

ARVELIG NONPOLYPØS TYK- OG
ENDETARMSKRÆFT (HNPCC) I DANMARK
– en medicinsk teknologivurdering

2007

Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

ARVELIG NONPOLYPØS TYK- OG ENDETARMSKRÆFT (HNPCC) I DANMARK – en medicinsk teknologivurdering

Bojesen, SE¹, Bernstein, I², Gerdes, AM³, Hartlev, M⁴, Koch, L⁵, Lindorff-Larsen, K⁶, Olsen, KE⁷, Wille-Jørgensen, P⁸, Hansen, MS⁹

1. Klinisk Biokemisk afdeling, Herlev Hospital
2. HNPCC-registret, Gastroenheden, Hvidovre Hospital
3. Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital
4. Københavns Universitet
5. Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
6. Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital
7. DSI Institut for Sundhedsvæsen
8. Cochrane Colorectal Cancer Group, Bispebjerg Hospital
9. Diagnostisk Center, Rigshospitalet

Arvelig nonpolypøs tyk- og endetarmskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering

© Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: arvelig, genetisk, rådgivning, nonpolypøs, non-polypose, tyktarmskræft, kræft, HNPCC, arvelig, kolon, kolorektal, MTV, medicinsk teknologivurdering

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 1,0

Versionsdato: 9. juli 2007

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, juli 2007

Kategori: Rådgivning

Design: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Layout: P.J. Schmidt Grafisk

Elektronisk ISBN: 97887-7676-450-0

Elektronisk ISSN: 1601-586X

Denne rapport citeres således:

Bojesen, SE; Bernstein, I; Gerdes, AM; Hartlev, M; Koch, L; Lindorff-Larsen, K; Olsen, KE; Wille-Jørgensen, P; Hansen, MS;

Arvelig nonpolypøs tyk- og endetarmskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2007

Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2007; 7(3)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørdér, Leiv Bakketeig

Serieredaktionssekretær: Stig Ejdrup Andersen

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

E-mail: emtv@sst.dk

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv

Rapporten kan downloades fra www.sst.dk under publikationer eller www.sst.dk under udgivelser

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Denmark – a health technology assessment

© Danish Centre for Health Technology Assessment
National Board of Health

URL: <http://www.sst.dk>

Key words: HNPCC, hereditary, genetic, counselling, nonpolyposis, colon, colorectal, cancer, HTA, health technology assessment

Language: Danish, with an English summary

Format Pdf

Version: 1,0

Version date: July 9, 2007

Published by: National Board of Health, Denmark, July 2007

Design: National Board of Health and 1508 A/S

Layout: P.J. Schmidt Grafisk

ISBN (electronic version): 97887-7676-450-0

ISSN (electronic version): 1601-586X

This report should be referred as follows:

Bojesen, SE; Bernstein, I; Gerdes, AM; Hartlev, M; Koch, L; Lindorff-Larsen, K; Olsen, KE; Wille-Jørgensen, P; Hansen, MS;

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Denmark – a health technology assessment

Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007

Danish Health Technology Assessment – Projects funded by Dacehta 2007; 7(3)

Series Title: Danish Health Technology Assessment – Projects funded by Dacehta

Series Editorial Board: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakkeiteig

Series Editorial Manager: Stig Ejdrup Andersen

For further information please contact:

National Board of Health
Danish Centre for Health Technology Assessment
Islands Brygge 67
DK-2300 Copenhagen
Denmark
Phone: +45 72 22 75 48
E-mail: dacehta@sst.dk
Home page: www.dacehta.dk

The publication can be down-loaded free of charge at www.dacehta.dk

Forord

Arvelig nonpolypøs tyk- og endetarmskræft (HNPCC), er – som navnet angiver – arveligt betinget. Man har derfor i en vis udstrækning mulighed for at forudsige, hvem der har en forøget risiko for at udvikle denne type kræft.

Dette giver muligheder for at identificere og opspore personer med forøget risiko. Denne risiko er ikke kun i forhold til kræft i tyk- og endetarm, men også andre kræftformer. Ud over at der åbnes mulighed for undersøgelse og behandling, rejses der samtidig en række etiske og juridiske spørgsmål, idet andre end den undersøgte person berøres, endda med udsigt til risiko for alvorlig sygdom.

Rapporten giver en oversigt over den nuværende håndtering af patienter mistænkt for arvelig tyk- og endetarmskræft og deres familier, herunder systematisk registrering. Eksperterne, der har udarbejdet rapporten, kommer desuden med en række forslag til, hvordan de finder, at disse problemer kan håndteres i fremtiden.

Et af forslagene er indførelse af regelmæssige kikkertundersøgelser af tyktarmen ved risikopersoner, og der redegøres i rapporten for de økonomiske konsekvenser af en sådan ordning, både i form af omkostninger og omkostninger pr. vundet leveår.

Rapporten henvender sig til behandlere, der arbejder med diagnostik og behandling af patienter med HNPCC og til planlæggere og beslutningstagere på nationalt niveau, i regioner og på hospitalerne.

Rapporten udgives i EMTVs serie »Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter«. Puljeprojekter er enten helt eller delvist finansieret af EMTV, men udføres uden for enhedens regi. Før en rapport bliver publiceret i serien, har den gennemgået eksternt peer-review.

*Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
August 2007*

*Finn Børlum Kristensen
Centerchef*

Indhold

Sammenfatning	10
Summary	17
Læsevejledning	23
Ordliste og forkortelser	24
1 Introduktion	29
1.1 Forløb	29
1.2 Reviewproces	29
1.3 Medlemmer	29
1.4 Taksigelser	30
1.5 Litteratursøgning	30
2 Identifikation og registrering	32
2.1 Almen praksis	33
2.1.1 Identifikation	33
2.2 Behandlende hospitalsafdeling	33
2.2.1 Identifikation	33
2.2.2 Registrering	34
2.3 Klinisk genetiske afdelinger	35
2.3.1 Identifikation	35
2.3.2 Registrering	35
2.3.3 Videregivelse af data	36
2.4 Patoanatomiske institutter	36
2.4.1 Identifikation	36
2.4.2 Registrering	36
2.5 Klinisk biokemiske afdelinger	37
2.5.1 Identifikation	37
2.5.2 Registrering	37
2.6 HNPCC-registret	37
2.6.1 Personrelaterede data	37
2.6.1.1 Indledning	37
2.6.1.2 Personrelaterede data	38
2.6.2 Registrerede familier	39
2.6.3 Diagnoser i HNPCC-registret	42
2.6.3.1 Registrets ressourcer	44
2.7 Forsikringsselskaber	44
2.7.1 Registrering	44
2.8 Registre i udlandet	44
2.9 anbefalinger	45
2.9.1 Aktiv identifikation	45
2.9.2 Henvisning til genetisk udredning og rådgivning	45
2.9.3 Diagnoser	45
2.9.3.1 Datahåndtering på somatiske afdelinger	45
2.9.4 Registrering i HNPCC-registret	46

3	Klinisk genetisk udredning og risikovurdering	47
3.1	Klinisk genetisk udredning	47
3.2	Risikovurdering	47
3.3	HNPCC	48
3.4	Molekylærgenetisk baggrund for HNPCC	48
3.4.1	Genotype – fænotype korrelation	49
3.5	Differentialdiagnoser til HNPCC	50
3.5.1.1	Muir-Torre syndrom	50
3.5.1.2	Turcot syndrom	50
3.5.1.3	Late onset-HNPCC	50
3.5.1.4	Moderat risiko-KRC	50
3.6	Genetisk rådgivning	51
3.6.1	Informations- og kommunikationsproces	51
3.6.2	Rådgivning om molekylærgenetisk diagnostik	52
3.6.2.1	Faglig indikation for mutationsscreening	53
3.6.2.2	Familiens interesse i mutationsscreening	53
3.6.2.3	Praktisk gennemførlighed af mutationsscreening	53
3.6.2.4	Mulighed for at gemme blodprøven som DNA	53
3.6.2.5	Analyserede gener	53
3.6.2.6	Hvilket laboratorium der analyserer blodprøven	54
3.6.2.7	Sandsynligheden for og konsekvensen af en sygdomsdisponerende mutation	54
3.6.2.8	Sandsynligheden for og konsekvensen af en uafklaret mutation	54
3.6.2.9	Sandsynligheden for og konsekvensen af en negativ mutationsscreening	54
3.6.2.10	Forskellen på mutationsscreening og præsymptomatisk gentest	54
3.6.2.11	Aftaler mellem genetiker og rådsøgende vedrørende svarafgivelse	55
3.6.2.12	Information af familiemedlemmer	55
3.6.2.13	Mulighed for prænatal gentest	56
3.6.3	Sociale og juridiske aspekter	56
3.6.4	Optageområder	57
3.6.5	Aktivitet	57
3.6.6	Takster	58
3.7	Anbefalinger	58
4	Molekylærgenetisk diagnostik	59
4.1	Indledning	59
4.2	Status	59
4.3	Procedure	62
4.3.1	Rekvirent	62
4.3.2	Rekvirition: Udfærdigelse samt minimumskrav til information	62
4.3.3	Håndtering af blodprøver til genetisk testning	63
4.3.4	DNA-oprensning	63
4.3.5	Krav til analysens omfang	63
4.3.6	Kvalitetskrav og kontaminationsforebyggelse	64
4.3.7	Krav til svartiden	64
4.3.8	Opfølgning af analysesvar	64
4.3.9	Svar på molekylærgenetisk analyse	64
4.3.10	Mutationsscreeninger	65
4.3.10.1	Sygdomsdisponerende mutation fundet	65
4.3.10.2	Uafklaret mutation fundet	65
4.3.10.3	Ingen mutation fundet	65
4.3.11	Præsymptomatiske tests	65
4.3.12	Indrapportering til databaser og til HNPCC-registret	66
4.3.13	Undersøgelser af tumorer (Immunhistokemi og MSI-undersøgelse)	66
4.3.14	Klassisk histologisk undersøgelse	66
4.3.15	Immunhistokemiske undersøgelser for proteinerne MLH1, MSH2 og MSH6	66
4.3.15.1	Undersøgelse for mikrosatellitinstabilitet (MSI)	68
4.4	Sammenfatning	69
4.5	Anbefalinger	70

5 Forebyggende undersøgelser og kirurgisk behandling	71
5.1 Indledning	71
5.2 Kontrolprogrammer	71
5.2.1 Ekstrakolonisk cancer	71
5.2.1.1 Endometriecancer	73
5.2.1.2 Ovariecancer	73
5.2.1.3 Urinvejscancer	74
5.2.1.4 Cancer ventriculi	76
5.2.2 Kolorektal cancer	77
5.2.2.1 Klassisk HNPCC	77
5.2.2.2 Late onset-HNPCC	79
5.3 Anbefalede kontrolprogrammer	80
5.3.1 Klassisk HNPCC	80
5.3.2 Late onset-HNPCC	80
5.4 Kirurgisk behandling	80
5.4.1 Behandling af kolorektalcancer hos kendte eller formodede HNPCC-mutationsbærere	80
5.4.2 Behandling af kolorektalcancer hos patienter, hvor HNPCC mistænkes	81
5.4.3 Profylaktisk kolektomi	82
5.4.4 Kirurgi ved kolorektale adenomer	82
5.5 Kortfattet resumé	83
6 Patient og etik	85
6.1 Indledning	85
6.2 Patientens erfaringsverden	85
6.2.1 Indledning	85
6.2.2 Beslutning om og motiver til at opsøge viden om en genetisk betinget risiko for kræft	87
6.2.3 Risikovurderingens betydning for familierelationer	88
6.2.3.1 Det slægtsbundne menneske	88
6.2.3.2 Gentest, hvor familiens mutation ikke er kendt	88
6.2.3.3 Beslutningen om gentest i tilfælde af kendt mutation	90
6.2.4 Risikovidens i hverdagen	90
6.2.5 Konkluderende bemærkninger	92
6.3 Den professionelles ansvar	92
6.3.1 Samtykke og forebyggelse	92
6.3.2 Ret til viden og ret til ikke-viden	93
6.3.3 De etiske problemer	94
6.4 Anbefalinger	95
6.4.1 Diagnosen	96
6.4.2 Registrering i HNPCC-registret	96
6.4.3 Opsporing	96
6.4.4 Deltagelse i et kontrolprogram	96
6.4.5 Gentest	97
6.4.6 Dokumentation og journalføring	97
7 Juridiske aspekter i forbindelse med registrering i HNPCC-registret m.v.	98
7.1 Indledning	98
7.2 Involverede personer og personoplysninger	98
7.3 Relevant lovgivning	98
7.4 Indsamling og registrering af oplysninger	99
7.5 Videregivelse af oplysninger	101
7.5.1 Videregivelse af oplysninger i forbindelse med behandling af patienten	102
7.5.2 Videregivelse af oplysninger til patientens slægtninge	102
7.5.3 Videregivelse af oplysninger til arbejdsgivere og forsikringsselskaber	103
7.5.4 Videregivelse af oplysninger til offentlige myndigheder	104
7.5.5 Videregivelse af oplysninger til brug for videnskabelige undersøgelser	105
7.6 Anmeldelse og tilsyn	106

8	Opgørelse af driftsomkostninger og analyse af omkostningseffektivitet af forebyggende koloskopier for HNPCC-familier	107
8.1.1	Indledning	107
8.1.2	Driftsøkonomi	107
8.1.3	Cost-effectiveness-analyse af koloskopier i familier med risiko for arvelig tarmkræft	107
8.1.3.1	Diskontering	108
8.1.3.2	Krav til cost-effectiveness-analysen	108
8.1.4	Struktur på kapitlet	109
8.2	Driftsomkostninger	109
8.2.1	Metode	109
8.2.2	Resultater	111
8.2.2.1	Omkostninger forbundet med udredning	111
8.2.2.2	Omkostninger per kontrolinterval	112
8.2.3	Konklusion på driftsøkonomianalysen	112
8.3	Cost-effectiveness-analyse af forebyggende koloskopier af henviste til HNPCC-registret	112
8.3.1	Metode og analyse	112
8.3.1.1	Metodevalg og modelstruktur	112
8.3.1.2	Variable og overgangssandsynligheder	115
8.3.2	HNPCC-sandsynlige	116
8.3.3	Mutationsbærere	117
8.3.4	Risikoen for metakron tarmkræft	117
8.3.4.1	Baggrundsbefolkningen	117
8.3.4.2	HNPCC og mutationsbærere med forebyggende koloskopier	117
8.3.4.3	HNPCC og mutationsbærere uden forebyggende koloskopier	118
8.3.5	Risikoen for at dø af tarmkræft og af andre årsager	118
8.3.6	Omkostninger	118
8.3.7	Følsomhedsanalyse	118
8.3.8	Resultater	120
8.3.9	Følsomhedsanalyse	121
8.3.9.1	Henvisningspraksis	121
8.3.9.2	Antagelser om de forebyggende koloskopier og risikorater	122
8.3.10	Gendiagnostik	122
8.4	Konklusion på cost-effectiveness-analysen	123
8.5	Diskussion	123
	Referencer	125
	Bilag 1: Udredningssted og hjemamt for familier indgået i HNPCC-registret fra 1992 til 2002	138
	Bilag 2: Hjemamt for rådsøgende år 1992-2002	139
	Bilag 3: Opgørelse over rådgivninger ved HNPCC i Danmark 1999-2001	140
	Bilag 4: Genetiske rådgivninger for HNPCC i Danmark 1999, 2000 og 2001	141
	Bilag 5: Sygdomsdisponerende mutationer i MLH1, MSH2 og MSH6 i danske familier med HNPCC	142
	Bilag 6: Uafklarede mutationer i MLH1, MSH2 og MSH6 i danske familier med HNPCC	143
	Bilag 7: Fundne danske mutationer i MLH1	144
	Bilag 8: Fundne danske mutationer i MSH2	145
	Bilag 9: Fundne danske mutationer i MSH6	146
	Bilag 10: Bedømmelse af uklare sekvensvariationer	147
	Bilag 11: Justitsministeriets responsum vedr. oplysninger til forsikringsselskaber	148
	Bilag 12: Lov nr. 413 af 10.6.1997	151
	Bilag 13: Brev af d. 30.12.1997 fra Sundhedsministeriet til HNPCC-registret	152
	Bilag 14: Markov periodetræ	154
	Bilag 15: Metode til udregning af årlige risikorater	155

Sammenfatning

Det er usikkert, hvor stor en andel af kolorektal cancer (KRC) der er arveligt betinget. De velbeskrevne syndromer FAP (Familiær Adenomatøs Polypose) og HNPCC (Hereditær Non-Polypose Kolorektal Cancer) omfatter knap 5% af de mennesker, der får kræft i tyktarm og endetarm. Heraf er HNPCC langt den hyppigste. Herudover spiller arvelige faktorer formentlig en rolle i op til 35% af alle tilfælde af KRC, men hverken mekanismer eller arvegegne er endeligt fastslåede.

HNPCC-syndromet defineres i herværende MTV-rapport som arvelig tarmkræft eller mistanke herom, hvor videre udredning og vurdering er relevant. Alle aspekter af HNPCC-syndromet beskrives med rekommandationer efter hvert kapitel. De rent lægefaglige kapitler er blevet til på baggrund af litteratursøgning, og der er blevet foretaget en evidensvurdering ifølge Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). Oplysningernes evidens er angivet med fede arabertal efterfulgt af lille bogstav (eks **2c**) og rekommandationernes evidens angives med fede versaler (eks **B**).

Målgruppe

Målgruppen for denne MTV er alle professionelle behandlere, der er beskæftiget med diagnostik og behandling af HNPCC-patienter samt politiske beslutningstagere, der er involveret i overordnede beslutningsprocesser om diagnostik, behandling og forebyggelse af kolorektal cancer generelt.

Formål

Formålet med MTV-analysen er at give en oversigt over den faktiske håndtering i Danmark af patienter mistænkt for at have arvelig KRC og angive kvalificerede rekommandationer for fremtidig håndtering. Analysen omfatter evaluering af registrering, udredning, behandling inklusive forebyggelse, og såvel etiske som lovmæssige og økonomiske perspektiver er taget i betragtning.

I denne sammenfatning er kun de væsentligste rekommandationer angivet. For detaljerede rekommandationer og eventuelle evidensniveauer henvises til de enkelte kapitler.

Registrering

Identificering af HNPCC-familier foregår primært på de kirurgiske afdelinger. Der er regionale forskelle på retningslinjer for henvisning til genetisk udredning og rådgivning.

Registrering af HNPCC-patienter/familier finder sted alle de steder i sundhedsvæsenet, hvor disse personer behandles eller rådgives. Håndteringen af data om arvelige forhold kræver speciel omhu. Oplysninger indeholder også information om slægtningenes disposition og må derfor ikke videregives uden hensyntagen til disse specielle omstændigheder.

HNPCC-registret er kompetencecenter og landsdækkende database med registrering af epidemiologiske og genetiske data fra alle danske HNPCC-familier og analyserer effekten af identifikation, diagnose og forebyggelse i HNPCC-familier.

Den elektroniske registrering af HNPCC-familier foretages i forskellige ikke kompatible databaseprogrammer, og elektronisk overførsel af data er dermed umiddelbart ikke mulig.

En forudsætning for fyldestgørende analyse af indsatsen på området er, at alle HNPCC-familier og familier mistænkt herfor indberettes til registeret tillige med undersøgelses- og behandlingsresultater.

Det anbefales, at

- udarbejde en landsdækkende klassifikation af HNPCC-diagnoser som fælles datagrundlag
- denne nationale registrering fortsætter, og der udarbejdes en varig model til finansiering af registerets landsdækkende funktioner
- der arbejdes med videreudvikling af landsdækkende integrerede IT-løsninger. Det anbefales, at indberetning til HNPCC-registret gøres obligatorisk.

Klinisk genetisk udredning og rådgivning

Henvisninger til klinisk genetisk udredning og rådgivning modtages fra almen praksis, hospitaler, praktiserende speciallæger, og muligheden for »selvhenvendende« eksisterer også. Flere klinisk genetiske afdelinger har udarbejdet vejledende henvisningskriterier.

Den genetiske udredning og risikovurdering omfatter optegnelse af detaljeret stamtræ over mindst 3 generationer, hvor alle relevante cancerdiagnoser er verificerede. Ud fra stamtræet foretages en risikovurdering med henblik på sandsynligheden for arvelig KRC. Der eksisterer flere genetiske syndromer med øget risiko for KRC, hvor HNPCC sandsynligvis er den hyppigste. Hvert syndrom er genetisk karakteriseret ved »sit/sine« kandidatgen(er) og klinisk karakteriseret ved øget cancerrisiko i forskellige organer.

Den genetiske rådgivning omfatter information af den rådsøgende person og eventuelt dennes familie om genetiske aspekter ved genetisk betinget sygdom, såsom udvikling eller risiko for udvikling af en sådan sygdom, samt støtte i forbindelse med den rådsøgendes valgmuligheder inden for forskellige aspekter, såsom molekylærgenetisk diagnostik, information af familiemedlemmer, regelmæssige kliniske kontroller, profylaktisk operation m.m.

Personer med øget cancerrisiko henvises til regelmæssige kliniske kontroller i henhold til nationale og internationale rekommandationer.

Det anbefales, at

- molekylærgenetisk diagnostik, både mutationsscreening og præsymptomatisk gentest, ved mistanke om HNPCC eller anden genetisk disposition for kolorektal cancer altid udføres i forbindelse med genetisk rådgivning af kliniske genetikere eller andre særligt kyndige læger, der regelmæssigt har kontakt med HNPCC-patienter eller potentielle HNPCC-patienter
- der sikres adgang til oplysninger om diagnoser og årstal herfor fra Cancerregisteret i forbindelse med genetisk udredning for arvelig cancer
- der sikres mulighed for og pligt til at gemme mere end 10 år gamle journaler om personens genetiske forhold – ideelt set i det landsdækkende HNPCC-register
- der etableres ensartede retningslinier for omkostningsdækning for genetisk udredning og rådgivning, uanset patientens og familiens bopæl.
- der etableres ensartede retningslinier for informeret samtykke, som indgår i den genetiske rådgivning.

Diagnostik

Molekylærgenetisk diagnostik af HNPCC er et værktøj til at skelne mellem mutationsbærere og ikke-mutationsbærere i de ramte familier, idet ikke-mutationsbærere har samme lave risiko som baggrundsbefolkningen. Teknikken, der anvendes i de tre danske laboratorier, er ens.

Forudsætningen for præsymptomatisk test af risikopersoner er, at familiens sygdomsdisponerende mutation er kendt. Til og med august 2002 er det lykkedes hos 61 ud af de 293 undersøgte danske familier. Dermed har man kunnet undersøge i alt 431 slægtninge og kunnet »frikende« 214 personer. Disse personer og deres efterkommere bærer således ikke familiens mutation og behøver ikke speciel overvågning. Hvis man beregner hele programmets omkostninger ud fra analysernes listepriker i august 2002, når man frem til en pris på 37.864 kr. for én »frikendt« risikoperson. Dette skal sammenlignes med omkostningerne ved deltagelse i det livslange kliniske overvågningsprogram for personen og dennes efterkommere.

Søgningen efter familiens mutation er kompleks, og en succesrate på kun 20% som i Danmark er ikke usædvanlig. Man har derfor internationalt forsøgt at udvikle metoder til på forhånd at afgøre, om man har høj sandsynlighed for at finde en mutation. Til dette formål anvendes tumorvæv, der kan undersøges på forskellige måder.

Det anbefales, at

- der etableres en højere grad af integration mellem de involverede specialer: kirurgi, patologi, klinisk genetik og klinisk biokemi
- der gennemføres en klinisk validering i et dansk materiale af tumorundersøgelsernes evne til at udpege mulige mutationsbærere.

Forebyggende undersøgelser og kirurgisk behandling

I familier med arvelig tarmcancer (HNPCC) optræder der også en ophobning af andre cancerformer – hyppigst i livmoder, mavesæk, tyndtarm, galdeveje, øvre urinveje, hjerne og æggestok. Risikoen for cancer i livmoderen er omtrent 7 gange højere end hos resten af befolkningen, og ligesom de øvrige cancerformer rammer sygdommen tidligere i livet end cancer, der ikke er opstået som led i HNPCC.

Livstidsrisikoen for at udvikle tarmcancer for genbærere er mere end 80%. I familier, hvor det ikke er lykkedes at påvise gendefekten, men hvor diagnosen er stillet på stamtræet, er risikoen for tarmkræft hos førstegradsslægtninge til en syg ca. 40%.

Ingen lodtrækningsundersøgelser belyser effekten af forebyggende undersøgelser. I en finsk undersøgelse af 252 HNPCC-familiemedlemmer uden tegn på sygdom kunne risikoen for at udvikle tyktarmscancer nedsættes med 62% i den gruppe, der gik til regelmæssig kikkertundersøgelse af tyktarmen, sammenlignet med den gruppe, der havde fravalgt kontrol. Det er baggrunden for, at der anbefales regelmæssig kikkertundersøgelse af tyktarmen i HNPCC-familier, således at forstadier til cancer kan fjernes, eller cancer opdages i et tidligt stadium. Cancerforstadierne udvikler sig hurtigere ved HNPCC end ved anden tarmcancer.

Hvad angår de øvrige cancerformer, er vores viden om effekten af kontrolprogrammerne usikker. Ved tilrettelæggelse af forebyggende undersøgelser af mennesker uden symptomer må der tages hensyn til ikke alene risikoen for cancerudvikling, men også, om tidlig behandling af forstadier til cancer indebærer samlede behandlingsmæssige fordele for den enkelte patient.

Risikoen for metakron (dvs. senere opstået ny) kolorektal cancer hos HNPCC-patienter er 4 gange højere end hos patienter med sporadisk kolorektal cancer – svarende til en risiko på ca. 50% i løbet

af 30 år. Den anbefalede operationsmetode ved erkendt cancer er at fjerne hele tyktarmen og eventuelt endetarmen, hvis svulsten sidder der. Det vil oftest være muligt at undgå stomi (kunstig tarmåbning), men det er nødvendigt at kontrollere den tilbageværende endetarm med regelmæssig kikkertundersøgelse (koloskopi).

Det er nødvendigt, at effekten af disse kontrolprogrammer afklares blandt andet ved en fortløbende, fremadrettet central registrering.

Det anbefales, at

- risikopersoner med eller uden identificeret mutation koloskoperes hvert andet år fra det 25. leveår (kirurgiske og kirurgiske gastroenterologiske afdelinger eller i speciallægepraksis)
- der foretages undersøgelse af livmoder og urinveje ved hjælp af gynækologisk undersøgelse og ultralydsscanning samt mikroskopi og undersøgelse for blod i urinen hvert andet år fra det 25. leveår (gynækologiske afdelinger eller i speciallægepraksis)
- der hos familier, hvor der optræder særligt mange svulster i for eksempel mavesæk eller urinveje, tilrådes et mere intensivt kontrolprogram – for mavesækkens vedkommende med regelmæssig kikkertundersøgelse
- hele tyktarmen (og eventuelt også endetarm) fjernes ved operation for kolorektal cancer hos HNPCC-patienter (afdelinger med lands/landsdelsfunktion)
- disse kontrolprogrammer løbende overvåges i en landsdækkende database.

Etik

Genetisk viden har både fordele og ulemper, og denne dobbelthed er et uomgængeligt vilkår, når man diskuterer problemstillinger, som knytter sig til patientperspektiver på risikovidens og relationen individ/slægt. Anbefalingerne vokser derfor ikke naturligt ud af erfaringsmaterialet, men tager hensyn til både forskning, eksisterende praksis og sundhedspolitik. Anbefalingerne udtrykker bio-etiske valg, der bygger på bestemte forestillinger om retfærdighed og rimelighed.

Patientperspektiver på risikovidens

Rådsøgende personer anskuer genetisk viden som et redskab til sundhed i form af forebyggelse af arvelig sygdom, og den genetiske rådgivning berører eksistentielle forståelser af skyld og af frygt for sygdom og død. Den cancergenetiske rådgivning skaber håb, fordi der gives adgang til såkaldte forebyggende undersøgelser, hvorved risikopersonerne kan kontrollere risiko og bekymring. Der skabes også afmagt pga. den deterministiske karakter af den genetiske information.

Aktive rådsøgende, som følger deres undersøgelser til punkt og prikke, opererer samtidig med andre forklaringsmodeller eller direkte betvivler den genetiske viden. Der er således både en tillid til og modstand mod genetisk viden. Der er en sameksistens af vidensrationaler hos det enkelte menneske, hvilket ikke nødvendigvis opleves konfliktfyldt.

Relationen individ/slægt

Da genetisk viden inddrager slægtninge, synliggøres det, at mennesker på den ene side anskues som biologisk forbundne inden for genetikken, og at individuel autonomi og kropslig integritet på den anden side er centrale værdier i den etablerede medicinske etik. Disse værdier bliver udfordret af forebyggelsestanken (det samfundsmæssige ønske om at redde liv), der i samspil med etableringen af stamtræet gør informering af slægtninge til en konkret mulighed. De rådsøgende skal indhente og viderebringe information fra og til slægtninge, hvilket af mange opleves som problematisk.

Lægens dilemmaer er, at denne har pligt til både at varetage den enkeltes interesser og at forvalte sundhedsvæsenets forpligtelser over for andre borgere. Disse kan fx være slægtninge med andre ønsker og behov end probanden (dvs. den person, hvis arveforhold undersøges). Den lægelige pligt til at varetage den enkelte patients interesser kan komme i konflikt med samfundets interesse i at forbedre behandlingen af arvelige sygdomme.

Når det forudsættes, at sundhedsvæsenet ønsker at bedre forebyggelse og behandlingen af arvelig tyktarmskræft, må det erkendes, at inddragelse af slægtninge er nødvendig. Respekt for individets autonomi i snæver forstand kan ikke opretholdes, hverken når det drejer sig om stamtræsvurdering eller mutationsscreening eller præsymptomatisk test. Såfremt slægtninge skal informeres, vil det være i overensstemmelse med lighedsprincippet, at alle slægtninge gives samme adgang til information, og at denne information videregives på en måde og i en form, som er uafhængig af gode og dårlige personlige relationer i slægten.

Det anbefales, at

- enkeltpersoner under rådgivning støttes i en eventuel ambivalens over for mængden af information
- kontakt til slægtninge med henblik på at indhente journaloplysninger og/eller blodprøve tages af den rådeende eller af sundhedspersonalet
- slægtninge skal samtykke til, at sundhedspersoner indhenter journaloplysninger. Hvis slægtningen afviser at give samtykke, kan oplysninger alligevel videregives jf. lov om patienters rettigheder, § 26. stk. 2, nr. 2., hvis det er nødvendigt af hensyn til patienten
- slægtninge, der vurderes at være i høj risiko for at udvikle HNPCC, kan kontaktes uopfordret, såfremt der er lægeligt belæg herfor
- registrering af oplysninger om slægtninge skal kunne foregå uden samtykke fra slægtningen selv. Dette er med henblik på, at HNPCC-registret skal kunne udføre opsøgende virksomhed.

Juridiske aspekter

Flere love fastlægger de juridiske rammer for indsamling, registrering og anvendelse af oplysninger i HNPCC-registret. Lov om behandling af personoplysninger¹ (persondataloven) indeholder regler for behandling af personoplysninger, herunder regler for indsamling, registrering, anvendelse, videregivelse og sletning. Sundhedslovens afsnit III, som afløser lov om patienters retsstilling² (patientretsstillingsloven), indeholder bestemmelser, som har betydning ved videregivelse af oplysninger til andre sundhedspersoner i forbindelse med patientbehandling og til personer eller institutioner uden forbindelse med patientbehandlingen som fx pårørende, arbejdsgivere og forsikringsselskaber. Der er særlig lovgivning om håndteringen af helbredsoplysninger i forbindelse med videnskabelige undersøgelser og i ansættelses- og forsikringsrelationer. De fleste af disse regler er ikke særligt møntet på oplysninger om genetiske forhold med undtagelse af reglerne om brug af helbredsoplysninger i ansættelses- og forsikringsforhold.

I forbindelse med *indsamling og registrering* af oplysninger gælder der overordnet et saglighedskrav. Indsamling og registrering af oplysninger kan i nogle situationer ske uden patientens samtykke. Dette er fx tilfældet i situationer, hvor det er nødvendigt, at sundhedspersonale indsamler oplysninger for at diagnosticere og behandle patienten eller udøve forebyggende sundhedsfaglig virksomhed. I andre situationer skal der indhentes et udtrykkeligt samtykke. Det kan fx være tilfældet, hvis man i forbindelse med indsamling og registrering af oplysninger om patienten også indsamler og registrerer oplysninger om patientens slægtninge. Når man indsamler oplysninger om patienten og slægtninge,

1. Lov nr. 429 af 31.5.2000 om behandling af personoplysninger.

2. Lov nr. 482 af 17.1998 om patienters retsstilling. Denne afløses pr. 1.1.2007 af Sundhedsloven, nr. 546 af 24.6.2005, afsnit III.

er man som hovedregel forpligtet til at give en række oplysninger, herunder oplysning om formålet med registreringen, og hvilke typer oplysninger der er indhentet.

I forhold til *anvendelse og videregivelse* af oplysninger gælder der ud over et krav om saglighed også, at anvendelse og videregivelse ikke må stride mod det formål, som var med indsamlingen af oplysningerne. I forbindelse med en *aktuel behandling* kan man anvende og videregive oplysninger uden patientens udtrykkelige samtykke, hvis det er nødvendigt, for at de sundhedspersoner, som modtager oplysningerne, kan indgå i patientbehandlingen. Hvis der i forbindelse med patientbehandlingen er behov for at videregive oplysninger om patientens slægtninge, vil det kunne være nødvendigt at indhente et udtrykkeligt samtykke. Oplysninger kan normalt videregives til brug for *registerbaserede videnskabelige undersøgelser* uden et samtykke fra patienten. I forbindelse med genetiske undersøgelser kan der være behov for at *opsøge og informere patientens slægtninge*. Dette rejser særlige problemstillinger både i forhold til slægtninges ret til ikke-viden og patientens krav på fortrolighed, og der må foretages en afvejning. I nogle situationer vil det også være nødvendigt at få et skriftligt samtykke fra patienten. Der gælder særlige og restriktive regler om videregivelse af oplysninger til arbejdsgivere og forsikringsselskaber. Her vil oplysninger i en række situationer ikke kunne videregives, selvom patienten er villig til at give et samtykke.

Driftsomkostninger

Det første spørgsmål, der behandles, er en opgørelse over driftsomkostningerne ved de forebyggende koloskopier. Driftsøkonomianalysen viser, at for det aktuelle antal risikopersoner i overvågning (2.500) er engangsomkostninger forbundet med udredning og gendiagnostik på et niveau omkring 16,9 mio. kr., hvilket svarer til ca. 6.764 kr. per risikoperson. De egentlige driftsomkostninger forbundet med koloskopi, gynækologiske undersøgelser og transvaginal ultralydsscanning, urinstix/cytologi og gastroskopi løber op i en størrelsesorden af ca. 10,9 mio. kr. hvert andet år i faste priser – svarende til 4.349 kr. per risikoperson.

Cost-effectiveness-analyse

Det andet spørgsmål, som kapitlet behandler, er, om omkostningerne forbundet med de forebyggende koloskopier på lang sigt tjener sig ind i form af en reduktion i omkostningerne forbundet med behandling af kræfttilfælde. Dette spørgsmål er analyseret ved at udregne de gennemsnitlige omkostninger for en 25-årig person, der er henvist til HNPCC-registret. Ved hjælp af en simuleringsmodel udregnes og sammenlignes omkostningerne over et livsforløb for tilfældet, hvor den 25-årige følger de forebyggende koloskopier, og for tilfældet, hvor dette ikke sker. Resultaterne af analysen er:

De gennemsnitlige tarmkræft-relaterede livstidsomkostninger for en henvist er (ved 5% diskontering) henholdsvis 16.387 kr. og 12.667 kr. med og uden forebyggende koloskopier.

Under baseline-antagelser består gruppen af henviste af 33% med moderat forøget risiko, 31% uden forøget risiko og 36% HNPCC og genbærere. Antallet af vundne leveår for en gennemsnitshenvist er (uden diskontering) 3,1 år. For gruppen af HNPCC og genbærere vindes 9,6 leveår, mens der for gruppen med moderat forøget risiko vindes 2,2 leveår.

Prisen for et vundet leveår ved forebyggende koloskopier er ved 5% diskontering af både omkostninger og leveår 7.294 kr., hvilket må betegnes som meget omkostningseffektivt.

Hvis man som et ekstrempunkt forestillede sig, at alle henviste var HNPCC-familier, vil prisen for et vundet leveår falde til 3.783 kr.

Hvis antallet af »fejlhenviste« – dvs. henviste, som allerede efter stamtræsudredning viser sig ikke at være i forøget risiko – falder fra 31% til 10%, vil prisen for et vundet leveår falde til 4.497 kr.

Ved realistiske ændringer i antagelserne om effekt ved de forebyggende koloskopier, omkostning ved gendiagnostik og incidens af KRC og metakron KRC ligger prisen for et vundet leveår i et interval fra 2.696 kr. til 17.600 kr.

Alt i alt må det konkluderes, at følsomhedsanalysen ikke giver anledning til at ændre konklusionen om, at de forebyggende koloskopier må betegnes som meget omkostningseffektive.

Summary

The fraction of colorectal cancer caused by hereditary factors is not known. The well-known syndromes FAP (Familial Adenomatous Polyposis) and HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) comprises 5% of all patients with colorectal carcinoma (CRC). It is estimated that hereditary factors are involved in up to 35% of all cases with CRC, although neither biological mechanisms nor heredity are known.

HNPCC is by far the most frequent hereditary syndrome causing CRC and in this HTA report it is defined as both manifest hereditary CRC and suspicion of hereditary CRC, where further elucidation and assessment are relevant. All aspects of the HNPCC syndrome are described with recommendations after each chapter. The medical chapters are written on the basis of a systematical review of the literature and the level of evidence has been estimated according to Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). The evidence is noted with bold numbers followed by a minuscule (e.g. **2c**) and the evidence of the recommendations is noted with bold capitals (e.g. **B**).

Target group

The target group of this HTA report is all professional health care persons involved in diagnostics and treatment of HNPCC patients and political decision-makers involved in prioritizing health care services concerning diagnostics, treatment and prophylaxis of CRC.

Aim

The aim of this HTA analysis is to review the present situation for patients suspected of having hereditary CRC and to provide recommendations for the future.

The analysis covers registration, clinical genetic work-up, molecular diagnosis, treatment, prophylaxis, ethics, legal basis and economy.

In this summary only the main recommendations are given. Detailed recommendations and their levels of evidence are given in the individual chapters.

Registration

The HNPCC families are primarily identified in the surgical departments. The guidelines for referral to clinical genetic work-up and counselling differ between the different regions of the country.

The HNPCC patients/families are registered at every contact with the health care system. Increased solicitude is required when handling genetical information. It also contains information on relatives, and may not be handed over to others without regard for these special circumstances.

The HNPCC registry is the national centre of competence and registers epidemiological and genetical data on all Danish HNPCC families and analyzes the effect of identification, diagnostics and prophylaxis in HNPCC families.

The different electronical registrations of HNPCC families are not compatible and electronical merging of data is not directly possible. A prerequisite for the global evaluation of the effort is

therefore that all HNPCC families and all families under suspicion of having HNPCC are reported to the registry, including data on diagnostics and treatment.

It is recommended to:

- establish a national classification system of HNPCC diagnoses as a common database
- continue the national registration and establish a lasting model to finance the national tasks of the registry
- continuously develop nationally integrated IT solutions
- make reporting to the HNPCC registry compulsory.

Clinical genetic work-up

Patients are referred to clinical genetic work-up and counselling from general practitioners, hospitals and private clinics. It is also possible for patients to consult a clinical geneticist without referral. Several departments for clinical genetics have published guidelines for referral.

Genetic work-up and risk assessment begin with working out a pedigree of at least 3 generations, where all relevant cancer diagnoses have been confirmed. Based on an analysis of the pedigree, the probability for hereditary colorectal cancer is assessed. Increased risk of CRC is seen in several genetic syndromes among which HNPCC is probably the most frequent. Each syndrome is characterized by its candidate genes and clinically characterized by increased risk of cancer in various organs.

Genetic counselling includes informing the counselee and the patient's family about genetic aspects of genetic disease, such as the development and risk of such a disease, as well as providing support in the choices to be made as regards molecular diagnostics, information of relatives, regular clinical control visits, prophylactic surgery and other topics.

Persons with increased risk of cancer are referred to regular clinical control visits according to national and international guidelines.

It is recommended:

- that molecular diagnostics – resequencing for mutations, as well as presymptomatic tests – of HNPCC or other genetical dispositions to CRC is always carried out in the context of genetic counselling performed by a clinical geneticist or other medical specialist having regular contact with HNPCC patients or potential HNPCC patients
- that it becomes possible to obtain personalized extracts concerning family members – including diagnosis and time period – from the Danish Cancer Registry in order to facilitate the clinical genetic work-up
- that it becomes possible and compulsory to file the genetic patient charts for more than 10 years – ideally at the national HNPCC-registry
- that the costs for genetic work-up, counseling and molecular diagnosis are covered across the borders of the different health administrative geographical areas without the need for advance permission
- to establish nationally uniform guidelines for informed consent to genetic counselling.

Molecular diagnosis

Molecular diagnosis of HNPCC is a tool to distinguish between mutation carriers and mutation non-carriers in the HNPCC families. Non-carriers are presumed to have the same risk of CRC as the background population. The laboratory techniques of the three Danish laboratories are identical.

The precondition for presymptomatic testing of persons at risk is that the disease-causing mutation of the family is known. By the end of August 2002, 293 families were examined and a disease-causing mutation was identified in 61 of these families. In these families, 431 persons at risk were examined and 214 did not have the disease-causing mutation of the family. These persons and their descendants do not need clinical control visits. Dividing the total (2002) costs of the molecular diagnostic services by the number of tested persons without the mutation amounts to a cost of 37,864 DKK per person relieved of suspicion. This cost has to be compared with the cost of the life-long clinical control visits for the person and her or his descendants.

The search for the mutation in a given family is complex and a success rate of 20% as in Denmark is not unusual. Therefore it has been tried internationally to develop methods in order to pre-select the families with the highest probability of finding a mutation. For this purpose different examinations of tumour tissue are applied.

It is recommended:

- to establish a higher integration of the different medical specialities: surgery, pathology, clinical genetics and clinical biochemistry
- to carry out a clinical validation of the ability of tumour examinations to identify possible mutation carriers.

Treatment and prophylaxis

Families with hereditary CRC (HNPCC) also have increased risk of other types of cancer – most frequently in the womb, stomach, small intestine, bile tract, upper urinary tract, brain and ovaries. The risk of cancer in the womb is about 7 times higher than in the background population and as for the other types of cancer the age-of-onset is lower than the age-of-onset of sporadic cancer not being a part of the HNPCC syndrome.

Lifetime risk of developing intestinal cancer is more than 80% for mutation carriers. In families where the mutation is unknown, but the diagnosis is based on the pedigree alone, the lifetime risk of first-degree relatives developing the disease is 40%.

The effect of clinical control visits has not been examined in randomized trials. In a Finnish study of 252 HNPCC family members without sign of disease, the risk of CRC was reduced by 62% in the group with regular control colonoscopic examination of the large intestine compared with the group who had chosen not to do so. This is the reason why regular colonoscopic examination of the large intestine in HNPCC families is recommended in order to remove precursors of cancer or to detect cancer at an early stage. Precursors of cancer develop faster in HNPCC than in other types of intestinal cancer.

For other types of cancer, the effect of the clinical control visits is uncertain. Arranging prophylactic examinations of persons without symptoms has to consider – not only risk of cancer – but also whether early treatment of precursors of cancer is of significant benefit for the individual as opposed to the disadvantages of the clinical control visits.

The risk of metachronous CRC (a new cancer originating at a later occasion) in HNPCC patients versus patients with sporadic CRC is 4 – corresponding to a life-time risk of 50%. The recommended operation by CRC in a HNPCC patient is to remove the whole large intestine and also rectum if the tumour is situated there. In most cases it is possible to avoid permanent stoma (artificial opening of the intestine on the abdomen), but it will still be necessary with regular colonoscopic examinations of the part of rectum left behind.

