølgning og behandling

Tabel 1: Sammenfatning af cancerrisiko, screeningsprogrammer og behandling af patienter med forskellige former for arvelig disposition til kolorektalcancer (KRC)

Lynch syndrom (LS)*					Familier kolorektalcancer (FCC)	Let øget risiko, kolorektalcancer		
Patogen variant i	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	Ej påvist patogen variant			
Kolorektal screeningsprogram og behandling								
Cancerrisiko**	48% (kvinder) 57% (mænd)	47% (kvinder) 51% (mænd)	20% (kvinder) 18% (mænd)	10% (begge køn)	15-30 %	10-15%		
Screeningsprogram	Koloskopi hvert 2. år livslangt				Koloskopi hvert 5. år livslangt	En koloskopi ved 50 år eller første kontakt efter 50 år, derefter befolkningscreening		
Alder for opstart	25 år	25 år	30 år	35 år	10 år for yngste afficerede Opstart tidligst 25 år og senest 50 år	50 år eller snarest derefter. Personer over 75 år tilbydes ikke koloskopi.		
Kirurgisk behandling	Subtotal kolektomi eller proktokolektomi overvejes ved KRC		Subtotal kolektomi, proktokolektomi eller segmenter resektion overvejes ved KRC		Som andre KRC-patienter			
Onkologisk behandling	Adjuverende 5-FU suppl. med oxaliplatin ved KRC stadie III Ved dissemineret KRC bør immunterapi overvejes				Som andre KRC-patienter			
Gynækologisk screeningsprogram og behandling								
Cancerrisiko - endometrium	37%	49%	41%	13%				
Cancerrisiko - ovarie	11%	17%	11%	3%				
Screeningsprogram	GU og TVUL hvert 2. år Endometriebiopsi ved abnorm blødning og/ eller patologisk fund ved UL. CA-125-måling ved UL-patologi							
Alder for opstart	35 år							
Kirurgisk behandling	Behandles som andre gynækologiske cancers							
	Profylaktisk hysterektomi og BSO overvejes ved tarmresektion eller patientenske							
Urologisk screeningsprogram og behandling								
Cancerrisiko	4% (kvinder) 5% (mænd)	19% (kvinder) 18% (mænd)	6% (kvinder) 2% (mænd)	4% (begge køn)				
Screeningsprogram	Urinalyse for blod, urincytologi og UL-scanning af nyrene årligt							
	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer	Alle risikopersoner	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer				
Alder for opstart	35 år							
Kirurgisk behandling	Endoskopisk lokalbehandling eller radikal nefroureterektomi tilbydes Nyrebbevarende lokalbehandling bør tilstræbes							
Anden forebyggelse og behandling								
	Profylaktisk behandling med 75-100 mg acetylsalicylsyre kan overvejes							
	Undgå rygning og overvægt. Dyrk motion regelmæssigt							

LS: Lynch syndrom, FCC: Familier kolorektalcancer, KRC: kolorektalcancer, 5-FU: 5-fluorouracil, GU: gynækologisk undersøgelse, TVUL: transvaginal ultralydsscanning, BSO: bilateral salpingo-ooforektomi.

*Ved Lynch-like vælges kontrolprogram på baggrund af resultatet af IHC.** De angivne cancerrisiko for LS er kumuleret livstidsrisiko ved 75-årsalderen fra Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) (1), hvor patienter har fået foretaget mindst en koloskopi for inklusion (ikke nødvendigvis alle med PMS2 variant).





Cancerrisiko, opfølgning og behandling

Ændringer

Kun vedr. Lynch

Tabel 1: Sammenfatning af cancerrisiko, screeningsprogrammer og behandling af patienter med forskellige former for arvelig disposition til kolorektalcancer (KRC)

Lynch syndrom (LS)*					Familier kolorektalcancer (FCC)	Let øget risiko, kolorektalcancer
Patogen variant i	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	Ej påvist patogen variant	
Kolorektal screeningsprogram og behandling						
Cancerrisiko**	48% (kvinder) 57% (mænd)	47% (kvinder) 51% (mænd)	20% (kvinder) 18% (mænd)	10% (begge køn)	15-30 %	10-15%
Screeningsprogram	Koloskopi hvert 2. år livslangt				Koloskopi hvert 5. år livslangt	En koloskopi ved 50 år eller første kontakt efter 50 år, derefter befolkningscreening
Alder for opstart	25 år	25 år	30 år	35 år	10 år før yngste afficerede Opstart tidligst 25 år og senest 50 år	50 år eller snarest derefter. Personer over 75 år tilbydes ikke koloskopi.
Kirurgisk behandling	Subtotal kolektomi eller proktokolektomi overvejes ved KRC		Subtotal kolektomi, proktokolektomi eller segmentær resektion overvejes ved KRC		Som andre KRC-patienter	
Onkologisk behandling	Adjuverende 5-FU suppl. med oxaliplatin ved KRC: stadie III Ved dissemineret KRC bør immunterapi overvejes				Som andre KRC-patienter	

