

Presymtomatisk diagnostik av ärftlig kolorektal cancer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-02-02
Reviderad 01-09-03
Version 3

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Förebyggande kontrollprogram för ärftlig kolorektal cancer (cancer i tjock- och ändtarm) syftar till att identifiera, följa upp och förebygga sjukdom hos friska anlagsbärare. I dag finns metoder för att fastställa om vissa former av anlag finns, upptäcka förstadier till cancer genom att erbjuda anlagsbärare regelbundna undersökningar av tjocktarmen (koloskopi) och i vissa fall en förebyggande operation som påtagligt minskar patientens risk för cancer. Varje år insjuknar cirka 5 000 personer i kolorektal cancer. Av dessa har mellan 5 och 10 procent ärftligt anlag och en mycket hög risk att utveckla sjukdomen. Antalet personer som är föremål för rutinmässiga kontroller eller annan åtgärd växer, men är fortfarande färre än 1 000.

Patientnytta: Genom förebyggande åtgärder kan sjuk- och dödligheten troligen elimineras hos en grupp anlagsbärare med mycket hög risk (upp till 100 procent) för att utveckla kolorektal cancer. Den förväntade överlevnaden har i en modellanalys beräknats kunna förlängas med mellan 7 och 15 år jämfört med om ingen uppföljning görs. Koloskopiundersökningar medför obehag för patienten men allvarliga komplikationer är sällsynta.

Etiska aspekter: För att inte bryta mot lagen om sekretess måste all kontakt med berörda släktingar förmedlas av den vårdsökande. Alla berörda har rätt att avstå från information om eventuellt anlag för en sjukdom. Information till berörda släktingar bör endast förmedlas av särskilt utbildade rådgivare.

Ekonomiska aspekter: Kostnaden i sjukvården vid ett införande av förebyggande kontrollprogram för ärftlig kolorektal cancer bedöms som måttlig. Det saknas hälsoekonomiska utvärderingar av hela kontrollprogram. En modellstudie visar att regelbundna kontroller med koloskopi av anlagsbärare både leder till längre överlevnad och lägre totala kostnader, jämfört med en strategi utan kontroller.

Kunskapsläge: Det finns god* kunskap om sambandet mellan förekomst av vissa arvsanlag och risken att utveckla cancer. Det finns viss* kunskap om effekten av förebyggande insatser för personer med hög risk. Det saknas* utvärderingar av hela förebyggande kontrollprogram av effekter på överlevnad, livskvalitet och kostnader.

Möjligheterna att utvärdera screening av ärftliga sjukdomar i randomiserade studier är av etiska och praktiska skäl små. Det är dock angeläget att med hjälp av modellanalyser belysa den samlade patientnyttan liksom de ekonomiska konsekvenserna för alla typer av förebyggande program som riktas till friska personer.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Livstidsrisken att drabbas av kolorektal cancer är cirka 5 procent. För personer som är bärare av arvsanlag för kolorektal cancer kan risken vara betydligt högre, upp till 100 procent. Ärftlig kolorektal cancer yttrar sig på olika sätt. En form, familjär kolonpolypos (FAP), kännetecknas av att det bildas en stor mängd polyper, tumörer, i tjocktarmen. En annan form är Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) som kännetecknas av enstaka polyper i början av tjocktarmen och överrisker även för andra cancertyper, vanligast cancer i livmoderslemhinnan, magsäckscancer och cancer i urinvägarnas slemhinneepitel. Vid båda dessa former är insjuknandeåldern mycket lägre (40-50 år) än vid sporadisk kolorektal cancer.

Dessutom finns ytterligare former av ärftlig kolorektal cancer; dels sådana där risken att insjukna är lika hög som vid de ovan beskrivna syndromen men som debuterar vid högre ålder (60-70), och dels de där risken att insjukna är förhöjd också vid högre ålder, men risken endast uppgår till 10-20 procent.

Program för att förebygga ärftlig kolorektal cancer bygger på flera samverkande komponenter:

- identifiering av familjer med ärftlig cancer
- genetisk rådgivning
- anlagstestning
- upprepade kontroller
- förebyggande operationer.