It is necessary that the effect of clinical control visits to prevent the different malignant diseases of HNPCC is validated by a prospective central registration of the HNPCC patients, their diseases, the results of the clinical control visits and any surgical treatment.

It is recommended

- that persons at risk with or without identified mutation are examined by colonoscopy every other year from the 25th birthday
- that the womb and urinary tract are examined by a gynaecological examination and ultrasound scanning and that microscopy of the urine and examination for blood in the urine are performed every other year from the 25th birthday
- that families with an increased frequency of stomach or urinary tract cancer are advised to follow a more intensive control programme, including gastroscopy
- that the whole large intestine (in some cases including the rectum) is surgically removed in case of CRC in HNPCC patients
- that these control programmes are monitored in a national database.

Ethics

Getting to know about a genetic risk of cancer has advantages as well as disadvantages. This dualism is an unavoidable condition when we discuss problems related to patient knowledge of risk and the relationship between the individual and the family in the context of genetic knowledge. Thus, our recommendations do not develop naturally from the study of how people experience genetic knowledge, but take into consideration research, established procedures and health policy. The recommendations reflect bio-ethical decisions based on certain conceptions of impartiality and fairness.

Patient perspectives on the knowledge of risk

Counselees consider genetic knowledge an implement to assure health through the prevention of genetic disease. Genetic counseling creates hope by giving people access to means whereby they can reduce the risk of a life-threatening illness. A feeling of despair is also created because counselees tend to interpret a high genetic risk of cancer as indicating the certainty of disease in the future.

Persons who actively seek counseling and undergo their examinations diligently concomitantly employ other explanatory models or outright doubt the genetic knowledge. Thus, acceptance and contestation of genetic explanations go hand in hand. This coexistence of different understandings in each individual is not necessarily experienced as a conflict by the individual.

The relation between the individual and the family

Notions of individual autonomy and bodily integrity represent core values in established medical ethics. These values are challenged by the concept of prevention (the societal wish to save lives), which in concert with the establishment of the family tree in genetic counselling makes information to family members a concrete possibility. Counselees are both to get hold of health information from relatives and deliver information to them. Many counselees consider this circumstance problematic. The duty to look after the interests of the individual and at the same time manage the obligation of the health care system towards other citizens represents a dilemma for the physician. These other citizens may be e.g. relatives with wishes and needs that differ from those of the subject whose heredity is being investigated. The physician's duty to watch over the interests of the individual patient may conflict with the societal interest of improving the treatment of hereditary diseases.

If the health care system is to improve the prevention and treatment of inheritable colon cancer, the involvement of family members in genetic counselling is required. Respect for the individual's autonomy in the strict sense of the word cannot be upheld neither when it comes to a risk assessment based on the family tree nor in case of a risk assessment made on the basis of mutation screening or presymptomatic testing. Given that family members are to be informed it is in accordance with the principle of equality that all family members are given the same access to information. This information should be given in a way that is independent of good or bad personal relationships within the family.

It is recommended that

- individuals in counselling should be supported if they feel ambivalent about the amount and character of the information
- contact to family members in order to obtain information from patient records and/or a blood sample should be taken by the individual in counselling or by the health care personnel
- family members must give their consent to letting health care personnel obtain information from patient records. If the family member refuses to give consent, the information may still be passed on provided the information is necessary for the treatment of the patient (Act on Patients' Rights, § 26, section 2).
- family members at high risk of developing HNPCC may be contacted directly by health personnel provided this is medically indicated.

The recording of information on family members shall be possible without consent from the family member in order to allow the HNPCC registry to perform investigative activities.

Legal basis

Several laws define the legal framework for collection, registration and application of information in the HNPCC registry. The Personal Data Act (persondataloven) contains rules for handling personal data, including rules for collection, registration, use, passage and erasure. The Health Act (sundhedsloven) and before that the Act on the Legal Status of the Patient (patientretsstillingsloven) contains regulations important for passage of information to other health care persons involved in the treatment of the patient and to persons not involved in the treatment – relations, employer and insurance companies. Special laws deal with the handling of personal health information in scientific projects, employment and insurance relations. Most of these regulations are not specifically elaborated for genetic matters except for the regulations on personal health information in employment and insurance matters.

Collection and registration of information must be founded upon factual arguments. In some cases, collection and registration without the consent of the patient is possible. This is the case where health care persons collect information necessary for the diagnosis and treatment of the patient or in the case of prophylactic health care. In other situations explicit consent is necessary. This could be the case when the health care person collects and registers the information not only about the patient, but also about the relatives. Then the health care person is obliged to inform about the type of information collected and the purpose.

Usage and passage of information must also be founded upon factual arguments and may not conflict with the purpose of the original collection. Usage and passage of information without specific consent is possible if it is necessary for current medical treatment. If treatment necessitates passage of information on relatives of the patient, it might be necessary to obtain specific consent. Normally, for registry-based scientific projects, information can be passed on without consent from the patient. Genetic examinations can make it necessary to contact and inform the relatives of the patient. This raises several problems in conjunction with the right-to-not-know of the relatives and

the right to confidentiality of the patient. The balancing of these conflicting rights is based on concrete assessment of the situation. In some cases a consent form signed by the patient is necessary. Special and limiting regulations apply to passage of information to employers and insurance companies. In these cases, passage of information is impossible even if the patient should consent to it.

Economy

Calculations of the costs of the prophylactic colonoscopies of HNPCC patients are presented. The costs surveillance programme for the 2500 participating persons at risk consists of two different components: Non-recurrent expenses and operating costs. Non-recurrent expenses for genetic counselling and molecular diagnostics amount to 16.9 million DKK in total or 6,764 DKK per person at risk. The operating costs of colonoscopy, gynaecological examinations, ultrasound scanning, examination and microscopy of the urine and gastroscopy amount to 10.9 million DKK in total per 2 years or 4,349 DKK per person per 2 years.

Cost-effectiveness

Is the surveillance programme offered to the persons at risk cost-effective in terms of reducing costs due to treatment and consequences of CRC? This question is analyzed by calculating the average costs for a 25-year-old person referred to the HNPCC registry. A simulation model calculates and compares the costs of life courses for a person who chooses to follow the surveillance programme and for a person who does not:

The average CRC-related lifetime costs for a referred person with and without prophylactic colonoscopy are (with 5% discounting) 16,387 DKK and 12,667 DKK.

The baseline assumption is that the referred population consists of 31% with CRC risk as the background population, 33% with moderate increased risk, and 36% with highly increased risk (members of HNPCC families and/or mutation carriers). The average referred person gains (0% discounting) 3.1 life years. Persons belonging to the high-risk group (members of HNPCC families and/or mutation carriers) gain 9.6 life years and the moderate-risk person gains 2.2 life years.

The price per gained life year obtained by prophylactic colonoscopy amounts by 5% discounting of both costs and life years to 7,294 DKK, which is extremely cost-effective.

If the number of referred persons belonging to the low-risk group, i.e. erroneously referred persons, could be reduced from 31% to 10%, the price per gained life year would decrease to 4,497 DKK.

If all referred persons belonged to the high-risk group (members of HNPCC families and/or mutation carriers), the price per gained life year would decrease to 3,783 DKK.

Realistic changes in the presumptions as regards effects of prophylactic colonoscopies, costs of molecular diagnostics, and incidence of CRC and metachronous CRC, give a confidence interval of the price per gained life year spanning from 2,696 to 17,600 DKK. Thus, the sensitivity analysis does not change the conclusion that prophylactic colonoscopies are extremely cost-effective.

Læsevejledning

Arvelig nonpolypøs tyk- og endetarmskræft betegnes i kliniske kredse hereditær non-polypose kolorektal cancer og forkortes HNPCC. I denne rapport bliver sygdommen kaldt ved den latinske betegnelse og forkortelsen anvendes.

Rapporten består af 8 kapitler, 15 bilag og en referenceliste.

- Rapporten indledes med en kort sammenfatning af rapporten samlede indhold.
- Herefter følger en engelsk oversættelse af sammenfatningen.
- Dernæst følger en samlet ord- og forkortelsesliste.
- Kapitel 1 beskriver projektets forløb, koordinationsgruppens og arbejdsgruppernes sammensætning samt de anvendte metoder i forbindelse med udarbejdelsen af rapporten.
- Kapitel 2 omhandler, hvorledes identifikation og registrering af relevante personer og familier foregår.
- Kapitel 3 omhandler, hvorledes den klinisk genetiske udregning foregår, og hvorledes der foretages risikovurdering for den enkelte person. Endelig omhandles problematikken omkring rådgivning.
- I kapitel 4 behandles den molekylærgenetiske diagnostik.
- Kapitel 5 behandler forebyggende undersøgelser og kirurgisk behandling.
- I kapitel 6 behandles patientrelaterede aspekter og etiske aspekter.
- Kapitel 7 behandler de juridiske aspekter omkring oplysning, rådgivning og registrering af personer og familier i HNPCC-registret.
- I kapitel 8 foretages økonomiske beregninger i forbindelse med forebyggende koloskopier.

Ordliste og forkortelser

Adenom – Godartet polyp med dysplasi (celleforandringer).

Amsterdam I-kriterierne – Kriterier for at stille diagnosen HNPCC:

- Mindst 3 slægtninge med KRC, hvoraf én skal være førstegradsslægtning til de to andre
- Igennem mindst to efterfølgende generationer, hvoraf mindst én skal være diagnosticeret før 50 år
- FAP skal være udelukket
- Alle tumorer skal være histologisk verificeret
- Disse Amsterdam-kriterier er siden blevet kritiseret for at være for restriktive, idet der ikke medregnes HNPCC-relaterede cancers. Derfor er der nu enighed om at anvende Amsterdam II-kriterierne.

Amsterdam II-kriterierne – Mindst 3 slægtninge med HNPCC-relateret cancer (se også: HNPCC), hvoraf én skal være førstegradsslægtning til de to andre HNPCC-relaterede cancers. KRC, endometriecancer, tyndtarmscancer, cancer i ureter eller nyrebækkenet.

- Igennem mindst to efterfølgende generationer, hvoraf mindst én skal være diagnosticeret før 50 år
- FAP skal være udelukket
- Alle tumorer skal være histologisk verificeret.

Bethesda-kriterierne – Kriterier til udvælgelse af familier med kolorektal cancer til MSI (mikrosatellitinstabilitets)-analyse og efterfølgende mutationsscreening ved MSI-H (høj mikrosatellitinstabilitet)-tumorer.

- Amsterdam-positive familier
- Personer med to HNPCC-relaterede cancers (se også HNPCC), inkl. synkron og metakron KRC eller associerede, extrakolorektale cancers
- Personer med KRC og en førstegradsslægtning med og/eller HNPCC-relateret extrakolorektal cancer og/eller kolorektalt adenom: én cancer før 45 år og adenomet før 40 år
- Personer med KRC eller endometriecancer før 45 år
- Personer med højresidig KRC med uddifferentieret histopatologisk mønster (solid/kribriform) før 45 år
- Personer med signetringcelle-type KRC før 45 år
- Personer med adenomer før 40 år.

DCCG – Danish Colorectal Cancer Group

dHPLC – Denaturing High-Pressure Liquid Chromatography. En laboratorieteknik, der er i stand til at påvise, om PCR-produkter er heterogene med hensyn til sekvensen. Kan principielt ikke udtale sig om arten af sekvensafvigelse.

DSI – »DSI Institut for Sundhedsvæsen«, tidligere kaldet »Dansk Sygehus Institut«.

Dukes' klassifikation – En ofte anvendt prognostisk stadiinddeling (A-C) af kræft i tyktarmen og endetarmen, baseret på tumorudbredelse i tarmvæggen og evt. lymfeknudemetastaser. »Dukes' D« anvendes undertiden om fjernmetastaser.

Exons – De dele af et gen, der koder for det modne messenger-RNA og dermed sekvensen af det funktionelle protein. (Se også: Introns).

Ekstrakolonisk – Uden for tyktarmen. Benyttes inden for HNPCC hyppigst om kræft, der ligger uden for tyktarm og endetarm. Fx kræft i livmoderslimhinden eller æggestokke.

FAP – Familiær adenomatøs polypose – polypper på arvelig basis, især i tyktarm og endetarm. Adskiller sig fra HNPCC.

Founder-mutation – Mutation, som hidrører fra en enkelt person, somme tider mange tusind år tilbage.

Frame-shift mutation – Engelsk for mutation, der forskyder proteinsyntesens læseramme. Ødelægger genets funktion.

Fænotype – Fremtoningspræg. Hvordan gener manifesterer sig i det individ, der bærer dem.

Gastrointestinal – Tilhørende mave- tarmkanalen.

Genotype – Et individs genetiske sammensætning.

Germline – Den version af DNA'et, et individ har modtaget fra sine forældre og giver videre til sine børn. Ved sygdomme, der ikke omfatter blodceller eller knoglemarv, opfattes DNA fra hvide blodlegemer som repræsentativ for germline-DNA.

HNPCC – Engelsk forkortelse for Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma, altså arvelig cancer i tyktarm og endetarm, der ikke skyldes polypose.

Hysteroskopi – Kikkertundersøgelse af livmoderen.

ICD – International Classification of Disease, sygdomsklassifikationssystem. I Danmark anvendes en variant af ICD-10.

IH – Immunhistokemi

Ileorektal anastomose – Sammenføjning af sidste del af tyndtarmen med endetarmen efter fjernelse af den mellemliggende tyktarm.

Immunhistokemi – Patoanatomisk laboratorieteknik til undersøgelse af vævssnit, som regel af tumorer, ved hjælp af specifikke antistoffer. Antistofferne er rettede mod dele af bestemte proteiner, hvis tilstedeværelse og lokalisation man ønsker at påvise. Efter bindingen til målproteinet kan antistoffet påvises ved hjælp af forskellige farvningsteknikker.

In-frame mutation – En betegnelse for mutation, der tilføjer eller fjerner baser fra DNA'et uden at ødelægge proteinsyntesens læseramme. (Se også: Frame-shift mutation).

Index-person – Den første person i en familie, der henvender sig til genetisk rådgiver. Ikke nødvendigvis den samme person som probanden.

Introns – De dele af et gen, der ligger imellem exons. Intronsekvenserne koder ikke for proteinet.

Koblingsanalyse – Kan fx være en undersøgelse i en familie af sammenhængen mellem en bestemt genetisk variant og en bestemt egenskab. Hvis den genetiske variant og egenskaben hyppigt optræder i samme person, er de koblede.

Kolektomi – Fjernelse af tyktarm.

KRC – Kolorektal cancer

Koloskopi – Kikkertundersøgelse af tyktarm.

Kolorektal – Tilhørende tyktarm og endetarm. Kræft i tyktarm og endetarm forkortes ofte KRC.

Kontrolprøve – Blodprøve nr. 2, der analyseres med henblik på kontrol af resultatet af prøve nr. 1. Bruges i molekulærgenetisk diagnostik ved alle præsymptomatiske tests (positive og negative) og positive mutationsscreeninger. Kontrolprøvens formål er først og fremmest at eliminere risikoen for fejlagtige analysesvar, der måtte være opstået som følge af fx prøveforbytning.

Metakron – Ny, primær cancer af samme art som en tidligere helbredt cancer.

Metastase – Spredning, omflytning. Om udsæd i kroppen af kræftceller til et andet område end den oprindelige svulsts lokalisation.

Mikrosatellitter – Regioner i genomet, der består af små, repetitive sekvenser med ukendt funktion. En modercelle med et defekt mismatch repair-system er ikke i stand til at finde og korrigere nogle af de fejl, der opstår under DNA-kopieringen. Dattercellernes DNA har således mikrosatellitter med forskellig længde. Sådanne længdeforskelle benævnes mikrosatellitinstabilitet (MSI). MSI forekommer i celler, der har mistet funktionen af begge kopier af et mismatch repair-gen. Mikrosatellitinstabilitet kan påvises i tumorer fra HNPCC-patienter samt ca. 10-15% af de sporadiske kolorektale tumorer.

I praksis undersøges for mikrosatellitinstabilitet ved at undersøge et antal forskellige repetitive sekvenser i genomet; de såkaldte mikrosatellitter. Hvis ingen af de undersøgte mikrosatellitter udviser instabilitet, kaldes tumor for mikrosatellitstabil (MSS). Hvis kun få af de undersøgte mikrosatellitter udviser instabilitet, kaldes tumor for mikrosatellit-lavinstabil (MSI-L), og hvis mindst 3 af 5 af de undersøgte mikrosatellitter udviser instabilitet, kaldes tumor for mikrosatellit-højinstabil (MSI-H). (Se også: Bethesda-kriterierne). Ved MSI analyseres tidligere primært dinukleotid repeats, hvorved mononukleotid mismatches ikke blev påvist. Selv om der i MSI analysen nu inkluderes for mononukleotid repeats, er der stadig lavere frekvens af MSI ved *MSH6*-mutationspositive tumorer.

Mismatch repair-systemet – Forkortet MMR-systemet. Et af mange enzymesystemer i cellen, hvis funktion er at finde og korrigere fejl, der måtte opstå under DNA-kopieringen. Bortfald af centrale komponenter i MMR-systemet, som fx proteinerne MLH1 eller MSH2 medfører en MMR-defekt. Man forestiller sig, at denne defekt medfører talrige forstyrrelser i de systemer, der overvåger cellens delingshastighed, invasive egenskaber osv. Disse forstyrrelser kan føre til udvikling af sygdom. Parallelt hermed udviser cellerne også ustabile mikrosatellitter (se dette), der således er et symptom på mismatch repair-defekt, men i sig selv formentlig uden betydning.

MMR – Mismatch repair-systemet.

Molekylær genetik – Den del af genetikken, der beskæftiger sig med det makromolekylære grundlag for genetiske sygdomme. I klinisk sprogbrug betyder dette som oftest diagnostik, der søger at forklare personens/familiens sygdomsdisposition for afvigelser på DNA-niveau.

MSI – Mikrosatellitinstabilitet.

Mutationsscreening – Udføres typisk på en blodprøve fra den første undersøgte person i en familie. En omfattende undersøgelse med det sigte at finde den eller de mutation(er), der er årsag til sygdomsdispositionen i familien. Det er mest rationelt og giver de bedste informationer at foretage mutationsscreening på en afficeret person.

PCR – Polymerase Chain Reaction. En laboratorieteknik, der bruges til at opformere bestemte segmenter af genomet. Bruges ofte før sekundære analyser som sekventering eller dHPLC. Se også kapitel 4 om Molekulærgenetisk diagnostik.

Penetrans – Sandsynligheden for at få en given sygdom, når man har en given mutation.

Polyp – Stillet eller bred, afrundet gevækst eller svulst. Polypper i tyktarm og endetarm opfattes som godartede forstadier til kræft.

Polypektomi – Fjernelse af polyp.

Primer – Et kort stykke enkeltstrengt DNA (15-30 baser), der tjener som udgangspunkt for DNA-kopieringen under PCR-reaktionen. Til en PCR-reaktion skal der bruges mindst to primere, der indrammer det DNA-stykke, der skal opformeres. Sekvensen på de to primere bestemmer, hvilket DNA-segment der opformeres.

PRL – Lov nr. 482 af 1. juli 1998 om patienters retsstilling, afløst den 1.1.2007 af afsnit III (kapitel 4-11) i Sundhedsloven nr. 546 af 24. juni 2005.

Proband – Den person, som er udgangspunktet for udredning af familie/slægt for et eventuelt genetisk problem.

Promoter – Del af et gen, der er involveret i reguleringen af udtryksniveauet for genet, dvs. hvor mange afskrifter af genet cellen for tiden producerer til proteinsyntesen. Til sekvensen i promoteren bindes mange regulerende faktorer, men hvorledes en specifik sekvensafvigelse påvirker bindingen af disse faktorer, og dermed genets funktion, er tit svært at afgøre. Derfor foretages sekventering af promoteren sjældent i rutinemæssig diagnostik.

Præsymptomatisk gentest – Test af beslægtede til den person (probanden), der fik foretaget mutationsscreening (se dette). Ved analysen undersøges de(n) position(er), der blev fundet afvigende hos den beslægtede proband. Ikke-afficerede vil hyppigst undersøges på denne måde, men på trods af testens navn kan også afficerede undersøges.

Risikoperson – For dominant arvelige sygdomme betegner det et individ, hvis førstegradsslægtninge har haft sygdommen eller bærer en sygdomsfremkaldende mutation.

Sigmoideoskopi – Kikkertundersøgelse af nederste del af tyktarmen.

Sekventering – En laboratorieteknik, der fastlægger baserækkefølgen (=sekvensen) af et DNA-stykke. Hvis sekventeringen udføres under optimale betingelser, opfattes resultatet af dette som guldstandard for andre teknikker.

Slægtning – Ordet »slægtning« til en bestemt person bruges i denne rapport om personer, der i varierende grad bærer samme gener som denne person. Førstegradsslægtninge er forældre, helsøsken- de og børn af den pågældende person og har ca. 50% af deres gener til fælles med denne person. Andengradsslægtninge omfatter bedsteforældre, børnebørn, moster, faster, farbror, morbror, niecer, nevøer.

Sporadisk – Bruges om tilfælde af sygdom, som ikke kan forklares med arvelige faktorer. Den samme sygdom, fx tyktarmskræft, kan hos ét individ være arvelig og hos et andet være sporadisk.

Stamtræ – Oversigt over familiemedlemmers indbyrdes slægtskab.

Synkron – Samtidig. Bruges her om to tyktarmskræftsvulster, der opdages samtidigt.

Tumor-DNA – DNA fra en kræftknode. Dette DNA er i løbet af udviklingen fra sund celle til tumorcelle ændret på talrige positioner og adskiller sig markant fra germline-DNA (se Germline).

Vildtype-sekvens – Den normale sekvens af et gen. Det normale er her defineret som det hyppigste i den aktuelle population.

Wijnen-faktor – Angiver en *a priori* sandsynlighed for at identificere en germline mutation i *MSH2* eller *MLH1*. Ved udregningen anvendes:

Gennemsnitsalderen for KRC

+/- Amsterdam-positiv

+/- endometrie-cancer i familien.

Se også det Humane Genomprojekts hjemmeside:

http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/glossary/glossary.html

1 Introduktion

1.1 Forløb

Den øgede molekylærgenetiske og patogenetiske indsigt i løbet af 1990'erne udvidede arbejdet med opsporing, rådgivning, molekylærgenetisk diagnostik samt overvågning af personer med arvelig tyktarmskræft. Desuden udgjorde MTV-rapporten om diagnostik og screening af kræft i tyktarm og endetarm et naturligt afsæt for en systematisk gennemgang af praksis vedrørende HNPCC i Danmark. MTV-instituttet indvilgede i at støtte en national MTV-rapport finansielt. Desuden har Rigshospitalets Diagnostiske Center stillet lokaler og sekretærhjælp til rådighed. Efter indledende møder kunne der i maj 2001 indkaldes til det første stormøde, hvor alle, der havde beskæftiget sig med HNPCC i Danmark, var inviterede. Forskellige arbejdsgrupper samt en koordinationsgruppe bestående af én person fra hver arbejdsgruppe blev nedsat. Arbejdsgrupperne definerede selv deres kommissorium efter samråd med koordinationsgruppen og var under hele forløbet åbne over for nye medlemmer. Den grundlæggende litteratursøgning var afsluttet december 2001, og fra 2002 begyndte kortlægningen af aktiviteter inden for håndtering af HNPCC i Danmark. Data fra de relevante afdelinger i landet blev indsamlet og bearbejdet, og samtidig påbegyndtes skriveprocessen af de enkelte afsnit.

1.2 Reviewproces

Antallet af potentielle reviewere, der også kan læse og forstå dansk er yderst begrænset, Annika Lindblom, Ulf Kristoffersson, Heikki J. Järvinen var efter personlige henvendelser fra forskellige arbejdsgruppemedlemmer så imødekommende at gennemlæse og kommentere en foreløbig udgave af rapporten fra oktober 2004 til februar 2005. Afsnittet om økonomi blev vurderet efter henvendelse fra CEMTV. Reviewernes forslag, kommentarer og ønsker blev så vidt muligt efterlevet.

1.3 Medlemmer

Koordinationsgruppe

Overlæge, ph.d. Inge Bernstein, HNPCC-registret, Gastroenheden, Hvidovre Hospital
Overlæge, dr. med. Peer Wille-Jørgensen, Cochrane Colorectal Cancer Group, Bispebjerg Hospital
Overlæge, ph.d. Anne-Marie Gerdes, Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital
1. reservelæge, tysk dr. med. Stig E. Bojesen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital
Professor, dr. phil. Lene Koch, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Centerdirektør, dr. med. Mogens Sandbjerg Hansen, Diagnostisk Center, Rigshospitalet
Overlæge Karen Lindorff-Larsen, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Arbejdsgruppe 1: Registrering, opsporing og identifikation

Overlæge, ph.d. Inge Bernstein, HNPCC-registret, Gastroenheden, Hvidovre Hospital
Overlæge Karen Lindorff-Larsen, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital
Overlæge Lone Sunde, ph.d. Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital
1. reservelæge, ph.d. Niels Katballe, Hjerte-lunge-karkirurgisk Afdeling, Skejby Sygehus

Arbejdsgruppe 2: Klinisk genetisk udredning, vejledning og opsporing

Overlæge, ph.d. Anne-Marie Gerdes, Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital
Overlæge, ph.d. Lone Sunde, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital

Overlæge, ph.d. Dorthe Crüger, Vejle Sygehus
Ph.d. Mette Nordahl Svendsen, DSI

Arbejdsgruppe 3: Molekylærgenetisk udredning

1. reservelæge, tysk dr. med. Stig E. Bojesen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital
Overlæge, dr. med. Anne Tybjærg Hansen, Klinisk Biokemisk Afdeling Rigshospitalet
Lic. scient. Friedrik Wikman, Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus
Ph.d. Henrik Okkels, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital
Overlæge, ph.d. Dorthe Crüger, Vejle Sygehus
Professor, dr. med. Claus Fenger, Patoanatomi Institut, Odense Universitetshospital
Professor, dr. phil. Lene Koch, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Arbejdsgruppe 4: Forebyggende undersøgelser og kirurgisk behandling

Overlæge Karen Lindorff-Larsen, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital
Overlæge, ph.d. Inge Bernstein, HNPCC-registret, Gastroenheden, Hvidovre Hospital
Overlæge Claus Bisgaard, Organkirurgisk afdeling, Vejle Sygehus
Overlæge, dr. med. Erik Søgaard Andersen, Gynækologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital
Professor, overlæge, dr. med. Steen Walter, Urologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Arbejdsgruppe 5: Ethiske perspektiver

Professor, dr.phil. Lene Koch, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Ph.d. Mette Nordahl Svendsen, DSI

Arbejdsgruppe 6: Juridiske perspektiver

Lektor, dr.jur. Mette Hartlev, Københavns Universitet

Arbejdsgruppe 7: Sundhedsøkonomi

Cand. polit. Kim Rose Olsen, DSI
Professor, cand.rer.soc. Jes Søgaard, DSI

1.4 Taksigelser

Forfatterne takker afdelingsbioanalytiker Eva Rechnagel og centersekretær Henriette Lambertsen for fremragende hjælp i forbindelse med udarbejdelsen af rapporten.

1.5 Litteratursøgning

I juni 2001 blev der med hjælp fra Kasper Højriis Nielsen (DNLB) foretaget en systematisk litteratursøgning i følgende litteraturdatabaser:

- Medline (1966-2001)
- Embase (1980-2001)
- Biological Abstracts (1980-88) » Biosis Previews (1989-2001)

Der er søgt elektronisk på MESH-termer (»exploded») og fritext med de grundlæggende søgeord:

hmlh1, mlh1, hmsh2, msh2, hmsh6, msh6, gtpb, mismatch, repair, microsatellite, replication error, missense mutation, hereditary, familial, non-polyposis, lynch syndrome, colorectal, extracolonic, endometrium, urothelial, transitional, urogenital, cancer, neoplasm, tumor, carcinoma, hnpcc, gene-

tic, counselling, guideline, oncogenetic, genotype, phenotype, cost-benefit, psycho-social, surveillance, programme, immunohistochemistry, dhplc, samt permutationer og kombinationer af disse.

Med hjælp fra Malene Fabricius Jensen (Sundhedsstyrelsen) er der søgt på følgende databaser:

- The HTA Database
- NHS Economic Evaluation Database
- The ISTAHC Database

Der er søgt elektronisk med de grundlæggende søgeord:

hereditary, cancer, neoplasm, genes, psychosocial, ethic, samt permutationer og kombinationer af disse.

I alt blev der identificeret ca. 19.000 titler. Efter bortsortering af dubletter resterede ca. 11.000. Ved hjælp af titlen kunne disse i nævnte rækkefølge inddeltes i følgende kategorier:

- HNPCC (n=1.748)
- Sporadisk kolorektal karcinom (n=1.022)
- Basal forskning (n=612)
- Øvrig familiær cancer (n=2.407)
- Øvrig sporadisk cancer (n=3.630)
- Øvrig gentest (n=30)
- Økonomi (n=276)
- Irrelevant (n=1.981)

I efteråret 2001 er litteraturlisten suppleret med litteraturlisten fra Niels Katballes ph.d.-afhandling samt håndsøgte MTV-rapporter, lovtekster og internetsider.

Denne grunddatabase på knap 12.000 referencer blev december 2001 i formatet Reference Manager 9.5 fordelt til de fire arbejdsgrupper. Indtil da var litteraturarbejdet organiseret og udført af én person (Stig E. Bojesen). Arbejdsgrupperne har derefter selv udvalgt litteraturen fra de tilgængelige lister samt supplerende litteratur fra egne arkiver. Ligeledes er referencer publiceret efter juni 2001 samt relevante artikler fundet i litteraturlisten fra læste referencer identificeret af de enkelte arbejdsgrupper direkte.

Samtlige citerede arbejder er evidensvurderet og klassificeret efter Oxford Centre for Evidence-Based Medicine klassifikationen (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). Oplysningernes evidens er angivet med fede arabertal efterfulgt af lille bogstav, fx **(2c)** og rekommandationernes evidens angives med fede versaler, fx **(B)**. Ingen niveaubeskrivelse betyder, at den enkelte artikel ikke har kunnet klassificeres, eller at klassifikationen er meningsløs ved den omtalte problemstilling.

2 Identifikation og registrering

Ved identifikation forstås her opmærksomhed på personer/familier, der måske har en arveligt betinget risiko for at udvikle cancer som led i HNPCC, således at det er relevant at tilbyde en videre udredning og risikovurdering.

I nogle tilfælde er indfaldsvinklen, at en rask person henvender sig til sundhedsvæsenet på grund af bekymring over en ophobning af cancere i familien, i andre tilfælde kommer initiativet fra sundhedsvæsenet som et led i udredningen af cancerpatienter. Identifikationen foregår på mange niveauer fra almen medicin til den højt specialiserede afdeling eller HNPCC-registret.

Formålet er at identificere en højrisikogruppe i befolkningen, hvor risikoen for at dø af KRC kan nedsættes væsentligt ved iværksættelse af relevant klinisk overvågning (1) (2a) og hensigtsmæssig behandling i de tilfælde, hvor der optræder cancer.

Registrering af arvelig cancer eller mistanke herom foregår hos den alment praktiserende læge, på de behandlende afdelinger, laboratorier, patologiske institutter, klinisk genetiske afdelinger og HNPCC-registret, men også uden for sundhedsvæsenet for eksempel hos forsikringsselskaber, sociale myndigheder, sessionsmyndigheder og pensionskasser. Endelig foregår registrering i andre offentlige registre som Cancerregisteret og Landspatientregisteret.

Hos den praktiserende læge kan registreringen blot være en del af journalføringen; på de behandlende afdelinger er den et værktøj til at sikre korrekt kontrol og behandling, mens formålet med en central registrering er at skabe basis for information og koordination af forebyggende undersøgelser hos risikopersoner, dataudveksling med de kliniske afdelinger, der foretager udredning af HNPCC, forskning, herunder internationalt samarbejde med andre centre og registre samt endelig vidensformidling i sundhedssystemet.

Registreringen foregår med forskellig detaljeringsgrad, der anvendes forskellige edb-programmer, der ikke altid er kompatible, og der har hidtil ikke været klare retningslinjer for videregivelse af de registrerede informationer til tredjemand som for eksempel forsikringsselskaber.

I det følgende beskrives de aktuelle procedurer for identifikation og registrering i almen praksis, på de behandlende afdelinger, laboratorier, klinisk genetiske afdelinger, HNPCC-registret, samt registrering uden for sundhedsvæsenet.

BOKS 2.1

Vejledende indikationer for henvisning til klinisk genetisk udredning. Disse kriterier justeres i takt med øget eller ny viden på området

Amsterdam-kriterierne I eller II er opfyldte

To førstegradsslægtninge har KRC eller anden HNPCC-relateret cancer, og én af disse var under 50 år på diagnosetidspunktet

To førstegradsslægtninge har KRC eller anden HNPCC-relateret cancer, og én af disse har haft synkron eller metakron KRC eller HNPCC-relateret cancer

Patienten var under 40 år på diagnosetidspunktet

Der er påvist sygdomsdisponerende HNPCC-mutation

2.1 Almen praksis

2.1.1 Identifikation

Den alment praktiserende læge kan blive konsulteret af en patient, der ønsker rådgivning på grund af ophobning af cancertilfælde i familien. Der har hidtil ikke været ensartede retningslinjer i landet for, på hvilket grundlag lægen skal tage stilling til viderehenvisning til nærmere udredning. Angående kriterier for viderehenvisning se boks 1 og kapitlet om klinisk genetisk udredning og risikovurdering. Der kan henvises til en klinisk genetisk afdeling, HNPCC-registret eller en kirurgisk gastroenterologisk afdeling afhængigt af de amtslige aftaleforhold.

I almen praksis registreres oplysninger om mistænkt eller verificeret arvelig cancerrisiko i journalteksten, men der findes ingen specifik kode i ICPD-systemet (International Classification of Primary Care), der ofte anvendes til diagnosekodning i almen praksis.

ICD-10 koder fra hospitalets udskrivningsbreve registreres ikke systematisk.

Egen læge bliver af og til bedt om at sende journal kopi til forsikringsselskaber og lignende og kan da overdække oplysninger om arvelige dispositioner. Det er almindeligt, at alle lægens journalnotater videregives, hvis patienten skifter læge, medmindre patienten frabeder sig dette.

2.2 Behandlende hospitalsafdeling

2.2.1 Identifikation

HNPCC-patienter og deres familier kommer oftest i kontakt med den kirurgiske afdeling som led i udredning af KRC, men også gynækologiske, urologiske og onkologiske afdelinger bør være opmærksomme på HNPCC, når de møder patienter med relaterede cancerformer i ung alder eller patienter, der tidligere har haft KRC.

Diagnosen mistænkes som regel på baggrund af familieanamnesen, medmindre patienten er kendt mutationsbærer eller selv tidligere har haft for eksempel endometrie- eller koloncancer i ung alder.

Som led i DCCG's (Danish Colorectal Cancer Group) nationale registrering anmodes alle patienter med KRC i Danmark om at udfylde et spørgeskema blandt andet med spørgsmål om cancerforekomst blandt familiemedlemmer. I øjeblikket bruges disse oplysninger kun til registrering, men det er naturligvis den kirurgiske afdelings ansvar at følge op på oplysningerne i skemaet.

På den kirurgiske afdeling er identifikation af mulige HNPCC-patienter blandt alle patienter med KRC vigtig for korrekt kirurgisk behandling og postoperativ kontrol. Når behandlerne igangsætter uddybelse af familieanamnese, inddrager familiemedlemmer eller foretager laboratorieundersøgelser som for eksempel immunhistokemi eller MSI-analyse af tumor, baserer overvejelserne sig på følgende:

- Sygdommens alvorlighed
- Mulighed for forebyggelse og behandling
- Diagnostisk sikkerhed (2) (5)
- HNPCC er et alvorligt cancersyndrom, hvor der er evidens for, at forebyggende undersøgelser reducerer forekomsten af KRC væsentligt (1) (2a).

Optagelse af familieanamnese på alle KRC-patienter vil identificere et stort antal familier med en vis ophobning af cancer, men uden sikre holdepunkter for HNPCC. Ifølge data fra et prospektivt, populationsbaseret HNPCC-projekt udgående fra Århus Amtssygehus i perioden 1995-1998 ville 19 ud af 20 (95%) HNPCC-patienter defineret ud fra de strikte ICG-HNPCC-kriterier (Amsterdam I/II) samt mutationsstatus for *MLH1/MSH2* have været identificeret, hvis udelukkende KRC-

patienter diagnosticeret før 60-årsalderen samt KRC-patienter med synkron/metakron kolorektal-/endometriecancer havde været interviewet. Disse patienter udgør ca. 25% af det samlede antal KRC-patienter (3) (1b). Med baggrund i disse overvejelser har projektgruppen i Århus valgt kun at optage familieanamnese hos KRC-patienter under 60 år eller med tidligere forekomst af kolorektal- eller endometriecancer.

De fleste kirurgiske afdelinger følger DCCG's anbefalinger om, at der skal optages familieanamnese hos alle patienter med KRC (4) (5). Ved en spørgeskemaundersøgelse i forbindelse med denne MTV har 61% af de kirurgiske og kirurgisk gastroenterologiske afdelinger angivet, at alle KRC-patienter udspørges om familieanamnese. Dette sker ud fra ønsket om at identificere personer med HNPCC, men også andre mulige risikogrupper.

Førstegradsslægtninge til patienter med sporadisk KRC har 2-4 gange øget risiko for at få KRC sammenlignet med baggrundsbefolkningen, og risikoen er 3-9 gange større hos personer med to førstegradsslægtninge med KRC (2, 5, 6) (5), (7) (2a). Der er endnu ikke konsensus om screenings-tilbud til alle førstegradsslægtninge med sporadisk KRC (8) (5).

Ifølge anbefalinger fra Dansk Kirurgisk Selskab bør førstegradsslægtninge i familier med en ung KRC-patient (under 50 år) og familier med to KRC-patienter uanset alder tilbydes screening (4) (5). Der findes ikke randomiserede undersøgelser til at støtte iværksættelsen af sådanne programmer, men der findes udenlandske anbefalinger (9, 10) (4).

Optagelse af familieanamnese hos samtlige patienter med KRC eller andre HNPCC-relaterede cancer kan føre til unødvendige bekymringer for patient og familie. Det medfører også en ekstra arbejdsbyrde at opspore familieoplysninger. Man må dog på basis af udenlandske erfaringer formode, at der ofte ikke optages familieanamnese, hvor det kunne være relevant (11) (3b). Selv på en højt specialiseret afdeling med særlig interesse for HNPCC fandt Church, at der kun var optaget familieanamnese i journalen hos 45 af 100 patienter med KRC, og kun hos 36 var oplysningerne korrekte (12) (3b). Optagelse af familieanamnese er et forsømt område på de behandlende afdelinger, og man bør gøre en ekstra indsats for, at der bliver optaget familieanamnese i alle relevante tilfælde.

Der er ikke tilstrækkelig evidens for at anbefale, om man skal vælge kun at optage familieanamnese under nærmere definerede omstændigheder eller hos alle patienter med KRC. Alle kirurgiske afdelinger bør indføre en fast procedure for identifikation af HNPCC-patienter og jævnlige monitorere, om proceduren følges.

2.2.2 Registrering

Registrering af mistænkt eller diagnosticeret HNPCC foretages både i journaltekst og i ICD-10 kodning.

Som overordnet registreringskode for HNPCC anvendes ICD-10 koden DZ80.0 familieanamnese med ondartet svulst i fordøjelsesorganer. Denne diagnosekode er imidlertid ikke specifik for HNPCC, idet selv patienter med en meget sparsom familiehistorie med ondartet svulst i fordøjelsesorganer kan rubriceres under denne diagnosekode. HNPCC-koloncancer er tildelt koden DC18.8A, der dog ikke giver oplysninger om svulstens nøjagtige lokalisation. ICD-10 kodningen må derfor bestå af en kombination af disse koder med de øvrige koder for lokalisation af KRC.

Der indberettes ikke oplysninger om, at det drejer sig om HNPCC ved anmeldelse til Cancerregisteret.

Der findes ingen specielle retningslinjer for, hvordan HNPCC-relevante data registreres og opbevares i de danske sygehusjournaler. Forskellige love beskæftiger sig med dette, se kapitlet om juridiske aspekter.

I den kirurgiske journal er det praksis at notere de data, som den HNPCC-suspekterede patient indleverer. Disse oplysninger kan imidlertid indeholde fortrolige data om andre familiemedlemmer fx navn og CPR-nummer. Registrering af oplysninger om slægtninge i patientjournalen rejser problemer i forhold til persondataloven, idet man principielt bør oplyse slægtningene om, at en sådan registrering er foretaget, se kapitlet om juridiske aspekter. Det tilrådes derfor, at personhenførbare oplysninger om slægtninge ikke anføres i journaltekster.

De kirurgiske afdelinger bliver hyppigt bedt om at sende erklæringer, journalkopier eller epikriser til forsikringsselskaber, sociale myndigheder og andre instanser som led i behandling af patientens sag. Videregivelse af oplysninger om arvelige dispositioner til tredjepart kan have alvorlige konsekvenser for patienten og dennes familie.

I forhold til arbejdsgivere og forsikringsselskaber er der fastsat grænser for, hvilke oplysninger disse må modtage, se kapitlet om juridiske aspekter.

Der er ikke tilsvarende regler i forhold til andre private og offentlige myndigheder, og umiddelbart er der ikke noget til hinder for, at fx sociale myndigheder eller adoptionsmyndigheder indhenter oplysninger om personers genetiske forhold, hvis dette er sagligt begrundet, se kapitlet om juridiske aspekter.

De færreste kirurgiske afdelinger har overblik over, hvilke patienter de har i behandling og kontrol for HNPCC, medmindre der føres et lokalt register. En sådan lokal registrering kræver tilladelse fra Datatilsynet og særlig kryptering. Der sendes i et vist omfang oplysninger til HNPCC-registret efter patientens tilladelse, for eksempel i form af operationsbeskrivelser og mikroskopisvar, og der udveksles ligeledes oplysninger med de regionale klinisk genetiske afdelinger efter patientens tilladelse.

Resultatet af kontrolundersøgelser og behandling – som regel ved indsendelse af kopi af journal – indberettes ikke systematisk til HNPCC-registret. Kun 41% af de afdelinger, der varetager HNPCC-kontroller, angiver, at de rutinemæssigt indberetter resultatet til HNPCC-registret (spørgekemaundersøgelsen). Det aktuelle kendskab til resultatet af de forebyggende undersøgelser bygger i stor udstrækning på en aktiv indsats fra registrets side med henblik på rekvirering af resultaterne. En sufficient analyse af den nationale screeningsindsats vil kræve en systematisk indhentning af alle resultater.

2.3 Klinisk genetiske afdelinger

2.3.1 Identifikation

Den overvejende del af den genetisk udredning ved mistanke om HNPCC og beslægtede tilstande foregår på de klinisk genetiske ambulatorier ved afdelingerne i Århus, Vejle og Odense og på HNPCC-registret.

Langt de fleste personer/familier er henvist fra behandlende afdelinger, hyppigst kirurgiske eller praktiserende læger og speciallæger. Personer/familier henvender sig i et beskedent omfang selv til udredning. Udredningsstederne har udformet forskellige retningslinjer/informationsmateriale for identifikation og henvisning af HNPCC-familier. Se HNPCC-registrets anbefalinger (13) (2).

2.3.2 Registrering

Registreringen af patient-/familiedata på de genetiske afdelinger håndteres i forskellige databasesystemer og stamtræsprogrammer, hvortil kun den enkelte genetiske afdeling har adgang via password. Systemerne er ikke kompatible og direkte dataudveksling derfor ikke mulig; dette er specielt problematisk i forhold til indberetning til HNPCC-registret.