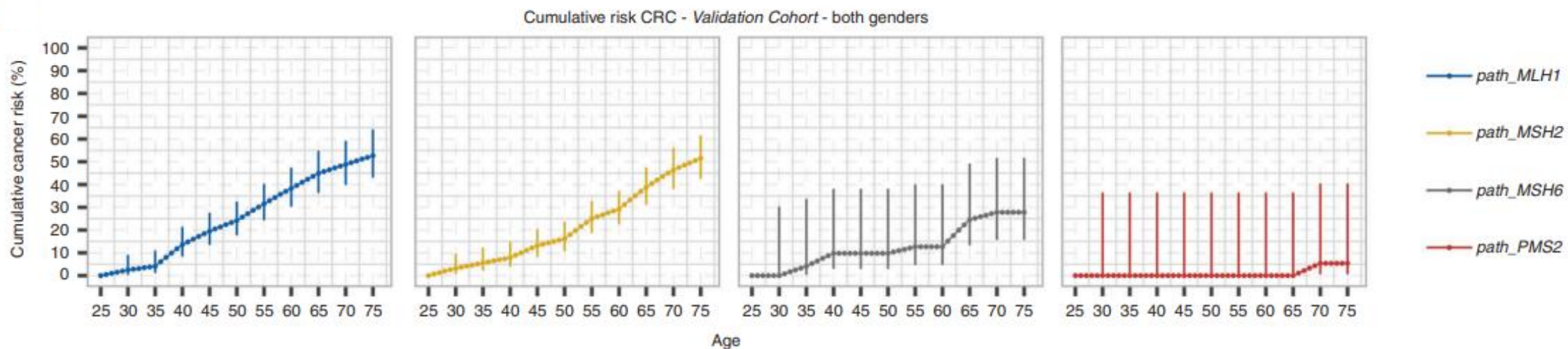
Alder ved opstart

Kirurgisk beh ved KRC



Baggrund

KRC risiko og alder ved diagnose i forhold til gen med mutation

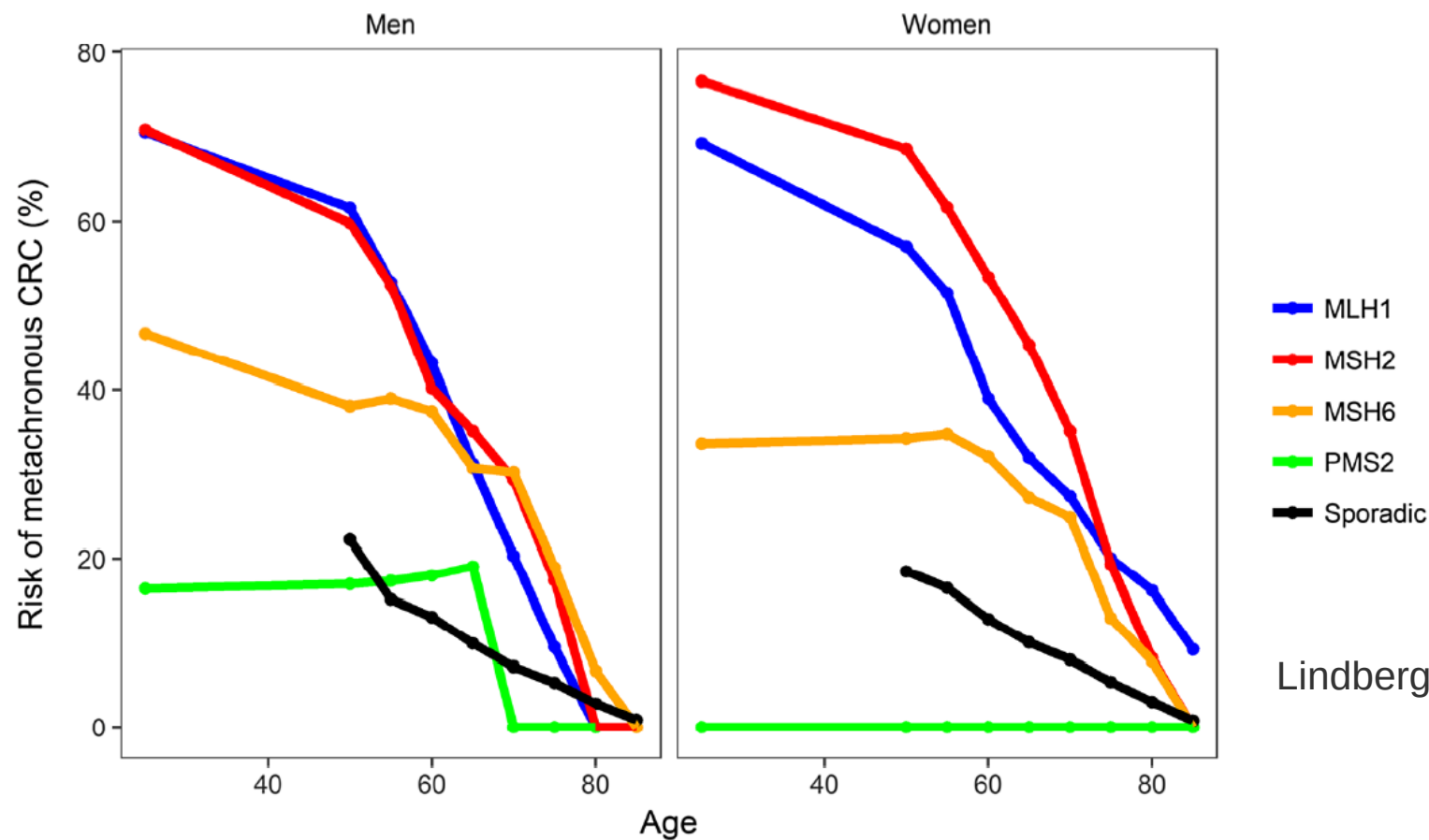


Dominguez-Valentin et al. Genet Med 2020



Baggrund

Metakron KRC risiko i forhold til gen med mutation



Lindberg et al. Fam Cancer 2019



Ændringer

Cancerrisiko, opfølgning og behandling

Tabel 1: Sammenfatning af cancerrisiko, screeningsprogrammer og behandling af patienter med forskellige former for arvelig disposition til kolorektalcancer (KRC)

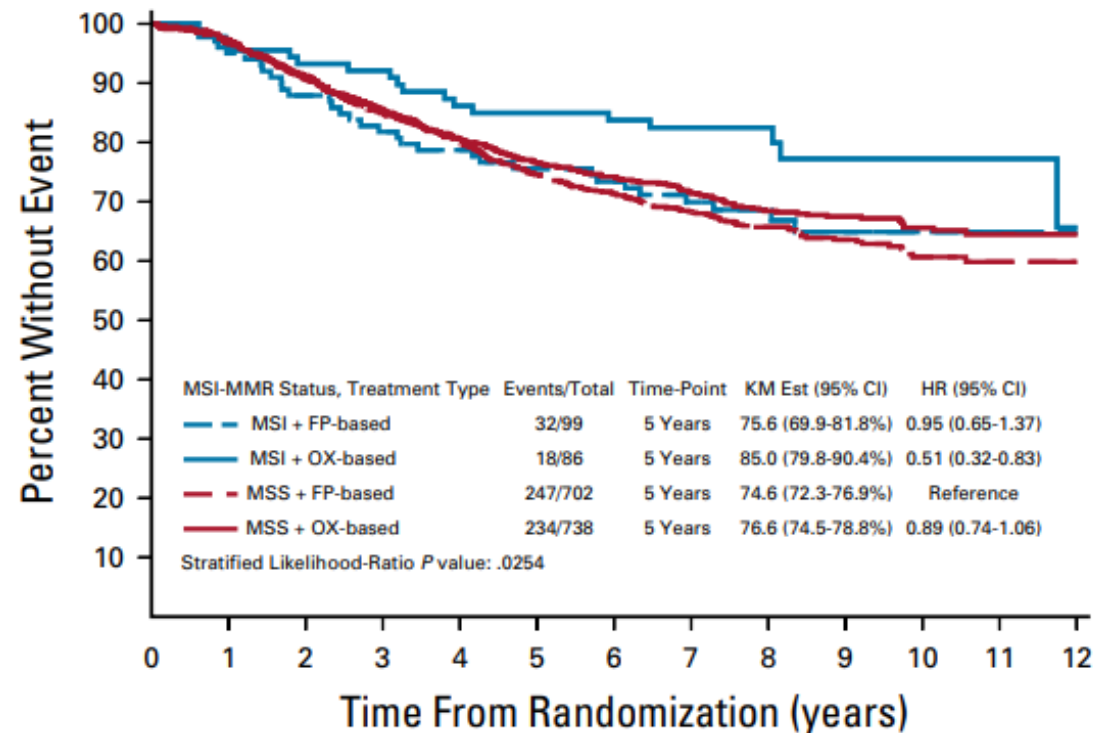
Lynch syndrom (LS)*					Familiær kolorektalcancer (FCC)	Let øget risiko, kolorektalcancer
Patogen variant i	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	Ej påvist patogen variant	
Kolorektal screeningsprogram og behandling						
Cancerrisiko**	48% (kvinder) 57% (mænd)	47% (kvinder) 51% (mænd)	20% (kvinder) 18% (mænd)	10% (begge køn)	15-30 %	10-15%
Screeningsprogram	Koloskopi hvert 2. år livslangt				Koloskopi hvert 5. år livslangt	En koloskopi ved 50 år eller første kontakt efter 50 år, derefter befolkningscreening
Alder for opstart	25 år	25 år	30 år	35 år	10 år før yngste afficerede Opstart tidligst 25 år og senest 50 år	50 år eller snarest derefter. Personer over 75 år tilbydes ikke koloskopi.
Kirurgisk behandling	Subtotal kolektomi eller proktokolektomi overvejes ved KRC.		Subtotal kolektomi, proktokolektomi eller segmentær resektion overvejes ved KRC.		Som andre KRC-patienter	
Onkologisk behandling	Adjuverende 5-FU suppl. med oxaliplatin ved KRC stadie III Ved dissemineret KRC bør immunterapi overvejes				Som andre KRC-patienter	