Identifiering av familjer sker företrädesvis genom att patienter som diagnostiserats med kolorektal cancer uppvisar kliniska tecken på att ha en ärftlig form av sjukdomen. Till dessa hör tidig sjukdomsdebut, förekomst av multipla tumörer eller ett stort antal polyper samt flera förstagradssläktingar (föräldrar, syskon, barn) som har sjukdomen. Omkring 10 procent av alla patienter med kolorektal cancer har en eller flera förstagradssläktingar som har eller har haft sjukdomen [1]. Identifiering av patienter med misstänkt ärftlig sjukdom görs på alla kliniker som handlägger dessa patienter.

När det är fastställt att det förekommer ärftlig kolorektal cancer i en familj kan det bli aktuellt att erbjuda anlagstestning i syfte att kartlägga vilka släktingar som bär på anlaget och erbjuda dessa riktade förebyggande åtgärder. För anlagstestning används ett vanligt blodprov ur vilket man isolerar patientens DNA. Därefter analyseras DNA för att identifiera den förändring (mutation) i sjukdomsgenen (anlaget) som orsakat sjukdomen. I olika släkter förekommer ofta olika (privata) mutationer varför man först måste identifiera den mutation som orsakat sjukdomen hos en säkert sjuk person i varje släkt. När mutationen i släkten fastställts görs anlagstesten av övriga släktingar som riktade analyser av denna mutation. Analyserna är komplicerade och dyra, då det finns flera olika gener för kolorektal cancer och dessa är komplext uppbyggda. Därför utförs anlagstestning endast på strikta kriterier vid ett par speciallaboratorier i landet.

De personer hos vilka anlag för ärftlig sjukdom identifierats, erbjuds kompletterande genetisk rådgivning och olika former av uppföljning, t ex i form av regelbunden koloskopi (undersökning av ändtarmen), samt i vissa fall en profylaktisk operation. Koloncancer startar som en liten godartad polyp som sakta växer till en mer aggressiv tumör. Den bästa metoden att förebygga cancer är därför att med hjälp av koloskopi identifiera dessa polyper, och ta bort dem.

Förebyggande kontrollprogram påbörjas vid en ålder som anpassas efter specifikt risksyndrom; i tonåren vid FAP, i 25-årsåldern vid HNPCC och i 50-årsåldern vid syndrom med senare debutålder.

Målgrupp

Antalet rapporterade nya fall av kolorektal cancer i landet är cirka 5 000 stycken varje år. Mellan 5 och 10 procent har ärftligt anlag för sjukdomen. Eftersom många av de 250 - 500 personer som varje år drabbas av ärftlig kolorektal cancer är släkt, är antalet nyupptäckta familjer betydligt lägre. Antalet kända släkter med ärftlig kolorektal cancer i Sverige är omkring 400, men siffran växer genom den ökade uppmärksamhet sjukdomen fått under senare år. De personer som kontrollprogrammen riktas till är de ännu friska vuxna barnen i dessa släkter. Risken att ha ärvt anlaget är lika stor för söner som för döttrar. Antalet personer som i dag är föremål för någon form av rutinmässiga kontroller eller annan åtgärd är dock färre än 1 000.

Relation till andra metoder

Någon annan metod som specifikt syftar till att förebygga ärftlig kolorektal cancer finns inte idag. Ett annat sätt att förebygga sjuk- och dödlighet i sporadisk kolorektal cancer kan vara allmän screening av vissa åldersgrupper i befolkningen (se Alertdokumentet "Screening för kolorektal cancer"). Sådana program är föremål för utvärdering. Exakt vilka åldersgrupper som skulle kunna bli aktuella för sådan screening är föremål för diskussion, men det skulle med all sannolikhet i huvudsak handla om personer som är äldre än de som berörs av den ärftliga formen av sjukdomen.