Den elektroniske registrering omfatter i det væsentligste følgende informationer:

navn, CPR-nummer, adresse, henvisnings-/afslutningsdato, navn på læger involveret i udredningen, diagnoser med diagnosetidspunkt og dokumentationsgrad, evt. dødsdato, oplysninger om genetisk rådgivning og forebyggende kontrolprogram, resultatet af gentest, rådgivningsnummer samt nummer i HNPCC- eller Polyposeregistret.

Hver rådgivningssag omfatter oftest i hardcopy-version følgende informationer:

journaler, dødsattester, tilladelsesblanketter, kautioner, kontinuationer fra rådgivningen, stamtræ, slægtsbog og korrespondancer. Rådgivningssager udlånes ikke til andre afdelinger.

Afdelingerne har derudover individuelle administrative systemer til afregningshåndteringen for rådgivningen af enkeltpersoner.

2.3.3 Videregivelse af data

Relevante data videregives efter aftale med patienten til henvisende afdeling, behandlende afdelinger, laboratoriet, egen læge og HNPCC-registret. Der gives tilladelse, se kapitlet om klinisk genetisk udredning og risikovurdering. Data vedrørende afdøde slægtninge videregives til fx HNPCC-registret. I så fald gives tilladelsen af en nær slægtning til den afdøde. Data videregives skriftligt eller i form af en kopi af kontinuationen eller af stamtræet. Oplysninger om personer, for hvem der ikke foreligger tilladelse, anonymiseres. Personhenførbare data videregives ikke elektronisk.

Når data om arvelige forhold videregives til personer uden særligt kendskab til omgang med sådanne oplysninger, gøres opmærksom på, at oplysninger om én persons arvelige disposition også indeholder information om slægtningenes disposition, og at disse data ikke må videregives til forsikrings-selskaber, pensionskasser og arbejdsgivere.

Der indberettes ikke til Landspatientregisteret.

2.4 Patoanatomiske institutter

2.4.1 Identifikation

Almindelig vævsanalyse af et cancerpræparat kan give et fingerpeg om, at en person kan være arveligt disponeret for HNPCC. Det er muligt at styrke/svække denne formodning ved immunhistokemisk analyse for genprodukterne af *MSH2*, *MLH1* og *MSH6*, se kapitlet om molekylærgenetisk diagnostik.

2.4.2 Registrering

Analyser foretaget på stort set alle landets patoanatomiske institutter registreres efter Sundhedsstyrelsens officielle Snomed-klassifikation i den landsdækkende Patologidatabank (Patobank, H:S Hvidovre Hospital), der fungerer som et dagligt diagnostisk værktøj for patologer.

Resultater af standardundersøgelser sendes til rekvirenten af undersøgelsen. Resultater af undersøgelser specifikt for HNPCC sendes til rekvirenten, og hvis tilladelse foreligger, til det relevante molekylærgenetiske laboratorium. Der udleveres ikke oplysninger om diagnoser direkte til patient eller pårørende, men kun via den kliniske afdeling.

Patologisk Afdeling registrerer ikke HNPCC som diagnose, men immunhistokemisk undersøgelse har en særlig kode, således at man senere kan finde frem til, hvilke patienter der har fået foretaget disse undersøgelser, og resultatet heraf.

2.5 Klinisk biokemiske afdelinger

2.5.1 Identifikation

Molekylærgenetisk diagnostik af HNPCC-patienter foregår på de klinisk biokemiske afdelinger på Aalborg Sygehus, Skejby Sygehus og Rigshospitalet.

Ingen af afdelingerne foretager aktiv identificering af HNPCC-familier, men udelukkende analyser på patienter henvist fra de klinisk genetiske udredningssteder eller behandlende sygehusafdelinger.

2.5.2 Registrering

På de klinisk biokemiske afdelinger findes administrative databasesystemer til håndtering af blodprøver med registrering af persondata, familienummer, rekvirent, prøvedato, kautionsforhold og svarafgivelsesdato.

Analysesvaret tilsendes rekvirenten, og svaret opbevares adskilt fra det administrative databasesystem. Dog kan man i nogle tilfælde finde oplysninger om, hvilke analyser der er foretaget, via finansielle oversigter over de enkelte afdelinger.

2.6 HNPCC-registret

2.6.1 Personrelaterede data

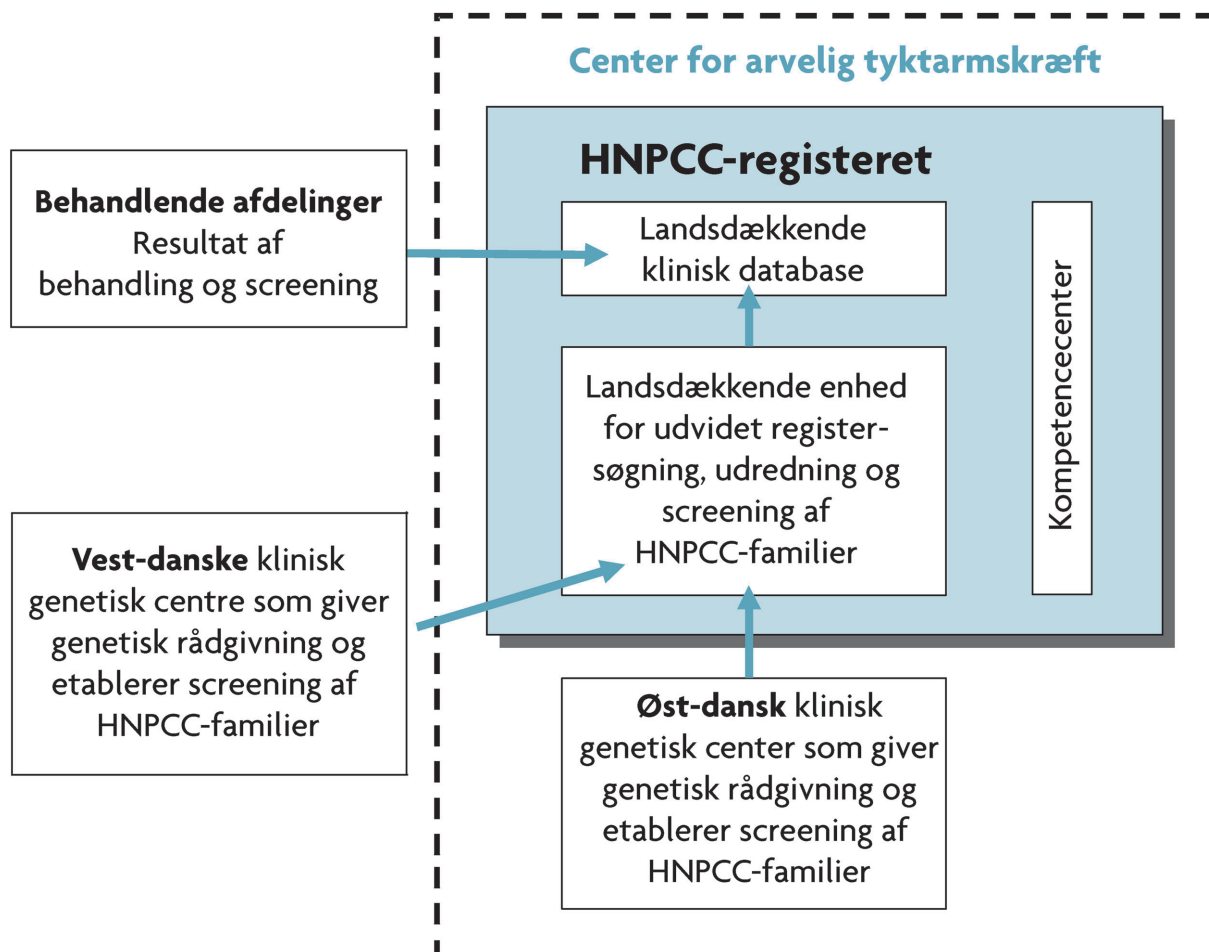
2.6.1.1 Indledning

Center for arvelig tyktarmskræft på Gastroenheden, Hvidovre Hospital omfatter HNPCC-registret, klinisk genetisk udredningscenter for HNPCC-familier i Østdanmark og den kirurgiske afdeling for HNPCC-patienter fra optageområdet. Ofte omtales enhederne tilsammen som HNPCC-registret. Indeværende afsnit omhandler registerdelen; det østdanske klinisk genetiske center bliver omtalt i kapitlet om klinisk genetisk udredning og risikovurdering og den kirurgiske del af registret i kapitlet om forebyggende undersøgelser og kirurgisk behandling. Uddybende information kan findes i Årsrapport 2003 (14) (2).

HNPCC-registret består af

- En landsdækkende klinisk database med epidemiologiske og molekylærgenetiske data på alle danske HNPCC-familier. Den kliniske database indeholder både data om familier udredte på registret og familier udredte på landets øvrige kliniske genetiske afdelinger og efterfølgende indberettet til registret, samt oplysninger om molekylærgenetiske analyser foretaget i disse familier. Endvidere indsamler registret resultatet af de forebyggende undersøgelser
- En landsdækkende enhed for udvidet genetisk service, der forestår uddybende registersøgninger, udredning og vedligeholdelse af data på de indberettede familier samt etablerer forebyggende undersøgelser på risikopersoner, man ikke umiddelbart har været i stand til at kontakte på de klinisk genetiske afdelinger
- Et kompetencecenter, der udarbejder og formidler information om HNPCC til danske sundhedspersoner, myndigheder og befolkningen. Gennem årene er der udarbejdet slægtsskemaer, informationsmateriale til både patienter og behandlere i sundhedsvæsenet samt kontrolprogrammer. Der foretages løbende evaluering af disse, og årligt udarbejdes og udsendes rapport om registrets arbejde. Endvidere deltager registret i samarbejde og forskning omkring HNPCC i både nationalt og internationalt regi.

FIGUR 2.1 Organisatoriske forhold omkring HNPCC-registret og dataflow



HNPCC-registret blev etableret i 1991 med det formål at forbedre prognosen for medlemmer af familier med HNPCC, at fungere som kompetencecenter for HNPCC, at udbrede kendskabet til HNPCC gennem undervisning og information og at forske i sygdommen (15) (5). HNPCC-registret er af Sundhedsministeren i brev af 30. december 1997 (se kapitlet om juridiske aspekter) blevet pålagt at informere risikopersoner i HNPCC-familier om deres risiko for at udvikle arvelig tyktarmscancer og mulighed for forebyggende undersøgelse og dermed bedret overlevelse.

HNPCC-registret er i henhold til § 4, stk. 2, i lov om offentlige myndigheders registre, jf. bekendtgørelse nr. 654 af 20. september 1991 og Sundhedsministeriets bekendtgørelse af 4. december 1995, et offentligt register klassificeret i sikkerhedsgruppe 3 med Hovedstadens Sygehusfællesskab (H:S) som registeransvarlig myndighed. Registrets forskrifter er udarbejdet af registertilsynet og HNPCC-registret i fællesskab og senere godkendt af Datatilsynet.

Udgifterne til den daglige drift er hidtil betalt af H:S. Kun de registermedarbejdere, den daglige leder har autoriseret hertil, har adgang til registret med en personlig ikke-læsbar autorisationskode. Denne anvendes ved al adgang til registret og udskiftes mindst en gang årligt. Alle uautoriserede adgangsforsøg registreres, der foretages registrering (logning) på transaktionsniveau og halvårligt udskrives benyttelsesstatistik med angivelse af den enkelte brugers transaktioner. Loggen anvendes udelukkende til sikkerhedsmæssige formål, opbevares i 6 mdr. og slettes efterfølgende.

Data i HNPCC-registret omfatter dels *personrelaterede data* om enkeltpersoner og deres indbyrdes familieforhold dels *familierelaterede data* om hele familien.

2.6.1.2 Personrelaterede data

Oplysninger om en person må tilvejebringes fra personen selv, en slægtning, CPR-registret, kirkebøger, folkeregistre og skifteretten. Endvidere fra Rigsarkivet, landsarkiverne og udvandringsarkiverne,

Landspatientregisteret, hospitalsjournaler, praktiserende læger og sygdomsregistre. Oplysninger kan ikke indhentes fra Cancerregisteret.

Identifikation og stamtræsoplysninger

Navn, adresse, postnummer, fødsels- og evt. dødsdato, dødsårsag, CPR-nummer, HNPCC-identifikationsnummer, køn, status (rask/syg/levende/død), dato for registrering/statusændring/opdatering, alment praktiserende læge og behandlende sygehusafdeling.

Cancerdiagnoser

Operationsdato, diagnose, patologidiagnose, operationstype, dokumentation for diagnose, operationen kurativ (ja/nej), lymfocytinfiltration (ja/nej), tumor mucinøs (ja/nej/procent).

Adenom: Antal, lokalisation, type, størrelse, dysplasi, alder ved diagnose, opererende afdeling.

Forebyggende kontrolprogram

Informationsmetode og -dato, undersøgelsesmetode og -dato, undersøgelsesresultat, behandlende afdeling.

Molekylærgenetisk diagnostik

Testdato, mutation fundet (ja/nej), hvis mutation fundet: Exon, kodon, mutation hos den enkelte (påvist/ikke påvist), undersøgelsesmetode. For tumorer: MSI, immunhistokemi.

Familierelaterede data

HNPCC-familienummer, henvisnings- og revideringsdato, primær rådsøgende, kommune og amtskode for primær rådsøgende, henvisende instans, familiens diagnose, resultat af mutationsscreening, proband og analysested, dato for iværksat forebyggelse.

Der udskrives lister med oplysninger om personer og deres slægtninge til brug i forbindelse med planlægning og koordinering af forebyggende undersøgelser, behandling og kontrol af HNPCC og genetisk rådgivning af enkeltfamilier eller personer. Endvidere udskrives anonymiserede lister til et forskningsprojekt, efter at dette er forelagt den regionale videnskabsetiske komité.

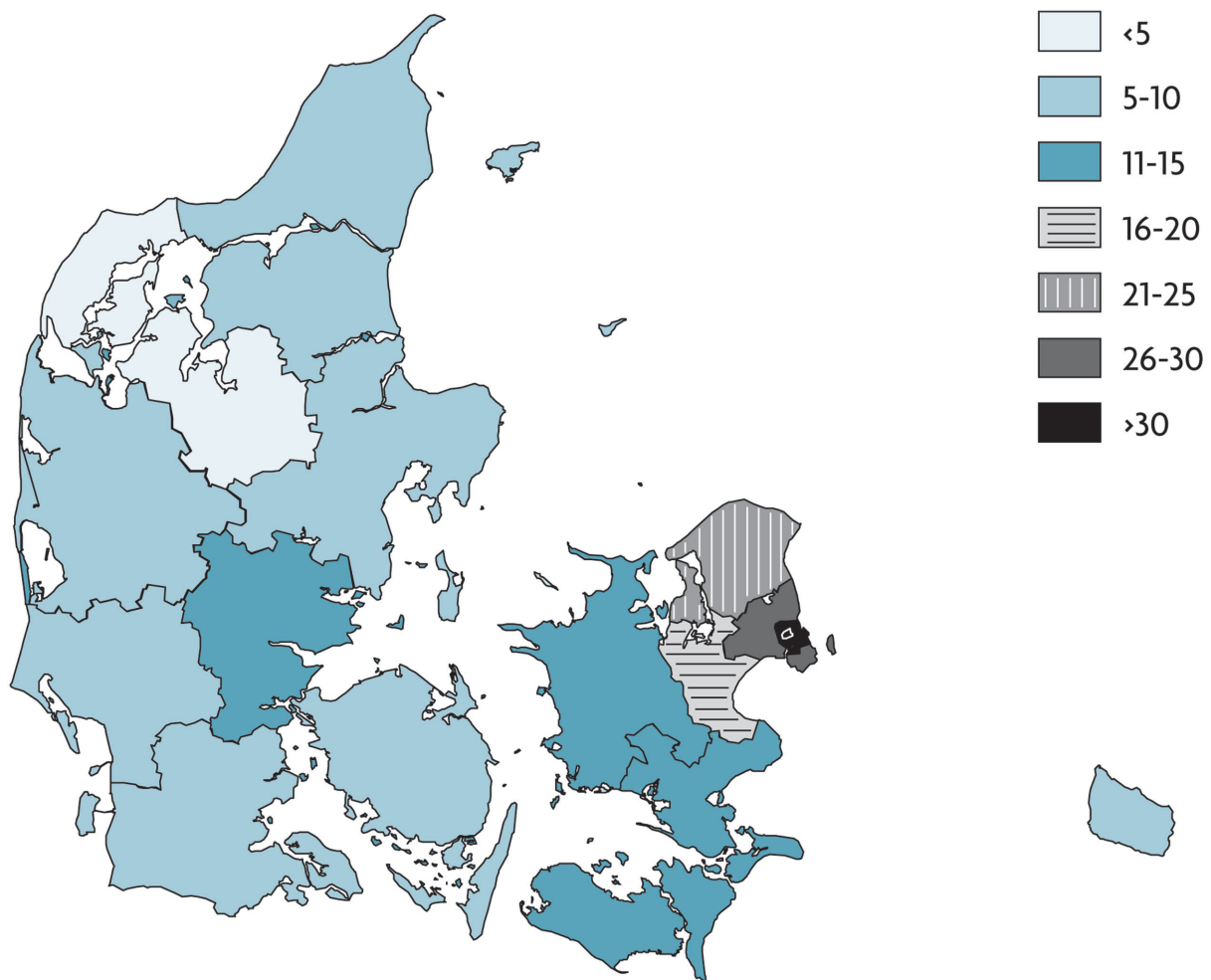
Ud over databasen findes familiemapper med papirkopi af journaler, dødsattester, kommunikation med familien og resumé heraf. Disse mapper findes i specialaflåst rum, hvortil kun registrets medarbejdere har nøgle.

2.6.2 Registrerede familier

HNPCC-registret har eksisteret siden 1991 og var gennem flere år det eneste udredningssted for HNPCC-familier i landet. Efterhånden udredes og vejledes stort set alle primært rådsøgende på det lokale genetiske rådgivningscenter, og familien indberettes efterfølgende til den kliniske database, se bilag 1.

Det formodes, at antallet af HNPCC-familier per 100.000 indbyggere er det samme over hele landet.

FIGUR 2.2 Antal af registrerede rådsøgende per 100.000 indbyggere i de forskellige amter

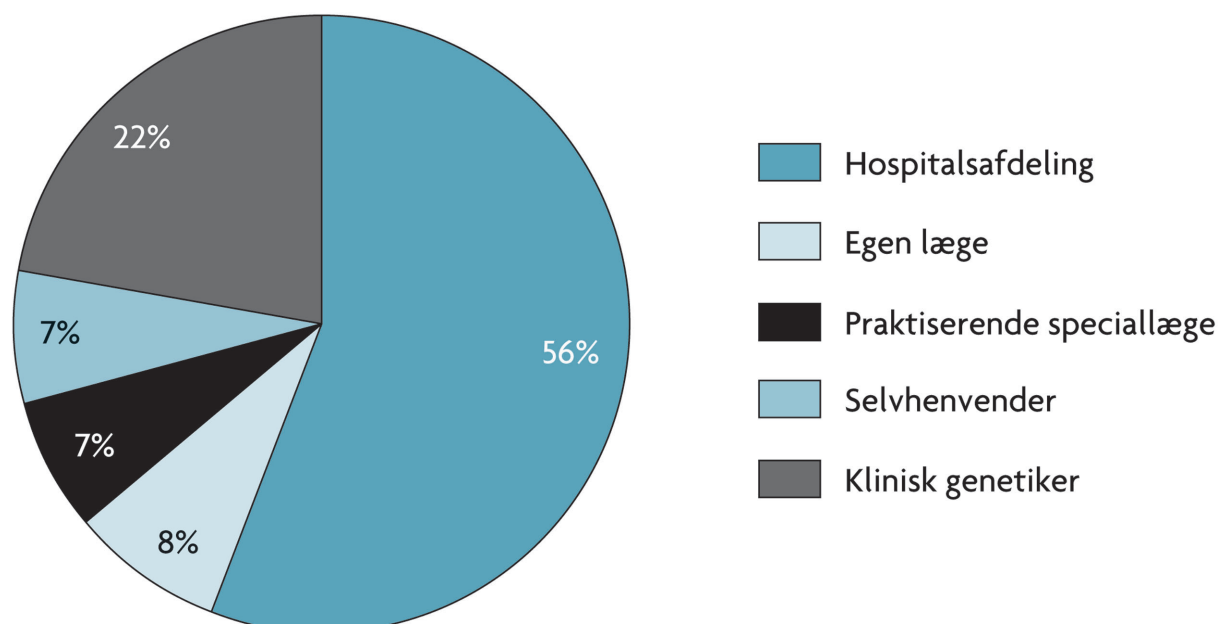


Bemærk, at alle familier udredt på HNPCC-registret indgår i opgørelsen, også hvis mistanken om HNPCC frafaldes, mens kun familier, hvor diagnosen opretholdes, bliver der indberettet fra de øvrige klinisk genetiske afdelinger.

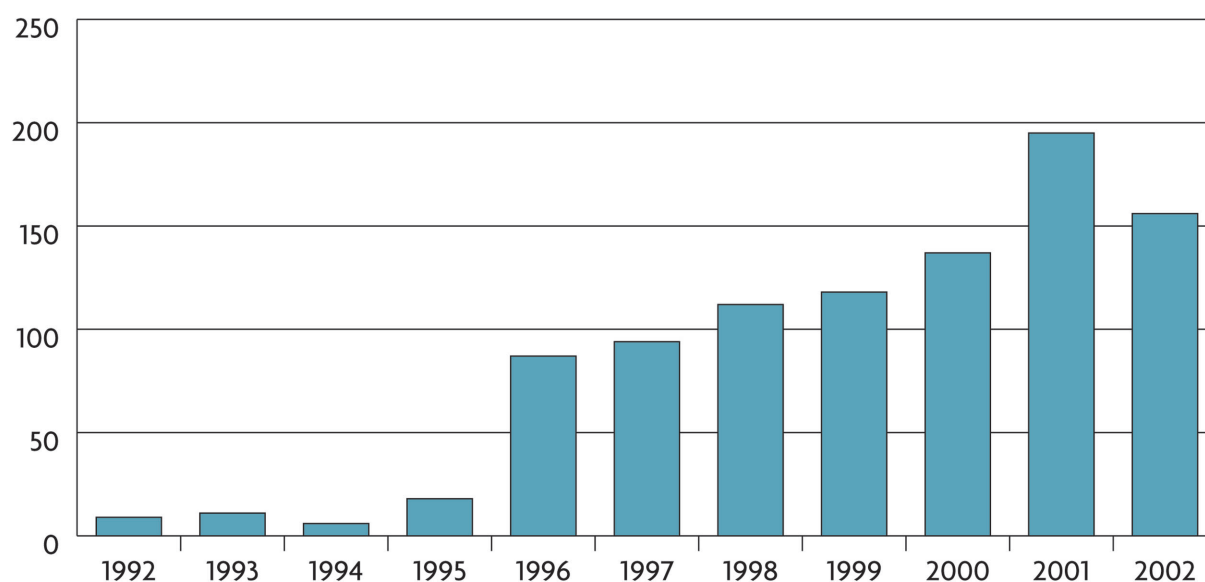
Der ses et let øget antal registrerede primær rådsøgende pr. 100.000 indbyggere i Østdanmark. Dette skyldes formentlig, at HNPCC-registret er beliggende her og har fungeret som lokalt rådgivningscenter i en årrække før etablering af rådgivningscentre i den øvrige del af landet. En del af forklaringen er også, at familier udredt på klinisk genetiske afdelinger kun indgår, hvis mistanken om HNPCC opretholdes.

Hovedparten af de registrerede familier er gennem årene henvist fra de behandlende hospitalsafdelinger.

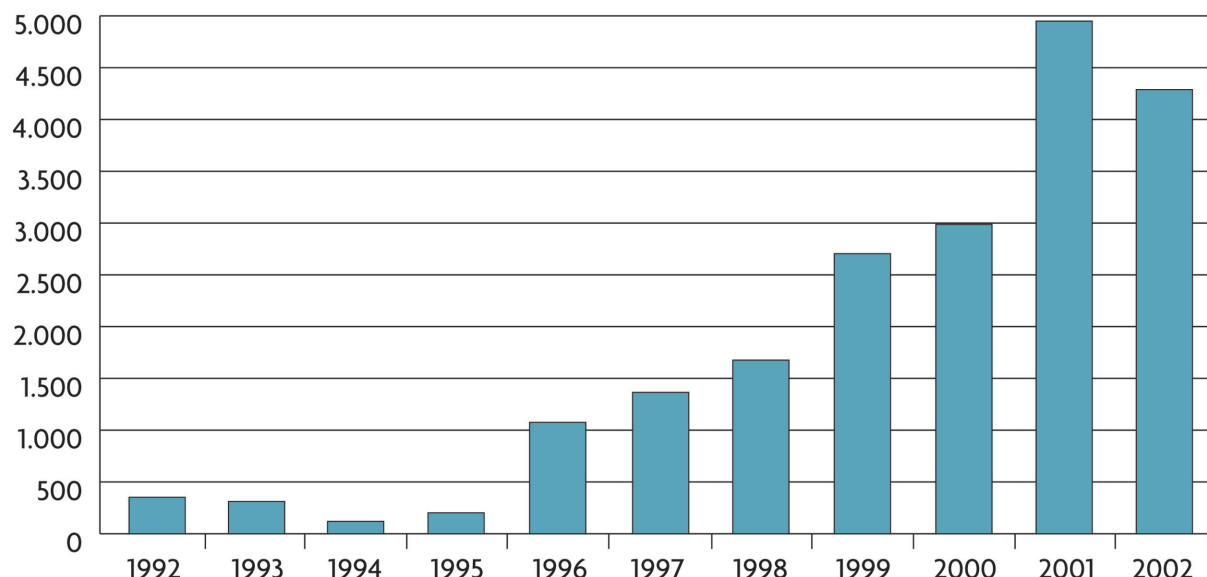
FIGUR 2.3 Henvisende instans for familier i HNPCC-registret til og med år 2002



FIGUR 2.4 Antal registrerede familier i HNPCC-registret per år



Antallet af registrerede familier er steget gennem årene. Den ekstraordinære stigning i 2001 er betinget af særligt mange indberetninger fra ph.d.-projekt på Århus Amtssygehus. Med det stigende antal henviste familier er antallet af registrerede personer også steget gennem årene. Stigningen er specielt markant i år 2001, hvor ressource tilførsel til HNPCC-registret har gjort det muligt at øge indtastningsaktivitet væsentligt.

FIGUR 2.5 Antallet af registrerede personer i HNPCC-registret per år

2.6.3 Diagnoser i HNPCC-registret

I litteraturen findes adskillige kriterier for at stille diagnosen HNPCC, hvilket afspejler det forhold, at det kan være vanskeligt at afklare, om en familie har HNPCC eller ej.

Amsterdam-kriterierne er vedtaget til brug ved internationale multicenterundersøgelser (16, 17) (5). De er imidlertid for snævre til at identificere de familier, der bør anbefales forebyggende undersøgelser (18) (2b), (19) (5). HNPCC-registret anbefaler forebyggende undersøgelser til risikopersoner fra familier, der opfylder et af nedenstående kriterier. Dog foretages kun aktiv opsporing af risikopersoner i familier, som kategoriseres som HNPCC eller HNPCC-sandsynlig.

TABEL 2.1
HNPCC-registrets diagnostiske kriterier for arvelig KRC

Diagnose	Kriterier
HNPCC (a)	Amsterdam I-positiv
	Amsterdam II-positiv
	Påvist sygdomsdisponerende mutation
HNPCC sandsynlig (a)	To førstegradsslægtninge med verificeret KRC i en lille familie, 1 diagnosticeret før det fyldte 50. år
	To førstegradsslægtninge med verificeret KRC og 1 med adenom (svær dysplasi), en diagnosticeret før det fyldte 50. år
	Tre familiemedlemmer (ikke alle førstegradsslægtninge) med verificeret KRC i en lille familie, 1 diagnosticeret før det fyldte 50. år
HNPCC Late onset (b)	Opfylder Amsterdam I, bortset fra at ingen har fået stillet diagnosen før det fyldte 50. år
Gråzone (a/b)	Familier, der ikke opfylder ovenstående kriterier for HNPCC, men på trods af dette findes der risiko for arvelig KRC ved stamtræsvurdering
Moderat risiko (c)	En ung KRC-patient (diagnosealder < 50 år) eller to KRC-patienter i samme gren af familien uanset alder

Disse familier anbefales forebyggende undersøgelse. Screeningsprogrammer omfatter almindeligt HNPCC-program (a), late onset-program (b) eller kolonundersøgelse hvert 5.år (c), (Tabel 2.2). I familier kategoriseret som HNPCC eller HNPCC-sandsynlig opspores risikopersoner aktivt.

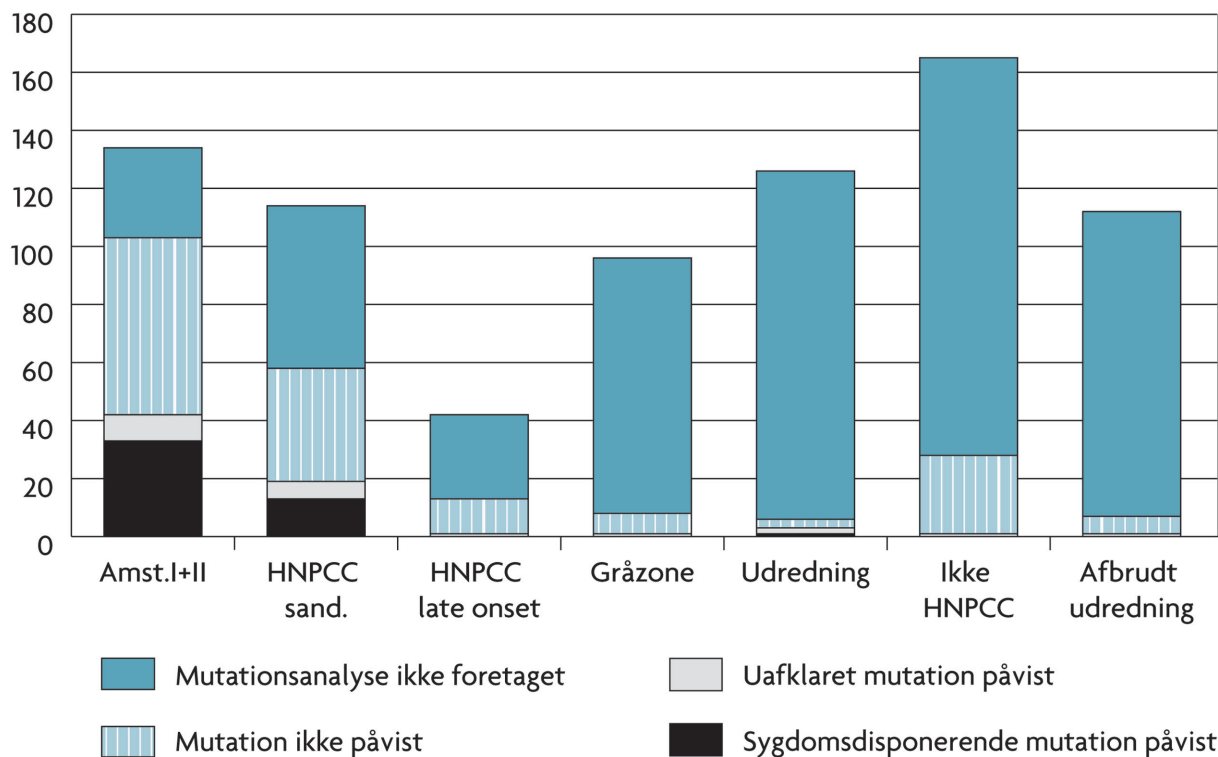
TABEL 2.2

Screeningsprogrammer ved arvelig disponering for KRC.

Program	Organ	Undersøgelse	Tidspunkt
Almindeligt HNPCC-program (a)	Kolon	Koloskopi	Hvert 2. år fra 25. år
	Livmoderen	GU+vaginal	
		UL-scanning	
	Øvre urinveje*	Urincytologi X2	
		Urin for blod	
Late onset HNPCC-program (b)	Kolon	Koloskopi	Hvert 2. år fra 45. året
Moderat risiko (c)	Kolon	Koloskopi eller sigmoideoskopi & Hemoccult Sensa	Hvert 5. år begyndende 10 år før diag- nosealder for yngste KRC-patient

* Der kan være regionale forskelle.

Gennem årene er der på HNPCC-registret udviklet et sæt standardiserede kriterier til klassificering af familier med henblik på en systematisk registrering og ensartet databehandling af familierne i den kliniske database. Alle familier uanset udredningssted er i forbindelse med registreringen klassificeret efter dette system. Familiernes status opdateres løbende.

FIGUR 2.6 Udrednings- og diagnosestatus for de 789 familier, der er registreret før 2002

Efter henvisning af den primært rådsøgende tilsendes informationsmateriale om HNPCC og en slægtsbog. Når HNPCC-registret modtager den udfyldte slægtsbog, indhentes dokumentation, og familiens stamtræ tegnes. Familien vurderes lægefagligt og får en diagnose i henhold til ovenstående kriterier, og evt. kontrolprogram planlægges.

Den primært rådsøgende indkaldes (tilbydes at medtage familiemedlemmer) til genetisk rådgivning og information. Er det aktuelt med forebyggende undersøgelser i familien, aftales med den primært rådsøgende, at denne informerer relevante risikopersoner om rådgivningen og adviserer disse om, at de vil modtage et »surveillance-brev«³ fra registret 2-4 uger efter rådgivningen (kan variere efter

3. Surveillance-brev indeholder:

- brev til risikopersonen med information om familien, de anbefalede forebyggende undersøgelser og en informationsbrochure
- åbent brev til egen læge med information om familien, en informationsbrochure, det anbefalede undersøgelsesprogram og en artikel om HNPCC (20, 2c).

individuel aftale med den primært radsøgende). Dette giver mulighed for, at risikopersoner kan kontakte registret og frabede sig yderligere information.

I familier, hvor informationen ikke kan gennemføres via familien, skal HNPCC-registret tage kontakt direkte til relevante risikopersoner ifølge brev fra Sundhedsministeren 30. december 1997, se kapitlet om juridiske aspekter. Brevene sendes til risikopersoner under 75 år i familier, der opfylder Amsterdam I+II-kriterierne, familier med påvist mutation, samt familier med diagnosen HNPCC sandsynlig. Der sendes ikke uopfordret surveillance-brev til risikopersoner i de øvrige familier (gråzone-familier og late onset HNPCC-familier), da sikkerheden for, at KRC forekommer på baggrund af en familiær disposition i disse familier, er mindre. Relevante risikopersoner i disse familier, der måtte ønske forebyggende undersøgelser, kan henvende sig til HNPCC-registret.

Ovenstående er generelle retningslinjer, og afvigelse herfra kan være relevant i den enkelte familie. Alle beslutninger om at sende surveillance-breve beror på en lægefaglig vurdering.

Mht. risikopersoner fra familier indberettet til registret efter udredning på de øvrige genetiske afdelinger, aftales det for hver enkelt familie, hvilke risikopersoner HNPCC-registret skal henvende sig til.

2.6.3.1 Registrets ressourcer

Driften af HNPCC-registret har hidtil været finansieret af H:S-kvalitetssikringspulje som et 5-årigt kvalitetssikringsprojekt frem til medio 2003. Denne finansieringsform er i 2002 indgået under Amtsrådsforeningens databasesekretariat. Der kan fremtidigt genansøges om fornyelse af finansieringen årligt under forudsætning af, at visse basiskrav er opfyldte.

Fra H:S-cancerpulje er der fra april 2001 bevillet 1.000.000 kr. årligt til den samlede HNPCC-funktion på registret. Denne bevilling skal gå til at finansiere H:S's andel af de landsdækkende funktioner såvel som de ydelser, der specifikt vedrører H:S-borgerne.

2.7 Forsikringsselskaber

2.7.1 Registrering

Når en person ansøger om en personforsikring, anmodes han/hun om at skrive under på en samtykkeerklæring. Herved giver personen tilladelse til, at forsikringsselskabet, hvis den ønskede forsikring ikke kan tegnes på almindelige vilkår, må videregive helbredsoplysninger, herunder oplysninger om arvelige disposition, til Videncenter for Helbred og Forsikring (tidligere: Foreningen til Bedømmelse af Personforsikringsrisiko): <http://www.insight-group.org/>

I Videncenter for Helbred og Forsikring opbevares sådanne data i et særligt advarselsregister. Vilkårene for advarselsregistret er bestemt af Datatilsynet. Ifølge disse vilkår må sådanne data videregives til andre forsikringsselskaber, hvori personen ansøger om en forsikring. I advarselsregistret søges på personens CPR-nummer. Der kan ikke søges på familierelationer. Data i advarselsregistret skal slettes senest 5 år efter personens død. (Kilde: Telefonisk forespørgsel i Bedømmelsesforeningen, Kongevejen 272 B, 2830 Virum).

2.8 Registre i udlandet

Det er typisk, at registrene er lokale eller regionale og centreret omkring enkeltpersoner eller interessegrupper med basis i en klinisk afdeling (kirurgisk gastroenterologi, onkologi, klinisk genetik) (20-22) (5) eller i regionale cancerregistre. Kun i enkelte lande er der som i Danmark nationale registre (15) (5) som for eksempel i Holland (23) (5), New Zealand (24) (5) og Finland. Population,

opgaver, henvisningsmønstre, dataindsamling, dataudveksling med andre instanser, bemanning og finansiering er delvist beskrevet i en samlet oversigt fra 1994 (25) (5).

I 1989 etableredes The International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC) med de primære formål:

- at udvikle fælles kriterier for diagnosen HNPCC med henblik på ensartethed i fælles studier
- at forbedre uddannelse om HNPCC for patienter og læger
- at etablere internationale kollaborative studier og
- at fremme oprettelsen af nationale registre.

At kun få lande som for eksempel Danmark har fulgt opfordringen til at oprette et nationalt register, kan hænge sammen med forskelle i størrelsen af landenes befolkninger, lokale forhold vedrørende cancerregistrering, der gør et nationalt register vanskeligt at administrere, eller holdninger og bekymringer i forhold til registrering generelt, særligt hvad angår fortrolighed i behandling af registrenes data (26) (2c).

Det danske HNPCC-register deltager i internationale forskningsprojekter sammen med udenlandske registre. Samarbejdet er gennem mange år foregået via ICG-HNPCC, der aktuelt er erstattet med InSiGHT – the International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours – en sammenlutning af ICG-HNPCC og Leeds Castle Polyposis Group etableret i år 2003.

<http://www.insight-group.org/>

2.9 anbefalinger

2.9.1 Aktiv identifikation

af HNPCC-familier blandt KRC-patienter vha. uddybende familieanamnese anbefales, hvis:

- patienten angiver forekomst af KRC/HNPCC-relateret cancer i familien (B), eller
- patienten er under 60 år (B), eller
- patienten tidligere har haft KRC/HNPCC-relateret cancer (B), eller
- patoanatomisk undersøgelse evt. immunhistokemi giver mistanke om HNPCC (C).

2.9.2 Henvisning til genetisk udredning og rådgivning

Anbefales, hvis en person ønsker dette, og uddybende familieanamnese afslører, at:

- Amsterdam-kriterierne I eller II er opfyldte (B), eller
- to førstegradsslægtninge har KRC/HNPCC-relateret cancer, og en er under 50 år (C), eller
- to førstegradsslægtninge har KRC/HNPCC-relateret cancer, og en har synkron eller metakron KRC/HNPCC-relateret cancer (C), eller
- patienten med KRC er under 40 år (C), eller
- der er risikopersoner i familier med kendt mutation (B).

2.9.3 Diagnoser

Det anbefales at udarbejde en landsdækkende klassifikation af HNPCC-diagnoser som fælles datagrundlag (D).

2.9.3.1 Datahåndtering på somatiske afdelinger

Det anbefales, at

- udelade personhenførbare data (data, der kan identificere en bestemt person) om slægtninge i somatiske journaler (D)

- afslå videregivelse af oplysning om genetisk disposition til arbejdsgivere og forsikringsselskaber (**D**)
- undgå videregivelse af oplysninger om slægtninge til tredjepart (**D**)
- informere risikopersoner om, at de ikke er forpligtet til at informere om de forebyggende undersøgelser til forsikringsselskab, medmindre der er påvist patologi (**D**).

2.9.4 Registrering i HNPCC-registret

Det anbefales, at:

- den nationale registrering af HNPCC-familier i HNPCC-registret fortsættes (**B**)
- der udarbejdes en model til finansiering af registrets landsdækkende funktioner (**D**).

Standardiseret, central registrering på nationalt plan gør det muligt systematisk at analysere effekt af identifikation, diagnose og forebyggelse i HNPCC-familier og at undgå dobbeltudredning. En forudsætning for fyldestgørende analyse af indsatsen på området er, at:

- alle HNPCC-familier og familier mistænkt herfor indberettes til registret (**B**)
- alle undersøgelses- og behandlingsresultater indberettes (**B**)
- der afsættes ressourcer til videreudvikling af IT-løsninger til håndtering af denne opgave.

Elektronisk dataoverførsel mellem behandlere og registret anses for hensigtsmæssigt. (**D**)

3 Klinisk genetisk udredning og risikovurdering

3.1 Klinisk genetisk udredning

Når den klinisk genetiske afdeling modtager henvisningen, foretages en primær vurdering, og der optegnes et stamtræ over mindst 3 generationer.

Den rådsøgende informeres ved den første kontakt om den videre procedure og afgiver samtykke til indhentning af hospitalsjournaler (inklusive patologibeskrivelser, resultater fra diverse undersøgelser og lignende), dødsattester og registeroplysninger vedrørende dem selv og afdøde familiemedlemmer samt tilladelse til registrering og udlevering af oplysninger til fx henvisende instans. Hvis det er nødvendigt at indhente sådanne oplysninger fra andre nulevende familiemedlemmer, kontakter den rådsøgende disse personer og indhenter de nødvendige personoplysninger og deres skriftlige tilladelse hertil. Den rådsøgende informeres om, at han/hun kan afbryde udredningen på et hvilket som helst tidspunkt. Hvis nogle familiemedlemmer oplyser over for den rådsøgende, at de ikke ønsker at deltage, respekteres dette. I nogle tilfælde kan det medføre, at risikovurderingen ikke kan udføres, og i andre situationer, at mutationsscreening ikke kan tilbydes. I nogle tilfælde har det ingen betydning, men det kan være svært at afgøre tidligt i forløbet.

Det har tidligere været muligt at indhente oplysninger om diagnoser fra Cancerregistret, hvilket desværre ikke længere er muligt.

Flere undersøgelser har vist, at familieoplysninger om cancerdiagnoser langt fra altid er korrekte (27) **(1b)** (28, 29) **(2b)**. Størst nøjagtighed ses hos nære slægtninge (førstegradsslægtninge), og jo længere ud i stamtræet, jo oftere er diagnoserne forkerte.

Visse cancerdiagnoser angives oftere korrekt end andre, idet især brystcancer og KRC angives rimeligt nøjagtigt – henholdsvis 93% og 89%, mens cancere i fordøjelseskanalen uden for tyktarm og endetarm og cancer i livmoderslimhinden kun angives korrekt i henholdsvis 42% og 37% af tilfældene (29) **(2b)**.

3.2 Risikovurdering

Når alle relevante oplysninger er indhentet, foretages en risikovurdering ud fra stamtræet. Denne foretages ikke alene vha. forskellige computerprogrammer og tabeller bygget på empiriske værdier, men bygger i høj grad på analyse af den enkelte stamtavle, hvor følgende forhold især har betydning ved vurdering for arvelig KRC:

- detaljeret vurdering af stamtræet bl.a. med henblik på arvegang, syndrom, hvilke cancerformer og i hvilken alder blev de påvist.

Risikoestimatet er bestemmende for det videre forløb mht. flere forhold, bl.a.:

- størrelsen af hver persons cancerrisiko
- hvilke cancerformer personen har øget risiko for
- indikation for mutationsscreening
- hvilke kandidatgener der undersøges for
- hvilke regelmæssige kliniske kontroller der kan tilbydes.