Onkologisk behandling



Baggrund

Oxilaplatin øger overlevelsen ved MSI-KRC inkl. Lynch syndrom

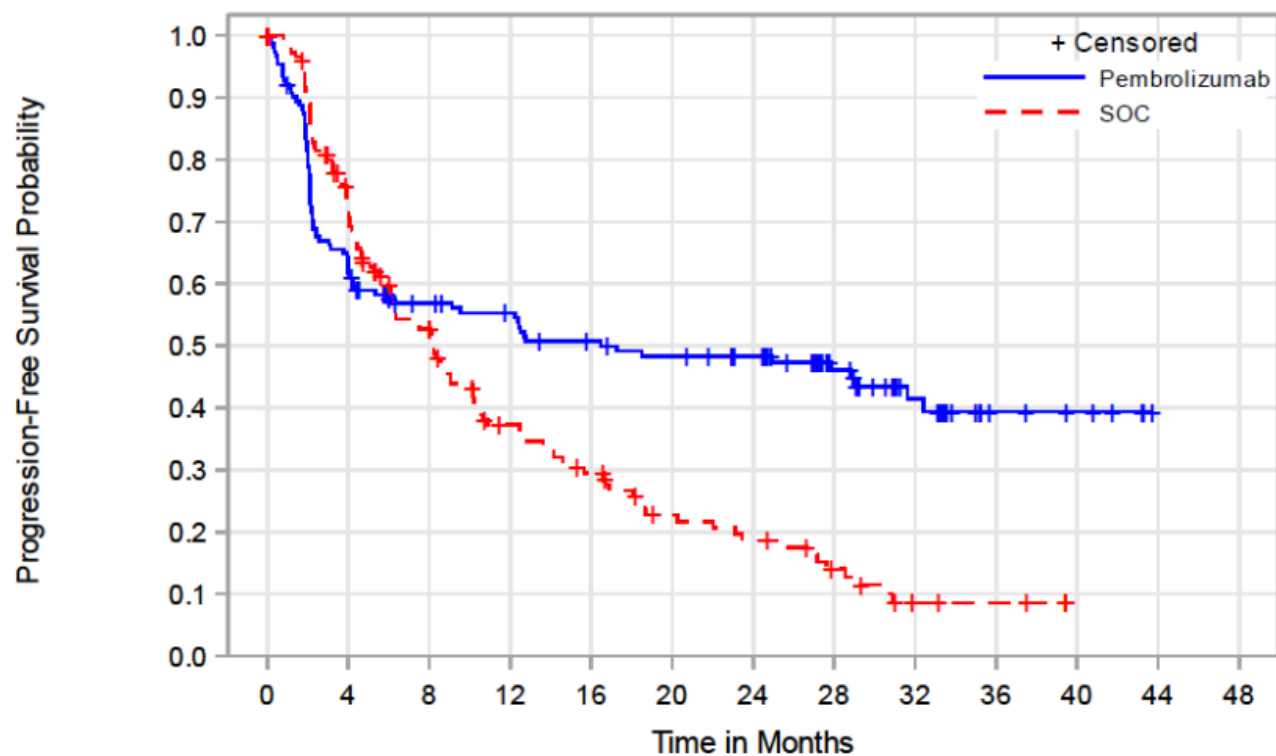


Cohen et al. J Clin Oncol 2021



Baggrund

Immunterapi er bedre end standard kemoterapi ved metastatisk sygdom



European Medicines Agency E.
Keytruda EPAR kolorektal. 2021

Cancerrisiko, opfølgning og behandling



Tabel 1: Sammenfatning af cancerrisiko, screeningsprogrammer og former for arvelig disposition til kolorektalcancer (KRC)