Patientnytta

Syftet med program för att förebygga ärftlig kolorektal cancer är att identifiera en grupp bestående av ännu friska personer som har hög risk att utveckla sjukdomen. Genom förebyggande åtgärder kan sjukligheten och framför allt dödligheten i kolorektal cancer i denna riskgrupp troligen elimineras. Om man inte identifierar denna riskgrupp kommer anlagsbärarna med hög sannolikhet (mer än 80 procent) att insjukna i kolorektal cancer. Om man bara identifierar riskfamiljer utan att utföra anlagstestning kommer riskgruppen som erbjuds förebyggande åtgärder att bli dubbelt så stor, och risken för varje person i denna grupp lägre (cirka 40 procent) [1]. Om man helt avstår från förebyggande åtgärder kommer behandling att bli aktuell för anlagsbärare i ett senare skede när flertalet av dessa redan fått symtom av sin cancer. I detta stadium av sjukdomen är behandlingsresultaten sämre, dvs ungefär som vid sporadisk kolorektal cancer.

Lång erfarenhet av kontrollprogram i FAP-familjer har visat att bland de som opererat bort tjocktarmen (kolektomi) minskas risken för att utveckla kolorektal cancer och att avlida i sjukdomen.

En studie [2] har visat att förebyggande kontroller av friska släktingar i HNPCC-familjer, med en beräknad risk på 50 procent för att utveckla kolorektal cancer, ger möjlighet till tidigare upptäckt av cancer. Under en period av tio år undersöktes 118 av dessa släktingar vart tredje år med koloskopi alternativt sigmoidoskopi (sigmoideum=del av den nedre delen av tjocktarmen) plus röntgen av tjocktarmen. Den undersökta gruppen jämfördes med en lika stor grupp släktingar som avstod från uppföljande kontroller. I den grupp som undersöktes var förekomsten av kolorektal cancer 4,5 procent mot 11,9 procent i den okontrollerade gruppen. Denna skillnad uppnåddes tack vare att upptäckta polyper kunde tas bort innan de utvecklades till cancer. Dödligheten i sjukdomen var i den icke kontrollerade gruppen 4 procent under tioårsperioden medan ingen som kontrollerades avled med kolorektal cancer som dödsorsak.

I en modellanalys från USA som omfattade 12 olika strategier för uppföljning av behandling av anlagsbärare (HNPCC) bekräftas att den förväntade överlevnaden förlängs mellan 13 och 15 år med profylaktiska operationer eller regelbundna kontroller jämfört med ett alternativ utan kontroller [5].

Komplikationer och biverkningar

Anlagstestning av ärftliga tumörsjukdomar intar en speciell ställning inom laboratoriediagnostiken eftersom testet syftar till att identifiera personer som bär på ett anlag för en sjukdom som debuterar många år senare i livet. Felaktiga testresultat kan få till följd att personer som borde erbjudas förebyggande insatser inte får denna möjlighet. Det kan också innebära att friska människor felaktigt får besked om att de har en förhöjd risk att utveckla svår cancersjukdom. Familjer med förhöjd risk för cancer är i behov av genetisk rådgivning vilket även bör inkludera möjlighet till stödsamtal för dem som så önskar.

Kontroller av tjocktarmen med upprepade koloskopiundersökningar, när anlag föreligger, är ofta obehagliga för patienten men allvarliga komplikationer är mycket sällsynta. Förebyggande operation i form av kolektomi är ett relativt stort ingrepp men har ändå en låg risk för allvarliga komplikationer.

Kostnader och kostnadseffektivitet

En riktad mutationsanalys i en familj där mutationen är känd kostar cirka 5 000 kronor per person. När testet kan avskriva en person från ett kontrollprogram innebär det en betydande besparing. Sökandet

efter den aktuella mutationen i släkten kostar upp till 20 000 kronor per familj. Dessa analyser måste därför utföras på strikta kriterier.

Kostnaden för kontroller med koloskopi vartannat år ska vägas mot den höga risken för anlagsbärare att drabbas av cancer. Varje undersökning kostar cirka 3 000 kronor. Ett alternativ till regelbundna kontroller är att i förebyggande syfte operera bort en del av tarmen (kolektomi). Vid en sådan tar man bort ett organ som annars med stor sannolikhet behöver opereras bort senare pga en tumör. En större operation i tunn- eller tjocktarmen kostade 1998 i genomsnitt 66 745 kronor [3]. Vid den mindre vanliga formen av sjukdomen, FAP, är sannolikheten att utveckla cancer så pass hög (100 procent) att förebyggande kolektomi med stor säkerhet är kostnadseffektiv.