3.3 HNPCC

HNPCC er det hyppigste af de genetiske syndromer, idet det forekommer hos 2-5% af patienter med KRC (30) (**3b**). HNPCC er karakteriseret ved ung alder ved diagnose af KRC (gennemsnit ca. 42 år), tendens til højresidig koloncancer, øget hyppighed af synkron og metakron KRC og øget risiko for endometriecancer (31) (**1b**). Der er også øget risiko for udvikling af cancer i urinvejene (urothelcelle-tumorer), tyndtarmscancer, ovariecancer samt galdegangs- og pancreascancer, men disse risici er af mindre størrelsesorden. Stamtræet med familieanamnesen er nødvendigt for at stille diagnosen HNPCC, idet der ikke umiddelbart findes særegne kendetegn hos den enkelte patient, der adskiller vedkommende fra patienter med ikke-arveligt betinget cancer.

3.4 Molekylærgenetisk baggrund for HNPCC

Alle celler undtagen kønsceller indeholder to kopier af hvert gen. Ved kønscelledannelsen foregår celledelingen således, at modne kønsceller kun indeholder én kopi af hvert gen, som er lokaliseret på autosomerne, samt ét kønskromosom.

Der er således 50% sandsynlighed for at videregive den ene version af et bestemt gen ved hver graviditet. Hvis der forekommer en genforandring (mutation) i den ene kopi af et bestemt gen, vil der derfor også være 50% sandsynlighed for at videregive denne mutation ved hver graviditet, hvorved hvert barn har 50% sandsynlighed for at have arvet mutationen fra den forælder, som har denne mutation (autosomal, dominant arvegang).

Ved HNPCC og de fleste arvelige cancersygdomme generelt er denne ene mutation ikke tilstrækkelig til, at cancersygdommen opstår. Der kræves yderligere en mutation, som kun opstår i den celle, som ændres til en cancercelle. Disse mutationer kaldes somatiske mutationer for at skelne dem fra de nedarvede mutationer (germline mutationer), som er beskrevet ovenfor. Den somatiske mutation opstår således i den genkopi, som er nedarvet fra den normale forælder (vildtype-allelet).

Denne mekanisme benævnes »Two-hit-hypotesen« og blev oprindeligt beskrevet ved den sjældne arvelige øjencancersygdom retinoblastom (32). Ved HNPCC og de fleste andre arvelige cancersygdomme er denne mekanisme dog lidt mere kompliceret, idet cancercellerne også har somatiske mutationer i andre gener end i det gen, hvor der også forekommer germline mutation. Disse gener er endnu ufuldstændig kortlagt, men en del af disse gener og deres indbyrdes relationer er nu ved at blive identificeret.

Den somatiske inaktivering af vildtypeallelet forekommer ikke i 100% af tilfældene, hvorved canceren ikke opstår. Dette observeres klinisk som raske overspringende generationer, og benævnes genetisk som nedsat penetrens.

Man ved dog stadig meget lidt om, hvordan de somatiske mutationer opstår. Formentlig er det et samspil mellem endogene (inklusive de genetiske) faktorer og ydre påvirkninger fra fx omgivelserne.

I få tilfælde ses en anden arvegang (autosomal recessiv), som er karakteriseret ved, at det afficerede individ arver mutationer i begge genkopier (altså fra begge forældre, som er raske anlægsbærere). Dette er tilfældet ved MYH-polypose (se senere). Denne arvegang medfører, at søskende til afficerede individer har 25% risiko for også at have arvet MYH-polypose, men at forældre og børn til afficerede individer som hovedregel ikke har denne risiko.

Ved enhver celledeling bliver cellens arvemateriale, DNA'et, let beskadiget. Cellen har mange forskellige overvågnings- og reparationsmekanismer, der skal sikre, at skader på DNA bliver opdaget og repareret.

De gener, der er defekte i HNPCC, deltager alle i genkendelsen og reparationen af en bestemt type DNA-skader, nemlig den utilsigtede udskiftning af enkelte DNA-byggesten (baser) med forkerte. Denne type defekter kaldes på engelsk »mismatch«, og celler med defekt fungerende HNPCC-gener udviser en »mismatch-repair defekt« (MMR defect) i form af mikrosatellitinstabilitet (MSI) (se afsnit 4.3.13 og 4.3.15.1) i det syge væv. Ved HNPCC er der beskrevet germline- mutationer i flere gener, som alle er involveret i mismatch-repair: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* og *PMS2* (33) (2b).

Formentlig medfører de talrige ureparerede småfejl i DNA, der hober sig op fra celledeling til celledeling, at gener, der er centrale for kontrollen med cellens deling og respekt for omgivende væv, svækkes, og cellen udvikler sig til en cancercelle. Det er ikke klart, hvorfor defekter i de nævnte gener fortrinsvist giver tumorer i mave-tarm-kanalen og kvindelige kønsorganer.

3.4.1 Genotype – fænotype korrelation

Langt hovedparten af de hidtil fundne germline-mutationer forekommer i de to gener *MSH2* og *MLH1*. Dette skyldes formentlig, at funktionen af *MSH2* og *MLH1* ikke kan overtages af andre gener til forskel fra *MSH6*, *MLH3*, *PMS1* og *PMS2*. Liu undersøgte 74 HNPCC-familier for MSI, som påvist i 92%. 5 mismatch repair gener: *MSH2*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2* og *MSH6*, blev undersøgt i 48 af familierne med MSI, og germline-mutationer blev identificeret i 70%: 31% i *MSH2*-genet, 33% i *MLH1*-genet, 2% i *PMS1*-genet, 4% i *PMS2*-genet og 0% i *MSH6*-genet (33) (2b).

Livstidsrisikoen for udvikling af KRC ser ud til at være ca. 80% ved mutationer i *MSH2*- og *MLH1*-generne med en tendens til lidt højere risiko for *MLH1*-mutationspositive personer (34, 35) (2b). Det ser ud til, at primært *MSH2*-mutationspositive personer har øget risiko for extrakolorektale cancere (34, 36) (2b), (37) (2a).

Risikoen for endometriecancer er muligvis højere for *MSH2*-mutationspositive kvinder sammenlignet med *MLH1*-mutationspositive kvinder (34) (2b), (37) (2a), og nogle undersøgelser har peget på, at kvindernes risiko for endometriecancer er højere end risikoen for KRC (38) (2b). Livstidsrisikoen for udvikling af endometriecancer blandt kvinder fra HNPCC-familier er mellem 22 og 43%.

En dansk founder-mutation i *MLH1*-genet medfører muligvis, at risikoen for extrakolorektale cancere for personer med denne mutation er lavere end ved andre mutationer (39) (2b).

I HNPCC-familier er den højeste risiko for KRC mellem 40 til 60 år (35) (2b) i modsætning til sporadisk KRC, hvor risikoen er højest efter 60 år. Opgørelse fra det danske HNPCC-register viser, at gennemsnitsalderen for KRC i HNPCC-familier er 41 år (40) (1b).

Langt de fleste af publikationerne om genotype-fænotype-korrelationen ved HNPCC bygger på retrospektive opgørelser over familier henvist til genetisk udredning og er derfor selekteret pga. familieanamnesen. En stor del af publikationerne udgøres af finske opgørelser, som er karakteriseret ved to founder-mutationer i *MLH1*-genet (41) (3b), (42) (2b).

Germline-mutationer i *MSH6*-genet forekommer hyppigere i atypiske HNPCC-familier, som ikke opfylder Amsterdam-kriterierne, og som hyppigere har atypisk hyperplasi og cancer i endometriet og distal lokalisation af KRC (43) (2a), (44) (2b). Tumorer fra *MSH6*-mutationspositive personer udviser langt sjældnere MSI (43, 45) (2a), (44) (2b). Dette kan forklares ud fra *MSH6*'s molekylære funktion i mismatch-repair-systemet, idet komplekset mellem *MSH2* og *MSH6* korrigerer mononukleotid-mismatches, men komplekset mellem *MSH2* og *MSH3* korrigerer små insertioner og deletioner.

Germline-mutationer i *PMS2*-genet er kun beskrevet i få familier med HNPCC (7, 2b) og med Turcot syndrom (46) (3b), (47) (2b). Tidligere er rapporteret mutation i *PMS1*-genet, men efterfølgende er en *MSH2*-mutation påvist i denne familie (48) (2b). Det konkluderedes, at *MSH2*-muta-

tionen og ikke *PMS1*-mutationen var sygdomsdisponerende. I *MLH3*-genet er indtil nu kun beskrevet ganske få mutationer (49) (2b).

Andre arvelige syndromer, der disponerer til tarmcancer, omtales i (50-54).

3.5 Differentialdiagnoser til HNPCC

TABEL 3.1

Differentialdiagnoser til HNPCC

Syndrom	Arvegang	Gener	Andet
Muir-Torre syndrom	Dominant	MLH1, MSH2	Keratoacanthomer
Turcot syndrom	Dominant	APC, MLH1, MSH2, PMS2	Hjernetumorer
Familær Kolonpolypose (FAP)	Dominant	APC	Inkl. Gardner syndrom
Attenuated FAP	Dominant	APC, MLH1, MSH2, MSH6	
Peutz-Jegher syndrom	Dominant	STK11	Hamartomer
Juvenil polypose	Dominant	SMAD4/DPC4, BMPRIA	Hamartomer
Cowden syndrom	Dominant	PTEN	Hamartomer
Late onset-HNPCC	Dominant	MSH6	
MYH polypose	Recessiv	MYH	
Moderatrisiko KRC	?	?	
I1307K APC polymorfi	Dominant	APC	Moderat risiko

3.5.1.1 Muir-Torre syndrom

Muir-Torre syndrom er en variant af HNPCC, hvor der ud over de klassiske HNPCC-tumorer også forekommer talgkirteladenomer især i ansigtet og hårbunden. Disse kan progredierte til epithelioner eller karcinomer. Derudover kan ses keratoacanthomer og basalcellekarcinomer.

3.5.1.2 Turcot syndrom

Turcot syndrom er karakteriseret ved KRC og hjernetumorer og kan være en variant af enten HNPCC eller FAP. Medulloblastomer er associeret med FAP og mutationer i *APC*-genet, mens glioblastomer er associeret med HNPCC.

3.5.1.3 Late onset-HNPCC

Ophobning af KRC uden tilfælde før 50 års alderen kan skyldes enten genetiske forhold, eksogene påvirkninger eller tilfældige årsager. Familierne med late onset-HNPCC er karakteriserede ved at opfylde Amsterdam I-kriterierne på nær alderskriteriet, dvs. tre førstegradsslægtninge med KRC uanset alder ved diagnose.

3.5.1.4 Moderat risiko-KRC

De familier, som ikke opfylder kriterierne for et af ovenstående syndromer, karakteriseres ofte som moderat risiko-KRC eller gråzone familier. I disse familier anvendes oftest tabeller over empiriske data til risikovurderingen, se (55) (2b). Disse familier indeholder typisk ét isoleret tilfælde af tidlig KRC (før 50 år eller tidligere) eller familier med to førstegradsslægtninge med KRC.

TABEL 3.2

Livstidsrisiko for KRC blandt førstegradsslægtninge til patienter med KRC. Modificeret efter (29, 2b)

Populationsrisiko	4%
1 afficeret førstegradsslægtning (alder uafhængigt)	6%
1 afficeret førstegradsslægtning og 1 afficeret andegradsslægtning	8%
1 afficeret førstegradsslægtning <45 år	10%
2 afficerede førstegradsslægtninge	17%
1 afficeret førstegradsslægtning med HNPCC	40%*

* Penetrans på 80%.

3.6 Genetisk rådgivning

3.6.1 Informations- og kommunikationsproces

Genetisk rådgivning er en kommunikationsproces, som omfatter (56):

- information af den rådsøgende person og evt. dennes familie om genetiske aspekter ved genetisk betinget sygdom såsom udvikling eller risiko for udvikling af en sådan sygdom
- støtte i forbindelse med den rådsøgendes valgmuligheder inden for forskellige aspekter, såsom molekylærgenetisk diagnostik, information af familiemedlemmer, regelmæssige kliniske kontroller, profylaktisk operation mm.

Personer, som søger genetisk rådgivning for HNPCC, har i langt de fleste tilfælde oplevet flere familiære tilfælde af KRC, evt. med tidlig debut, og en del har også egne erfaringer med cancer. Den rådsøgende oplever ofte lettelse og tryghed ved at blive »taget seriøst« i stedet for som tidligere, hvor mange har oplevet at blive afvist af systemet, når de gav udtryk for deres bekymring over genetisk disposition til cancer.

Informationsprocessen dækker flere aspekter:

- gennemgang af stamtræet og de relevante diagnoser
- genetiske forhold ved den genetiske sygdom inklusive risikovurdering
- arvegang
- involverede gener
- cancerrisiko
- gentagelsesrisiko (v. reproduktion)
- molekylærgenetisk diagnostik
- regelmæssige kliniske kontroller og profylaktisk operation
- information af familiemedlemmer
- information om HNPCC-registret
- information om sociale og juridiske aspekter
- information om patientforeninger.

I nogle situationer deltager læger fra andre specialer eller psykolog i den genetiske rådgivning, idet klinisk genetik er et udpræget tværfagligt speciale, og der er derfor tradition for inddragelse af andre specialer ved behov.

Lægeforeningen har udgivet retningslinjer for genetisk rådgivning:

http://www.laeger.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/LAEGER_DK/LAEGEFAGLIGT/RET_OG_ETIK/ETIK/GENETISK_RAADGIVNING_OG_UDREDNING

Genetisk rådgivning forløber typisk over 2-3 samtaler afhængigt af problemstillingen i familien, størrelsen af familien og lignende. Hvis der udføres mutationsscreening, indkaldes familien senere til svarafgivelse. Hvis der ikke identificeres en sygdomsdisponerende mutation, repeteres over for familien, at HNPCC stadig er mest sandsynlig, idet risikovurderingen er baseret på stamtræet, og at man i deres familie med de nugældende analysemetoder og -tilbud ikke kan påvise den sygdomsfremkaldende mutation. Oftest aftales at gemme resten af DNA'et, såfremt der senere skulle komme bedre analysemetoder og/eller »nye« HNPCC-gener. Alle risikopersoner henvises efter ønske til forebyggende kontroller. Derudover fremsendes resumé til henvisende instans, den praktiserende læge, den rådsøgende selv og evt. HNPCC-registret.

Hvis en sygdomsdisponerende mutation identificeres, fortsættes med præsymptomatisk gentest for denne mutation af de familiemedlemmer, som er interesserede heri. Når svar på den præsymptomatiske gentest foreligger, indkaldes personen med ledsager til svarafgivelse. Herefter fremsendes – afhængigt af analyseresultatet – diverse henvisninger til forebyggende kontroller samt resumé til

henvisende instans, den praktiserende læge (hvis det ikke er den henvisende læge), den rådsøgende selv og evt. HNPCC-registret. Mutationspositive personer tilbydes ofte en opfølgende samtale efter ca. 3 måneder. Hele forløbet kan nemt strække sig over et års tid eller mere.

En finsk undersøgelse har vist stor tilfredshed med den genetiske rådgivning ved HNPCC, men viste også, at en stor del af de mutationspositive personer et år efter den genetiske rådgivning ofte undervurderede deres cancerrisiko (57, 58) (1b). Det blev fra denne undersøgelse konkluderet, at genetisk rådgivning i forbindelse med molekulærgenetisk diagnostik var hensigtsmæssigt.

3.6.2 Rådgivning om molekulærgenetisk diagnostik

Molekulærgenetisk diagnostik består af to forskellige analyser med deraf følgende forskellige problemstillinger:

- mutationsscreening, hvor der eftersøges for »familiens mutation«
- præsymptomatisk gentest, hvor raske familiemedlemmer undersøges for »familiens mutation«.

Se endvidere kapitlet om molekulærgenetisk diagnostik.

De genetiske rådgivninger lægger stor vægt på, at molekulærgenetisk diagnostik altid kombineres med rådgivning. En undersøgelse af molekulærgenetisk diagnostik ved FAP viste at i 31,6% af tilfældene blev patienterne fejlinformeret af lægen (59) (2b). Disse fejlinformationer var alvorlige, og medførte fx, at personer modtog falsk negativt svar fra præsymptomatisk gentest og dermed ikke blev henvist til regelmæssige tarmundersøgelser. Man kunne frygte, at denne fejlprocent kunne være endnu højere ved HNPCC, hvor det er mere kompliceret at stille diagnosen, hvilket der er redegjort for tidligere.

Der foreligger amerikanske forskrifter for informeret samtykke (informed consent) for molekulærgenetisk diagnostik (60-62), mens der i Danmark ikke foreligger skriftlige rekommandationer herfor. I Danmark anvendes oftest en samtykke-erklæring, som der er redegjort for nedenfor.

De amerikanske erklæringer kræver, at informeret samtykke finder sted efter information om:

- testen generelt
- følger af et positivt og et negativt resultat
- muligheden for, at en test ikke er informativ
- muligheder for risikovurdering uden molekulærgenetisk diagnostik
- risiko for at give mutationen videre til børnene
- teknisk nøjagtighed af testen og analysetid
- prisen for molekulærgenetisk diagnostik og rådgivning
- risiko for psykologiske eftervirkninger
- risiko for forsikrings- eller arbejdsgiverdiskrimination
- aspekter vedrørende fortrolighed
- muligheder og begrænsninger af regelmæssige kliniske kontroller og screening efter testen.

Der er senere tilføjet yderligere punkter (63, 64) (5):

- mulighed for at fortryde molekulærgenetisk diagnostik og nægte at modtage svaret
- aftaler om videregivelse af testresultatet til familiemedlemmer og andre instanser
- risiko for, at ikke-beslægtethed vil blive afsløret, og aftaler om, hvorledes dette håndteres
- aftaler om opbevaring og håndtering af væv og blod.

Ikke alle de ovennævnte punkter er relevante i Danmark pga. lovmæssige forskelle. De aspekter, som er relevante i Danmark, gennemgås ved den genetiske rådgivning, og de klinisk genetiske afdelinger anvender i stedet en fuldmagt (samtykkeerklæring) underskrevet af den relevante person, som dækker de relevante aspekter. Følgende hovedpunkter omtales:

3.6.2.1 Faglig indikation for mutationsscreening

Ved vurdering af indikation for mutationsscreening anvendes risikovurderingen som beskrevet tidligere. En del familier har urealistiske forventninger om molekylærgenetisk diagnostik – ikke mindst fra mediernes omtaler – og har også svært ved at forstå, at en negativ mutationsscreening ikke udelukker HNPCC.

3.6.2.2 Familiens interesse i mutationsscreening

Som led i den genetiske rådgivning understreges det over for den rådsøgende, at det er vigtigt, at familien selv beslutter sig for mutationsscreening, hvilket kræver, at de grundigt informeres om potentielle fordele og ulemper ved denne analyse. Disse fordele og ulemper omfatter ikke alene faglige aspekter, men også de psykologiske og familiære aspekter. Nedenfor er angivet nogle af fordelene og ulemperne generelt ved mutationsscreening.

Fordele	■ Risikovurdering mere sikker ■ Identifikation af risikopersoner ■ Frikende 50% af risikopersoner ■ Ingen risiko for raske overspringende generationer ■ Lettere at beslutte sig for kontroller/operation ■ Sikre, regelmæssige kliniske kontroller ■ Muligvis anden behandling, hvis cancer opstår
Problemer	■ Sværere at udskyde beslutning om kontroller/operation ■ Mere forpligtet til information af risikopersoner ■ Viden om høj cancerrisiko ■ Videregivelse af mutationen til børnene mere evident ■ Uenigheder intrafamiliært

3.6.2.3 Praktisk gennemførlighed af mutationsscreening

Mutationsscreening kræver i dag blodprøve fra et familiemedlem, hvor der er høj sandsynlighed for HNPCC. Det er ikke altid, at det er den samme person, som har søgt genetisk rådgivning, dvs. familiens primære rådsøgende, og det kan derfor i nogle familier give anledning til uenigheder, men oftest takles disse forhold dog uden problemer.

I nogle familier er der ingen nulevende afficerede slægtninge, eller man nænner ikke at spørge en afficeret slægtning.

I en del familier er der ikke faglig indikation for mutationsscreening, idet generne endnu er ukendte, fx late onset-HNPCC.

3.6.2.4 Mulighed for at gemme blodprøven som DNA

Hvis familiemedlemmet med HNPCC-relateret cancer enten ikke ønsker mutationsscreening nu eller er døende, kan det ofte for familien være aktuelt med muligheden for at gemme blodprøven som DNA. Herved afskærer man ikke resten af familien for senere at fortsætte med mutationsscreening. Man skal sikre sig ved modtagelsen af blodprøven, hvem der skal modtage et senere svar, fx i tilfælde af dødsfald.

3.6.2.5 Analyserede gener

Den rådsøgende informeres selvfølgelig om, hvilke gener der analyseres for. Ofte kan man ikke tilbyde familien mutationsscreening af alle relevante gener, idet det forudsætter, at der eksisterer laboratorier, som tilbyder dette. Fx tilbydes ofte kun analyse for *MSH2* og *MLH1*, men de fleste laboratorier har nu suppleret med *MSH6*, se kapitel 4. Derimod kan det være svært at retfærdiggøre rutinemæssig mutationsscreening af *PMS1* og *PMS2*, idet mutationer i disse gener findes meget sjældent.

I familier, hvor attenuated FAP mistænkes, suppleres med mutationsscreening af *APC*-genet. I de øvrige syndromer mutationsscreenses det/de relevante gen(er) som tidligere omtalt.

3.6.2.6 Hvilket laboratorium der analyserer blodprøven

Som led i den genetiske udredning og rådgivning vurderes, hvilket laboratorium man vil anvende. Det afhænger primært af kvaliteten af analysen (deltagelse i kvalitetssikringsprogrammer og lignende), udbuddet af gener, der analyseres, prisen og analysetiden.

Derudover prioriteres traditionelt et laboratorium, som har forskningsinteresse i området, idet det både kan være en fordel mht. identifikation af »nye« HNPCC-gener, men også ved fortolkning af mutationer med ukendt betydning.

3.6.2.7 Sandsynligheden for og konsekvensen af en sygdomsdisponerende mutation

Familien informeres om, at der – selv ved Amsterdam-positive HNPCC-familier ikke er sikkerhed for at påvise en sygdomsdisponerende mutation i familien. Det understreges over for familien, at en negativ mutationsscreening ikke ændrer ved risikovurderingen, som bygger på stamtræet. Oftest tilbydes mutationsscreening kun til HNPCC-familier, som er Amsterdam II-positive, eller hvor MSI- og/eller immunhistokemiske undersøgelser af tumor har givet holdepunkt for, at der forekommer en germline-mutation. Hvis der påvises en sygdomsdisponerende mutation, tilbydes raske familiemedlemmer præsymptomatisk gentest. Familien oplyses om, hvilket gen mutationen forekommer i, samt den nøjagtige beskrivelse af mutationen, og hvilke konsekvenser mutationen medfører både molekylært og biokemisk/klinisk, såfremt sådanne data er tilgængelige.

3.6.2.8 Sandsynligheden for og konsekvensen af en uafklaret mutation

Det er vigtigt, familien på forhånd er informeret om muligheden for, at laboratoriet finder en uafklaret mutation, se kapitel 4. Et sådant fund kan medføre enten, at familien håndteres, som om der ikke var fundet en mutation (hvilket betyder, at der ikke kan tilbydes præsymptomatisk gentest), eller at man går videre med at forsøge at bestemme, om mutationen er sygdomsdisponerende.

3.6.2.9 Sandsynligheden for og konsekvensen af en negativ mutationsscreening

Hvis mutationsscreeningen er negativ, orienteres familien om, at HNPCC stadig er mest sandsynlig, idet risikovurderingen er baseret på stamtræet. Den negative mutationsscreening er udtryk for, at de nugældende analysemetoder og -tilbud ikke kan påvise 100% af de sygdomsfremkaldende mutationer.

3.6.2.10 Forskellen på mutationsscreening og præsymptomatisk gentest

Mutationsscreening undersøger et udvalg af kandidatgener for mutationer – eller sagt på en anden måde, der ledes efter familiens mutation. Analysetiden kan være op til 1 år.

Ved præsymptomatisk gentest undersøges raske familiemedlemmer for familiens kendte mutation, hvilket oftest kun tager 1-2 måneder.

Man foretrækker at teste førstegradsslægtninge til kendte mutationsbærere først, således at ingen familiemedlemmer indirekte får information om egen genstatus uden selv at have valgt denne mulighed efter genetisk rådgivning.

Ved den genetiske rådgivning informeres den rådsøgende grundigt om konsekvenserne af præsymptomatisk gentest, inden vedkommende beslutter sig for gentesten. Evt. foreslås betænkningstid, inden beslutningen tages, idet det er vigtigt, at den rådsøgende ikke er i tvivl om valget.

Det understreges over for den rådsøgende, at tilbuddet om regelmæssige kontroller er uafhængigt af, om vedkommende beslutter sig for gentesten. Dette er vigtigt bl.a. for at undgå, at den rådsøgende føler sig presset til at vælge gentesten. I denne sammenhæng opfattes gentesten som et tilbud, der kan frikende ca. 50% af personerne, som vælger testen. Det understreges over for de personer,

som testes negative ved den præsymptomatiske gentest, at deres cancerrisiko er den samme som for resten af befolkningen.

Hvis en person testes positiv ved den præsymptomatiske gentest, vil vedkommendes evt. børn have 50% sandsynlighed for at have arvet mutationen, og de kan vælge at blive gentestet fra 18 årsalderen. Det er vigtigt at forklare familien, at der er forskellige valgmuligheder internt i familien mht. de forskellige valg (kontroller/operation/gentest), og at hver person træffer sit eget valg.

En finsk undersøgelse har vist, at 85% af familiemedlemmer fra 36 HNPCC-familier tog imod tilbuddet om genetisk rådgivning, og at de ikke-deltagende oftest var aleneboende mænd, som heller ikke deltog i de regelmæssige kliniske kontroller (65) (1b). Blandt personerne, som modtog genetisk rådgivning, valgte 96% præsymptomatisk gentest, og ved followup angav over 90% af disse tilfredshed med valget. Disse tal er højere, end hvad der er publiceret fra især USA, og skyldes sandsynligvis den finske model med genetisk rådgivning samt det offentlige sundhedssystem, hvilket er sammenligneligt med danske forhold (66) (1b).

Nedenfor er angivet nogle af fordelene og ulemperne ved præsymptomatisk gentest:

	Mutationspositiv	Mutationsnegativ
Fordele	■ Afklaret	■ Mutationen kan ikke videregives til børnene
	■ Lettere ved at beslutte sig for kontroller/operation	■ Lettelse
	■ Identifikation af risikopersoner i familien	■ Cancerrisiko som befolkningen
	■ Undgår problemet med raske overspringende generationer	
Problemer	■ Skyld over for børnene, emotionelle problemer	■ Overser symptomer på cancer
	■ Høj cancerrisiko	■ Falsk tryghed
	■ Cancerforekomst er ikke 100% – usikkerhed	■ Ændrede familierelationer
	■ Ændrede familierelationer	

3.6.2.11 Aftaler mellem genetiker og rådsøgende vedrørende svarafgivelse

Ved den genetiske rådgivning informeres om proceduren ved svarafgivelse, som foregår mundtligt og individuelt (med ledsager) efterfulgt af skriftligt resumé. Undtagelsesvist og kun efter aftale kan svaret fremsendes.

3.6.2.12 Information af familiemedlemmer

Genetisk rådgivning omfatter generelt hele familien, hvilket kan medføre uenigheder i familien. Familiemedlemmer har ikke altid samme interesse for information om deres cancerrisiko. Information af familiemedlemmer foretages primært af den rådsøgende, idet han/hun bedst kan vurdere, om familiemedlemmerne ønsker denne information. Den primære kontakt følges op med tilbud om genetisk rådgivning. Oftest har den rådsøgende allerede været i kontakt med flere familiemedlemmer angående deres tilladelse til indhentning af hospitalsjournaler og lignende, og de intrafamiliære forhold takles oftest uden problemer.

Hvis den rådsøgende ikke har kontakt med alle sine slægtninge (enten bevidst fravalg eller pga. manglende oplysninger) kan den klinisk genetiske afdeling kontakte familiemedlemmer med øget cancerrisiko. Sundhedsministeriet har ved forespørgsel anført følgende elementer, som bør indgå i vurderingen af, om en kontakt til familiemedlemmet er rimelig:

- Det drejer sig om en alvorlig, genetisk betinget sygdom med væsentlige konsekvenser for den enkeltes liv eller helbred
- Der er en rimelig grad af sandsynlighed for, at også slægtninge har den genetiske disposition
- Der foreligger en sikker, dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen
- De test, som benyttes for at fastslå den genetiske disposition, er sikre
- Sygdommen kan i væsentlig grad forebygges eller behandles.

Dette stemmer overens med, hvad andre anbefaler (67) (5). For HNPCC er disse betingelser opfyldt.

Information af familiemedlemmer indgår som led i den genetiske rådgivning generelt, men opfattes som mere presserende, hvis der påvises en sygdomsdisponerende mutation.

Der er et dilemma mellem lægens tavshedspligt (over for den radsøgende) og pligten til at informere personer om deres sygdomsrisiko, hvor forebyggende/tidlig diagnostik er et tilbud. Det er også et dilemma for lægen både at respektere individets ret til viden og samtidig retten til ikke viden. Se i øvrigt Kapitlet om Etik.

3.6.2.13 Mulighed for prænatal gentest

Personer under 18 år tilbydes sædvanligvis ikke præsymptomatisk gentest ved HNPCC, hvilket også fremgår af anbefalingerne i Etisk Råds redegørelse (68). Indtil videre har der ikke været efterspørgsel på dette ved HNPCC, men ved andre arvelige cancere opleves stigende efterspørgsel.

Ved FAP tilbydes præsymptomatisk gentest fra ca. 10 års alderen, idet det kliniske overvågningsprogram påbegyndes ved denne alder. Enkelte familier har efterspurgt prænatal diagnostik og præimplantationsdiagnostik ved FAP.

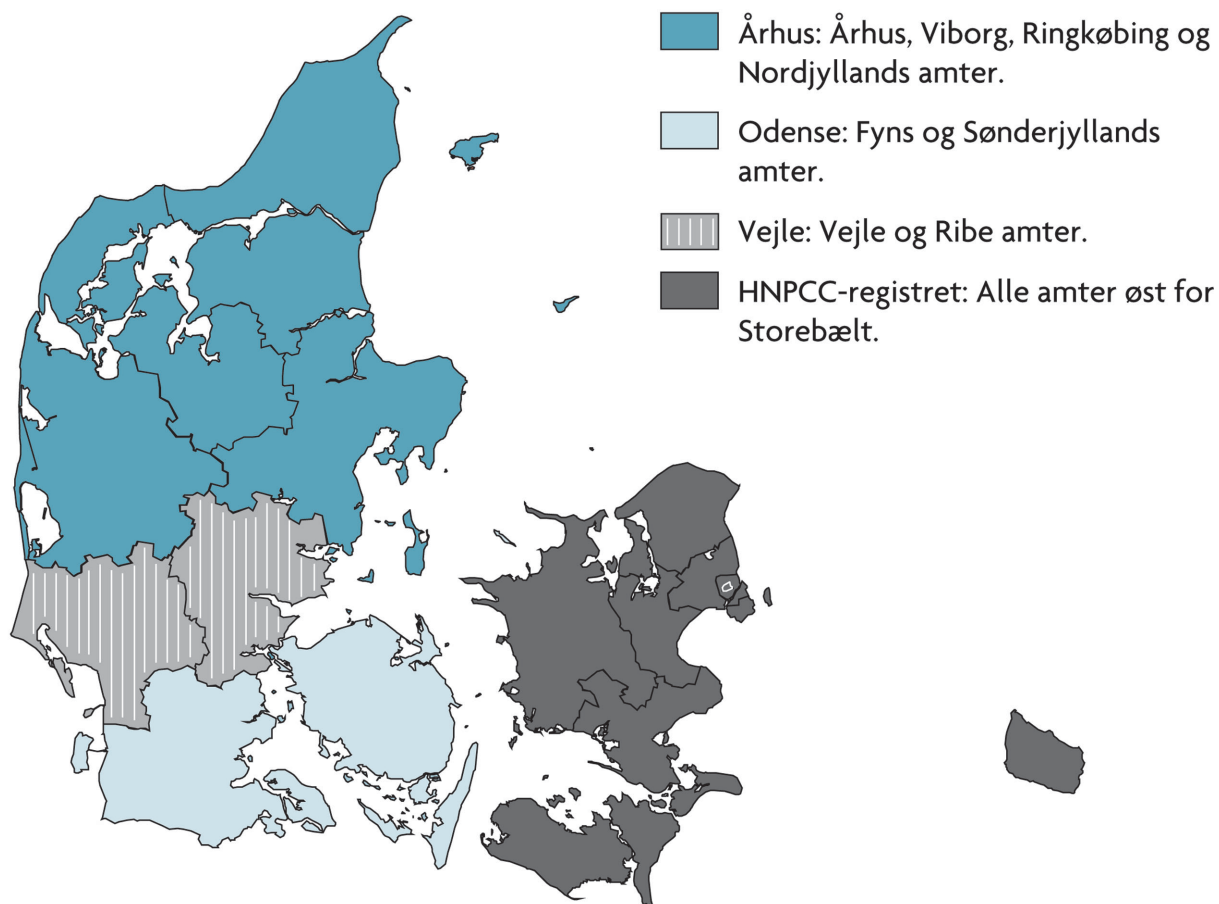
Ved arvelig mamma-ovariecancer har der været enkelte forespørgsler angående prænatal diagnostik, og her er problematikken sammenlignelig med HNPCC, idet det for begge tilstande omhandler cancersygdom, som debuterer i voksenalderen, og hvor præsymptomatisk gentest kan påvise en øget risiko for denne cancersygdom (ca. 80%). Problemstillingen er ikke enkel, og inden for klinisk genetik har der været tradition for, at familierne har udvist stor selvbestemmelse. Det er problematisk at indføre positiv- eller negativ-lister mht. tilbud om prænatal diagnostik, idet vores viden om mange af disse tilstande stadig øges/ændres, og for familier kan det være meget forskelligt, hvad man magter/ønsker at klare.

3.6.3 Sociale og juridiske aspekter

De praktiske og familiemæssige aspekter af disse områder indgår i den genetiske rådgivning og uddybes nærmere i kapitlerne om etiske og juridiske aspekter.

3.6.4 Optageområder

FIGUR 3.1 Optageområder for de fire afdelinger, der varetager genetisk rådgivning ved HNPCC. HNPCC-registret varetager desuden den landsdækkende registerfunktion med udvidet registersøgning



Af tabel 3.3 fremgår aktiviteter inklusive antal rådgivningssager fra de fire afdelinger i perioden 1999-2001 inkl. Denne opgørelse bygger på gennemgang af alle rådgivningssager, hvor henvisningen var begrundet i mistanke om arvelig disposition til KRC – dog er FAP udeladt. Bilag 4 viser det som et flowdiagram. Generelt for hele landet ses en stigning i antal henvisninger:

TABEL 3.3

Aktivitetsniveau i Danmark vedrørende HNPCC på klinisk genetiske afd. samt HNPCC-registret fordelt på årene 1999-2001

	1999	2000	2001
Antal henvisninger	202	233	337
Antal nye familier	159	172	222
Antal familier, hvor udredning er foretaget andetsteds	44	61	115

3.6.5 Aktivitet

Ikke alle risikofamilier tilbydes mutationsscreening, idet en del af risikofamilierne ikke er Amsterdam-positive (fx Late onset-HNPCC eller Moderat risiko KRC, hvor de involverede gener endnu ikke er identificeret). Andre årsager er, at ikke alle familier er interesserede i mutationsscreening, og at det ikke altid er teknisk muligt at udføre denne analyse (hvis alle patienter med HNPCC-relateret cancer er afdøde).

Der påvises ikke en sygdomsdisponerende mutation i alle mutationsscreeningerne.

De tre danske laboratorier tilbyder lidt forskellige mutationsscreeninger, se kapitlet om molekylærgenetisk diagnostik. Inden fremsendelse af blodprøve til mutationsscreening vurderer den klinisk genetiske afdeling:

- om der er indikation for mutationsscreening
- kvaliteten af analysen i det enkelte laboratorium (evt. deltagelse i kvalitetssikringsprogrammer)
- udbuddet af gener (analysetilbud)
- analysemetoder
- analysetid
- pris
- kvalitet af svarafgivelse
- detektionsrate af mutationer
- samarbejde omkring fortolkning af mutationer med ukendt betydning.

3.6.6 Takster

Der er regionale forskelle på takster for genetisk rådgivning. Efter afskaffelse af kationer er indført ny procedure med lands- eller landsdelsmeddelelser. Der er regionale forskelle mht. denne procedure, hvilket er problematisk for den genetiske udredning og rådgivning, idet det medfører forskelle i taksering af ydelsen og muligheden for samlet håndtering af hele familien, hvor det er hensigtsmæssigt.

3.7 anbefalinger

- Molekylærgenetisk diagnostik, både mutationsscreening og præsymptomatisk gentest, ved mistanke om HNPCC og/eller genetisk disposition for kolorektal cancer udføres altid i forbindelse med genetisk rådgivning af klinisk genetikere eller andre særligt kyndige læger, der regelmæssigt har kontakt med HNPCC-patienter eller potentielle HNPCC-patienter (**B**)
- Det vil være hensigtsmæssigt, hvis der sikres adgang til oplysninger om diagnoser og årstal herfor fra Cancerregisteret i forbindelse med genetisk udredning for arvelig cancer (**D**)
- Det vil være af stor værdi for kvaliteten af den genetiske udredning og rådgivning, hvis der sikres mulighed for og pligt til at gemme gamle journaler (>10 år gl.) (**D**)
- Det vil være hensigtsmæssigt, hvis der etableres ensartede retningslinjer for omkostningsdækning for genetisk udredning og rådgivning uanset patientens og familiens bopæl (**D**)
- Det vil være hensigtsmæssigt, hvis der etableres ensartede retningslinjer for informeret samtykke, som indgår i den genetiske rådgivning (**D**).

4 Molekylærgenetisk diagnostik

4.1 Indledning

Formålet med molekylærgenetisk diagnostik på en blodprøve fra et sygt familiemedlem er som nævnt i kapitlet om Klinisk Genetisk Udredning og Risikovurdering at finde en variation i DNA-sekvensen, der umiddelbart kan forklare familiens disposition til cancersygdomme.

Undersøgelsen af DNA fra den første person fra en familie kaldes for *mutationsscreening*. Der findes principielt tre mulige udfald af en sådan analyse:

Sygdomsdisponerende mutation fundet: Laboratoriet har fundet en sekvensvariation, der med sikkerhed vides at ville ødelægge genets funktion.

Uafklaret mutation fundet: Laboratoriet har fundet en sekvensvariation, som ikke kendes som en normal variant, men på den anden side heller ikke på forhånd kan klassificeres som sygdomsdisponerende.

Ingen mutation fundet: Laboratoriet har ikke kunnet finde sekvensvariationer ud over de normalt forekommende polymorfier. Familiens kliniske diagnose er dermed baseret på stamtavlen, men laboratoriet har ikke kunnet finde årsagen til en ophobning af sygdomstilfælde i denne familie.

Hvis laboratoriet finder familiens sygdomsdisponerende mutation, har man samtidig et værktøj til præsymptomatisk diagnostik hvilket er det vigtigste formål med det molekylærgenetiske undersøgelsesprogram. Dette værktøj kaldes i det efterfølgende for *præsymptomatisk test* og består altså i undersøgelse af netop det DNA-segment, der er defekt hos den første patient i familien, hvis DNA er blevet screenet. Denne persons slægtninge har en høj risiko for at udvikle en HNPCC-relateret cancer, hvis de har familiens mutation. Hvis slægtningene ikke har mutationen, har de samme risiko som baggrundsbefolkningen. En del af slægtningene er som regel allerede blevet tilbudt deltagelse i et klinisk overvågningsprogram, og de personer, der påvises at være mutationsbærere, fortsætter i programmet som hidtil.

4.2 Status

Efter at mutationer i generne *MLH1* og *MSH2* blev identificeret som årsag til sygdom i familier med HNPCC i slutningen af 1993 (69-71) (4), blev det muligt at foretage direkte mutationsundersøgelser. Molekylærgenetisk diagnostik af HNPCC begyndte i Danmark i midten af 1995 på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet. Senere satte de klinisk biokemiske afdelinger på henholdsvis Skejby Sygehus og Aalborg Sygehus, Århus Universitet også analysen op. Siden da er mange mutationsundersøgelser blevet udført i forbindelse med videnskabelige projekter, og først fra slutningen af 1999 er analyserne blevet egentlige rutineanalyser, der med en bestemt listeprijs tilbydes hele landet.

Under opgørelsen i forbindelse med denne rapport har det vist sig, at de tre laboratoriers strategi for at finde mutationer har været ret varierende i begyndelsesfasen, men at analyseprincipper og praksis nu er næsten identiske bortset fra omfanget.

De følgende data er blevet indhentet fra de tre laboratorier i Danmark, der tager sig af molekylærgenetisk diagnostik af HNPCC i slutningen af august 2002.

Aalborg: Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitet.

København: Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Undersøgelser af tumor foretages på andre danske laboratorier.

TABEL 4.1

Oversigt over teknisk status for de tre danske laboratorier

Molekylær-genetisk laboratorium	Strategi	Undersøgte gener (se kapitel 3)	Laboratoriets egne krav til svartid for mutations-screening*	Ekstern kvalitetskontrol
Aalborg	Sekvens variations screening af alle exons samt intron/exon overgange med dHPLC i kombination med DNA sekventering af udvalgte exons. Undersøgelse af store deletioner med MLPA	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MLH3, PMS1</i>	Max. 60 dage	EQA, Tyskland EMQN, UK
København		<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	Max. 60 dage	EMQN, UK
Århus		<i>MLH1, MSH2, MSH6, MYH</i>	Max. 30 dage	Berufsverband Medizinische Genetik, Tyskland EMQN: HNPCC EMQN: Sequencing

* Selvpolytiske svartider.

TABEL 4.2

Oversigt over laboratoriernes ydelse

Molekylær-genetisk laboratorium	Familier n	Familier med sygdoms-disponerende mutationer, n (%)	Familier med uafklarede mutationer, n (%)	Familier med negative mutations screeninger, n (%)	Præ-symptomatiske tests, n	Heraf negative n (%)
København	164	35 (21,3%)	17 (10,4%)	112 (68,3%)	281	147 (52%)
Aalborg	28	8 (28,6%)	7 (25,0%)	13 (46,4%)	22	10 (45%)
Århus	100	18 (18,0%)	6 (6,0%)	76 (76,0%)	128	57 (45%)
Samlet	292	61 (20,9%)	30 (10,3%)	201 (68,8%)	431	214 (50%)

Opgørelserne viser, at alle tre laboratorier følger den strategi, der for tiden anvendes af de fleste andre laboratorier (72) (5). Analysens omfang er meget varierende, men alle laboratorier undersøger mindst de to gener (*MLH1* og *MSH2*), hvori der også internationalt hyppigst er fundet mutationer.

Desværre har der tidligere ikke været mulighed for at supplere med rutinemæssige undersøgelser for store deletioner, men undersøgelsen (73) (4) bliver for tiden (dec. 2002) indført i Århus og København.

På grund af manglende opgørelser over familiernes fænotype er en direkte sammenligning af laboratoriernes evne til at finde mutationer svær, men på det foreliggende er der ikke signifikant forskel på detektionsraten mellem de tre laboratorier. I alt er der i Danmark blevet undersøgt 292 familier, og hos 61 (20,9%) har man fundet den sygdomsdisponerende mutation. Dette tal kan forekomme lavt, men ligger nogenlunde på niveau med publicerede serier af familier, som angiver hyppigheden fra 16% til 36% (74) (4), (41) (3b), (75) (3b-4), (35, 76) (4), (77) (3b-4). Disse undersøgelser har dog varierende selektionskriterier for de inkluderede familier og forskellige definitioner af sygdomsdisponerende mutationer.