Ændringer

Ingen i gyn

Lynch syndrom (LS)*				
Patogen variant i	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
Gynækologisk screeningsprogram og behandling				
Cancerrisiko - endometrium	37%	49%	41%	13%
Cancerrisiko - ovarie	11%	17%	11%	3%
Screeningsprogram	GU og TVUL hvert 2. år Endometriebiopsi ved abnorm blødning og/ eller patologisk fund ved UL. CA-125-måling ved UL-patologi			
Alder for opstart	35 år			
Kirurgisk behandling	Behandles som andre gynækologiske cancers Profylaktisk hysterectomi og BSO overvejes ved tarmresektion eller patientønske			



Ændringer

Urologisk surveillance
i MSH2 familier

Cancerrisiko, opfølgning og behandling

Tabel 1: Sammenfatning af cancerrisiko, screeningsprogrammer og former for arvelig disposition til kolorektalcancer (KRC)

Lynch syndrom (LS)*				
Patogen variant i	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
Urologisk screeningsprogram og behandling				
Cancerrisiko	4% (kvinder) 5% (mænd)	19% (kvinder) 18% (mænd)	6% (kvinder) 2% (mænd)	4% (begge køn)
Screeningsprogram	Urinanalyse for blod, urincytologi og UL-scanning af nyrerne årligt			
	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer	Alle risikopersoner	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer
Alder for opstart	35 år			
Kirurgisk behandling	Endoskopisk lokalbehandling eller radikal nefroureterektomi tilbydes Nyrebevarende lokalbehandling bør tilstræbes			



Baggrund

Urinvejscancer hyppigere i MSH2

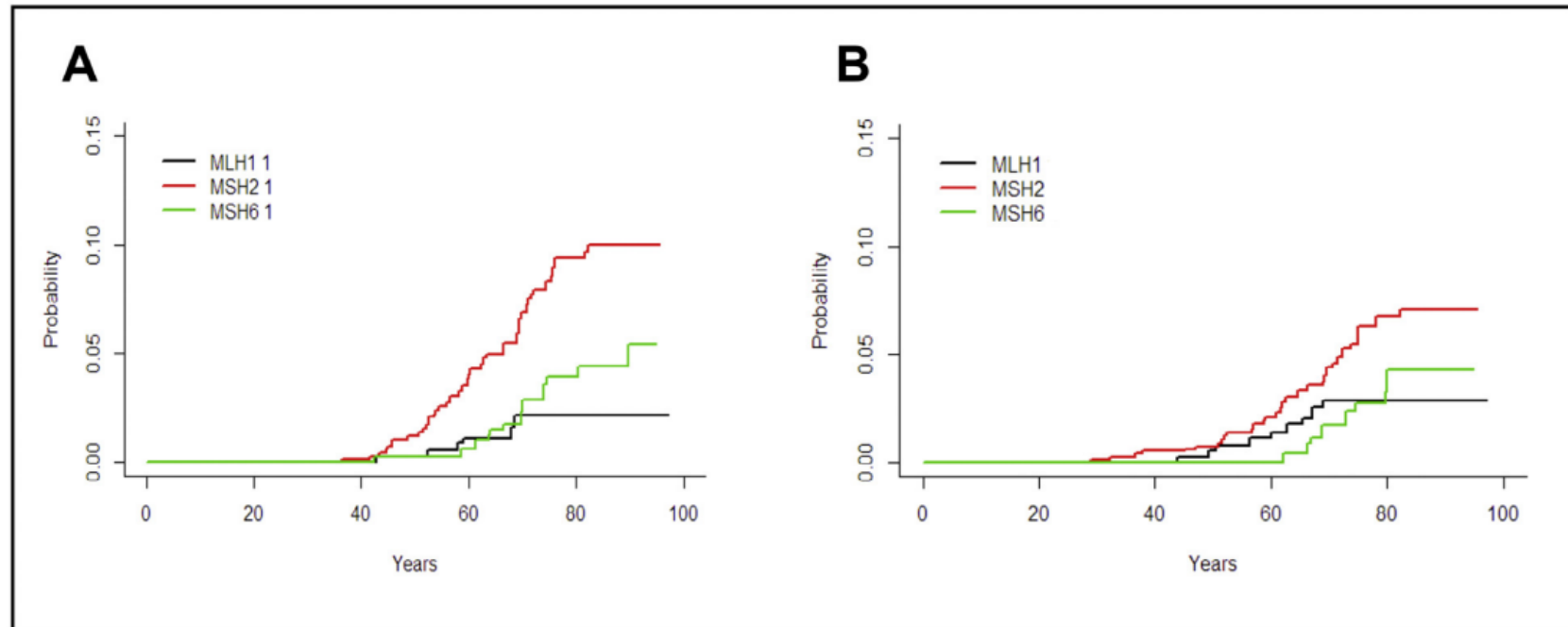


Figure 3. Cumulative lifetime risk of **(A)** upper urinary tract and **(B)** urinary bladder cancer in relation to disease-predisposing MMR gene. (Color version available online.)