Med hjälp av en modell [6] har kostnadseffektiviteten undersökts hos två strategier för uppföljning av anlagsbärare i Nederländerna. Strategierna var regelbundna kontroller med koloskopi med två till tre års mellanrum respektive ingen regelbunden kontroll. Den förväntade livstidsrisken uppskattades med hjälp av det inhemska HNCP-registret, den preventiva effekten av kontrollprogram baserades på finska studier och kostnaderna för kontroll och behandling utgick från amerikanska data. Resultaten visar att den förväntade livslängden var sju år längre i den grupp av anlagsbärare som följts upp med regelbundna kontroller jämfört med de som inte följts upp. De totala kostnaderna för regelbunden uppföljning beräknades bli lägre än kostnaderna vid strategin ingen uppföljning.

Sjukvårdens struktur och organisation

Förutsättningar för att förebygga ärftlig kolorektal cancer är genetisk rådgivning med kontrollprogram riktade till friska anlagsbärare. Det finns ett fungerande nätverk av mottagningar vid landets universitetskliniker som har kontakt med berörda familjemedlemmar. Trots detta är det ofta svårt för friska släktingar att få remiss till specialister för rådgivning och kontrollprogram om familjen är spridd i olika delar av landet, särskilt som det förebyggande arbetet riktas till friska personer som inte tidigare varit föremål för behandling på hemortens sjukhus.

Organisatoriska problem och svårigheter att identifiera vem som ska ansvara för kostnaderna medför ibland att kontrollprogrammen inte fungerar tillfredsställande. Nationella riktlinjer avseende utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftlig ökad risk för tumörsjukdom inklusive kolorektal cancer har utarbetats av Socialstyrelsen [4].

Etiska aspekter

Familjeutredningar och genetisk rådgivning reser etiska frågor avseende den personliga integriteten. I Sverige är det en allmänt accepterad princip att en familjeutredning bygger på förtroendet mellan den vårdsökande och läkaren. All kontakt med familjen ska förmedlas av den vårdsökande för att inte sekretessen kring enskilda familjemedlemmar ska brytas. Hälso- och sjukvårdens personal tillåts inte att på eget initiativ kontakta personer i en släkt för att informera dem om att de har en förhöjd risk för cancer. Det är även viktigt att beakta att alla har rätt att avstå från information om anlag för sjukdom.

I de situationer där ett förebyggande kirurgiskt ingrepp är aktuellt, ska det alltid ske med patientens uttalade samtycke efter det att patienten informerats på ett korrekt sätt. Detsamma gäller anlagstestning som endast ska förmedlas av för ändamålet särskilt utbildade rådgivare med sådan insikt i sjukdomens ärftlighet att en adekvat genetisk rådgivning kan erbjudas i samband med provresultatet.

Utbredning i Sverige

Särskilda program för att förebygga ärftlig kolorektal cancer tillämpas på de onkogenetiska mottagningarna vid landets universitetssjukhus. Kontrollprogrammen administreras av specialkliniker men kontrollerna utförs på hemortens sjukhus.

Pågående forskning

Det finns inga kända pågående större utvärderingsstudier av metoden, men en sammanställning av resultaten av pågående koloskopikontroller planeras i Sverige. Detta sker också vid flera institutioner i andra länder.

Sakkunniga

Magnus Nordenskjöld, Professor, Kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska Sjukhuset, Stockholm.

Jan Björk, Dr, Polyposregistret, Karolinska Sjukhuset, Stockholm.

Annika Lindblom, Docent, Kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska Sjukhuset, Stockholm.

Granskare

Lennart Iselius, Docent, Kirurgkliniken, Karolinska Sjukhuset, Stockholm.

Referenser

1. Dunlop M, Campbell H. Screening for people with a family history of colorectal cancer. *BMJ* 1997;314:1779-80.
2. Järvinen HC, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gastroenterol* 1995;108:1405-11.
3. Prislita för Sydöstra sjukvårdsregionen, 1999.
4. Socialstyrelsen. Genetik & Genteknik i hälso- och sjukvården. SoS-rapport 1999:2.
5. Syngal S, Weeks J, Schrag D, Garber JE, Kuntz K. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998;15:787-796.
6. Vasen HF, van Ballegooijen M, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary non-polyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998;82:1632-37.