I alt er der blevet foretaget 417 præsymptomatiske tests på beslægtede personer, hvoraf de 214 var negative for sygdomsdisponerende mutationer ligeligt proportionalt fordelt på de tre laboratorier og ikke forskellig fra de forventede 208,5 (halvdelen af 417).

Det skønnes, at mutationsbærerhyppigheden i befolkningen ligger mellem 1:740 (78) (5) og 1:3139 (79) (2a). Overført til danske forhold giver det et antal mutationsbærere på mellem ca. 7.000 og 1.600. De danske molekylærgenetiske laboratorier har efter godt 7 års arbejde (fra juni 1995 til august 2002) undersøgt 293 (screeningspatienter) + 203 (positive præsymptomatiske tests) = 496 sva- rende til mellem 7 og 30 procent af de danske mutationsbærere. Disse tal er, som det ses, behæftet med betydelig usikkerhed, men de viser, at der er lang vej igen, før alle danske mutationsbærere er opsporet og diagnosticeret.

Hidtil har det laboratorium, der identificerede familiens sygdomsfremkaldende mutation, også været det laboratorium, der foretog de præsymptomatiske test hos beslægtede. Dette har muliggjort en kunstigt lav pris for mutationsscreeninger, der er opvejet af en kunstigt høj pris for de efterfølgende præsymptomatiske. Dette har været kutyme blandt de danske laboratorier for at holde den finansielle tærskel for påbegyndelse af molekylærgenetisk diagnostik af en familie nede.

De finansielle omkostninger for hele undersøgelsesprogrammet er svære at gøre op, idet mange undersøgelser er blevet lavet som del af videnskabelige projekter, og priserne i det enkelte laboratorium desuden har varieret meget over tid. En præsentation af omkostningerne i tabelform er derfor udeladt. Hvis man bruger listepriserne fra august 2002 fra hvert laboratorium (ikke medtaget i tabelform) og udregner omkostningerne for laboratoriearbejdet med molekylærgenetisk undersøgelse af de 293 undersøgte danske familier, når man frem til en totalpris på ca. 8.103.000 kr., og dermed på en pris per påvist ikke-bærer-status hos en risikoperson på 37.864 kr. De fleste familier i Danmark er indtil videre blevet undersøgt som led i videnskabelige projekter, så den faktiske betaling har været langt lavere. De ca. 38.000 kr. skal umiddelbart sammenlignes med omkostningerne ved det livslange overvågningsprogram, se kapitlet om sundhedsøkonomi.

De sygdomsdisponerende mutationer i danske HNPCC-familier er nogenlunde jævnt fordelt hen over de implicerede gener. Der er tilsyneladende ingen foci, hvor der *a priori* er høj sandsynlighed for at finde mutationer. Dette forhold gør mutationsscreeningerne tilsvarende omfattende. Laboratorierne og rekvirenterne hos 31 familier (10,6% af alle undersøgte familier) er usikre på, om den variation, der er fundet, rent faktisk er årsagen til sygdomsdispositionen i den pågældende familie (se bilag 6). Dette bevirker, at denne forandring ikke umiddelbart har kunnet bruges til at skelne mellem de sygdomsdisponerede og de ikke-sygdomsdisponerede risikopersoner i familien. Desværre har det af forskellige grunde været svært at gennemføre egentlige koblingsundersøgelser i disse familier. Endelig kunne man hos 201 familier (68,6% af alle undersøgte familier) ikke finde variationer i de undersøgte gener.

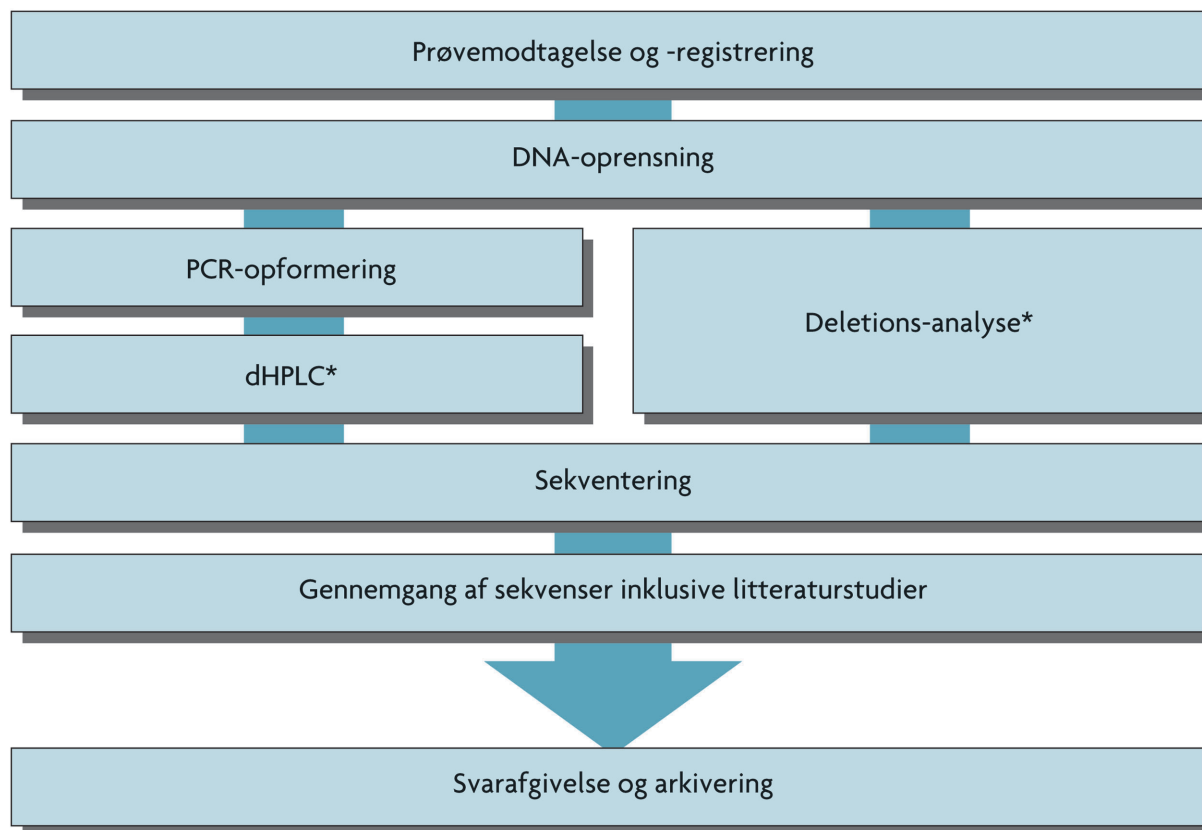
Med hensyn til den rent analyse- og laboratorietekniske status følger de tre danske laboratorier på næsten alle punkter de her formulerede anbefalinger. Et særligt statuskapitel vedrørende disse forhold er derfor ikke medtaget.

Undersøgelser af tumorer fra HNPCC-patienter (se afsnit 4.3.13) bliver i Danmark foretaget af andre laboratorier end de, der foretager germline-DNA-undersøgelsen. Immunhistokemisk farvning for MLH1, MSH2 og MSH6 foretages på adskillige patoanatomiske institutter i landet, mens undersøgelser for mikrosatellitinstabilitet bliver foretaget på få klinisk genetiske afdelinger. I projektsammenhæng er disse undersøgelser hidtil med vekslende hyppighed blevet brugt til at karakterisere tumorerne fra de undersøgte familier. Undersøgelserne benyttes endnu ikke rutinemæssigt før enhver mutationsscreening.

4.3 Procedure

I det følgende beskrives fremgangsmåden ved den molekylærgenetiske diagnostik af HNPCC.

FIGUR 4.1 Blodprøvens vej gennem laboratoriet



* dHPLC og deletionsanalyse bruges kun til mutationsscreeninger.

Ved ankomsten isoleres DNA fra blodprøvens hvide blodlegemer. Dette DNA undersøges ved hjælp af PCR, dHPLC og efterfølgende sekventering af afvigende fragmenter.

Deletionsanalysen og efterfølgende opfølgende analyser bliver for tiden (dec. 2002) indført i Århus og København.

4.3.1 Rekurrent

Det har været drøftet indgående, hvilke læger der bør kunne rekvirere mutationsscreeninger og præsymptomatiske tests. Der foreligger som nævnt i kapitlet om klinisk genetisk udredning og risikovurdering meget lidt evidens, der belyser denne problemstilling. Da det nuværende rekurrent-spektrum ifølge vor viden ikke har ført til insufficient rådgivning og støtte før, under og efter genetisk test, anbefaler vi følgende: Klinisk genetikere og andre særligt kyndige læger, der regelmæssigt har kontakt med HNPCC-patienter eller potentielle HNPCC-patienter, kan rekvirere testen. Det anbefales, at genetisk test for HNPCC forudgås af genetisk rådgivning.

4.3.2 Rekvisition: Udfærdigelse samt minimumskrav til information

Rekvisitionen har flere funktioner:

- Den fortrykte rekvisitionsformular, som laboratoriet har udfærdiget og sendt til rekvirenten, skal informere rekvirenten om den relevante analyse. Ud over adresser og kontaktpersoner kan der også her informeres om analysens struktur og omfang, hvilke gener der er involverede, hvorledes blodprøven skal tages, forsendes o.l.
- Entydigt at definere den ønskede analyse. Dette kan gøres ved hjælp af afkrydsning i fortrykte felter eller fri tekst, som dog formentlig ikke vil give den optimale kommunikation og derfor ikke anbefales
- At give en sikker identifikation af den person, hvis blodprøve ønskes undersøgt
- At kommunikere oplysninger om personen til laboratoriet. Her tænkes specielt på indikationen for undersøgelsen, personens evt. sygdomme, familiens stamtræ med angivelse om hvem, der

er afficeret, resultater af evt. tidligere undersøgelser og personens evt. registreringsnummer i HNPCC-registret. Se i øvrigt (80, 81) (5).

På denne baggrund kan vi formulere følgende konkrete minimumskrav til indholdet af en rekvisition:

- Patientens navn og øvrig identifikation
- Prøvetagningsdato
- Oplysninger om prøvens art: Blod, vævssnit og i så fald, om det kommer fra kræftvæv eller andre typer væv
- Indikation for analysen
- Personens stamtræ, hvor den pågældende person er identificerbar. Oplysninger om, hvilke familiemedlemmer der er afficerede eller ikke-afficerede, og diagnosernes verificerings-niveau, samt hvilke familiemedlemmer der er blevet undersøgt molekylærgenetisk og i givet fald med hvilket resultat
- Oplysninger om rekurrent og afregning
- Nøjagtig angivelse af den ønskede analyse. Fx mutationsscreening, præsymptomatisk test eller kontrolprøve.

Det molekylærgenetiske laboratorium, der udfører molekylærgenetisk HNPCC-diagnostik, har i forskellige situationer mulighed for at afslå dette. Det kunne fx være tilfældet ved mangelfuld (se punkterne ovenfor), forvirrende eller uforståeligt udfyldt rekvisition, begrundet mistanke om risiko for prøveforbytning, test på under-18-årige eller andre umyndige uden særligt tungtvejende grunde (82) (5).

4.3.3 Håndtering af blodprøver til genetisk testning

For at undgå fejl må det være et krav, at alle positive mutationsscreeninger samt alle præsymptomatiske test bekræftes ved en ny analyse. Dette kræver endnu en blodprøve, den såkaldte *kontrolprøve*. Det kræves endvidere, at resultatet fra kontrolprøven skal foreligge, før laboratoriet afgiver det endelige svar på positive mutationsscreeninger og samtlige præsymptomatiske tests.

En kontrolprøve bør principielt tages ved en anden lejlighed end den første prøve. Der kan dog være situationer, hvor en sådan procedure vil være uhensigtsmæssig, og hvor man derfor må finde en anden procedure, jf. blodbankernes instruks for blodtypebestemmelse.

4.3.4 DNA-oprensning

DNA-oprensningen er dét trin i processen, der er mest følsomt over for prøveforbytningsfejl. Disse fejl vil typisk medføre meget alvorlige konsekvenser for de mennesker, hvis prøver forbyttes, fx undersøgelse af »forkerte« gener, præsymptomatisk test i stedet for mutationsscreening osv. Laboratoriet skal derfor afsætte tilstrækkelig ekspertise og ressourcer til at forebygge og undgå disse fejl.

4.3.5 Krav til analysens omfang

Arbejdsgange i forbindelse med DNA-oprensning og PCR vil sandsynligvis blive stadig mere automatiserede, men selve teknikkerne vil formentlig ikke undergå de store forandringer. Det forholder sig dog anderledes for de arbejdsgange, der følger efter PCR. Sekventering, der er guldstandarden inden for molekylærgenetisk diagnostik også i Danmark, er svær at standardisere og er derudover dyr og arbejdstidskrævende.

Flere steder i udlandet og nu også i Danmark har man derfor indført denaturerende high-pressure liquid chromatography (dHPLC) i den molekylærgenetiske diagnostik af HNPCC, som er lige så god som direkte sekventering til at skelne mellem afvigende og normale sekvenser (83, 84) (4), (85) (2b). Sekventering bruges herefter til at fastslå arten af sekvensafvigelser samt til alle præsymptomatiske tests.

Der findes mange andre teknikker til mutations-detektion (86) (5), men det er arbejdsgruppens opfattelse, at de fleste teknikker ikke har opnået den analyse-mæssige robusthed og modning, der må kræves for teknologier til rutinemæssige patientundersøgelser.

Alle tre molekylærgenetiske laboratorier i Danmark har eller er ved at indføre analyser, der er i stand til at påvise større aberrationer i *MLH1* og særligt i *MSH2* med den teknik, der er beskrevet i Gille et al. (73) (4). Vi anbefaler, at man undersøger samtlige exons med flankerende 10-20 intron-baser i generne *MLH1* og *MSH2*. Hvis dette overholdes, vil alle kendte punktmutationer i de to gener kunne påvises. Med en sådan strategi kan man dog ikke påvise promoter-mutationer og intron-mutationer uden for splice-site. Da vurderingen af disse to mutationstyper er meget usikker, og fund af en sådan mutation alligevel ikke ville kunne bruges til at forudsige sygdomsrisiko, er problemet ved dette begrænset.

4.3.6 Kvalitetskrav og kontaminationsforebyggelse

DNA-oprensning, PCR-opsætningen og efterfølgende analyse af PCR-produkterne bør følge gængse retningslinjer for molekylærgenetisk rutinediagnostik (81, 87) (5) med særlig vægt på forebyggelse og registrering af PCR-reaktioner, der er kontamineret med fremmed DNA.

Det anbefales, at molekylærgenetiske laboratorier, der tilbyder molekylærgenetisk diagnostik af HNPCC, deltager i internationale kvalitetssikringsprogrammer, heriblandt ekstern kvalitetskontrol. I disse programmer vurderes ikke kun laboratoriets tekniske performance, men også faktorer som svartid, svarudformning, og -indhold. Derudover er der også mulighed for at få vurderet intermedieresultater i form af sekvens-kromatogrammer og dHPLC-kurver.

4.3.7 Krav til svartiden

Det anbefales, at svartiden for 95% af mutationsscreeninger ligger under 3 måneder, og svartiden for 95% af de præsymptomatiske tests ligger under 20 arbejdsdage under forudsætning af, at molekylærgenetisk laboratorium modtager kontrolprøven uden forsinkelse.

4.3.8 Opfølgning af analysesvar

Hvis et molekylærgenetisk laboratorium finder en sikker sygdomsdisponerende mutation, men ikke inden for et vist tidsrum (fx 1 år) modtager præsymptomatiske tests fra den pågældende familie, kan formålet med den molekylærgenetiske diagnostik, nemlig præsymptomatisk diagnostik, ikke nås. Dette kan der være udmærkede grunde til, fx at risikopersoner i familien har ombestemt sig med hensyn til præsymptomatisk diagnostik. Dog anbefales det, at molekylærgenetisk laboratorium retter henvendelse til rekvirenten af mutationsscreeningen for at sikre sig mod kommunikationssvigt (fx bortkomst af svar). Også af denne grund er det påkrævet, at laboratoriet fører en detaljeret og opdateret database over de analyserede prøver.

Hvis præsymptomatiske tests fremover hyppigt bliver analyseret andre steder end dér, hvor den oprindelige mutationsscreening i den pågældende familie fandt sted, bliver det sværere for det enkelte laboratorium at følge den enkelte familie. Dermed øges risikoen for dobbelt-undersøgelser eller manglende undersøgelser af relevante personer. Dette understreger nødvendigheden af, at rekvirenten vedlægger et stamtræ ved rekviritionen. Ydermere må man forudse en ændring af priserne på molekylærgenetiske undersøgelser, således at prisen for mutationsscreeninger øges i retning af den reelle pris, og prisen på præsymptomatiske tests sænkes i retning af den reelle pris. Dermed vil den finansielle tærskel for at rekvirere en mutationsscreening formentlig hæves. I arbejdsgruppen anbefaler vi derfor, at rekvirenterne så vidt muligt sørger for, at det laboratorium, der fandt familiens sygdomsdisponerende mutation, også analyserer de efterfølgende præsymptomatiske tests.

4.3.9 Svar på molekylærgenetisk analyse

Formålet med svaret er entydigt og forståeligt at meddele resultatet af undersøgelsen til rekvirenten. Det anbefales desuden, at rekvirenter og laboratorium holder tæt kontakt om prøveresultaterne og familierne.

4.3.10 Mutationsscreeninger

Der skal i svaret tages stilling til, om den fundne mutation kan forklare familiens sygdomsdisposition. Det anbefales, at resultaterne af mutationsscreeninger inddeles i følgende tre kategorier:

4.3.10.1 Sygdomsdisponerende mutation fundet

Her er fx tale om læseramme-forskydende mutationer (insertioner og deletioner af et baseantal, der ikke er deleligt med tre), mutationer i de første to eller sidste to baser i et intron, samt basesubstitutioner, der medfører et STOP-kodon. Disse vil ødelægge større eller mindre dele af proteinets funktionelle domæner. Det anbefales dog, at laboratoriet gør sig overvejelser om, hvorvidt det muterede protein kan forventes at have tabt en funktion.

4.3.10.2 Uafklaret mutation fundet

Fortolkningen af aminosyre-udskiftende mutationer, in-frame deletioner og insertioner samt intron-mutationer er vanskeligere og kræver et grundigt litteraturarbejde. De referencer, der anvendes i fortolkningen, kan evt. vedlægges svaret. Se bilag 6.

4.3.10.3 Ingen mutation fundet

Hvis der ikke findes sekvensvariationer ud over de kendte polymorfier, er svaret negativt. Det anbefales dog, at laboratoriet udtrykkeligt gør opmærksom på, at et sådant resultat ikke udelukker diagnosen HNPCC.

Ud over et af de tre nævnte resultater nævnt ovenfor skal alle svar mindst indeholde følgende informationer (80, 81) (5):

- analysens navn
- identifikation af testperson og prøvemateriale
- datoer for prøvetagning, prøvemodtagelse og svarafgivelse
- indikation
- testteknik, herunder hvad der er undersøgt og hvordan
- testresultatet i korrekt (88) (5) nomenklatur med brug af Genbanks RefSeq-sekvenser (89) (5)
- umiddelbart forståelig konklusion, herunder kliniske konsekvenser
- underskrift fra mindst overlæge og den dagligt involverede akademiker på molekylærgenetisk laboratorium
- liste over, hvem, hvis nogen overhovedet, svaret ellers er sendt til.

Det anbefales, at molekylærgenetisk laboratorium betjener sig af en sprogbrug, som de fleste læger vil kunne forstå (81, 90) (5). Opfyldelse af ovenstående forudsætter, at disse informationer foreligger ved rekvisition.

Svaret skal altid afgives skriftligt, og mængden af foreløbige telefoniske, mailede eller faxede svar skal holdes på et absolut minimum.

4.3.11 Præsymptomatiske tests

Det anbefales, at følgende punkter medtages i svaret på præsymptomatiske tests:

- hos hvilket familiemedlem (HNPCC-nr.) mutationen først blev påvist
- slægtskabet mellem denne og den aktuelle person
- hvilken mutation der er testet for
- hvilken betydning den har.

Hvis analysen foretages som led i koblingsanalysen af en uklar sekvensvariant, skal dette fremgå tydeligt.

4.3.12 Indrapportering til databaser og til HNPCC-registret

Det er arbejdsgruppens anbefaling, at molekylærgenetiske laboratorier i Danmark, der deltager i molekylærgenetisk diagnostik af HNPCC, indrapporterer de fundne mutationer i anonymiseret form til den internationale HNPCC-mutationsdatabase på internetadressen

<http://www.insight-group.org>.

Det påhviler rekvirenten at indrapportere svaret til HNPCC-registret.

4.3.13 Undersøgelser af tumorer (Immunhistokemi og MSI-undersøgelse)

Før de enkelte gener, der er involveret i visse grupper af HNPCC, blev identificeret, var det klart, at tumorer fra HNPCC-patienterne adskilte sig fra de fleste sporadiske kolontumorer ved, at tumor-DNA var meget ustabil. Dette ses bedst i områder af genomet med korte (2-4 baser lange), repeterende sekvenser, de såkaldte mikrosatellitter. Cellen har mange kontrolsystemer, der overvåger troværdigheden af DNA-kopieringen forud for en celledeling. Et af disse systemer kaldes for Mismatch Repair (MMR)-systemet. Når cellens mismatch repair system er defekt, bliver kopieringen af mikrosatellitterne i cellens genom unøjagtig. Rent praktisk undersøges det ved i laboratoriet at opformere DNA fra tumor og germline-DNA ved hjælp af PCR. Resultatet af disse to undersøgelser sammenlignes, og hvis mikrosatellitten fra tumor-DNA har flere længder end germline-DNA, er det tegn på mikrosatellitinstabilitet og dermed et defekt MMR-system (33) (4). For at minimere risikoen for fejlklassifikation har det vist sig nødvendigt at undersøge flere mikrosatellitter.

Et defekt MMR-system kan altså resultere i mikrosatellitinstabilitet (MSI). MSI-undersøgelsen belyser altså funktionen af MMR-systemet. MMR-systemet kan også udforskes ved direkte at undersøge forekomsten af de proteiner, der udgør dette system. Dette kan gøres relativt simpelt ved hjælp af immunhistokemisk farvning af vævssnit fra tumor (se nedenfor).

De to undersøgelsesteknikker af tumor, MSI-undersøgelse og farvning af vævssnit, er altså i høj grad overlappende og har begge til formål at påvise et defekt MMR-system i tumor. Cirka 15% af alle kolontumorer har mikrosatellitinstabilitet (91) (4), hvilket ligger højere end de ca. 5%, som HNPCC-relaterede kolontumorer udgør af alle kolontumorer. Dog bruges disse teknikker i talrige artikler (se nedenfor) som filter til at fravælge de patienter, hos hvem der *a priori* er en meget lille sandsynlighed for at finde sekvensafvigelser af germline-DNA, der vil kunne bruges til præsymptomatisk diagnostik af beslægtede personer.

Tumorstof kan altså undersøges på forskellige måder:

- klassisk histologisk undersøgelse
- immunhistokemiske undersøgelser for proteinerne MLH1, MSH2 og MSH6
- undersøgelse for mikrosatellitinstabilitet (MSI).

4.3.14 Klassisk histologisk undersøgelse

Der findes ingen specifikke histologiske forandringer ved HNPCC-karcinomer, men en række træk er hyppigt forekommende. Tumorerne er ofte velafgrænsede og enten højt eller moderat differentierede mucinøse karcinomer eller lavt differentierede adenokarcinomer. Tumorinfiltrerende lymfocytter ses ofte (92) (5). Den almindelige histologiske undersøgelse har imidlertid vist sig ikke at være tilstrækkelig god til at skelne mellem HNPCC-patienter og patienter med sporadiske cancerte (93) (4). Derfor er det nødvendigt at supplere med mere sensitive og specifikke tests som immunhistokemiske undersøgelser og/eller undersøgelse for mikrosatellitinstabilitet (MSI).

4.3.15 Immunhistokemiske undersøgelser for proteinerne MLH1, MSH2 og MSH6

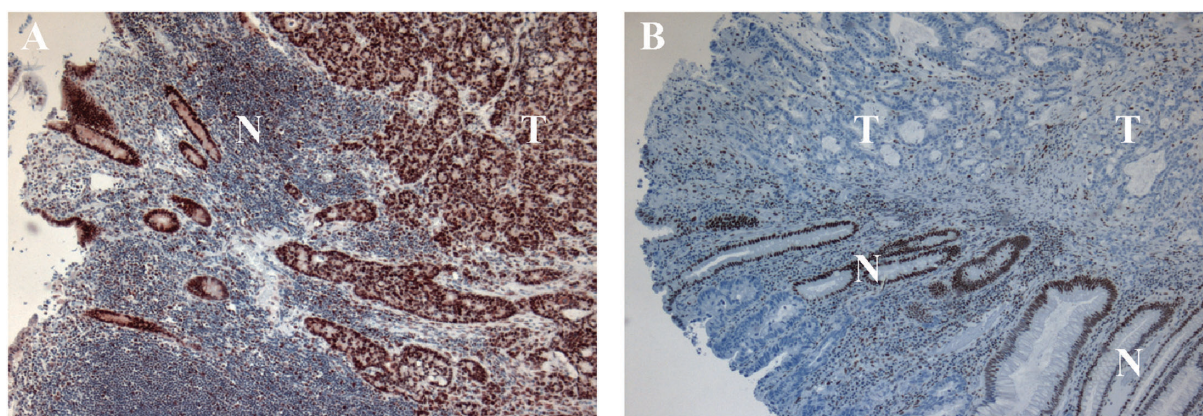
Med immunhistokemi kan man undersøge for forekomsten af bestemte proteiner. Dette gøres ved at anvende antistoffer mod bestemte dele af de relevante proteiner. Antistofferne binder sig til proteinerne i vævssnittet og kan derefter påvises ved hjælp af et detektionssystem, som gør komplekset synligt. Ved denne teknik kan man ikke blot vise, i hvilke celler, men også hvilken del af cellen

(kerne, cytoplasma, cellemembran) proteinet er lokaliseret. Som kontrol bruges ofte det normale væv, der i snittet støder op til tumorvævet. På denne måde kan forekomsten af proteiner med betydning for kolorektalt karcinom undersøges (92) (5). Manglende farvning for proteinerne MLH1 og/eller MSH2 skulle derfor svare funktionelt til mikrosatellitinstabilitet (MSI). Man må dog understrege, at defekte proteiner ikke altid vil kunne afsløres ved immunhistokemi, hvis de dele af proteinet, som antistoffet bindes til, er uforandrede.

Immunhistokemisk farvning kan give et fingerpeg om, i hvilket gen mutationen befinder sig, således at manglende farvning for MSH2 antyder, at mutationen skal findes i MSH2. Manglende farvning for MLH1 giver derimod ingen informationer om, hvor mutationen er.

Den prædiktive værdi med hensyn til at finde sygdomsdisponerende germline-mutationer ved manglende immunhistokemisk farvning af KRC-tumorer for en eller flere af de tre proteiner MLH1, MSH2 og MSH6 er ikke blevet undersøgt hos konsekutive KRC-patienter. Flere arbejder peger på, at især isoleret manglende farvning af MLH1 i konsekutive KRC-tumorer kun sjældent skyldes sygdomsdisponerende germline-mutationer i genet MLH1, men langt hyppigere somatisk inaktivering af genet promoter ved hjælp af methylering (94). Derfor vil en undersøgelse for dette være naturligt ved brug af immunhistokemi som filter før mutationsscreening.

FIGUR 4.2 Immunhistokemisk farvning af kolonslimhinde



Der er brugt antistoffer mod MSH2. Antistofferne er i dette forsøg farvet brune.

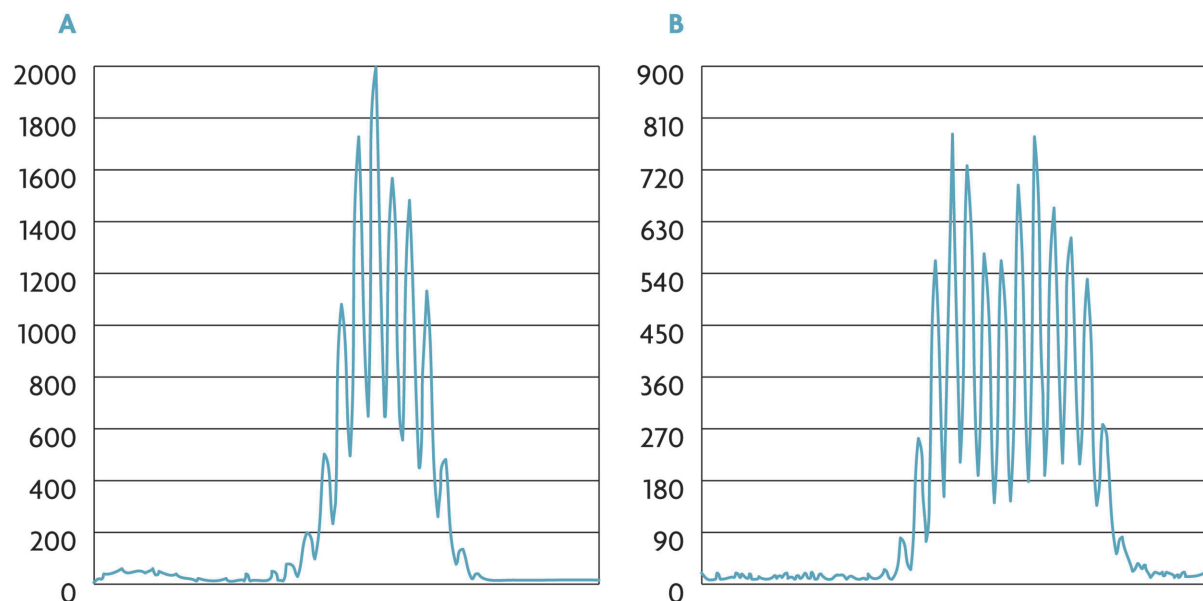
A: Tilstedeværelse af MSH2 i normalt væv (N) og tumorvæv (T).

B: Fravær af MSH2 i tumorvæv (T), men tilstedeværelse i normalt væv (N).

Det skal bemærkes, at disse immunhistokemiske undersøgelser formentlig også inden for diagnostikken af sporadisk kolorektalt karcinom vil få klinisk betydning.

4.3.15.1 Undersøgelse for mikrosatellitinstabilitet (MSI)

FIGUR 4.3 Mikrosatellitinstabilitet



Påvisning af mikrosatellitinstabilitet ved brug af den repetitive markør BAT25 og opformeret ved hjælp af PCR. Det ses, at DNA fra tumor (**B**) ud over germline-DNA'ets (**A**) har udviklet flere signaltoppe. Dette viser, at DNA'et ikke bliver troværdigt kopieret.

Tumorstof fra HNPCC-patienter med kendte sygdomsdisponerende mutationer i mismatch repair (MMR)-generne er karakteriseret ved mikrosatellitinstabilitet (MSI).

Der er flere forslag til, hvordan og hvornår MSI-undersøgelser bør udføres. De mest anvendte er Bethesda Guidelines, som i 1997 kom fra The National Cancer Institute Workshop on Hereditary Non-polyposis Kolorektal Cancer Syndrome som anbefalinger om, hvilke familier der burde tilbydes MSI-undersøgelser (95) (5). Disse kriterier kendes som Bethesda-kriterierne (se ordliste). Bethesda-kriterierne er mere sensitive (og mindre specifikke) end både Amsterdam I og II-kriterierne mht. at identificere HNPCC-familier med mutationer i MMR-generne. Ved ovennævnte workshop udvalgte man et panel af 5 mikrosatellit markører (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250), som anbefales benyttet ved MSI-undersøgelserne (Bethesda-panelet). Hvis MSI-undersøgelsen er negativ, synes sandsynligheden for at påvise sygdomsdisponerende mutation at være mindre end 3%, (96) (4).

Flere forskellige arbejdsgrupper har udviklet forskellige anbefalinger. Det gennemgående træk er dog, at flertallet af forfattere anbefaler, at enten alle (35, 74) (4), (97) (5) får foretaget MSI-analyse forud for mutationsundersøgelsen, eller alternativt at alle, der ikke er Amsterdam-positive (33) (4), (98-100) (5), får foretaget MSI-undersøgelse og kun efterfølgende mutationsundersøgelse, hvis der findes MSI. Den eneste danske opgørelse, der specifikt behandler dette emne, viser, at MSI har en sensitivitet på 100% for at skelne HNPCC-patienter fra patienter med sporadisk kolorektal karcinom (30) (3b).

Med hensyn til hvilke markører, der bør benyttes, så peger undersøgelser på, at man ved HNPCC kan nøjes med BAT 26, som i flere studier har kunnet afsløre alle patienter med mutationer i *MLH1* og *MSH2* (100, 101) (5) frem for hele Bethesda-panelet eller andre større paneler. Dette vil naturligvis gøre undersøgelsen billigere.

Sammenfatning: MSI i form af BAT 26-undersøgelse på tumorer fra personer, der opfylder Bethesda-kriterierne, må forventes at reducere mængden af negative mutationsscreeninger af germline-DNA.

Forskellige arbejder har undersøgt konkordansen mellem de to undersøgelser af tumormateriale, MSI og immunhistokemi (102-106) (2b), (107-109) (3b), (110, 111) (4).

Alle disse arbejder viser høj konkordans (70-100%) mellem MSI og immunhistokemi. Kun én publikation (30) (3b) opfylder de krav, man må stille til en regelret sammenligning af de to teknikker inden for gruppen af formodede HNPCC-patienter. Der er aldrig gennemført et projekt, der undersøger et tilstrækkeligt stort antal tumorer på begge måder samt sekventerer leukocyt-DNA fra samme patienter. Derfor skal nedenstående konklusion læses med forbehold.

4.4 Sammenfatning

Ifølge den foreliggende og desværre mangelfulde litteratur kan man formode, at ca. 85% af tumorer med MSI kan findes ved immunhistokemisk undersøgelse for manglende forekomst af enten MLH1 eller MSH2.

Immunhistokemiske undersøgelser og mikrosatellit-undersøgelser er således begge gode til at vise, om en tumor har et defekt DNA mismatch repair-system. Disse undersøgelser har dog ikke en sensitivitet på 100% og kan derfor ikke bruges til at udelukke en person med stærk familiær anamnese (Amsterdam-positiv familie) fra germline-DNA-undersøgelse. Dér, hvor de kan styrke beslutningsgrundlaget for at foretage germline-DNA-undersøgelse eller ej, er de hyppige situationer, der viser en Amsterdam-negativ familiær ophobning (Bethesda-kriterier).

Formålet med tumor-undersøgelserne vil være at øge træffer-kvoten for mutationsscreeningerne for germline-DNA-afvigelse. Er familiens mutation først fundet, har videre undersøgelser af tumorvæv intet formål inden for præsymptomatisk diagnostik.

Hvis der på baggrund af familieanamnesen opstår mistanke om HNPCC, undersøges tumor fra patienten ved hjælp af immunhistokemiske teknikker. To forløb vil indicere mutationsscreening:

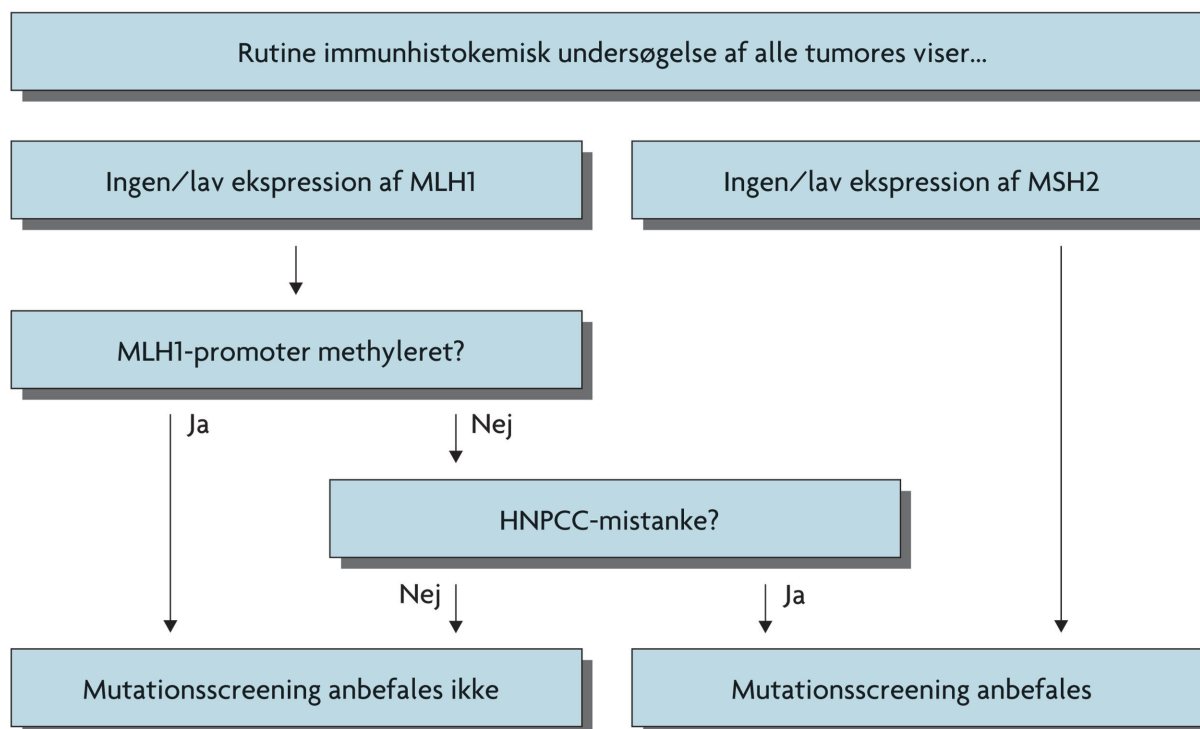
- Immunhistokemien viser manglende ekspresion af MLH1 og samtidig ingen methylering af MLH1's promoter
- Immunhistokemien viser manglende ekspresion af MSH2 og/eller MSH6.

Hvis immunhistokemien viser normale ekspressionsforhold, gennemføres en funktionel test: undersøgelse for mikrosatellit-instabilitet. Hvis også den viser normale forhold, afstås fra mutationsscreening, idet sandsynligheden for at finde defekter i MMR-generne dermed er meget lille.

I takt med indførelse af immunhistokemiske undersøgelser af alle kolontumorer i prognostisk øje-med vil den her skitserede strategi formentlig medføre en bedre udvælgelse før mutationsscreening uden at afskære nogle familier med mutationer i MMR-gener fra at blive undersøgt.

Den øgede brug af immunhistokemiske undersøgelser for MLH1, MSH2 og MSH6 af alle kolontumorer kan afhængigt af lokale forhold også berettige indførelse af flowdiagrammet i figur 4.4.

FIGUR 4.4 Diagnostisk flowdiagram for rutine immunhistokemisk undersøgelse, stærkt modificeret efter Albert de la Chapelle (78) (5)



Arbejdsgruppen anbefaler: For familier, der ikke er Amsterdam-positive, forudgås mutationsundersøgelser af tumorundersøgelser som skitseret i figur 4.4.

4.5 anbefalinger

- Analysen forudgås af genetisk rådgivning (**D**)
- Følge nævnte anbefalinger vedrørende rekvisition, prøvehåndtering og afgivelse af svar (**D**)
- Brug af kontrolprøve ved positive mutationsscreeninger og alle præsymptomatiske tests (**C**)
- Regelmæssig ekstern kvalitetskontrol i internationalt regi (**C**)
- Klinisk validering af tumor-undersøgelser før mutationsscreening (Evidensniveau ikke relevant.)
- Øget samarbejde mellem de danske molekylærgenetiske diagnostiske laboratorier involveret i HNPCC. (**D**).

5 Forebyggende undersøgelser og kirurgisk behandling

5.1 Indledning

Der foreligger ingen randomiserede forsøg til at underbygge valg af overvågningsprogrammer og operativ strategi ved HNPCC. Rekommandationer bygger således hovedsageligt på deskriptive studier og støtter sig til anbefalinger fra udlandet, blandt andre fra American Gastroenterological Association (6) (5) og United Kingdom Cancer Family Study Group (112). International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSIGHT) anbefalinger kan læses på hjemmesiden: www.insight-group.org. C.

Järvinen fandt i et prospektivt kontrolleret kohortestudie på 252 asymptomatiske HNPCC-familie-medlemmer en 62% reduktion i incidensen af kolorektalcancer (KRC) på 15 år i gruppen, der indgik i et koloskopiovervågningsprogram sammenlignet med en gruppe, der havde fravalgt kontrol (1) (2a).

Der er således relativt god evidens for at anbefale koloskopikontrol, men skal der desuden iværksættes overvågningsprogrammer med henblik på tidlig detektion af ekstrakolonisk cancer, og hvilket omfang skal et sådant program have?

Ved erkendt KRC hos HNPCC-patienter anbefales traditionelt kolektomi og ileorektalanastomose eller proktokolektomi (eventuelt med ileoanal pouch) ved cancer recti på grund af den høje frekvens af metakron cancer. Fra flere sider anbefales endog profylaktisk kolektomi som et alternativ til livslang kontrol hos mutationsbærere (113) (4-5), (114) (4). Det er i den forbindelse tankevækkende, at en teoretisk beslutningsanalysemodel, der følger en hypotetisk kohorte af mutationsbærere over tid og sammenligner kontrolprogrammer og operative strategier konkluderer, at den største helbredsmæssige gevinst opnås ved koloskopikontrol, segmentær kolonresektion ved cancer og efterfølgende fortsat kontrol. I sammenligningen indgår en vurdering af livskvalitet ved de forskellige strategier (115) (2b).

I det følgende foreslås retningslinjer for forebyggende undersøgelser og kirurgisk behandling baseret på en kritisk litteraturgennemgang.

5.2 Kontrolprogrammer

Ved tilrettelæggelse af screeningsprogrammer for mennesker uden symptomer må der tages hensyn ikke alene til risikoen for cancerudvikling, men også til, om forebyggelse er mulig for eksempel ved behandling af forstadier til kræft, eller om der er behandlingsmæssige fordele ved at opdage svulsten i et tidligt stadium. Desuden må sensitivitet, specificitet, mulige bivirkninger og ubehag ved screeningsmetoden og sundhedsøkonomiske aspekter overvejes. For KRC ved HNPCC-syndromet synes der at være rimelig evidens for regelmæssig undersøgelse af hele kolon, idet der dog er tvivl om intervallet mellem undersøgelserne. For de ekstrakoloniske cancers vedkommende er der ringe evidensgrundlag for effekten af de forskellige foreslåede kontrolprogrammer.

5.2.1 Ekstrakolonisk cancer

I HNPCC-familier beskrives ud over kolorektalcancer en ophobning af andre kræftformer.

De forekommer hyppigst i endometrium, ventrikel, tyndtarm, galdeveje, øvre urinveje, hjerne og ovarier (Tabel 5.1), mens risiko for mamma-cancer, lungecancer og blære-cancer ikke synes at adskille sig fra baggrundsbefolkningens (116-118) (2c).

I fremtiden vil individuelle kontrolprogrammer forhåbentligt kunne fastlægges med støtte i molekylærgenetisk diagnostik, idet der er betydelig heterogenitet både genotypisk og fænotypisk mellem HNPCC-familier. Således ser det ud til, at risiko for ekstrakolonisk cancer er betydeligt større i MSH2-positive familier end i familier med mutation i MLH1 (34, 39) (2b), (37) (2a). Imidlertid er der i dag kun i et fåtal af tilfælde påvist mutation, og kontrolprogrammerne må derfor indtil videre tilrettelægges ud fra viden om incidens af ekstrakoloniske cancers i HNPCC-familier som helhed under hensyntagen til særlige forhold i den enkelte familie som for eksempel ophobning af særlige tumorformer i familien.

TABEL 5.1

Kumulativ risiko for de hyppigst forekommende HNPCC-relaterede kræftformer

	HNPCC mutationsbærere %	Finske befolkning %
Kolon/rektum	82	1,6
Endometrium	60*	1,3*
Ventrikel	13	0,8
Ovarier	12*	1,3*
Blære/ureter/uretra	4,0	0,7
Hjerne	3,7	0,9
Nyre	3,3	0,8
Galdeveje	2,0	0,2

Risikotid: Til 70 år. 360 bærere af sygdomsdisponerende mutationer i MLH1 eller MSH2 blev sammenlignet med forekomsten i den generelle finske befolkning. Fra (42) (2b).