Joost et al. Urology 2015



Ændringer

Anden forebyggelse

Anden forebyggelse og behandling	
	Profylaktisk behandling med 75-100 mg acetylsalicylsyre kan overvejes
	Undgå rygning og overvægt. Dyrk motion regelmæssigt



Baggrund

Aspirin
beskytter
imod KRC

- og andre
cancere

Ved 600 mg
dgl i 2 år

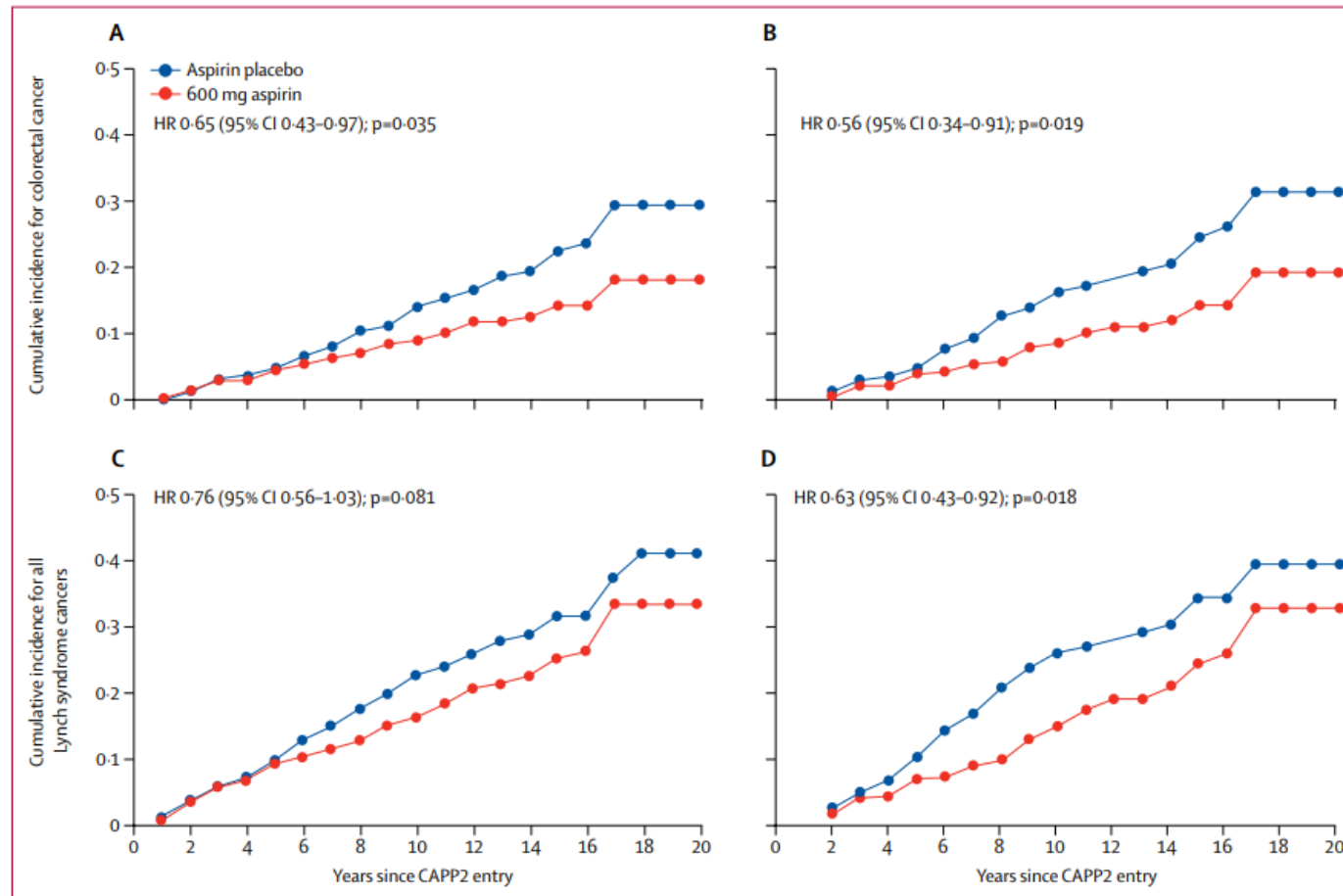
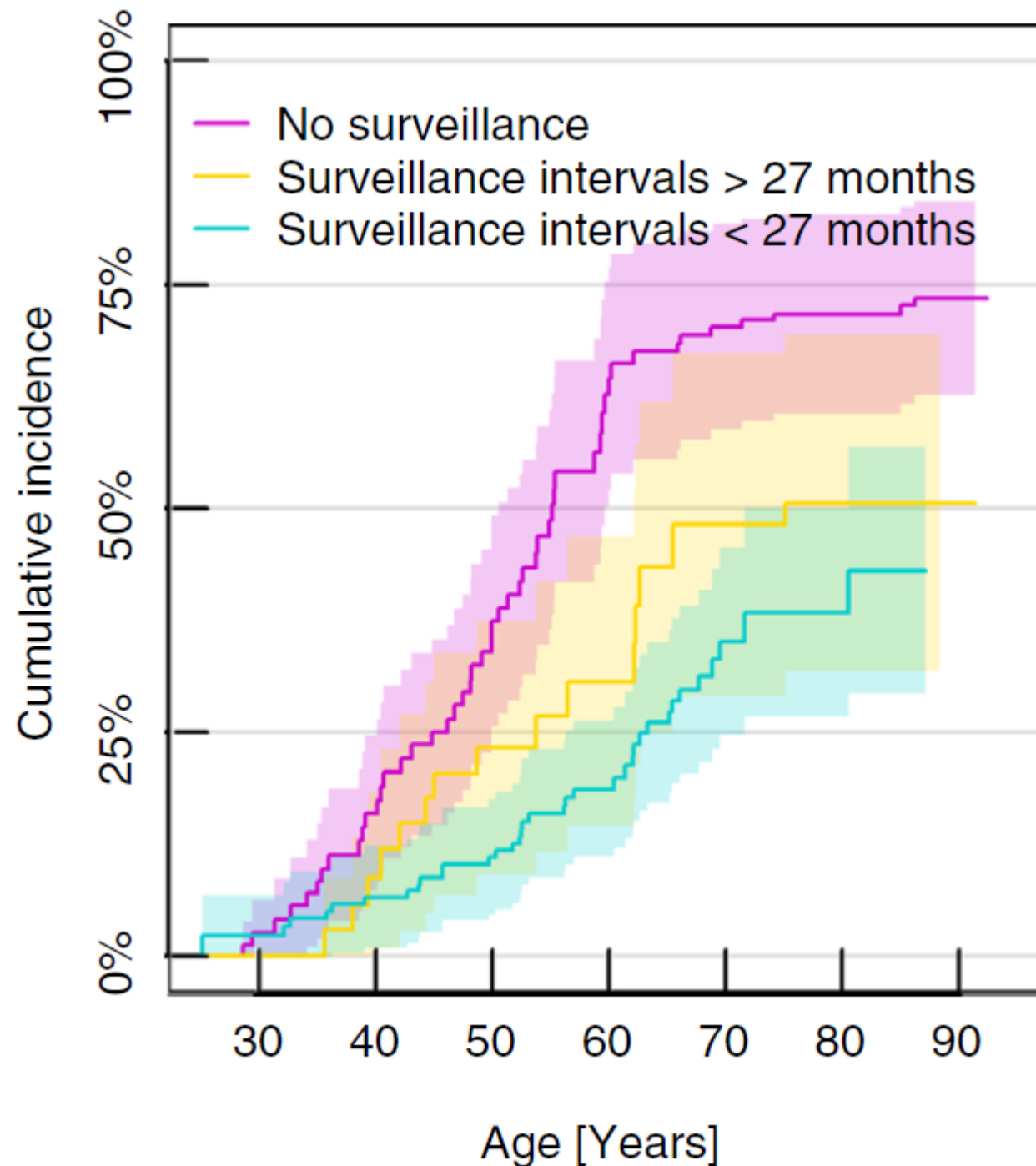


Figure 2: Time to first colorectal cancer and time to any Lynch syndrome cancer in all CAPP2 study participants followed up for 10 years and for 20 years in England, Finland, and Wales
Cox proportional hazards (HRs and 95% CIs) comparing those on aspirin vs those on placebo and depicted by Kaplan-Meier analysis (n=861). (A) Intention-to-treat analysis (n=427 aspirin, 434 placebo) by randomisation group. (B) Per-protocol analysis of all those achieving 2 years aspirin or placebo (n=259 aspirin; n=250 placebo). (C) Intention-to-treat analysis for any Lynch syndrome cancer. (D) Per-protocol analysis for any Lynch syndrome cancer. See appendix (p 16) for more details.