* Kun kvinder.

TABEL 5.2

Ekstrakolonisk cancer i HNPCC-familier

Lokalisasjon	(A) Vasen 1990 Antal (%)	(B) Watson 1994 Antal (%)	(C) HNPCC-reg 2001 Antal (%)	(D) Aarnio 1998 Antal (%)	Relativ risiko ³
Endometrium	16 (5,5) ¹	53 (8,0) ¹	100 (5) ¹	36 (19,7) ¹	~6,7 ⁴
Ovarie	4 (1,4) ¹	13 (2,0) ¹	44 (2,2) ¹	8 (4,4) ¹	~3,5
Nyre	8 (1,4) ²	3 (0,2)	11 (0,3)	3 (0,8)	~14 ~22
Nyrepelvis		7 (0,5)	28 (0,7)	5 (1,4)	
Ureter		5 (0,4)			
Blære		5 (0,4)	35 (0,9)		
Prostata	3 (1,0) ¹		26 (1,3)		
Testis			10 (0,5)		
Pancreas	4 (0,7)		32 (0,8)	3 (0,8)	
Hjerne	3 (0,5)		27 (0,7)	4 (1,1)	
Tyndtarm	5 (0,9)		19 (0,5)		~25
Mamma	5 (1,7) ¹		93 (4,7) ¹	4 (2,2) ¹	
Ventrikel	10 (1,7)	17 (1,3)	42 (1,0)	12 (3,3)	~4
Lever/galdeveje		7 (0,5)	16 (0,4)	2 (0,6)	~5
Knogler			13 (0,3)		
Hud			38 (1,0)		
Andre	7 (1,2)				

¹ Kønsspecifik incidens.

² Urinveje (ikke specificeret i denne opgørelse).

³ Observeret antal/forventet antal i baggrundsbefolkningen fra (112).

⁴ Fra (119) (2c).

A–C Forekomst af ekstrakolonisk cancer i% af risikopersoner.

D Forekomst af ekstrakolonisk cancer i% af mutationsbærere.

A Ekstrakolonisk cancer i 24 Amsterdam I eller II-positive HNPCC-familier med 586 risikopersoner (117) (2c).

B Ekstrakolonisk cancer i 23 Amsterdam I eller II-positive HNPCC-familier med 1.317 risikopersoner (116) (2c).

C Ekstrakoloniske cancers i 297 danske HNPCC-familier med 3.970 risikopersoner (afficerede og førstegrads-slægtninge). 1.913 cancers hos 1.642 personer, hvoraf 815 var kvinder (13) (2).

D Ekstrakoloniske cancers hos 360 mutationsbærere i 50 HNPCC-familier (120).

5.2.1.1 Endometriecancer

Endometriecancer er den hyppigste ekstrakoloniske kræftform i HNPCC-familier med en livstidsrisiko for kvindelige mutationsbærere på op til 40-60% (121) (2c), (44) (2b).

I en retrospektiv registeropgørelse af 1018 kvinder fra Amsterdam I-positive familier i 3 store HNPCC-registre fandtes en kumuleret risiko ved 70-års alderen på 20% i hele populationen og ca. 30% hos kendte eller formodede mutationsbærere sammenlignet med 3% i baggrundsbefolkningen (119) (2c). Den mediane alder på diagnosetidspunktet var 48 år.

HNPCC-relateret endometriecancer udgør omkring 5% af al endometriecancer hos kvinder under 55 år. Optagelse af familieanamnese hos yngre kvinder med endometriecancer er derfor væsentlig af hensyn til den kendte høje forekomst af synkron og metakron cancer ved HNPCC og med henblik på mulig iværksættelse af kontrolprogrammer hos patienten og hendes førstegradsslægtninge (122) (2b).

I en finsk undersøgelse sammenlignedes 26 kvinder med HNPCC-relateret endometriecancer med en kontrolgruppe bestående af 442 kvinder behandlet for formodet sporadisk endometriecancer.

Alderen på diagnosetidspunktet var henholdsvis 48,3 og 61,8 år. Der var ingen signifikant forskel i 5 års overlevelsen (73 og 68%). Kun en patient i HNPCC-gruppen blev fundet ved screening. Det hyppigste symptom var blødningsforstyrrelser (123) (2b).

I en registeropgørelse fra de engelske og hollandske HNPCC-registre omhandlende 269 kvinder fulgt med ultralydsscanning hvert 2. år i 825,7 risikoår fandtes kun 2 tilfælde af endometriecancer. Begge tilfælde diagnosticeredes ved symptomer og ikke ved screening (124).

Der er foreslået forskellige kontrolprogrammer inklusive transvaginal ultralydsscanning, hysteroskopi og endometriebiopsi ved vabratio. Effekten af disse programmer er ikke afklaret.

Hysteroskopi og vabratio kan være svære at acceptere for patienter med ønske om senere graviditet.

Transvaginal ultralydsscanning har den fordel at være non-invasiv og acceptabel for patienterne, samtidig med at undersøgelsen giver mulighed for visualisering af ovarierne. Undersøgelsens begrænsninger må have in mente, da andre faktorer end tumorvækst har indflydelse på endometrielagets tykkelse. Det er muligt, at flow-doppler undersøgelse i forbindelse med den vaginale ultralydsscanning øger metodens sensitivitet og specificitet (125) (1b).

Profylaktisk hysterectomi har været foreslået på baggrund af den høje livstidsrisiko for endometriecancer. De mulige bivirkninger herved må sammenholdes med den gode prognose for endometriecancer, selv når den findes på et tidspunkt, hvor tumoren har givet anledning til symptomer.

Det anbefales, at:

- fortsætte med det af HNPCC-registret anbefalede kontrolprogram, der består i gynækologisk undersøgelse og transvaginal ultralydsscanning hvert andet år fra 25 års alderen
- resultaterne indgår i en prospektiv undersøgelse, der ligesom for de andre ekstrakoloniske tumorer bør være international med henblik på at opnå et tilstrækkeligt patientgrundlag.

5.2.1.2 Ovariecancer

Ovariecancer optræder i HNPCC-familier 3,5 gange hyppigere end forventet sammenlignet med baggrundsbefolkningen (Tabel 5.2) og med en kalkuleret livstidsrisiko på 9% (Tabel 5.1). Sporadisk ovariecancer diagnosticeres ofte først i et sent stadium afspejlende en 5 års overlevelse på kun 30% i Danmark.

I en ICG-HNPCC-initieret opgørelse af forekomsten af ovariecancer i familier fra 14 HNPCC-registre i 11 lande blev der fundet tilstrækkelige data på 80 tilfælde, heraf 55% fra familier med kendt mutation. Den mediane alder på diagnosetidspunktet var 42,7 år, og omkring 1/3 af patienterne var under 40 år. 85% var FIGO-stadium I eller II med overvægt af højt eller moderat differentierede epiteliale tumorer, og den kalkulerede 5 års overlevelse var 69%. Kun 2 af svulsterne var diagnosticeret ved screening, mens 7 blev fundet hos kvinder, der fik foretaget hysterektomi og ooforektomi af anden årsag. Hos 21,5% blev der fundet synkron endometriecancer (126) (2c).

HNPCC-relateret ovariecancer adskiller sig således i denne opgørelse på væsentlige punkter fra sporadisk optrædende.

Der findes ingen evidens for værdien af screeningsprogrammer for ovariecancer ved HNPCC. Anbefalede screeningsprogrammer har bestået i gynækologisk undersøgelse med transvaginal ultralydsscanning eventuelt suppleret med måling af serum-CA-125.

I en randomiseret pilotundersøgelse med befolkningsscreening med CA-125 og suppleret med ultralydsscanning, hvis prøven var >30 U/l, fandt man 6 cancere ved indexscreeningen, hvor CA-125 var forhøjet hos 468 af 10.977 kvinder. I løbet af 7 år påvistes yderligere 10 cancere i screeningsgruppen og 20 i kontrolgruppen. Der var lige mange dødsfald af ovariecancer i de 2 grupper, men den mediane overlevelse ved cancer var 79,2 måneder i screeningsgruppen mod 41,8 måneder i kontrolgruppen (127) (1b).

CA-125 er forhøjet ved 80% af avancerede epiteliale ovariecancer, men i mindre end halvdelen ved sygdommen i tidligt stadium (128) (1a). Værdien af undersøgelsen til befolkningsscreening begrænses desuden af falsk positive værdier ved en række benigne tilstande og andre gynækologiske og ikke gynækologiske cancere. Der arbejdes i øjeblikket med andre markører til screening, men metoderne er ikke generelt tilgængelige.

Man må således forvente, at screening med CA-125 selv i en population med forøget risiko som HNPCC vil føre til en række unødvendige eksplorative indgreb på grund af markørens meget ringe specificitet.

Den øgede livstidsrisiko for udvikling af ovariecancer medfører overvejelse af profylaktisk ooforektomi i forbindelse med operation for koloncancer. Dette er dog kontroversielt, blandt andet fordi der er rapporteret tilfælde af peritoneal carcinomatose med histologi som ved ovariecancer efter profylaktisk ooforektomi (129) (4). Der findes ikke tilstrækkelig evidens for eller imod profylaktisk ooforektomi.

Konklusion:

- Der findes ikke tilstrækkelig evidens for screening for ovariecancer ved HNPCC. Evidensniveau C
- Screeningsmetoder bør evalueres i en randomiseret, prospektiv undersøgelse, der for at opnå et tilstrækkeligt patientgrundlag bør foregå i internationalt regi.

5.2.1.3 Urinvejscancer

I en retrospektiv registeropgørelse af forekomsten af urinvejscancer hos 1.321 HNPCC-patienter og deres førstegradsslægtninge fra 50 Amsterdam-positive familier fandtes 17 urinvejscancer (118) (2c). Der var 7 tumorer i nyrepelvis eller ureter med en median alder på diagnosetidspunktet på 58 år (44-70), 10 år yngre end ved sporadisk cancer (130) (2c). Den relative risiko (observeret/forventet) var 14,04 (6,69-29,45, $p < 0,05$). Derimod var der ingen signifikant øget risiko for blærecancer eller renalcellecancer. Disse fund er i overensstemmelse med de i indledningen nævnte undersøgelser af Watson og Vasen. Den kumulerede livstidsrisiko for cancer i nyrepelvis eller ureter blev anslået til 2,6% mod 0,25% for mænd og 0,10% for kvinder i baggrundsbefolkningen. I de fleste

opgørelser er der således alene en øget risiko for uroteltumorer i øvre urinveje, men Aarnio et al. beskriver tillige en øget forekomst af renalcellecancer hos mutationsbærere med en relativ risiko på 4,5 (42) (**2b**). Tallene er små og må derfor tages med forbehold.

Sporadisk forekommende uroteltumorer ses hyppigere hos mænd end hos kvinder og er påvirkelige af blandt andet arbejdsmiljø (aromatiske stoffer) og tobak (131) (**3b**). En lignende kønsforskel er ikke observeret ved HNPCC-relateret urotelcancer tydende på en anden genese.

Den hidtidige anbefaling fra InSiGHT har været undersøgelse af urinen for blod, urincytologi og ultralydsscanning af urinvejene fra 30-35 års alderen med 1-2 års interval i familier med forekomst af urinvejtumorer. Herhjemme har praksis de fleste steder i overensstemmelse med HNPCC-registrets anbefalinger været undersøgelse af urinen for blod og urincytologi $\times 2$ hvert andet år startende ved 25-års-alderen. Der foreligger ingen dokumentation for effekten af screening for urinvejtumorer ved HNPCC.

Selv om livstidsrisikoen for udvikling af uroteltumorer er lav, opfylder sygdommen betingelserne for screening, hvis der kan findes egnede metoder, idet der både er mulighed for behandling af forstadier, og fordi sygdommens prognose er bedre, hvis den behandles i et tidligt stadium (130) (**2c**).

Mikroskopisk hæmaturi er hyppig hos voksne, forekommer intermitterende og øges med stigende alder. Påvisning af asymptomatisk, mikroskopisk hæmaturi har en positiv prædiktiv værdi på 0,4-6,2% til påvisning af urotelcancer, højest hos mænd over 60 år (132) (**1b**). I en prospektiv undersøgelse af 1000 patienter blev der fundet en sensitivitet på 86% og en specificitet på 85% af urinstix i forhold til urinmikroskopi (133) (**1b**).

Urincytologi er en non-invasiv metode med høj specificitet (85-100%), men lav sensitivitet (40-80%). Sensitiviteten er lavest ved tidlige tumorstadier. Urincytologi på blæreskyllevand har en lidt højere sensitivitet (134) (**2b**). Undersøgelse for forskellige tumormarkører i urinen er under udvikling, men endnu ikke almindeligt udbredte.

Til detektion af tumorer i nyrepelvis og ureter er i.v. urografi ultralydsscanning overlegen med en sensitivitet på 61% versus 40% i en retrospektiv opgørelse af 109 patienter. CT-urografi havde i denne opgørelse en sensitivitet for pelvistumorer på 78% og for uretertumorer på 53% (135) (**1b**). Af ressourcemæssige og strålehygiejniske årsager bør i.v. og CT-urografi reserveres til udvalgte patienter i familier, hvor øvre uroteltumorer forekommer. Metoden er af strålehygiejniske årsager næppe anvendelig til screening hvert andet år, og ultralydsscanning må derfor foretrækkes på trods af den lavere sensitivitet. MR-urografi er en ny modalitet, der endnu er under udvikling. Metodens sensitivitet ligger på niveau med CT-scanning, og MR-urografi har den fordel, at den ikke giver anledning til ioniserende stråling, og at den kan anvendes ved uræmi og kontraststofallergi (136) (**1b**).

Konklusion:

- Der er ingen dokumentation for effekten af screening for urinvejscancer ved HNPCC
- Der mangler en opgørelse af resultaterne af de mange urinundersøgelser og billeddiagnostiske undersøgelser hos HNPCC-patienter, der allerede indgår i kontrolprogrammer
- Indtil videre vil vi derfor foreslå, at
- den aktuelle danske strategi med urinundersøgelse for blod ved stixmetode og urincytologi hvert andet år fra 25-års-alderen fortsætter (evidensniveau C)
- i familier med forekomst af cancer i øvre urinveje suppleret med cystoskopi med cytologi på urinskyllevand, MR-scanning eller, hvor dette ikke er muligt, ultralydsscanning af urinveje hvert andet år eller ved symptomer som for eksempel makroskopisk hæmaturi eller smerter (evidensniveau C) med en

- prospektiv registrering af undersøgelsesresultaterne, således at den videnskabelige dokumentation for effekten kan afklares.
- Desuden anbefales det, at der foretages en indsamling og opgørelse af resultaterne af den screening, der allerede er foretaget.

5.2.1.4 Cancer ventriculi

Ventrikelcancer indgår i spektret af tumorer ved HNPCC og angives at være næsthyppigst forekommende efter endometrie-cancer (tabel 5.1 og 5.2) med en relativ risiko på ca. 4 sammenlignet med baggrundsbefolkningen (116) (2c) og en beregnet, kumuleret incidensrate hos mutationsbærere på 13% ved 70-års-alderen (42) (2b).

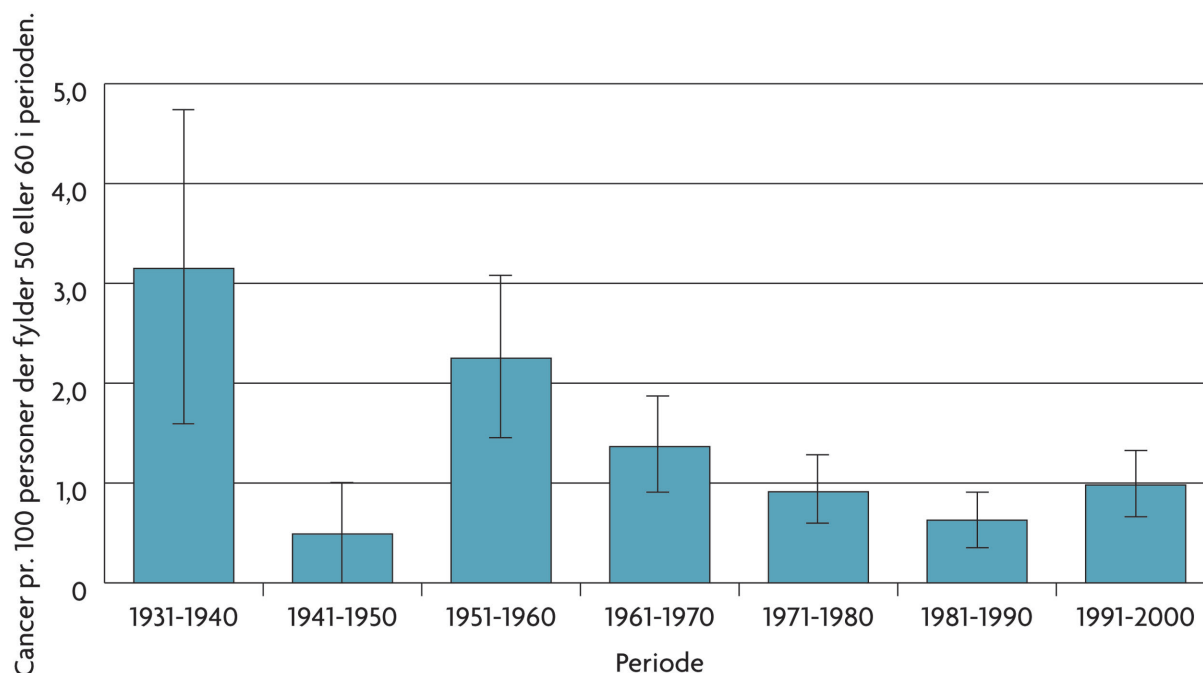
Arvelig ventrikelcancer blev første gang beskrevet af Warthin i 1913 i den såkaldte »G familie«, der var udgangspunktet for H.T. Lynch's senere karakterisering af syndromet HNPCC (137) (4).

I litteraturen om arvelig ventrikelcancer anvendes overvejende Laurens klassifikation fra 1965 (138) (2b) med inddeling i intestinal eller diffus cancer, hvoraf intestinal type er kædet sammen med *Helicobacter pylori*-infektion.

Der findes ventrikelcancer med autosomal dominant arvegang, hvor mutationen er lokaliseret til E-cadherin/CDH1, og hvor der udelukkende beskrives diffus vækstform (139) (2a). Ved HNPCC-relateret cancer ventriculi fandtes derimod intestinal type i størstedelen af de undersøgte tumorer i en finsk opgørelse af 62 HNPCC-patienter med ventrikelcancer, hvor det var muligt at revidere histologiske præparater fra 24. Der blev kun fundet *Helicobacter pylori* i 3 af disse præparater, hvad forfatterne selv mente kunne skyldes tekniske problemer i kvaliteten af præparaterne i denne retrospektive opgørelse. Den mediane alder på diagnosetidspunktet var 56 år sammenholdt med ca. 70 år i baggrundsbefolkningen. 5-års-overlevelsen var 15%, hvilket ikke adskilte sig fra overlevelsen ved sporadisk cancer (140) (2b). Ved anvendelse af komparativ genomisk hybridisering har man påvist signifikante forskelle mellem ventrikeltumorer ved HNPCC og sporadisk ventrikelcancer tydende på, at tumorgenese i de to tilfælde er forskellig (141) (2b).

Incidensen af ventrikelcancer er faldende i den vestlige verden for såvel intestinal som diffus type (142) (2b). En lignende tendens er observeret i data fra HNPCC-registret.

FIGUR 5.1 Cancer ventriculi i danske HNPCC-familier



Man kunne forestille sig, at mismatch-repair gen-mutationen i HNPCC kunne accelerere progressionen fra gastritis, atrofi til intestinal metaplasia. For at teste denne hypotese udførte Renkonen-Sinisalo og medarbejdere en enkelt gastroskopi med multipel biopsitagning hos 73 mutationsbærere fra 28 HNPCC-familier med en medianalder på 48 år og som kontrolgruppe hos 32 mutationsnegative familiemedlemmer, overvejende søskende. Der blev fundet et tilfælde af duodenalcancer, men ingen ventrikelcancer, og der blev ikke påvist forskelle i forekomst af intestinal metaplasia eller polypper (cystiske hamartomer og inflammatoriske polypper) i de to grupper. Ingen af mutationsbærerne udviklede i løbet af opfølgningsperioden på 3-4 år ventrikelcancer (143) (**3b**). Forfatterne konkluderede, at der ikke fandtes belæg for systematisk gastroskopikontrol ved HNPCC (evidensniveau **C**).

Ved konventionel gastroskopi kan diagnosticering af ventrikelcancer i tidligt stadium eller forstadier hertil være vanskelig, idet tumorerne ofte vokser submukøst, og de synlige læsioner kan være meget diskrete. Udvikling af egnede metoder er derfor påkrævet. Endoskopisk ultralydsscanning, som anvendes til præoperativ stadieinddeling, synes lovende (144) (**2a**), men er ikke evalueret til screeningsformål. Andre metoder som endoskopi med elektronisk forstørrelse og anvendelse af in vivo farvning er under validering (145) (**4**), men er ikke udbredt i Danmark.

Anbefalingerne fra en konsensusrapport fra International Gastric Cancer Linkage Consortium (139) (**2a**) om gastroskopikontrol i lavincidensområder for ventrikelcancer kan følges (se nedenfor), indtil der foreligger dokumentation for mere egnede kontrolprogrammer.

Konklusion:

Ventrikelcancer er en del af HNPCC-tumorspektret. Incidensen af såvel sporadisk som HNPCC-relateret ventrikelcancer er faldende.

- Der findes ikke evidens for at tilråde gastroskopi hos alle HNPCC-patienter (evidensniveau **C**)
- Gastroskopikontrol med biopsitagning hvert andet år anbefales hos HNPCC-risikopersoner med (1) mindst to første- eller andengradsslægtninge med ventrikelcancer, hvoraf en diagnosticeret før 50-års-alderen eller (2) tre eller flere slægtninge med ventrikelcancer. I alle tilfælde iværksættes kontrolprogrammer kun, hvis tilfældene af ventrikelcancer er opstået indenfor de sidste 50 år (evidensniveau **D**).

Undersøgelsesresultaterne bør registreres prospektivt med henblik på evaluering.

5.2.2 Kolorektal cancer

5.2.2.1 Klassisk HNPCC

Man formoder, at HNPCC ligesom sporadisk KRC udvikles via den såkaldte adenom-karcinom-sekvens, hvor en akkumuleret gendysfunktion kan iagttages i takt med stigende grader af dysplasi til cancer (146) (**2b**). På grund af defekten i mismatch repair systemet foregår denne proces formodentligt mere heterogent og ikke nødvendigvis via de mutationer, der er karakteristiske ved sporadisk KRC (147) (**2b**). Til gengæld synes progressionen fra adenom til karcinom at foregå hurtigere end ved sporadisk cancer. Der er således i flere opgørelser beskrevet intervalcancer opstået mellem to kontrolkoloskopier eller cancer opstået inden for halvandet til fire år efter en normal koloskopi (148) (**2c**). Hos patienter uden arvelig tilbøjelighed til KRC strækker adenom-karcinom-udviklingen sig formentligt over 5-10 år (149) (**4**). I en nylig svensk opgørelse, hvor HNPCC-patienter sammenlignes med ikke-mutationsbærere og med et alders- og kønsmatched historisk autopsimateriale, synes HNPCC-patienter desuden i udgangspunktet at have flere adenomer end baggrundsbefolkningen (150) (**1b**).

Tallene fra det amerikanske »National Polyp Study« tyder på, at risikoen for sporadisk KRC kan nedsættes betydeligt ved regelmæssig koloskopi med fjernelse af adenomer (151) (**1b**).

Der foreligger ikke randomiserede studier mellem grupper af HNPCC-patienter fulgt med og uden koloskopikontrol.

De anbefalinger, der findes i litteraturen vedrørende intervallet mellem koloskopikontroller, baserer sig dels på undersøgelser af adenom-karcinom-udviklingen hos HNPCC-patienter samt på konklusioner draget på baggrund af karcinomudvikling i HNPCC-grupper fulgt i kontrolprogrammer sammenlignet med grupper, der har fravalgt kontrol.

Regelmæssig koloskopi af asymptomatiske risikopersoner fra HNPCC-familier har kunnet reducere forekomsten af KRC med 62% i forhold til hos risikopersoner, der ikke ønskede koloskopi. Den KRC-specifikke 10-års-mortalitet kunne nedsættes til 7% for KRC fundet ved kontrolkoloskopi sammenlignet med 32% for KRC opstået i gruppen, der havde fravalgt kontrol (1, 152) **(2a)**.

Registeropgørelser viser som anført en ikke ubetydelig risiko for intervalcancere, hvis koloskopi kun foretages hvert 3. år.

Koloskopi er en ressourcekrævende undersøgelse, der i trænedes hænder kan gennemføres med høj succesrate (intubation til coecum >90%) og få komplikationer (perforation <0,2%) (153, 154) **(2b)**. Koloskopi er overlegen i forhold til billeddiagnostiske undersøgelser hos denne gruppe patienter, hvor der findes neoplasie hos 20-25% (se tabel), idet der er mulighed for biopsitagning og polypektomi.

TABEL 5.3

Fund ved koloskopi hos asymptomatiske risikopersoner i danske HNPCC-familier

Undersøgelsesfund	Amsterdam-positive 49 familier 131 personer 234 undersøgelser	Påvist mutation 30 familier 119 personer 256 undersøgelser	HNPCC-sandsynlig 71 familier 146 personer 213 undersøgelser
Adenom	50	27	43
KRC	9	15	1
Positive undersøgelser	59/234=25%	42/256=16%	44/213=21%
Personer med positivt fund	45/131=34%	31/119=26%	36/146=25%

Vedr. definitioner af familietyper, se kapitel 1 (Identifikation og Registrering) (26) **(2c)**.

I de tilfælde, hvor koloskopi ikke kan gennemføres sufficient, bør der suppleres med CT-kolografi (virtuel koloskopi), der er mere nøjagtig end røntgen undersøgelse af kolon og giver lavere stråledosis. Metoden er vurderet i MTV-rapporten om diagnostik af kræft i tyktarmen og endetarmen (155) **(4)**.

Metoden er dog ikke egnet til gentagne screeninger i HNPCC-familier pga. den relativt høje stråledosis.

Konklusion:

- Der bør foretages koloskopi hvert andet år fra 25-års-alderen **(C)**
- I de tilfælde, hvor komplet koloskopi ikke kan gennemføres, bør der udføres CT-kolografi (virtuel koloskopi), hvis denne modalitet er til rådighed, ellers røntgen af kolon med dobbeltkontrast. Ikke egnet til gentagne kontroller **(B)**
- Patienter, der tidligere har fået fortaget segmentær kolonresektion eller subtotal kolektomi, bør fortsætte med koloskopikontrol af residuale kolon hvert andet år **(C)**.

5.2.2.2 Late onset-HNPCC

Betegnelsen late onset-HNPCC anvendes om familier, der opfylder Amsterdam-kriterierne bortset fra alderskriteriet.

Denne population er heterogen og består formentlig i et vist omfang af familier, hvor den familiære ophobning beror på tilfældigheder (156) (**1b**), men også af familier med mutation i et eller flere endnu ikke identificerede gener samt nogle med mutation i MSH6. MSH6-mutation påvises sjældent, men antages at give anledning til KRC med senere debutalder end mutationer i MLH1 og MSH2 (157, 158) (**2b**). Endelig indeholder gruppen sandsynligvis patienter med miskendt, afsvækket, familiær adenomatøs polypose (attenuated FAP), der har flere træk tilfælles med HNPCC, idet der er færre og mere proksimalt lokaliserede kolonadenomer end ved klassisk FAP og senere debut (159) (**2b**).

Selv om gruppen således formodentlig er heterogen, er der alligevel fælles karakteristika.

Der er overvægt af venstresidige kolorektaltumorer, der er mikrosatellitstabile. Der er færre synkroner og metakrone tumorer, og der ses ikke ophobning af HNPCC-relaterede ekstrakoloniske cancers (160) (**2c**).

I en opgørelse fra HNPCC-registret om resultatet af kontrolkoloskopier findes samme antal adenomer i late onset-gruppen som i HNPCC-gruppen, men der er ikke påvist karcinomer.

Tallene er små og må derfor tages med forbehold.

TABEL 5.4

Resultat af koloskopier hos medlemmer af danske late onset-familier

Histologi	Antal	Størrelse mm Median (Range)	Dysplasi	Lokalisation
Tubulære adenomer	5	3 (2-15)	3 let 2 moderat	1 hø 3 ve 1 rektum
Tubulo-villøse adenomer	4	8.5 (7-20)	4 moderat	2 ve 2 rektum
Villøse adenomer	1	5	1 moderat	1 rektum

Der blev foretaget 64 koloskopier på 40 personer (26) (**2c**).

Der er intet, der tyder på, at late onset-patienter har færre adenomer end patienter i Amsterdam-positive familier, men om der er den samme lave adenom-karcinom-ratio og hurtige adenom-karcinom-sekvens er uvist. Vasen et al. anbefaler koloskopi med 3-5 års interval (160) (**2c**), mens der i de øvrige internationale anbefalinger ikke skelnes mellem HNPCC og late onset-HNPCC.

De nuværende anbefalinger i Danmark for late onset-HNPCC-familier er koloskopi hvert andet år fra 45-års-alderen.

Konklusion:

- Late onset-HNPCC er formentlig en heterogen gruppe, men med fælles karakteristika som senere debut end klassisk HNPCC, overvægt af venstresidige mikrosatellitstabile tumorer og fravær af HNPCC-relateret ekstrakolonisk cancer.

Det anbefales, at:

- det nuværende kontrolprogram, der består i koloskopi hvert andet år fra 45-års-alderen, fortsætter indtil videre (**C**), men at

- der foretages en randomiseret undersøgelse med henblik på fastlæggelse af det optimale interval mellem undersøgelserne.

5.3 Anbefalede kontrolprogrammer

5.3.1 Klassisk HNPCC

TABEL 5.5

Anbefalet kontrolprogram for klassisk HNPCC

	Undersøgelsesmetode	Interval	Alder ved start
Kolon/rektum	Koloskopi	2 år	25 år
Endometrium	GU og transvaginal ultralydsscanning	2 år	25 år
Urinveje*	Urinstix for blod og urincytologi X2	2 år	25 år
Ventrikel**	Kun i familier med ventrikeltumor	2 år	25 år

* I familier med forekomst af øvre uroteltumor desuden cystoskopi med cytologi fra blæreskyllevand og i.v. urografi eller MR-urografi hvert andet år eller ved symptomer.

** Gastroskopi kontrol med biopsitagning hvert andet år anbefales hos HNPCC-risikopersoner med

(1) mindst to første- eller andegradsslægtninge, hvoraf en er diagnosticeret før 50-årsalderen, eller

(2) tre eller flere slægtninge med ventrikeltumor.

5.3.2 Late onset-HNPCC

TABEL 5.6

Anbefalet kontrolprogram for late onset-HNPCC

		Interval	Alder ved start
Kolon/rektum*	Koloskopi	2 år	45 år eller 5 år før debutalder hos yngste afficerede

* Det anbefales, at der iværksættes en randomiseret undersøgelse med henblik på at fastlægge det mest velegnede interval mellem undersøgelserne.

5.4 Kirurgisk behandling

Overvejelser om den mest hensigtsmæssige operative strategi bliver aktuelle, når en patient med kendt eller mistænkt HNPCC præsenterer sig med KRC eller store adenomer især med svær dysplasi.

Da problemstillingen er forskellig i situationer, hvor HNPCC-diagnosen allerede er stillet eller, som det oftest er tilfældet, blot mistænkes, beskrives disse scenarier separat.

5.4.1 Behandling af kolorektalcancer hos kendte eller formodede HNPCC-mutationsbærere

Ca. 7% af patienterne har synkron cancer, og ca. en fjerdedel udvikler metakron KRC inden for 10 år og halvdelen efter 20-25 år (161-164) (2c), (40) (1b).

I den seneste opgørelse fra HNPCC-registret er den kumulerede hyppighed af metakron KRC efter 10, 20 og 30 år henholdsvis 17%, 34% og 48% (13) (2). I den ovennævnte publikation af Myrhøj et al. (40) (1b) var de tilsvarende tal for sporadisk KRC 0,6% med synkron cancer og kumuleret risiko for metakron cancer efter 10 og 20 år henholdsvis 5 og 10%.

Denne høje risiko for synkron og metakron cancer er baggrunden for anbefalingen fra HNPCC-registret såvel som fra udenlandske ekspertgrupper om at behandle koloncancer ved HNPCC med kolektomi og ileorektalanastomose og proktokolektomi eventuelt med ileoanal j-pouch ved cancer i rektum (C).

Kolektomi er valgt frem for proktokolektomi på grund af overvægt af højresidig cancer ved HNPCC og den forholdsvis enkle endoskopiske kontrol, der er nødvendig af hensyn til risikoen for udvikling af rektumcancer på et senere tidspunkt. Således fandt Rodriguez-Bigas, at 8 ud af 71 patienter (11%) fik rektumcancer median 13 år efter kolektomi og ileorektalanastomose, selvom 6 af disse patienter havde gået til kontrol. Alle tumorerne var Dukes' stadium A eller B med undtagelse af en tumor med fjernmetastaser, og en kunne behandles med polypektomi (165) (4).

Ved kolektomi og ileorektalanastomose kan der opnås acceptabel afføringsfrekvens og god tilfredshed, i hvert fald hos yngre patienter, mens disse forhold er dårligt belyst i den ældre aldersgruppe. Church beskriver forløbet hos 51 patienter med en medianalder på 28 år, der har fået foretaget dette indgreb profylaktisk for familiær adenomatøs polypose eller HNPCC. Der var ingen operativ mortalitet, 16% havde komplikationer og afføringsfrekvensen var 3-4 efter 4 år. 11% havde afføring om natten, og 9 patienter havde hovedsageligt i mindre grad inkontinens (166) (4).

Blandt ældre patienter kan konkurrerende sygdomme og nedsat sfinkterfunktion influere på operationsresultatet, men opgørelser af serier af kolektomi og ileorektalanastomose på blandede indikationer hos patienter i 50-60-års-alderen tyder på, at operationen kan foretages med lignende resultater i denne gruppe (167, 168) (4).

Som anført i indledningen finder man i en teoretisk beslutningsanalysemodel, der følger en hypotetisk kohorte af mutationsbærere over tid og sammenligner kontrolprogrammer og operative strategier, at den største helbredsmæssige gevinst angivet i QALY (Quality-Adjusted Life Expectancy Benefit) opnås ved koloskopikontrol, segmentær kolonresektion ved cancer og efterfølgende fortsat kontrol (115) (2b). Når der i vurderingen ikke tages hensyn til en vurdering af livskvalitet, falder analysen imidlertid ud til fordel for profylaktisk kolektomi med en livstidsgevinst på 2 år. Der er en indbygget usikkerhed på de mange variable (2b).

Af HNPCC-registrets data fremgår det, at antallet af danske HNPCC-patienter, der har fået foretaget kolektomi eller proktokolektomi frem for segmentær resektion ved KRC, er steget fra 2% før 1990 til 17% efter dette årstal. Af 31 asymptomatiske tilfælde af KRC, der blev fundet ved forebyggende koloskopi for HNPCC, fik 7 foretaget segmentær resektion (13) (2).

Konklusion:

- Ved KRC hos patienter, der er kendte eller formodede mutationsbærere, anbefales kolektomi ved cancer coli og proktokolektomi eventuelt med ileoanal j-pouch ved cancer i rektum. Der må tages hensyn til individuelle forhold som komorbiditet og patientpræference. Evidensniveau C.
- Efter kolektomi og ileorektalanastomose er fortsat endoskopisk kontrol af rektum nødvendig. Evidensniveau B.

Der gøres opmærksom på, at operation for HNPCC er en lands-/landsdelsfunktion, der ifølge Sundhedsstyrelsens anbefalinger bør foregå på kirurgisk gastroenterologisk afdeling H:S Hvidovre Hospital, Odense Universitetshospital, Århus Universitetshospital eller Aalborg Sygehus, Århus Universitet.

5.4.2 Behandling af kolorektalcancer hos patienter, hvor HNPCC mistænkes

Valg af operationsmetode bliver mere problematisk, når mistanken om HNPCC først rejses, når en patient får påvist KRC. I denne situation er der ikke tid til en tidskrævende genetisk udredning eller gentestning, og der findes ikke metoder, som hurtigt kan sandsynliggøre eller afkræfte HNPCC. Det kan være hensigtsmæssigt at få bekræftet diagnoser på de familiemedlemmer med cancer, som patienten anamnestisk oplyser om.

Katballe finder i en undersøgelse af 1200 patienter med kolorektalcancer, at patienterne i vid udstrækning rapporterer korrekt, når det drejer sig om kolorektalcancer hos familiemedlemmer, og at

patienter med familieoplysninger der opfylder Amsterdam I- eller II-kriterierne, rapporterer disse oplysninger korrekt i 79% af tilfældene (27) (**1b**).

Analyse for mikrosatellitinstabilitet (MSI) af tumorbvæv er ikke universelt tilgængelig og kan ikke altid udføres på biopsier. Ved fund af mikrosatellitstabil tumor er risikoen for at overse HNPCC-mutation overordentlig lille (<3%) (se kapitel 3). Immunhistokemisk undersøgelse af biopsier fra tumor er muligt på mange patologiske afdelinger. Undersøgelsen er hurtig og billig, og flere undersøgelser viser god overensstemmelse med MSI. Manglende ekspression af proteiner er ikke ensbetydende med HNPCC, men en normal undersøgelse taler formentlig stærkt imod diagnosen, selv om angivelser om prædiktiv værdi af et negativt resultat endnu ikke foreligger i større serier (se afsnit om molekylærbiologi). Der er således endnu ikke evidens for at anvende immunhistokemi som et led i den præoperative evaluering.

Valg af operationsmetode må således bero på en individuel vurdering og patientens præference.

Specificitet og sensitivitet af Amsterdam-kriterierne I og II for at påvise en sygdomsgivende mutation angives til henholdsvis 61% (95 CI 43-79%) og 67% (95 CI 50-85%) (169) (**2c**). Metakron kolorektal cancer er fire gange så hyppig ved HNPCC som ved sporadisk cancer (164) (**2c**).

Hvis patienten selv tidligere har haft kolorektal cancer eller endometriecancer i ung alder eller angiver en familieanamnese, der opfylder Amsterdam I- eller II-kriterier, taler det derfor for:

- kolektomi/proktokolektomi (**C**) mens
- mere konservativ kirurgi i form af sædvanlig segmentær resektion må tilrådes, når anamnesen er mindre klar (**D**).

5.4.3 Profylaktisk kolektomi

Profylaktisk kolektomi er standardbehandlingen ved Familiær Adenomatøs Polypose, hvor risikoen for cancer er tæt på 100%, og multiple polypper umuliggør endoskopisk behandling.

Ud fra argumenter om den høje livstidsrisiko for udvikling af kolorektal cancer hos HNPCC-mutationsbærere foreslår blandt andre Church profylaktisk operation som et alternativ til livslang kontrol hos disse patienter (113) (**4-5**), (170) (**5**).

Vasen et al. har estimeret risikoen for udvikling af kolorektal cancer over en 35-års-periode hos en 40-årig mutationsbærer til 31% på trods af regelmæssig kontrol og finder en beregnet livstidsgevinst på 1,5 år ved profylaktisk kirurgi (37) (**2a**). Som tidligere anført faldt en teoretisk beslutningsanalyse ud til fordel for kontrol og hvis der opstår cancer segmentær resektion. Derimod faldt analysen ud for profylaktisk operation, hvis man undlod at tage hensyn til livskvalitetsparametre.

Risikoen for udvikling af kolorektal cancer ved HNPCC er ikke 100%, og man kan ikke på forhånd afgøre, hvem der vil få cancer. Der er ikke taget højde for forekomsten af ekstrakolonisk cancer i de ovennævnte overvejelser.

Konklusion:

- Der findes ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale profylaktisk kolektomi, men det kan overvejes til udvalgte mutationsbærere, som ikke ønsker livslang kontrol, eller hvor denne er vanskelig at gennemføre (**D**).

5.4.4 Kirurgi ved kolorektale adenomer

Der findes ingen opgørelser, der kan lægges til grund for anbefalinger om, hvornår man bør tilbyde operation ved kolorektale adenomer hos HNPCC-mutationsbærere. Hos nogle HNPCC-patienter er adenomerne flade og kan derfor være vanskelige at erkende og at behandle endoskopisk (171)

(4). Langt de fleste polypper kan dog behandles sufficient endoskopisk og eventuelt ved transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM). I en konsensusrapport fra USA anbefales det at overveje kolektomi hos mutationsbærere med adenomer, specielt når det drejer sig om store, flade, højresidige (172) (D).

Ved store polypper, der ikke kan fjernes endoskopisk, tilrådes operation efter de ovennævnte retningslinjer (D).

5.4 Kortfattet resumé

I familier med arvelig tarmkræft (HNPCC) optræder der ud over kræft i tyktarmen og endetarmen også en ophobning af andre kræftformer. De forekommer hyppigst i livmoder, mavesæk, tyndtarm, galdeveje, øvre urinveje, hjerne og æggestok. Risikoen for kræft i livmoderen er omtrent 7 gange højere end hos resten af befolkningen, og ligesom de øvrige kræftformer rammer sygdommen tidligere i livet end tilfældigt opstået kræft.

Livstidsrisikoen for at udvikle tarmkræft for bærere af den sygdomsfremkaldende gendefekt er mere end 80%. I familier, hvor det ikke er lykkedes at påvise gendefekten, men hvor diagnosen er stillet på stamtræet, er risikoen for tarmkræft hos førstegradsslægtninge til en syg ca. 40%.

Der findes ingen lodtrækningsundersøgelser til at belyse effekten af forebyggende undersøgelser, men i en finsk undersøgelse af 252 HNPCC-familiemedlemmer uden tegn på sygdom kunne risikoen for at udvikle tarmkræft nedsættes med 62% i den gruppe, der gik til regelmæssig kikkertundersøgelse af tyktarmen, sammenlignet med den gruppe, der havde fravalgt kontrol.

Det er baggrunden for, at man både internationalt og herhjemme anbefaler regelmæssig kikkertundersøgelse af tyktarmen i HNPCC-familier, således at forstadier til kræft kan fjernes eller kræft opdages i et tidligt og dermed favorabelt stadium.

Kikkertundersøgelsen skal starte tidligt i livet – vi anbefaler fra 25-års-alderen – og intervallerne skal være korte – ca. 2 år – idet kræftforstadierne udvikler sig hurtigere ved HNPCC end ved anden tarmkræft.

Hvad angår de øvrige kræftformer, er vores viden om effekten af kontrolprogrammerne mere usikker. Ved tilrettelæggelse af forebyggende undersøgelser af mennesker uden symptomer må der tages hensyn til ikke alene risikoen for cancerudvikling, men også, om forebyggelse er mulig for eksempel ved behandling af forstadier til kræft, eller om der er behandlingsmæssige fordele ved at opdage svulsten i et tidligt stadium.

Disse overvejelser danner baggrund for de internationale og danske anbefalinger af et kontrolprogram, der omfatter undersøgelse af livmoder og urinveje ved hjælp af gynækologisk undersøgelse og ultralydsscanning samt mikroskopi og undersøgelse for blod i urinen. I familier, hvor der optræder særligt mange svulster i for eksempel mavesæk eller urinveje, tilrådes et mere intensivt kontrolprogram – for mavesækkens vedkommende med regelmæssig kikkertundersøgelse.

Hos HNPCC-patienter, der udvikler kræft i tyktarm eller endetarm, er risikoen for samtidigt at have kræft et andet sted i tarmen 7% (4 gange så hyppigt som ved tilfældigt optrædende tarmkræft), og op mod halvdelen af patienterne vil senere udvikle en ny kræftsvulst i tyktarmen eller endetarmen.

Den anbefalede operationsmetode er derfor at fjerne hele tyktarmen og eventuelt endetarmen, hvis svulsten sidder der. Det vil oftest være muligt at undgå stomi (kunstig tarmåbning), men det er nødvendigt at kontrollere den tilbageværende endetarm med regelmæssig kikkertundersøgelse.

Det er således muligt i HNPCC-familier med meget høj kræftisiko at forebygge tarmkræft eller finde kræft i et tidligt stadium ved forebyggende kikkertundersøgelser af tyktarmen.

Vi anbefaler desuden, at der foretages regelmæssig underlivsundersøgelse og undersøgelse af urinen fra 25-års-alderen, og at der i familier, hvor særlige kræftformer er hyppige, tilrettelægges et mere individuelt kontrolprogram. Det er nødvendigt, at effekten af disse kontrolprogrammer afklares blandt andet ved en fortløbende, fremadrettet central registrering.

6 Patient og etik

6.1 Indledning

Lige som det er tilfældet med andre sjældne arvelige sygdomme, er der kun i begrænset omfang klare regler fra lovgivere, administrative og professionelle fora om regulering af prædiktiv genetisk rådgivning og testning for arvelige kræftsygdomme. Efter at muligheden for diagnostik og forebyggelse af HNPCC er blevet et velkendt og anvendeligt tilbud, søges praksis nu reguleret efter fælles nationale retningslinjer. I det følgende vil vi derfor – med udgangspunkt i både forskning, udredninger og praksis – søge at begrunde det, vi mener kunne udgøre den gode faglige norm på området. Vores afsluttende anbefalinger skal ses som retningslinjer, lægen kan følge – en hjælp til lægen, men naturligvis også en sikkerhed for patienten.

Problemerne omkring fastlæggelse af retningslinjer er ganske komplekse. Med mange modsatrettede interesser at tage hensyn til er der ikke én indlysende måde at regulere området på. Det erfaringsmateriale, der her skal præsenteres, viser, at genetisk viden både har fordele og ulemper, og at denne dobbelthed er et uomgængeligt vilkår inden for feltet. Vores anbefalinger vokser ikke naturligt ud af erfaringsmaterialet. Vi har derfor truffet nogle bioetiske eller ligefrem biopolitiske valg, der bygger på bestemte forestillinger om retfærdighed og rimelighed. Valgene kunne være blevet andre under andre forhold.

Det karakteristiske for HNPCC som for flere andre sent debuterende sygdomme med mulighed for gentest er den uundgåelige usikkerhed, der knytter sig til den risikovurdering, der finder sted i forbindelse med den genetiske rådgivning. Med udgangspunkt i stamtræet vil genetikeren foretage en sådan risikovurdering og visitere ca. en tredjedel af de radsøgende til mutationsscreening (31 familier ud af 92 færdigudredte familier i 2001). Af disse vil kun lidt over halvdelen (18 familier i 2001) vælge mutationsscreening og kunne skaffe den nødvendige blodprøve for at familiens mutation kan påvises; af disse blodprøver vil knap en femtedel afføde et informativt svar (2 familier af 12 i 2001). I familier, hvor mutationsscreening fører til fund af en sygdomsdisponerende mutation, er det ikke alle uafficerede slægtninge, der efterfølgende vælger præsymptomatisk gentest. Og selv for en person, der ved præsymptomatisk gentest får at vide, at han/hun har arvet mutationen, er sygdomsrisikoen ikke 100 procent (nedsat penetrans). Ligesom risikoen for personer, der viser sig ikke at være mutationsbærere, ikke er nul. Dertil kommer, at stamtræet, som er udgangspunkt for risikovurdering og opsøgning af slægtninge, ikke er definitivt, men hele tiden ændrer sig i takt med, at nye slægtsoplysninger tilføjes. Det betyder også, at risikovurderingen tillige med antallet af personer, som den vedkommer, er foranderlig og fleksibel.

I det følgende vil vi dels introducere et materiale, der giver indblik i patienterfaringer med HNPCC, dels nogle etiske overvejelser om den sundhedsprofessionelles ansvar. Vi har valgt at fokusere på nogle centrale områder, der vedrører relationen individ-slægt, den personlige erfaring af risikoen i hverdagen samt retten til viden og ret til ikke-viden. Vi behandler og analyserer primært problemstillinger, der er knyttet til rådgivningsforløbet. I sidste del af kapitlet sammenfatter vi vores anbefalinger for fremtidig praksis. Kapitlet dækker imidlertid ikke alle de etiske problemstillinger, håndteringen af HNPCC-familier rejser. Hvor det drejer sig om mere generelle problemstillinger, der også vedrører andre diagnoser end HNPCC (som fx spørgsmålet om opbevaring af DNA-materiale, informering af tredjemand eller prænatal diagnostik), har vi ikke fremlagt særskilte anbefalinger.

6.2 Patientens erfaringsverden

6.2.1 Indledning

Den konkrete mulighed for præsymptomatisk gentest for arvelig kræft har i den offentlige debat givet anledning til spørgsmålet om de personlige konsekvenser af at få viden om en genetisk betinget

risiko for at udvikle kræft senere i livet. Dette spørgsmål har også ført til en række videnskabelige undersøgelser af de psykosociale aspekter ved cancertestetisk rådgivning og testning. Disse psykologiske undersøgelser er i høj grad udført fra en kvantitativ tilgang og centrerer sig primært om

- at identificere potentielle risikopersoners erkendte motiver for at søge rådgivning (53, 173-177)
- at kortlægge risikopersoners risikoopfattelser og beslutninger vedrørende test (53, 65, 178, 179)
- at tilvejebringe viden om risikopersoners oplevelse af bekymring og risiko før og efter rådgivning/testning (66, 176, 180-182).

Målet for undersøgelserne er blandt andet at kortlægge, hvorvidt viden om en mulig fremtidig sygdom skaber utilsigtet bekymring og angst, og at få kendskab til de psykosociale problemstillinger, som kan opstå i forbindelse med præsymptomatisk gentest, med henblik på at kunne imødegå disse i rådgivningssammenhæng. Undersøgelserne viser i det store hele, at viden skabt i forbindelse med rådgivning og testning ikke skaber overvældende angst på længere sigt. På kort sigt skaber begivenhederne imidlertid ofte betydelig uro og store eksistentielle overvejelser. Enkelte antropologiske studier med en kvalitativ tilgang diskuterer den genetiske videns konsekvenser for familiemæssige relationer samt de sociale og kulturelle implikationer ved genetisk testning (183-185).

I dette afsnit om patientens erfaringsverden præsenterer og diskuterer vi tre problemstillinger, som synes centrale i en diskussion af de etiske problemstillinger i forbindelse med genetisk rådgivning og testning for HNPCC. Hver af problemstillingerne anvender et konkret rådgivningsforløb som illustration. Disse problemstillinger er

- beslutning om og motiver til at opsøge viden om en genetisk betinget risiko for kræft. Her tager vores analyse udgangspunkt i rådgivningsforløb med kvinderne Trine og Birthe
- en genetisk risikovurderings betydning for familierelationer. Her tager vores analyse udgangspunkt i to andre forløb: et vedrører kvinden Nanna, et andet søstrene Sanne og Lise
- erfaringen af at leve med genetisk risikovidens i hverdagen. Her illustreres med manden Frederiks rådgivningsforløb.

Afsnittet tager udgangspunkt i en kvalitativ undersøgelse om personlige og sociale problemstillinger i forbindelse med cancertestetisk rådgivning og testning i Danmark udført af Mette Nordahl Svendsen. Afsnittet inddrager tillige ovennævnte psykologiske studier med større patientgrupper. Den kvalitative undersøgelse indeholder et datamateriale bestående af interviews med 25 personer, der alle er i risiko for at udvikle arvelig cancer. Af dette materiale er interviews med ti personer, som gennemgår rådgivning og testning for HNPCC, udvalgt til belysning af patientperspektivet. Alle ti er blevet fulgt gennem deres rådgivningsforløb, og flere af dem er blevet interviewet 2-3 gange i deres hjem inden for en periode på to år.

De kvalitative interview har formet sig som løst strukturerede samtaler, der har haft til hensigt at belyse risikopersonernes subjektive forståelse og fortolkning af rådgivnings- og testningsforløbet samt at undersøge, hvordan risikopersonerne tillægger den genetiske viden betydning. Mens de kvantitative undersøgelser inden for det psykosociale felt sigter på at registrere holdninger og reaktioner hos en stor gruppe mennesker, handler denne kvalitative undersøgelse i højere grad om at analysere sociale og kulturelle baggrunde for holdninger og reaktioner for derigennem at forstå de mulige positioner, som livet erkendes fra, inden for en specifik social og kulturel kontekst. Yderligere betyder den kvalitative metode, der lægger vægt på en deltagelse i risikopersonernes liv, at ikke kun det verbalt sagte, men også det usagte inddrages som en del af datamaterialet. Undersøgelsen skal således ikke betragtes ud fra en kvantitativ forskningstradition, der anskuer repræsentativitet som et afgørende kriterium for validitet. Validiteten i den kvalitative undersøgelse angår analysens pålidelighed. Undersøgelsen er altså ikke repræsentativ i kvantitativ forstand. Den udgør det eneste foreliggende materiale om danske brugeres erfaringer. Hvor det er muligt, suppleres som sagt med udenlandske undersøgelser.

Da alle undersøgelsens personer indgår i et rådgivningsforløb, har vi ikke viden om de personlige og sociale erfaringer, der knytter sig til at fravælge rådgivning eller til at blive syg af tyktarmskræft uden kendskab til en arvelig faktor i familien. Andre undersøgelser fra USA og Israel peger dog på, at en forholdsvis stor gruppe mennesker (henholdsvis 43% og 34%), som får viden om, at de kan have en arveligt betinget risiko for kræft, fravælger rådgivning og testning (175, 186). Der foreligger ikke data for denne gruppes omfang i Danmark, og uheldigvis kan dens synspunkter og erfaringer ikke inddrages (187).

6.2.2 Beslutning om og motiver til at opsøge viden om en genetisk betinget risiko for kræft

Interviewmaterialet viser, at alle de ti risikopersoner er bekymrede over og/eller opmærksomme på deres risiko i perioden, hvor de gennemgår rådgivning. De er alle blevet anbefalet genetisk rådgivning af slægtninge eller af læger på hospitalsafdelinger i forbindelse med eget eller slægtnings operationsforløb. Danske kirurger oplyser, at risikopersonerne på dette tidspunkt har en meget uspecifik viden om arvelig tarmkræft, at mange ikke kender til specialet klinisk genetik og ikke ved, hvad genetisk rådgivning er. Patienterne bliver ofte forbavsede over, at familien er en del af problemstillingen⁴. I praksis er det således ofte hospitalsafdelingen, som informerer om syndromet HNPCC og henviser til genetisk rådgivning. En stor fransk undersøgelse peger også på, at netop hospitalslæger og slægtninge er hovedkilderne til den første information om muligheden for rådgivning (174). Yderligere spiller medier en rolle i oplysning om arvelige kræftformer og mulighed for rådgivning og testning.

Risikopersonerne har alle mange overvejelser om, hvilken betydning den genetiske viden vil kunne få for dem. Størstedelen af dem ser opsøgningen af genetisk viden som en handling, der både kan hjælpe dem med at kontrollere deres angst for sygdom og deres reelle sygdomsrisiko. Spørgsmålet om angst og viden forsøges også kortlagt i en amerikansk spørgeskemaundersøgelse, der identificerer en nær sammenhæng mellem risikopersoners angst og ønske om testning (179). Dette peger på, at den genetiske viden får værdi, fordi den bliver et redskab til at opnå kontrol med forskellige forhold. Den vurderes i forhold til dens instrumentelle værdi.

Trine, som er i midten af tyverne og venter på svar om sin gentest, siger: »Jeg gider ikke gå og være nervøs. Jeg gider ikke gå rundt og tro. Jeg vil vide, og så må jeg tage det derfra. Så skal jeg ikke bruge mit liv på at være usikker. Jeg vil vide, hvad der skal ske«. Birthe på 55, hvis brødre er døde af tyktarmskræft, giver udtryk for det samme, når hun siger: »Jeg er en af dem, der vil have det hele at vide. Man kan jo ikke bruge det andet til noget – andet end at bilde sig selv en masse ting ind«.

I den vestlige verden opfattes viden af mange som noget, der står i modsætning til tro, og begrebsparret tro og viden er centralt for den måde, vi erkender verden på (188). Tro udtrykker tvivl, usikkerhed og spekulation, hvorimod viden står for det, som er sikkert, objektivt og korrekt. Tro henviser til noget subjektivt og mentalt, hvorimod viden refererer til det objektive og konkrete. De tanker, de interviewede gør sig om muligheden for at opsøge videnskabelig genetisk viden, foregår ofte inden for denne model. Trine og Birthe modstiller for eksempel videnskabelig genetisk viden med tro, nervøsitet, usikkerhed og indbildning. De ønsker med viden om deres gener at forlade egne subjektive forestillinger om risiko til fordel for en ekspertvurdering af deres individuelle risiko. Da viden opleves som bedre end tro, er moralske værdier knyttet til begreberne. Langt størstedelen af de interviewede associerer et nej til viden med »at være kujon«, »at stikke hovedet i busken« eller »at vende ryggen til«. De oplever opsøgning af genetisk viden som et moralsk imperativ og mener, at viden giver en bedre platform end ikke-viden at leve sit liv fra. Mange raske, som har mulighed for gentest på baggrund af kendt sygdomsdisponerende mutation i familien, oplever viden som noget, der kan fratage dem bekymring i tilfælde af et negativt testresultat.

4. Personlig meddelelse fra Karen Lindorff-Larsen.

Den usikkerhed, som er et vilkår ved genetisk risikoviden, fremstår for disse personer ikke umiddelbart som problematisk. De hæfter sig derimod ved, at den tilgængelige risikoviden er mere sikker end deres personlige fornemmelse af arvelighed, som – med baggrund i den begrebsmæssige modstilling mellem viden og tro – kommer til at fremstå ikke blot som mindre sikker, men også mindre anvendelig og værdifuld, når den videnskabeligt frembragte genetiske viden er en konkret mulighed. Som det senere vil blive belyst, er begrebsparret tro og viden kun én ud af flere måder at forstå og bearbejde genetisk viden med. Idet genetisk viden erhverves, opererer de pågældende med flere vidensrationaler og forståelseshorisonter på én gang (se afsnittet om risikoviden i hverdagen).

Flere af de interviewede giver desuden udtryk for, at selve opsøgningen af viden er en handling, der i sig selv er et skridt på vej mod kontrol af risiko og dermed mod overlevelse både for dem selv og for egne børn. Også amerikanske og canadiske undersøgelser peger på, at risikopersoner opsøger genetisk viden af hensyn til deres børn, og at dette måske er den primære motivation til testning (53, 176, 178). Cathrine, som er i midten af 50'erne og selv har haft tarmkræft, siger: »Hvis jeg har genmutationen, så kan den viden hjælpe mine børn. Derfor følte jeg, at jeg skulle sige ja til det (afgive blodprøve). Egentlig følte jeg ikke, at jeg havde noget valg«. Forebyggelsen tænkes således i direkte forlængelse af og for en dels vedkommende som indlejret i erhvervelsen af viden. Dette viser, at selve begrebsliggørelsen af fare som kalkuleret risiko betyder, at faren ændrer karakter fra at være ubestemt til at blive en forudsigelig begivenhed, som kan forsøges kontrolleret (189). Ønsket om og tilliden til viden skal ses i lyset af denne forståelse af, at rådgivningsprocessen transformerer fare til kontrolleret risiko. Dette kan også være medvirkende årsag til, at langt de fleste oplever beslutningen om gentest – der forventes at give den ultimative indsigt – som en helt selvfølgelig del af rådgivningsforløbet, hvilket andre patientundersøgelser også peger på (190). Det er ofte ønsket om gentest, der motiverer til at søge genetisk rådgivning i første omgang.

Opsummerende kan det konkluderes, at de interviewede ser videnskabelig genetisk viden som et middel til at håndtere og kontrollere potentiel sygdom hos sig selv og deres børn såvel som et middel til at kontrollere den personlige bekymring ved at være i risiko.

6.2.3 Risikovurderingens betydning for familierelationer

6.2.3.1 Det slægtsbundne menneske

En del af de interviewede har ved rådgivningsforløbets start en forventning om, at risikovurderingen er et individuelt projekt, der tager udgangspunkt i en individuel gentest. At det er slægtshistorien, som den nedfældes på stamtræet – og ikke en individuel gentest – som er rådgiverens primære metode, er en overraskelse for mange. Som risikovurderingens omdrejningspunkt bliver stamtræet afgørende for det familiemæssige perspektiv på sygdom og risiko, der anlægges i rådgivningen. For det første er stamtræet med til at konkretisere og begrebsliggøre risikoen, da det synliggør, hvilke slægtninge der har været syge, og hvem der er døde af sygdommen. Kortlægningen af stamtræet og samtaler med rådgiveren om specifikke slægtninges sygdomsforløb ændrer for klienterne sygdomsrisikoen fra at være et abstrakt sandsynlighedsforhold til at blive en konkret og nærværende realitet, som man kan følge på stamtræet og se kropsliggjort hos andre slægtninge.

For det andet synliggør og definerer stamtræet en biologisk forbundenhed med andre slægtninge. Denne biologiske forbundenhed bliver i rådgivningssamtalerne udgangspunkt for at diskutere involvering af andre slægtninge både i forhold til udredning af risiko og i forhold til information om en eventuel arveligt betinget risiko. Involvering af slægtninge giver ofte anledning til mange overvejelser og opleves af de fleste som et svært forhold. To konkrete rådgivningsforløb kan illustrere problemstillingerne.

6.2.3.2 Gentest, hvor familiens mutation ikke er kendt

Hvis familiens mutation ikke er kendt, kan gentest kun blive en mulighed, hvis en syg slægtning afgiver blodprøve. Nanna på 30 år følger undersøgelser på baggrund af en arveligt betinget risiko for tyktarmskræft i sin fars familie. Hun finder undersøgelserne ubehagelige og ønsker at blive gentestet for at få afgjort, om de er nødvendige. Hendes far lever og går lige som Nanna selv til

regelmæssige koloskopier. Da han ikke selv har været syg af tyktarmskræft, er det Nannas fars søster, der har haft tyktarmskræft flere gange, som skal afgive blodprøve med henblik på mutationsscreening. Nanna taler med sin faster, som viser sig ikke at være indstillet på at få undersøgt, om der er tale om en arvelig sygdom. Fasterens ene datter døde af tyktarmskræft i en ung alder, og et eventuelt fund af en mutation vil kunne vise, om årsagen til datterens død var en mutation arvet fra moderen. Nanna accepterer, at det er svært for fasteren at deltage, men synes på den anden side ikke, at det er rimeligt, at fasterens modvilje skal betyde, at hun ikke kan få udført en gentest. Hun lægger fortsat pres på sin faster, som til sidst indvilger i at afgive blodprøve. Om dette forløb siger Nanna blandt andet: »Jeg vil nok sige, at den gang jeg pressede på der, der ville jeg nok være blevet ... ikke fornærmet, men måske have taget lidt fat og sagt, at det kunne hun ikke være bekendt, hvis hun ikke ville være med. For så var det gået ud over os og mine børn».

En sygdomsdisponerende mutation bliver fundet i fasterens blod. Denne viden er smertefuld for fasteren, som føler skyld over at have viderebragt den til andre i familien. Hun er bekymret for sin afdøde datters to børn, som er i begyndelsen af tyverne og også kan være i risiko for at have arvet mutationen. Hun siger: »Jeg har været ked af det. For hvis jeg er ophav til alt det der, så er det væmmeligt. Der er ingen, der bryder sig om at være skyld i noget. Jeg er også bange for at mine to børnebørn ... Jeg kan jo være skyld i, at de også en dag bliver syge«.

Rådgiveren diskuterer informering af andre slægtninge med fasteren og dennes mand og søn. Det aftales, at sønnen skal informere de to børnebørn, som er i starten af tyverne. Om dette siger han i en senere samtale: »Jeg oplever det egentlig ikke som min pligt, men som nogens pligt. Og jeg oplever det i høj grad som deres ret til viden.« Fasteren har også to nevøer (Nannas fætre), hvis far (Nannas onkel) døde af tyktarmskræft. Fasteren vil ikke frivilligt påtage sig at informere dem. Hun føler på én måde en pligt til at give viden videre til sine nevøer, men opfatter det samtidig som en umulig og ubærlig opgave (se senere anbefaling i afsnit om den sundhedsprofessionelles ansvar).

Dette forløb viser, at genetisk viden ikke kan tilvejebringes af eller isoleres til det enkelte individ. Genetisk viden konstitueres ved hjælp af adgang til andres blod og håndteres medicinsk ved hjælp af viden om andre slægtnings kroppe. Det betyder, at genetisk viden ikke kun omhandler individet, men hele den genetiske slægt. Genetikken udfordrer på den måde vores sædvanlige opfattelse af kroppen som tilhørende den enkelte og åbner for en forståelse af kroppen som forbundet med andre kroppe i meget konkret forstand. Nanna kan ikke selv få foretaget en gentest, men er afhængig af en blodprøve fra sin faster, ligesom Nannas faster ikke kan handle med sin krop, som hun finder bedst, men må tage andre slægtnings ønsker i betragtning. Ligeså synes den genetiske viden, som fremkommer, ikke kun at tilhøre den primært rådsøgende, men også andre slægtninge (børnebørnene og nevøerne). Men at videregive denne viden er ikke let. Nannas faster oplever ligesom en række andre, der er interviewet i samme situation, at hun overskrider andres ret til ikke-viden og bliver budbringer af dårlige nyheder.

Produktionen og håndteringen af genetisk viden kan således kolliderer med opfattelser af individets autonomi. Sygdommens eksistentielle trussel – det forhold, at den kan være livstruende, som de fleste oplever som et sårbart og privat spørgsmål, der kun deles med de allernærmeste – bliver i udredningsprocessen gjort til et familiemæssigt anliggende. I denne transformation af sygdommens eksistentielle trussel som et privat anliggende til et familieanliggende opstår både en forestilling om en samhørighed mellem individ og slægtninge og en oplevelse af en modsætning mellem individ og slægtninge. Forestillingen om samhørighed er tæt knyttet til stamtræet, som præsenterer familien som et fællesskab. Det er med udgangspunkt i denne forestilling om fællesskab, at rådgivere lægger op til, at den primært rådsøgende kan bede andre slægtninge om en blodprøve, og at primært rådsøgende som Nanna argumenterer for, at familiens interesser må veje tungere end en fasters individuelle ønsker. Fasteren tænker derimod ikke vidensopsøgningen som et projekt for den biologiske familie, men som Nannas personlige projekt, der har negative konsekvenser for andre slægtninge. Både hun og Nanna oplever på forskellige måder en modsætning mellem individ og slægt. For Nanna er slægten og den syge faster en ressource, der er afgørende for hendes risikovurdering. For

fasteren er Nannas henvendelse en smertefuld påmindelse om sygdom og død i slægten. I andre familier, hvor der ikke er modsatrettede interesser mellem slægtninge, kan en fornyet kontakt til slægtninge betyde, at forestillingen om en samhørighed mellem individ og slægt fører til en erfaring af fællesskab samtidig med, at udrednings- og informeringsforløbet også bliver en påmindelse om sygdom og død i familien. Risikokortlægningen bygger på udbredte forståelser af sygdomsårsager som nedarvede anlæg, der videregives fra en person til en anden. Dermed ekspliciteres skylds- og ansvarsspørgsmål. Også andre undersøgelser viser, at genetisk testning giver anledning til skyldfølelse (176). Fasterens modvilje og efterfølgende smerte hænger netop sammen med, at hun kommer til at tænke på sig selv som skyldig i sin datters død. Set fra dette perspektiv oplever fasteren Nannas henvendelse om en blodprøve som et anklageskrift. Blodprøven leverer det bevismateriale, der afslører, om hun er skyldig i sin datters død såvel som i fremtidig sygdom i familien. Og fasterens modstand mod at informere sine nevøer kan anskues som et ønske om at begrænse de pligter, der knytter sig til at være ansvarlig for sygdom i slægten. Hendes modstand udtrykker et behov for at blive lettet for en vældig skyld (se senere anbefalinger).

Alle de adspurgte, som har skullet viderebringe information til slægtninge, føler, at de overskrider en integritetsgrænse og gør vold på etablerede normer for, hvad de kan tillade sig. Men størstedelen af de ti personer i undersøgelsen vælger at kontakte slægtninge. Dette skyldes dels et ønske om selv at få udredt risikoen i udredningsfasen og dels oplevelsen af en moralsk pligt til at give helbredsoplysninger videre til de mennesker, som den berører, når information haves. Denne kontakt til biologiske slægtninge, som involveringen med teknologien indebærer, understreger en biologisk forståelse af familie og skaber forandrede sociale relationer i slægten.

6.2.3.3 Beslutningen om gentest i tilfælde af kendt mutation

Denne beslutning kan individet i princippet træffe uafhængigt af andre slægtninge. Men også i denne situation får andre slægtninges handlinger stor betydning. Et konkret rådgivningsforløb kan illustrere problemstillingen: To søstre i tyverne bliver af en slægtning informeret om muligheden for gentest og forebyggende undersøgelser. Efter et års tid beslutter de sig for rådgivning. Den ene, Lise, har et klart ønske om at blive testet, hvorimod den anden, Sanne, har et klart ønske om ikke at blive testet, men udelukkende at følge de forebyggende undersøgelser. De to søstre tager til rådgivning sammen. Begge ender med at beslutte sig for gentest, og begge viser sig at være mutationsbærere. Sanne fortæller, at hun oprindeligt ikke ønskede test, fordi hun var bange for »at blive halvhypokonder og tænke på det hele tiden«. Om sin ændrede beslutning siger Sanne: »Jeg syntes, det var synd for Lise, hvis hun havde det. Hvis hun så vidste det, og jeg ikke vidste det. Det kunne jeg bare ikke have. Det ville være helt forkert. Derfor valgte jeg testen«. Lise har et ønske om at dele sit moralske valg med Sanne, og begge søstre finder det ubærligt for deres søster-relation at handle forskelligt på trods af, at de til daglig lever meget forskellige liv og opfatter sig selv som personer med forskellige personligheder og livsvilkår. At de alligevel i relation til gentest vælger at handle ens, synes at hænge sammen med, at gentesten vedrører den biologiske forbundenhed, som konstituerer deres søster-relation. Det er selve deres forbundenhed til hinanden, som er på spil, i spørgsmålet om test. Beslutningsprocessen omkring genetisk testning for kendt mutation er igen et forløb, der understreger familien som et biologisk fællesskab. Det synes meget svært at opretholde et fravalg af viden, når andre nærtstående slægtninge opsøger denne viden. Den fælles vidensopsøgning bliver i mange familier handlinger, som markerer og skaber et familiemæssigt tilhørsforhold.

Ovennævnte forhold synliggør, at den ideale forestilling om det rationelt tænkende, autonome individ, som træffer beslutninger i et værdifrit univers og uden for sociale relationers pres, er en illusion. I praksis træffes beslutningen om test i sociale relationer – som for eksempel søster-relationen – og forestillinger om, at viden er et redskab til et bedre liv (jf. afsnit 6.1) bliver motiverende for beslutningen.

6.2.4 Risikovidens i hverdagen

Ønsket om at vide, hvordan raske mennesker lever med viden om en genetisk betinget risiko i hverdagen, har været centralt for mange psykosociale undersøgelser inden for de senere år. Der er udført en

del kvantitative spørgeskemaundersøgelser, der sigter på at identificere omfanget af bekymring før og efter genetisk rådgivning og testning. En australsk undersøgelse viser for eksempel, at andelen af risikopersoner, der karakteriserer sig som 'meget' eller 'ekstremt bekymrede', falder fra 49 procent til 34 procent, efter at de har fået rådgivning (66). Hvis opmærksomheden udelukkende rettes mod de sagte ord, bekræfter nærværende kvalitative undersøgelser dette billede, idet både rådgivningssamtaler og interviews er fulde af udsagn om »ikke at bekymre sig« og »at følge undersøgelser og være i gode hænder«. Men samtidig med denne eksplicite tale om det gode ved at vide, giver de raske risikopersoner også udtryk for, at viden om en genetisk betinget risiko ikke er uproblematisk. Frederik på 35 år mistede syv måneder tidligere sin yngre bror, som døde af arvelig tyktarmskræft. Frederik udtaler med stor overbevisning, at »Jeg tror ikke, at jeg bærer genet« og »Det er ikke noget, som optager min hverdag«. Men i samtalen om hans brors sygdomsforløb siger han også: »... selvfølgelig er jeg bange ... for hvis han kan få det, så kan jeg også få det ...«. Den velartikulerede holdning om ikke at være mutationsbærer sameksisterer med angst for sygdom og illustrerer, at risikoen uvilkaarligt sættes i forbindelse med personligt erfaret sygdom og død hos nære slægtninge.

Kun de færreste taler om deres personlige risiko med deres nærmeste i hverdagen. Den manglende omtale af risiko og sygdom hænger blandt andet sammen med, at ord ikke viderebringer neutral information, men har magt (191). Eller sagt på en anden måde: Sproget intervenserer i virkeligheden og kan skabe mentale og moralske verdener (192). At tale om risikoen gør den levende. Og med talen om risiko bliver ikke kun risikoen, men også den sygdom og død, som den refererer til, til en kendsgerning i den enkeltes verden.

Den personlige erfaring med risikoviden indeholder således både en velartikuleret viden om kontrol og overlevelse og en implicit og tavs viden om personlig sygdom. Når de interviewede forsøger at sætte ord på risiko-erfaringen, bliver det til tale om, at »det vil jeg ikke bekymre mig om«, »man kan lige så vel dø af alle mulige andre sygdomme, så hvorfor dog spekulere specielt på tarmkræft«, og »der ikke er nogen grund til at gøre andre nervøse ved at tale om det«. En new zealandsk kvalitativ undersøgelse tegner et lignende billede af mutationsbæreres risikooplevelse (190).

Nærværende undersøgelse viser tillige, at der blandt de interviewede både eksisterer en tillid til og en modstand mod den genetiske viden. De samme mennesker, som er meget aktive i en rådgivnings-sammenhæng og følger deres undersøgelser til punkt og prikke, opererer samtidig med andre forklaringsmodeller eller betvivler direkte den genetiske viden. Dette peger på, at der er en sameksistens af vidensrationaler hos det enkelte menneske, hvilket ikke for den enkelte nødvendigvis opleves konfliktfyldt. På trods af, at individet oplever valget af risikoviden som et fravalg af 'tro' (jf. det nævnte eksempel med Frederik ovenfor), betyder dette ikke, at den videnskabelige viden bliver eneste forståelsesramme. Denne tvivl med hensyn til sandhedsværdien i den genetiske viden, tavsheden om sygdom, og talen om ikke-bekymring skal ses i sammenhæng. De forskellige handlinger, der ovenfor er skitseret, kan anskues som måder, hvorpå det enkelte menneske udtrykker, at han eller hun ikke vil have sit liv reduceret til en mutation, og at den genetisk forårsagede sygdom ikke skal være den eneste viden, som fremtiden koloniseres med, og som døden tænkes med. For både mutationsbærere og ikke testede risikopersoner er der et ønske om at opretholde ambivalensen og lade fremtiden fremstå åben og ubestemt. Dette kan også være en af forklaringerne på, at en del mennesker fravælger rådgivning og testning.

Ovenstående peger på, at den videnskabelse, der finder sted i den cancertgenetiske rådgivningsproces, ikke gør bekymringen for sygdom mindre, men får den til at ændre karakter. Et svensk studie af kvinder, der gennemgår cancertgenetisk rådgivning, viser, at rådgivningsprocessen omformer en uspecifik fare til at blive en uafviselig og konkret kendsgerning i deres eget og deres børns liv (183). Nærværende undersøgelse peger på, at denne uafviselige kendsgerning fører til en række handlinger, der for de berørte skal være med til at skabe en sygdoms- og bekymringsfri platform at leve sit liv på og fra. Dette indebærer en samtidighed af at gå til undersøgelse for på denne måde at opnå kontrol med risikoen og gennem tavshed og tvivl om sandhedsværdien i at kunne opretholde tvetydigheden med hensyn til sygdom i fremtiden.

Netop denne samtidighed kan være en af forklaringerne på, at Frederik, hvis yngre bror som nævnt er død af tyktarmskræft, fravælger test for kendt mutation. Han går fra sin rådgivningssamtale uden at gøre brug af muligheden for gentest. Gentest oplever han ikke som en lettelse. Et eventuelt positivt svar peger på sygdom, hvilket gør det sværere at opretholde tvetydigheden. Et eventuelt negativt svar fratager ham retten til forebyggende undersøgelser, hvilket opleves som ubærligt i betragtning af den kendsgerning, risikoen er for ham. Fravalg af test derimod gør det muligt at opretholde uvisheden og opnå kontrol ved fortsat at have adgang til forebyggende undersøgelser.

Konkretiseringen af risikoen skaber både håb og afmagt. Håb, fordi risikokortlægning giver adgang til såkaldte forebyggende undersøgelser, som for risikopersonerne bliver en afgørende måde at kontrollere risiko og bekymring på. Afmagt, fordi det for mange bliver umuligt at opretholde tvetydigheden. Det bliver sværere at tænke sig fri af den genetiske disponering og den sygdom, som den kan føre til.

6.2.5 Konkluderende bemærkninger

Grundlæggende understreger patienterfaringerne, at den genetiske rådgivning berører eksistentielle forståelser af skyld og af frygt for sygdom og død.

For det første viser patienterfaringer, at syge slægtninge, som anmodes om at afgive blodprøver til mutationsscreening, ofte oplever skyld og har et behov for at blive lettet for skyld. Skyldfølelsen er et eksistentielt problem, som ikke løses med en ny procedure i rådgivningen eller fjernes med psykologhjælp. Videregivelse af arveanlæg bliver af mange anset for at være et personligt skyldspørgsmål, snarere end et livsvilkår – en arvesynd – der ligger uden for det enkelte menneskes råderum. Rådgiverne pointerer måske nok tilfældighedens rolle i skabelsen af det enkelte syge arveanlæg, men hele den genetiske rådgivnings projekt er at finde mønstret – det ikke-tilfældige – mellem individuelle sygdomstilfælde: vejen, ad hvilken genet er rejst osv. Den medicinske risikovurdering hviler på etableringen af stamtræet, og dermed bliver det vanskeligt for rådgiverne at tilbyde alternative fortolkninger. Til gengæld kan rådgivningen påtage sig den opgave, det er at informere slægtninge, hvilket vil begrænse mutationsbæreres ansvar.

For det andet viser de gengivne patienterfaringer, at videnskabelig genetisk viden ikke giver entydighed omkring muligheden for og forventningen om sygdom og død. Flere af de her omtalte informanter opererer med flere vidensrationaler og forståelseshorisonter på en gang. En ting er, at den genetiske viden ikke skaber fuld sikkerhed. En anden er, at den genetiske viden ikke kan eller skal forventes fuldstændigt at erstatte andre vidensformer. Tager man udgangspunkt i informanternes ønske om at fastholde en vis tvetydighed i deres tilværelsesperspektiv, får det konsekvenser for den genetiske rådgivning og peger på, at det ikke blot er mere eller bedre information, der er brug for, men snarere støtte til, at risikopersoner kan fastholde deres handlekraft og de flertydige perspektiver, uanset hvilke valg de træffer.

Endvidere synes det hensigtsmæssigt, at beslutningen om test ikke i rådgivningen fremstilles som et individuelt frit valg, men diskuteres som en beslutning, der både træffes i nære sociale relationer og får konsekvenser for andre slægtninge.

6.3 Den professionelles ansvar

6.3.1 Samtykke og forebyggelse

Genetisk rådgivning præsenteres ofte som en virksomhed, hvis vigtigste formål er at skabe valgmuligheder for patienterne. Denne ikke-styrende tradition har udviklet sig i en bevidst distancering fra eugenikkens tvangsmæssige metoder og understreger patientens fuldstændige frivillighed til at vælge og lægens afståen fra at søge at påvirke patientens beslutning. I praksis er normen om ikke styrende rådgivning blevet modificeret i takt med, at visse arvelige sygdomme kan forebygges. Det gælder således HNPCC, hvor erfaringen viser, at mutationsbærere, der gennemgår forebyggende kontrol-

undersøgelse og opereres i tide, kan opnå en levealder, der er sammenlignelig med normalbefolkningens. Denne gode prognose har betydning for sundhedsvæsenets parathed til at udstede anbefalinger for sygdomsforebyggende adfærd, som det nedenfor er beskrevet. I denne sammenhæng bliver det rådgivningens formål at informere risikopersoner om muligheden for at forebygge sygdom ved deltagelse i kontrolprogrammer, om muligheden for at bestemme sin genetiske status ved hjælp af en genetisk test og om nødvendigheden af at informere eventuelle risiko-slægtninge.

Det sygdomsforebyggende rationale præger hele den genetiske kliniks vidensprojekt. Forebyggelsen legitimerer dette vidensprojekt og sætter samtidig grænser for, hvilke beslutninger der overlades til den rådsøgende patient. Det er fx et eksplicit formål at sikre en så effektiv udnyttelse af sundhedsvæsenets ressourcer som mulig, hvorfor tilbuddet om genetisk test kanaliseres til dem med højest risiko. Egen læge og sekundært den genetiske rådgivning har således til formål at frasortere den gruppe patienter, der på grund af lav risiko ikke i tilstrækkelig grad kan sikre en effektiv udnyttelse af tilbuddet.

Genetisk viden, som den skabes i en rådgivningssituation, kan således anskues som et redskab til sundhed i form af forebyggelse af arvelig sygdom. Afsnittet om patienterfaringer tyder på, at forståelsen af videnskabelig viden som et redskab til forebyggelse deles af patienten. Den genetiske kliniks væsentligste aktiviteter – kortlægning af stamtræ, risikoberegning, rekvisition af genetisk test og henvisning til forebyggelsesprogrammer og eventuel operation – er centrale elementer i en sådan sygdomsforebyggende praksis. Hermed privilegeres bestemte beslutninger frem for andre. Den patient, der udtrykker ønske om deltagelse i kontrolprogrammer, bliver oftest imødekommet uden videre diskussion. Den patient, der afviser at deltage i et kontrolprogram, bliver tilbudt grundig information om risikoen ved at undlade dette og om fordelene ved at sige ja. Den patient, der indvilliger i at informere slægtninge om deres sygdomsrisiko, bliver støttet i sin bestræbelse, mens den patient, der tøver med at informere slægtninge, bliver mødt med argumenter for, at det måske var fornuftigt at overveje synspunktet endnu en gang. Denne erfaring – der bygger på observationer af den genetiske rådgivning – tyder på, at ikke alle valg altid opleves som moralsk ligeværdige – og dermed foregår der en til dels indirekte styring af de valg, der skal træffes.

Denne tilbøjelighed til at favorisere valget af sygdomsforebyggende adfærd betyder dog ikke, at friheden til at afvise sundhedsvæsenets anbefalinger ikke er en realitet. Muligheden for at sige nej til sygdomsforebyggende kontrol eller gentest foreligger, blot betragtes alle valg ikke som lige naturlige eller indlysende. Samfundets tilbud om rådgivning, test og kontrol gives jo netop med henblik på at reducere forekomsten af sygdom i samfundet og hos den enkelte. Det står den enkelte frit for at undlade at benytte sig af disse tilbud. Vælger man imidlertid at opsøge sundhedsvæsenet med henblik på rådgivning, vil alle valg skulle træffes inden for rammerne af denne forebyggelsesvirksomhed.

6.3.2 Ret til viden og ret til ikke-viden

Det er et vilkår i cancertgenetisk rådgivning – som i rådgivning omkring mange sent debuterende sygdomme – at tilvejebringelse og anvendelse af genetisk viden inddrager slægtninge. Som afsnittet om patientens erfaringsverden illustrerer, skaber dette en række problemstillinger for patienter såvel som for sundhedspersonalet, specielt lægen. Patienternes problemstillinger knytter sig til at skulle indhente og viderebringe information fra og til slægtninge. Lægens dilemmaer knytter sig til, at han/hun ikke blot har pligt til at varetage den aktuelle, primært rådsøgendes interesser, men samtidig er forvalter af sundhedsvæsenets forpligtelser over for andre borgere. Disse kan være slægtninge med andre ønsker og behov end den primært rådsøgende, eller de kan være andre patienter, der fx kan have lige så store behov for en sundhedsindsats. Lægens etiske pligter omfatter således både tavshedspligt over for den enkelte patient og en samfundsmæssig pligt til at bruge sin viden til at forebygge sygdom hos eventuelle slægtninge. Den lægelige pligt til at varetage den enkelte patients interesser kan komme i konflikt med samfundets interesse i at udrydde eller reducere forekomsten af arvelige sygdomme med henblik på fx at reducere sundhedsudgifterne. Ligeledes rejser muligheden for kontakt til slægtninge et dilemma, der kræver afvejning af på den ene side hensynet til slægtninges

livskvalitet og ret til ikke-viden med på den anden side hensynet til mulig forebyggelse og behandling (193).

Dilemmaer af denne type er velkendte i forbindelse med HNPCC og har gjort håndteringen af familier med forekomst af HNPCC vanskelig. 'Retten til ikke at vide' og tavshedspligten er aktuell i forbindelse med sent debuterende sygdomme som HNPCC, hvor præsymptomatisk gentest er mulig. Når en primært rådsøgende søger viden om sin genetiske risiko, kræver det slægtninges deltagelse – enten i form af sygdomsoplysninger (journalindsigt) eller i form af blodprøve med henblik på mutationsscreening. Dette indebærer stillingtagen til, hvorvidt og i givet fald hvordan denne viden skal tilvejebringes. Yderligere kræver involveringen af slægtninge stillingtagen til, hvordan viden om slægtninges genetiske risiko håndteres, herunder hvorledes eventuelle risikoslægtninge i givet fald skal informeres om deres risiko og mulighed for at forebygge sygdom.

Dilemmaerne synliggør det grundlæggende modsatrettede forhold, at mennesker på den ene side anskues som biologisk forbundne inden for genetikken, og at individuel autonomi og kropslig integritet på den anden side er centrale værdier og idealer i den etablerede medicinske etik. Den ældre modvillige fasters ret til at nægte at bidrage med en blodprøve til genetisk test udfordrer den yngre nieces ønske om ved hjælp af genetisk viden at kunne råde over egen skæbne. De individbaserede værdier og idealer bliver tillige udfordret af forebyggelsestanken (det samfundsmæssige ønske om at redde liv), der i samspil med risikokortlægningens metode (etableringen af stamtræet) gør informering af slægtninge til en konkret mulighed. Netop fornemmelsen af at have en viden, som også tilhører konkrete andre, og en viden som er væsentlig for deres helbred, ligger bag både rådgiveres og primært rådsøgendes oplevelse af pligt til at viderebringe information til slægtninge. Samtidig kan erkendelsen af familiemedlemmers indbyrdes afhængighed skabe konflikter imellem disse medlemmer, sådan som eksemplet med Nanna og hendes faster illustrerede det.

6.3.3 De etiske problemer

På denne baggrund kan de etiske problemer, der vedrører kontakten til slægtninge, formuleres således:

- 1) Skal slægtninge kontaktes med henblik på tilladelse til adgang til sygejournaler? Hvis ja, af hvem og under hvilke betingelser?
- 2) Skal syge slægtninge kontaktes for en blodprøve med henblik på mutationsscreening? Hvis ja, af hvem og under hvilke betingelser?
- 3) Skal raske risikopersoner kontaktes med henblik på oplysning om genetisk risiko? Hvis ja, af hvem og under hvilke betingelser?