Burn et al. Lancet 2020

Baggrund

Er rygning, kost
Og motion ikke
lige gyldig, når
Lynch syndrom
giver op til 75%
risiko for KRC?



Lindberg et al.
Colorectal Dis 2020



Baggrund

Nej for den relative effekt af rygning, kost og motion er den samme i Lynch
så den absolutte effekt er meget større!!

Tobak: $HR = 1,62$ (95% CI: 1,01-2,57)

Pande et al. Clin Cancer Res 2010

BMI: $RR = 2,09$ (95% CI: 1,23-3,55)

Lazzeroni et al. Nutrients 2021

Motion: $RR = 0,72$ (95% CI: 0,39-1,32)

Shaw et al. BMC Cancer 2018

NB: Der er synergistisk effekt af flere dårlige vaner: $RR = 2,7-14$

Fardet et al. Crit Rev Oncol Hematol 2017

Det nye program

Cancerrisiko, opfølgning og behandling

Tabel 1: Sammenfatning af cancerrisiko, screeningsprogrammer og behandling af patienter med forskellige former for arvelig disposition til kolorektalcancer (KRC)

Lynch syndrom (LS)*					Familier kolorektalcancer (FCC)	Let øget risiko, kolorektalcancer
Patogen variant i	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	Ej påvist patogen variant	
Kolorektal screeningsprogram og behandling						
Cancerrisiko**	48% (kvinder) 57% (mænd)	47% (kvinder) 51% (mænd)	20% (kvinder) 18% (mænd)	10% (begge køn)	15-30 %	10-15%
Screeningsprogram	Koloskopi hvert 2. år livslangt				Koloskopi hvert 5. år livslangt	En koloskopi ved 50 år eller første kontakt efter 50 år, derefter befolkningscreening
Alder for opstart	25 år	25 år	30 år	35 år	10 år for yngste afficerede Opstart tidligst 25 år og senest 50 år	50 år eller snarest derefter. Personer over 75 år tilbydes ikke koloskopi.
Kirurgisk behandling	Subtotal kolektomi eller proktokolektomi overvejes ved KRC		Subtotal kolektomi, proktokolektomi eller segmentær resektion overvejes ved KRC		Som andre KRC-patienter	
Onkologisk behandling	Adjuverende 5-FU suppl. med oxaliplatin ved KRC stadie III Ved dissemineret KRC bør immunterapi overvejes				Som andre KRC-patienter	
Gynækologisk screeningsprogram og behandling						
Cancerrisiko - endometrium	37%	49%	41%	13%		
Cancerrisiko - ovarie	11%	17%	11%	3%		
Screeningsprogram	GU og TVUL hvert 2. år Endometriebiopsi ved abnorm blødning og/ eller patologisk fund ved UL. CA-125-måling ved UL-patologi					
Alder for opstart	35 år					
Kirurgisk behandling	Behandles som andre gynækologiske cancers					
	Profylaktisk hysterektomi og BSO overvejes ved tarmresektion eller patientenske					
	Urologisk screeningsprogram og behandling					
Cancerrisiko	4% (kvinder) 5% (mænd)	19% (kvinder) 18% (mænd)	6% (kvinder) 2% (mænd)	4% (begge køn)		
Screeningsprogram	Urinalyse for blod, urincytologi og UL-scanning af nyrene årligt Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer					
Alder for opstart	35 år					
Kirurgisk behandling	Endoskopisk lokalbehandling eller radikal nefroureterektomi tilbydes Nyrebevarende lokalbehandling bør tilstræbes					
	Anden forebyggelse og behandling					
	Profylaktisk behandling med 75-100 mg acetylsalicylsyre kan overvejes Undgå rygning og overvægt. Dyrk motion regelmæssigt					

LS: Lynch syndrom, FCC: Familier kolorektalcancer, KRC: kolorektalcancer, 5-FU: 5-fluorouracil, GU: gynækologisk undersøgelse, TVUL: transvaginal ultralydsscanning, BSO: bilateral salpingo-ooforektomi.

*Ved Lynch-like vælges kontrolprogram på baggrund af resultatet af IHC.** De angivne cancerrisiko for LS er kumuleret livstidsrisiko ved 75-årsalderen fra

Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) (1), hvor patienter har fået foretaget mindst en koloskopi for inklusion (ikke nødvendigvis alle med PMS2 variant).





Se risiko for forsk. cancere ud fra gen, alder og køn

<http://www.plsd.eu/>