Disse problemer diskuteres også i den medicinsk etiske litteratur (se for eksempel (67)). Her problematiseres dels syge slægtninges ret til at afvise udlevering af journaler og afgivelse af blodprøve, dels slægtninges ret til viden og ikke-viden. Det Ethiske Råds rapport om gentestning af raske fremhæver den danske lovgivnings beskyttelse af den personlige integritet (68) og diskuterer den mulige konflikt mellem en persons ret til viden og en anden persons ret til ikke-viden. I den offentlige debat om disse spørgsmål fremhæves ret til ikke-viden ofte som en værdi, der skal beskyttes, når genetisk viden produceres (se for eksempel slutdokument fra Teknologirådets konsensuskonference 2002, (194)). Den nuværende praksis for HNPCC såvel som Sundhedsministeriets krav om, at HNPCC-registret informerer slægtninge direkte, baserer sig på samfundets pligt til at redde liv og kommer dermed til at privilegere forebyggelsesperspektivet og retten til at vide. Konsekvensen er, at ikke-videns-positionen marginaliseres.

Med hensyn til problem 1) og 2) er det i dag den primært rådsøgende selv, der opsøger slægtninge med henblik på at afgive journaloplysninger og blodprøve. Med hensyn til 3) foregår kontakten ofte via slægtninge, men som nævnt indebærer Sundhedsministeriets regulering af området, at HNPCC-

registret foretager henvendelsen, hvis den primært rådsøgendes kontakt svigter. Kun på dette tredje område er der således en samfundsmæssig regulering af kontakten.

Sundhedsministeriet har i anden sammenhæng begrundet sin stillingtagen, idet man betragter henvendelse som etisk acceptabel, hvis følgende betingelser er opfyldt:

1. Det drejer sig om en alvorlig, genetisk betinget sygdom med væsentlige konsekvenser for den enkeltes liv eller helbred
2. Der er en rimelig grad af sandsynlighed for, at også slægtninge har den genetiske disposition
3. Der foreligger en sikker dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen
4. De test, som benyttes for at fastslå den genetiske disposition, er sikre
5. Sygdommen kan i væsentlig grad forebygges eller behandles (Se kapitlet om juridiske aspekter; Brev fra Sundhedsministeriet til overlæge Kirsten Rasmussen, Odense Universitetshospital 1999).

Stilles diagnosen HNPCC på baggrund af gentest, opfyldes alle fem betingelser. Men i de mange tilfælde, hvor diagnosen stilles på baggrund af familieanamnesen (stamtræet), er det ikke entydigt, at HNPCC opfylder betingelse 2 og 4. Hvis stamtræet fx tyder kraftigt på HNPCC, og en slægtning (evt. den rådsøgende) er førstegradsslægtning til en afficeret person, beregnes hans/hendes livstidsrisiko til maksimalt 40%. Hvis stamtræet tyder mindre overbevisende på HNPCC, er slægtningens (evt. den rådsøgendes) livstidsrisiko naturligvis mindre, men kan også kun beregnes med mindre sikkerhed. Er vurderingen af en sygdomsdisposition foretaget alene på grundlag af et stamtræ »sikker« (jf. betingelse 2 og 4)? Hvor store krav stilles til familiens størrelse, til verifikation af andre familiemedlemmers diagnoser etc.? Disse spørgsmål problematiserer både betingelse 2 og 4, for når risikovurderingen udelukkende foretages på baggrund af stamtræet og således resulterer i risikovurderinger på 40% og derunder, rejses spørgsmålet, hvad der konstituerer en »rimelig grad af sandsynlighed« for at have arvet den genetiske disposition. Valget af en grænse er vilkårligt og hviler på subjektive kriterier.

Vil sundhedsvæsenet fortsat vælge at fremme forebyggelse af arvelig tyktarmskræft, hvilket synes at være tilfældet, må det på baggrund af ovenstående erkendes, at inddragelse af slægtninge er en integreret del af en prædiktiv risikovurdering. Respekt for individets autonomi i snæver forstand kan ikke opretholdes, hverken når det drejer sig om stamtræsvurdering eller gentest for ukendt eller kendt mutation (jf. patientafsnit). De anførte patienterfaringer antyder tillige, at det vil være problematisk ligefrem at presse slægtninge til at udlevere journaler og/eller afgive blodprøve. Dette er i overensstemmelse med Etisk Råds anbefalinger (68). Som patientafsnittet viser, er det dog sandsynligt, at den primært rådsøgende ofte vil søge at overtale relevante slægtninge, hvis de ikke umiddelbart stiller sig positive, for selv at opnå den ønskede risikovurdering. Dette pres gør det svært i praksis at fastholde retten til ikke at deltage i udredningsprocessen, men vil dog være umuligt at hindre. De førnævnte patienterfaringer kan tolkes således, at der er et behov for, at den nærmere lægefaglige informering af slægtninge varetages af den genetiske rådgivning. Dette synspunkt strider mod anbefalingen fra Etisk Råd, der fremhæver, at den testede bedst selv vurderer, om der skal tages kontakt, og hvad der skal siges. Men hvis der tages udgangspunkt i det forhold, at samfundet finder det væsentligt at informere slægtninge, vil det være i overensstemmelse med lighedsprincippet, at alle slægtninge gives samme adgang til information, og at denne information videregives på en måde og i en form, som er uafhængig af gode og dårlige personlige relationer i slægten.

6.4 Anbefalinger

Det informerede samtykke er en basal forudsætning for al legitim, lægelig virksomhed. I sundhedsloven og tidligere lov om patienters retsstilling (PRL) fastslås, at ingen behandling, herunder undersøgelse og diagnostik, må indledes eller fortsættes uden patientens informerede samtykke (195). Denne regel må antages at skulle anvendes i forbindelse med diagnosticering, der finder sted med

henblik på forebyggelse. Ved informeret samtykke forstås et samtykke, der er givet på grundlag af »fyldestgørende information« fra sundhedspersonalets side. Hvad der menes med fyldestgørende information, er ikke klart beskrevet i lovens bemærkninger, der især lægger vægt på, at patienten skal informeres med henblik på at kunne afgive et frivilligt samtykke uden nogen form for pres. En patient kan også frabede sig information og herefter regnes som informeret. Samtykket kan være skriftligt eller mundtligt. Sundhedsloven finder som hovedregel, at mundtligt samtykke er tilstrækkeligt.

I en genetisk rådgivningssammenhæng er begrebet patient ikke helt entydigt. Det bruges derfor kun undtagelsesvis – fx når der henvises til patienters retsstilling i almindelighed. Der skelnes i det følgende mellem den rådsøgende (person, der søger genetisk rådgivning, uanset om han/hun er syg eller rask), den syge (person, der nu eller tidligere har udvist manifest sygdom) og slægtninge (personer, der er beslægtet med den rådsøgende, uanset om de er raske eller syge). Desuden anvendes begrebet risikoperson om den rådsøgende person eller slægtning, hvis genetiske status endnu ikke er kendt.

Den rådsøgende skal informeres om en række forhold, herunder hvorledes stamtræet kan kortlægges, registrering af persondata i HNPCC-registret, mulighed for deltagelse i et forebyggende kontrolprogram samt gentestning, herunder de forskellige problemer, der knytter sig til hjælp fra og information af slægtninge. Svaret på spørgsmålet om, hvilken information der skal anses for »fyldestgørende«, må variere fra den ene rådsøgende til den anden og afhænge af, hvilke behov og ønsker den enkelte rådsøgende giver udtryk for. I det følgende gennemgås en række foreslåede anbefalinger. Vi gør endnu engang eksplicit opmærksom på, at de følgende anbefalinger ikke vokser naturligt ud af det ovenfor gennemgåede datamateriale, men er udtryk for en samlet normativ vurdering, der inddrager såvel aktuel klinisk praksis som forskningsresultater og etiske overvejelser (se kapitlet om juridiske aspekter).

6.4.1 Diagnosen

- Anbefaling: Den rådsøgende skal oplyses om nødvendigheden af og begrundelsen for at indhente journaloplysninger fra slægtninge, for at diagnosen kan stilles.
- Anbefaling: Kontakten til slægtninge tages af den rådsøgende eller af sundhedspersonalet.
- Anbefaling: Slægtninge skal samtykke til, at sundhedspersonale indhenter journaloplysninger. Hvis slægtningen afviser at give samtykke, kan oplysninger videregives jf. Sundhedsloven § 43.2.2., hvis det er nødvendigt af hensyn til patienten.

6.4.2 Registrering i HNPCC-registret

Registrering er et vigtigt biprodukt af rådgivningsprocessen. Data herfra anvendes primært til yderligere opsporing af risikoindivider og etablering af forebyggelse af nulevende risikopersoner og deres efterkommere. Herudover indgår data i forskning og kvalitetssikringsarbejde.

- Anbefaling: Den, der afgiver blodprøve, skal informeres om disse forhold og samtykke, før testresultater udleveres til registret. [Nærmere bestemmelse af samtykkekrav afventer forslag om kvalitetsdatabaser].
- Anbefaling: For at registret skal kunne udføre opfølgende virksomhed, må registrering af oplysninger om slægtninge kunne foregå uden samtykke fra slægtningen selv.

6.4.3 Opsporing

- Anbefaling: Slægtninge, der vurderes at være i høj risiko for at udvikle HNPCC, kan kontaktes uopfordret, såfremt der er lægeligt belæg herfor.

6.4.4 Deltagelse i et kontrolprogram

- Anbefaling: Den person, der anbefales forebyggende undersøgelse, informeres om, hvor meget sygdomsrisikoen kan nedsættes ved deltagelse i kontrolundersøgelser, hvor hyppigt undersøgelserne skal foregå, hvad undersøgelserne praktisk går ud på, samt deres psykiske, fysiske og

sociale implikationer (fx ubehaget ved tarmundersøgelse, risiko for tarmperforation, der finder sted i ca. 1/1000 tilfælde, mistet arbejdstid). Informationen gives af den ansvarlige sundhedsperson.

6.4.5 Gentest

- **Anbefaling:** Den rådsøgende skal informeres om forskellen på en mutationsscreening af familien og en individuel præsymptomatisk gentest, om at en mutationsscreening kræver DNA fra en syg slægtning, og at denne slægtning derfor skal informeres og samtykke til at afgive blodprøve, før præsymptomatisk gentest er mulig. Laboratoriet kan i enkelte tilfælde vurdere det nødvendigt at udvide testen til at omfatte andre genområder end de rekvirerede. Hovedreglen bør være, at den rådsøgende/syge er informeret om, hvilke prøver hans/hendes blodprøve udsættes for, dvs. hvilken genetisk viden der skabes om hans/hendes person. Det informerede samtykke til genetisk test dækker således kun det, der er informeret om ved den genetiske rådgivning. Hvis de yderligere genetiske undersøgelser foregår med henblik på at give den enkelte rådsøgende/syge en mere præcis diagnose, kræves der ikke særligt samtykke fra den rådsøgende/syge. Hvis ekstra undersøgelser imidlertid foregår som led i en systematisk vidensindsamling med henblik på diagnostik af fremtidige rådsøgende, kræves der særskilt samtykke fra disse, og der skal foretages anmeldelse til den lokale videnskabetiske komite.
- **Anbefaling:** Risikopersonen skal samtykke til, at der udføres præsymptomatisk gentest.
- **Anbefaling:** Risikopersonen skal informeres om, at fremtidige tilbud om fx forebyggelse og behandling ikke afhænger af, om der vælges præsymptomatisk gentest.
- **Anbefaling:** Rekvisition af mutationsscreening og præsymptomatisk gentest må kun udføres af personer med særlig kompetence inden for klinisk genetik, og kun i forbindelse med genetisk rådgivning.

6.4.6 Dokumentation og journalføring

Samtykket er især tænkt som et instrument til at beskytte patienten, om end samtykkeprocedurerne også øger rådgivningsprocessens kompleksitet. Men samtidig er det et middel til at sikre, at patienten forstår, hvad der foregår. For lægen er det tillige et værn mod senere kritik eller klager over mangelfuldt udført rådgivning.

- **Anbefaling:** Rådgiveren bør efter endt rådgivning udsende et brev til den rådsøgende med resume af rådgivningen og oplysning om, hvad der er givet samtykke til. Samtykke skal – hvad enten det er skriftligt eller mundtligt – dokumenteres i journalen.
- **Anbefaling:** Det er den genetiske rådgivers ansvar, at resultatet af gentesten indsendes til og opbevares i HNPCC-registret.

7 Juridiske aspekter i forbindelse med registrering i HNPCC-registret m.v.

7.1 Indledning

Formålet med dette kapitel er at give et overblik over de regler og problemstillinger, som knytter sig til registrering og anvendelse af oplysninger om patienter og deres slægtninge i forbindelse med undersøgelse og behandling for HNPCC. Der er tale om en forholdsvis kompleks problemstilling, som involverer forskellige love og forskellige former for håndtering af personoplysninger (indsamling, registrering, anvendelse, videregivelse). Det er ikke muligt at lave en tilbundsående juridisk analyse, men denne kortfattede redegørelse giver forhåbentlig et brugbart overblik.

Først præsenteres den juridiske ramme (afsnit 7.2-7.3). Derefter gennemgås reglerne for henholdsvis indsamling og registrering (afsnit 7.4) og for anvendelse (herunder videregivelse) af de registrerede oplysninger (afsnit 7.5). Både håndteringen af persondata i HNPCC-registret og på de kliniske afdelinger belyses, og i afsnittet om videregivelse behandles såvel videregivelse af informationer i forbindelse med diagnostik, forebyggelse og behandling som videregivelse til andre formål såsom forsikringselskaber, offentlige myndigheder og videnskabelige formål.

7.2 Involverede personer og personoplysninger

I forbindelse med diagnostik og behandling af HNPCC er det nødvendigt både at have oplysninger om patienten og om dennes slægtninge. Inden for persondatabeskyttelsesretten vil man betegne patienten som den registrerede og slægtningene som bipersoner. Den registrerede er normalt opmærksom på, at der er indsamlet og registreret oplysninger. Det behøver bipersonen ikke at være, og registrering og anvendelse af oplysninger om bipersoner giver således anledning til særlige overvejelser. Som det vil fremgå af afsnit 7.4 og 7.5, er lovgivningen ikke i alle situationer lige klar i forhold til håndteringen af oplysninger om patientens slægtninge.

Inden for persondatabeskyttelsesretten skelner man mellem forskellige former for personoplysninger. Man taler normalt om følsomme oplysninger, oplysninger om rent private forhold samt ikke-følsomme oplysninger. De oplysninger, der er interessante i denne sammenhæng, er helbredsoplysninger. Helbredsoplysninger betragtes som følsomme oplysninger. Det forudsættes, at der er tale om personidentificerbare oplysninger⁵; det vil sige oplysninger, som det er muligt at føre tilbage til en bestemt person. Anonyme oplysninger falder uden for persondatabeskyttelseslovgivningen.

7.3 Relevant lovgivning

I forbindelse med indsamling, registrering og anvendelse af helbredsoplysninger inden for sundhedsvæsenet er det især persondataloven og sundhedsloven (og før den patientretsstillingsloven), som har betydning. Autorisationslovens § 21-25 om lægers pligt til at føre journal, og de regler, som uddyber journalføringspligten, er også relevante. Der kan endvidere være bestemmelser i anden lovgivning, som har betydning på særlige områder.

Persondataloven gælder for elektronisk behandling af personoplysninger såvel inden for den offentlige som den private sektor. Patientoplysninger, som indgår i elektroniske patientjournaler eller registre, er således omfattet af lovens bestemmelser. Hvis patientoplysningerne skrives på et tekstbe-

5. Oplysninger er også personidentificerbare, selvom det kræver en kode eller særlige tekniske færdigheder at knytte oplysninger til en bestemt person. Krypterede oplysninger er således personidentificerbare, hvis nøglen eksisterer, og det således er muligt at identificere personen.

håndlingsanlæg og bagefter skrives ud til opbevaring i en manuel patientjournal, er der også tale om en elektronisk behandling, og de notater, som er skrevet ved hjælp af tekstbehandling, er omfattet af loven. Journalnotater, som foretages manuelt inden for det offentlige sundhedsvæsen, er derimod ikke omfattet af loven. Manuelle registre i det offentlige sundhedsvæsen er dog omfattet. Inden for den private del af sundhedsvæsenet er både manuelle journaler og manuelle registre omfattet af loven.

Persondataloven gælder for behandling af personoplysninger. Ved behandling forstås enhver form for håndtering af personoplysninger lige fra indsamling, opbevaring og registrering over anvendelse, videregivelse, samkøring og rettelse, destruktion og arkivering. Persondataloven er således særdeles relevant, når man skal se på indsamling, registrering og anvendelse af oplysninger om patienter og deres slægtninge.

Sundhedslovens afsnit III (tidligere Patientretsstillingsloven) gælder for den patientbehandling, der foretages af sundhedspersoner inden for sundhedsvæsenet. En patient defineres i denne sammenhæng som en bruger af sundhedsvæsenet, hvad enten denne er syg eller rask. Behandling forstås bredt som forebyggelse, diagnostik, behandling, genoptræning, omsorg og pleje. Sundhedslovens afsnit III regulerer en række forskellige forhold såsom patientens ret til information, samtykke og aktindsigt. Loven indeholder også regler om patientens ret til fortrolighed og om videregivelse af oplysninger. Disse bestemmelser er relevante i forbindelse med anvendelse og videregivelse af registrerede oplysninger. I loven skelnes mellem videregivelse af oplysninger til sundhedspersoner i forbindelse med behandling af patienten og videregivelse til andre formål, såsom til sundhedsadministrative formål, til offentlige myndigheder, pårørende eller forsikringsselskaber.

Persondataloven og sundhedslovens afsnit III er på nogle områder overlappende. Videregivelse af oplysninger er således omfattet af begge love. Derfor er det nødvendigt at finde ud af, hvilken lov man skal rette sig efter. I persondatalovens § 2, stk. 1 fremgår det, at man i sådanne tilfælde skal følge den lov, som giver den registrerede/bipersonen den bedste retsbeskyttelse. Det antages, at sundhedslovens regler som udgangspunkt stiller patienten bedst, og det vil således normalt være denne lovs regler, der skal anvendes i forbindelse med videregivelse af oplysninger.

Indsamling og registrering af oplysninger er derimod ikke omfattet af sundhedslovens afsnit III. Her er det således først og fremmest persondatalovens regler, som skal anvendes.

I nogle situationer omhandler sundhedsloven også indsamling af oplysninger. Det er således tilfældet i situationer, hvor en sundhedsperson rekvirerer oplysninger om patienten eller dennes slægtninge i forbindelse med en aktuel behandling.

7.4 Indsamling og registrering af oplysninger

Det fremgår af persondatalovens § 5, stk. 2, at indsamling af oplysninger skal ske til udtrykkeligt angivne og saglige formål. Man må således ikke indsamle irrelevante og overflødige personoplysninger, og der skal være et tilstrækkeligt klart formål med indsamlingen, således at det er muligt at vurdere, om der er tale om en saglig indsamling. På et sygehus vil det være sagligt at indsamle oplysninger om patientens helbred, hvorimod der normalt ikke vil være et sagligt grundlag for at indsamle oplysninger om vedkommendes gæld til skattevæsenet eller religiøse eller politiske overbevisning. De oplysninger, som skal noteres i journalen ifølge journalføringsreglerne, må man formode befinder sig inden for rammerne af det saglige.

Det er imidlertid ikke tilstrækkeligt, at der er tale om et sagligt grundlag. For at indsamlingen er lovlig, skal man yderligere opfylde de særlige krav, som gælder i forbindelse med behandling af følsomme oplysninger. Disse krav fremgår af persondatalovens § 7. Som udgangspunkt er det ifølge persondatalovens § 7, stk. 1 slet ikke tilladt at behandle oplysninger om helbredsforhold eller andre

følsomme oplysninger. Men der er nogle væsentlige undtagelser fra dette udgangspunkt. Det fremgår således af § 7, stk. 5, at det er lovligt at behandle oplysninger, hvis dette er nødvendigt med henblik på forebyggende sygdomsbekæmpelse, medicinsk diagnose, sygepleje eller patientbehandling og forvaltning af læge- og sundhedstjenester. Det kræves dog, at behandlingen – i dette tilfælde indsamlingen af oplysninger – foretages af en person inden for sundhedssektoren, som er omfattet af en lovreguleret tavshedspligt. Denne lidt langstrakte bestemmelse åbner mulighed for, at man kan indsamle og registrere oplysninger om patienten, hvis dette er nødvendigt med henblik på en af de ovenfor oplistede aktiviteter. Herudover vil man i øvrigt kunne indsamle og registrere oplysninger, hvis der foreligger et udtrykkeligt samtykke til det, jf. § 7, stk. 2, nr. 1, og § 7 åbner også mulighed for behandling af oplysninger i andre situationer, hvor det er påkrævet.

Hvad betyder disse bestemmelser for registrering af oplysninger om HNPCC-patienter og deres slægtninge? Ved besvarelsen af dette spørgsmål er det hensigtsmæssigt at skelne mellem registrering af oplysninger om henholdsvis patienten og patientens slægtninge.

For så vidt angår patienten, vil det ifølge persondatalovens § 7, stk. 5 være lovligt at indsamle og registrere de oplysninger om patienten, som er nødvendige for, at man kan diagnosticere og behandle vedkommende eller udøve forebyggende sundhedsfaglig virksomhed. Dette gælder, uanset om oplysningerne indsamles og registreres på en klinisk genetisk afdeling, på en kirurgisk afdeling eller i HNPCC-registret. Der kan dog evt. være forskel på, hvilke oplysninger der vil være et sagligt behov for at indsamle og registrere de enkelte steder.

For så vidt angår oplysninger om patientens slægtninge, må man indledningsvis se nærmere på, om der overhovedet er et sagligt grundlag for at registrere oplysninger om slægtninge. Man kan forestille sig to forskellige, saglige begrundelser for dette. For det første kan oplysninger om patientens slægtninge være nødvendige for, at man kan stille en korrekt diagnose af patienten. For det andet kan oplysninger om slægtninge give grundlag for, at man iværksætter en opsøgende virksomhed med henblik på genetisk diagnostik, forebyggende undersøgelser og/eller behandling af slægtningen.

Selvom man kan sige, at det er sagligt at registrere oplysninger om patientens slægtninge, skal man fortsat sikre sig, at der i øvrigt er et lovligt grundlag for at foretage indsamling og registrering. Dette skal afgøres på grundlag af persondatalovens § 7. Hvis formålet med at registrere oplysninger om patientens slægtninge er at bidrage til, at der kan stilles en diagnose for patienten, kan man overveje, om indsamlingen og registreringen kan ske i medfør af persondatalovens § 7, stk. 5. Det er ikke umiddelbart klart, om persondatalovens § 7, stk. 5 åbner mulighed for, at man kan registrere oplysninger om andre personer end patienten med den begrundelse, at det er nødvendigt for at kunne stille en diagnose for patienten.

Det anbefales, at man i første omgang afklarer med Sundhedsstyrelsen, om der ifølge journalføringsreglerne er pligt til at notere oplysninger om patientens slægtninge i patientens journal. Derudover anbefales det, at man sammen med Sundhedsstyrelsen overvejer, om der kan være grund til at kontakte Datatilsynet for at afklare, om registrering af oplysninger om slægtning kan ske uden disses samtykke. En anden mulighed er som sagt at se registreringen af oplysninger om slægtninge som nødvendig med henblik på diagnostik, behandling eller sygdomsforebyggelse i relationen til slægtningen selv. Spørgsmålet er med andre ord, om § 7, stk. 5 åbner mulighed for, at man kan registrere oplysninger om personer, som ikke selv har taget kontakt til sundhedsvæsenet, med den begrundelse, at en sådan registrering kan være nødvendig for, at man – såfremt vedkommende ønsker det – kan iværksætte forskellige behandlingsmæssige tiltag. Dette spørgsmål anbefales det ligeledes, at man afklarer med Sundhedsstyrelsen og Datatilsynet. Hvis registrering af oplysninger om slægtninge falder uden for rammerne af § 7, stk. 5, vil man være nødt til at indhente et

udtrykkeligt samtykke hos patientens slægtninge til registrering af disse oplysninger, jf. persondatalovens § 7, stk. 2, nr. 1.⁶

I forbindelse med indsamling af oplysninger hos patienten er man ifølge persondatalovens § 28 forpligtet til at give patienten en række oplysninger, såsom oplysning om den dataansvarlige og dennes identitet samt formålet med registreringen af oplysninger. Patienten skal også oplyses om, hvorvidt det er obligatorisk eller frivilligt at besvare spørgsmål, og om, at der er ret til aktindsigt, og endelig skal patienten have oplysning om, hvilke »kategorier af modtagere« man kan forestille sig, at de registrerede oplysninger vil kunne videregives til. Det vil fx være naturligt at meddele patienten, at oplysninger vil kunne udleveres til brug for videnskabelige undersøgelser.

I en række situationer vil man indhente oplysninger om patienten fra andre sundhedspersoner, såsom den praktiserende læge, andre afdelinger, vedkommende har været i kontakt med, eller lignende. Hvis man indhenter oplysninger hos andre end patienten selv, gælder der ifølge persondatalovens § 29 også en oplysningspligt, som i store træk svarer til den, der følger af § 28. Man skal dog også oplyse om, hvilken type oplysning man har rekvireret.

Bestemmelserne i persondatalovens §§ 28-29 om oplysningspligt har det formål at sikre gennemsigtighed, således at patienten er opmærksom på, at der registreres oplysninger. Disse bestemmelser har imidlertid også betydning for oplysninger om patientens slægtninge. Hvis patienten har givet oplysninger om slægtninge, som er blevet registreret i patientens journal, er man som udgangspunkt forpligtet til at give den pågældende slægtning de oplysninger, som fremgår af persondatalovens § 29. Inden for det genetiske område er dette imidlertid ikke helt uproblematisk. I nogle situationer må man således overveje, om en henvendelse til de pårørende krænker deres såkaldte ret til ikke-viden. Retten til ikke-viden udspringer af patientens selvbestemmelsesret, idet man antager, at en patient selv bør have ret til at bestemme, om vedkommende ønsker at kende til sin diagnose, prognose m.v.

I sundhedslovens § 16, stk. 2, formuleres det således, at patienten har ret til at frabede sig information. Netop i forhold til oplysninger om visse genetiske sygdomme tillægges retten til ikke-viden stor betydning, da man ikke kan gå ud fra, at en patient ønsker at kende til mulige anlæg for at udvikle en alvorlig sygdom, som hverken kan forebygges eller helbredes. Det kan derfor være problematisk at opfylde den oplysningspligt, som følger af persondatalovens § 29. Lovens § 30 åbner imidlertid mulighed for, at man kan undlade at opfylde informationspligten, bl.a. hvis dette sker af hensyn til den registrerede (i dette tilfælde patientens slægtninge). Da det er muligt at udføre forebyggende undersøgelser, og der også er behandlingsmuligheder ved HNPCC, lægger man ikke så megen vægt på retten til ikke-viden. Det forudsættes således, at det er etisk forsvarligt at foretage opsøgende virksomhed over for patientens slægtninge. Dette er tilkendegivet i en skrivelse af 30. december 1997 fra Sundhedsministeriet til registeret (se bilag 13). Som følge heraf vil der heller ikke være grundlag for at fravige oplysningspligten af hensyn til slægtningen selv, jf. persondatalovens § 30.

7.5 Videregivelse af oplysninger

I forbindelse med videregivelse af oplysninger er det i første omgang sundhedslovens regler, som er relevante. I loven skelner man mellem videregivelse af oplysninger til sundhedspersoner i forbindelse med behandlingen af patienten (§§ 41-42) og videregivelse til andre formål (§§ 43-44). Der er også særlige regler om videregivelse til forskningsmæssige formål (§§ 46-48).

6. I Datatilsynets årsberetning 2001 omtales en sag vedrørende registrering af oplysninger om pårørende i et misbrugsregister. Datatilsynet har i sagen udtalt, at behandling af oplysninger om de pårørende i videst muligt omfang burde ske på baggrund af et udtrykkeligt samtykke. Rent undtagelsesvis kunne der behandles oplysninger uden et samtykke, hvis det måtte vise sig umuligt at indhente et samtykke fra den pårørende. Der henvises her til persondatalovens § 7, stk. 2, nr. 4, hvorefter der kan behandles følsomme oplysninger, hvis dette er nødvendigt for, at et retskrav kan fastlægges, gøres gældende eller forsvares.

7.5.1 Videregivelse af oplysninger i forbindelse med behandling af patienten

Ifølge sundhedslovens § 41, stk. 1 kan man altid videregive oplysninger om patienten, hvis denne har givet samtykke til det. Et sådant samtykke kan ifølge § 42 både være mundtligt og skriftligt og kan gives både til den sundhedsperson, som skal modtage, og den, som skal videregive oplysningen.

For at sikre en smidig kommunikation i forbindelse med patientbehandlingen fremgår det imidlertid af § 41, stk. 2, nr. 1, at man kan videregive fortrolige oplysninger om patienten til andre sundhedspersoner, hvis dette er nødvendigt i forbindelse med en aktuel behandling. I den situation behøver man ikke at indhente patientens udtrykkelige samtykke. Patienten skal dog informeres om, at oplysningerne kan videregives og har ifølge § 41, stk. 3 ret til at modsætte sig dette. Man kan sige, at i forbindelse med en aktuel behandling antager man, at patienten har givet et stiltiende samtykke til, at nødvendige oplysninger kan kommunikeres imellem de involverede sundhedspersoner. Den klinisk genetiske afdeling vil således kunne videregive oplysninger om patienten til den kirurgiske afdeling, hvis disse oplysninger er nødvendige for den kirurgiske afdelings behandling. Tilsvarende vil den kirurgiske afdeling efterfølgende kunne orientere den klinisk genetiske afdeling om operationens forløb, hvis dette er nødvendigt for, at man på den klinisk genetiske afdeling kan følge op på behandlingen. Det er vigtigt at bemærke, at bestemmelsen forudsætter, at det er nødvendigt, at oplysningerne videregives til andre sundhedspersoner. Man må således kun orientere, hvis det er nødvendigt for, at den orienterede sundhedsperson kan følge op på behandlingen. Ellers må man indhente et samtykke hos patienten. Rutinemæssig orientering er dog lovlig i forbindelse med fremsendelse af epikrise til den praktiserende læge, jf. § 41, stk. 2, nr. 2-3.

Sundhedslovens § 41 omhandler primært oplysninger om patienten. Bestemmelsen forholder sig imidlertid også til inddragelse af oplysninger om patientens slægtninge i særlige situationer, fx i forbindelse med genetisk diagnostik. Man kan således indhente og videregive oplysninger om patienten og dennes slægtninge med disses samtykke, jf. § 41, stk. 1, og det er i særlige situationer også lovligt at undlade at indhente et samtykke, jf. § 41, stk. 2, nr. 4. Her tænkes på situationer, hvor der af etiske grunde ikke bør indhentes samtykke til at videregive oplysninger, fordi det vil kunne skabe unødvendig bekymring hos den pågældende, hvis det endnu ikke er klarlagt, om vedkommende har risiko for at være disponeret for at udvikle en alvorlig, genetisk sygdom. Det er dog kun lovligt at undlade at indhente samtykke, hvis der er en rimelig grad af sandsynlighed for, at også familiemedlemmer har den genetiske disposition, og det kræves endvidere, at der er en sikker dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen. Endelig er det en betingelse, at der foreligger en sikker testmetode og at det er muligt at sygdommen i væsentlig grad kan forebygges eller behandles.

Sundhedsloven åbner i øvrigt også mulighed for, at man i særlige situationer kan videregive oplysninger om patienten til andre sundhedspersoner, selvom det ikke er nødvendigt i forbindelse med den aktuelle behandling, og selvom patienten modsætter sig dette. Så vidt det kan vurderes, har disse bestemmelser ikke umiddelbart nogen relevans for de problemstillinger, der behandles i denne rapport.

7.5.2 Videregivelse af oplysninger til patientens slægtninge

Der kan opstå forskellige situationer, hvor det kan komme på tale at videregive oplysninger om patienten til dennes slægtninge. Man kan således forestille sig, at patientens slægtning retter henvendelse til HNPPC-registret eller en hospitalsafdeling for at høre nærmere om patientens sygdom. Det kan også være, at patientens slægtninge ønsker at få udleveret en vævsprøve fra en afdød patient med henblik på at kunne få foretaget genetisk diagnostik. I disse situationer er sundhedspersonalet som udgangspunkt bundet af deres tavshedspligt. Det betyder, at disse oplysninger ikke umiddelbart kan udleveres til patientens slægtninge, medmindre patienten selv har givet samtykke til det, jf. sundhedslovens § 43, stk. 1 og § 44. Som ovenfor nævnt er det dog muligt at se bort fra samtykkekravet, hvis der foreligger virkeligt tungtvejende grunde, jf. § 43, stk. 2, nr. 2. Hvis det fx er nødvendigt for patientens slægtninge at få udleveret oplysninger om patienten, for at de selv kan få afklaret, om de har en genetisk lidelse, vil man lovligt kunne udlevere oplysninger til slægtningen.

Man kan imidlertid også forestille sig, at det er den klinisk genetiske afdeling eller HNPCC-registret som gerne vil kontakte patientens slægtninge. I den forbindelse skal man være opmærksom på, om denne kontakt røber noget om patientens helbredstilstand. Hvis patientens slægtninge gennem en henvendelse fra fx HNPCC-registret får oplysninger om patientens helbredsforhold, vil dette som udgangspunkt være i strid med tavshedspligten. Som jeg har været inde på ovenfor, vil man normalt skulle have samtykke fra patienten, men hvis patienten afviser dette, vil det som ovenfor nævnt kunne være i orden at tage kontakt, uden et samtykke, jf. sundhedslovens § 43, stk. 2, nr. 2.

En uopfordret kontakt fra HNPCC-registret eller fra en klinisk genetisk afdeling kan også komme i konflikt med slægtningens ret til ikke-viden. Denne ret beskytter som tidligere nævnt patienten mod at blive konfronteret med oplysninger, som vedkommende helst vil være foruden. Problemet er imidlertid, at det er svært at udøve sin ret til ikke-viden, hvis man slet ikke er opmærksom på, at der er noget at vide. En slægtning, som ikke har den fjerneste anelse om, at vedkommende muligvis kan være genetisk disponeret for at udvikle en sygdom, kan ikke tilkendegive, at vedkommende ikke ønsker at kende til dette. Man anvender ofte nogle vejledende retningslinjer for, hvornår det er berettiget at orientere patientens slægtninge. Disse retningslinjer kan både give et fingerpeg om, hvornår det er berettiget at bryde tavshedspligten over for patienten, og hvornår man kan krænke slægtninges ret til ikke-viden. I Europarådets Recommendation on Genetic Testing and Screening for Health Care Purposes fremgår det af principle 9, at

»... in the case of a severe genetic risk for other family members, consideration should be given, in accordance with national legislation and professional rules of conduct, to informing family members about matters relevant to their health or that of their future child.«

Tilsvarende overvejelser fremgår af Europarådets Recommendation No. R(97) 5 on The Protection of Medical Data. Af det »Explanatory memorandum«, som er udarbejdet i tilknytning til rekommandationen, følger det (af pkt. 151-152), at man først og fremmest skal opfordre den undersøgte person til selv at tale med slægtninge. Hvis vedkommende nægter at informere familien, skal sundhedspersonalet kunne tage kontakt, hvis slægtninge udsættes for alvorlig risiko. Der kan også henvises til en rapport fra Nuffield Council of Bioethics⁷ samt et udkast til retningslinjer udarbejdet af WHO⁸. Af disse forskellige internationale dokumenter kan man udlede, at det kan være berettiget at bryde tavshedspligten og kontakte slægtninge, forudsat at en manglende orientering kan udsætte dem for en (alvorlig) risiko. Formålet med kontakten skal således være at eliminere en risiko, hvilket fx kan være tilfældet, hvis det er muligt at forebygge eller mildne den pågældende lidelse ved behandling. De samme argumenter kan anvendes i forbindelse med vurderingen af, om der er grundlag for at informere slægtninge og dermed se bort fra deres ret til ikke-viden.

Som det vil fremgå, er det de tilsvarende principper, som anvendes ved vurderingen af, om man kan indhente eller videregive oplysninger om patienten og dennes familiemedlemmer uden et samtykke i medfør af sundhedslovens § 41, stk. 2, nr. 3.

7.5.3 Videregivelse af oplysninger til arbejdsgivere og forsikringsselskaber

Der kan være risiko for, at oplysninger om en patients gener kan føre til diskrimination. Det har man været særlig opmærksom på i relation til ansættelses- og forsikringsforhold. Her er der vedtaget særlige regler, som regulerer henholdsvis arbejdsgivers og forsikringsselskabers mulighed for at indhente og anvende oplysninger om de ansattes eller forsikringstageres gener. Disse regler fremgår af henholdsvis lov om brug af helbredsoplysninger på arbejdsmarkedet og af en særlig bestemmelse i forsikringsaftalelovens § 3 a. Reglerne for henholdsvis arbejdsgivere og forsikringsselskaber er lidt forskellige.

7. Nuffield Council of Bioethics, »Genetic Screening. Ethical Issues«, 1993.

8. WHO's Proposed International Guidelines on Ethical Issues in medical Genetics and Genetic Services (Geneva, 1997).

Arbejdsgivere kan som udgangspunkt kun anmode ansatte eller personer, der ansøger om en stilling, om at udlevere oplysninger om eksisterende sygdomme eller symptomer på sygdomme, når det må antages, at sygdommen vil have væsentlig betydning for det arbejde, der skal udføres. Det er derimod ikke tilladt at anmode om oplysninger om lønmodtageres risiko for at udvikle en sygdom. Det fremgår også af lov om brug af helbredsoplysninger på arbejdsmarkedet, at læger, klinikker m.v. ikke må videregive helbredsoplysninger omfattet af loven til andre end den person, som oplysningerne angår. Hvis man modtager en henvendelse fra en arbejdsgiver, som fremsender en fuldmagt fra lønmodtageren, er det således ikke tilladt at sende oplysninger direkte til arbejdsgiveren.

For så vidt angår forsikringsselskaber er det tilladt at indhente oplysninger om eksisterende sygdomme. Derimod er der et forbud mod at anmode en forsikringstager om at gennemgå en helbredsundersøgelse, som skal afdække vedkommendes risiko for at udvikle bestemte sygdomme. Det er heller ikke tilladt at spørge en forsikringstager, om vedkommende har fået foretaget en sådan undersøgelse, ligesom det ikke er tilladt at modtage resultatet af en sådan undersøgelse, hvad enten denne viser, at forsikringstageren er eller ikke er disponeret for at udvikle en arvelig sygdom. Derimod er det tilladt at stille spørgsmål til forsikringstageren om vedkommendes egen og familiemedlemmers nuværende og tidligere helbredstilstand samt om sygdomme i familien. Forsikringsselskaber er således ikke afskåret fra at skaffe sig viden om, at der er en arvelig sygdom i familien, men har ingen mulighed for at få oplysninger om den konkrete forsikringstagers anlæg for at udvikle denne sygdom senere i livet. De regler, der gælder for forsikringsselskaber, gælder tilsvarende for pensionsforsikringsselskaber.

Selvom reglerne for brug af genetiske oplysninger i ansættelsesforhold og på forsikringsområdet virker rimeligt klare, kan der opstå usikkerhed om fortolkningen. Det er fx ikke altid helt enkelt at fastslå henholdsvis, hvornår man alene har et anlæg for at udvikle en sygdom, og hvornår sygdommen rent faktisk har manifesteret sig. Hvis patienten har sygdomssymptomer, skal det oplyses over for forsikringsselskabet. I forhold til forsikringer kan man også blive bedt om at oplyse, om man har været i kontakt med sundhedsvæsenet inden for de senere år. Her er det fx ikke helt klart, om man vil skulle oplyse, at man går til forebyggende undersøgelser for HNPCC. Hvis man oplyser dette, modtager forsikringsselskabet i realiteten en oplysning, som det ikke er berettiget til at modtage; nemlig oplysning om et muligt sygdomsanlæg. På den anden side kan forsikringstageren komme i klemme, hvis vedkommende ikke har opfyldt sin oplysningspligt over for selskabet. Det er således vigtigt at få klarlagt oplysningspligten i disse situationer.

7.5.4 Videregivelse af oplysninger til offentlige myndigheder

I forhold til arbejdsgivere og forsikringsselskaber er der fastsat særlige regler, som sætter grænser for, hvilke oplysninger henholdsvis arbejdsgivere og forsikringsselskaber må modtage. Man finder ikke tilsvarende særlige regler i forhold til andre private eller offentlige myndigheder. Dette betyder, at fx de sociale myndigheder eller adoptionsmyndigheder efter omstændighederne vil kunne indhente oplysninger om borgernes genetiske forhold i forbindelse med behandling af sager om social pension eller godkendelse som adoptant. Der gælder imidlertid et almindeligt princip i den offentlige forvaltning, hvorefter det kun er tilladt at indhente og anvende oplysninger om borgerne, hvis dette er sagligt begrundet. Reglerne om tavshedspligt sætter også grænser for, hvilke oplysninger en offentlig myndighed kan få udleveret uden patientens samtykke.

Som udgangspunkt skal udlevering af oplysninger til offentlige myndigheder vurderes på baggrund af sundhedslovens §§ 43-44. Hvis patienten selv har givet samtykke til, at man kan give oplysninger til kommunen eller adoptionsmyndigheden, vil det ikke være et brud på tavshedspligten. I lovgivningen kan man nogle gange finde bestemmelser om oplysningspligt. Den sociale lovgivning indeholder fx bestemmelser om myndigheders og personers (ex. lægers) pligt til at give oplysninger til kommunens socialforvaltning i forbindelse med behandling af sager om fx sygedagpenge og sociale pensioner. I situationer, hvor der foreligger en sådan lovbestemt oplysningspligt, fremgår det af sundhedslovens § 43, stk. 2, nr. 1, at oplysningerne kan videregives uden patientens samtykke.

Dette bør man dog efter min opfattelse være en anelse varsom med. Hvis HNPPC-registret eller en kirurgisk eller klinisk genetisk afdeling modtager en anmodning fra de sociale myndigheder om at udlevere genetiske oplysninger til brug for behandlingen af en social sag, vil det være bedst stemmende med det autonomiprincip, som gælder i forholdet mellem patient og sundhedsvæsen, at man undersøger, om patienten er indforstået med dette. De sociale myndigheder vil i de fleste af disse sager selv være forpligtet til at forsøge at indhente et samtykke fra patienten, og man bør under alle omstændigheder begrænse videregivelsen af patientoplysninger til det, som er nødvendigt, og som patienten er indforstået med. Sundhedslovens § 43 forudsætter således, at man under alle omstændigheder forsøger at få patientens samtykke, inden man overvejer, om der er grundlag for at videregive oplysninger uden et samtykke. Derfor vil det efter min opfattelse også være rigtigst at kontakte patienten, hvis der i forbindelse med en forespørgsel fra de sociale myndigheder eller andre offentlige instanser fremsendes en meget bred samtykkeerklæring. Patienten bør have mulighed for at præcisere sit samtykke.

Hvis patienten ikke vil give et samtykke til, at man kan udlevere oplysninger om vedkommendes gener til en offentlig myndighed, kan man overveje, om der er så tungtvejende grunde til at videregive disse oplysninger, at man kan tilsidesætte patientens interesse i at beskytte sit privatliv og have indflydelse på, hvem der kan få adgang til vedkommendes private jeg. Denne mulighed er omtalt i sundhedslovens § 43, stk. 2, nr. 2 (værdispringsreglen).

Sundhedsloven forholder sig desværre ikke eksplicit til videregivelse af oplysninger om patientens gener. Derfor kan man heller ikke hverken i loven eller i den tilhørende bekendtgørelse eller vejledning se retningslinjer for, hvordan man håndterer spørgsmålet om videregivelse af genetiske oplysninger i disse situationer. Genetiske oplysninger har på nogle punkter en særlig karakter og afføder et særligt beskyttelsesbehov for patienten. I Europarådets Konvention om Menneskerettigheder og Biomedicin er man opmærksom på disse særlige behov. Ifølge artikel 11 i konventionen må der ikke ske usaglig forskelsbehandling på baggrund af ens genetiske arv. De særlige regler om arbejdsgivers og forsikringssektors mulighed for at indhente og anvende oplysninger om en persons genetiske anlæg har netop som et af deres formål at sikre, at der ikke sker en usaglig forskelsbehandling. Spørgsmålet kan imidlertid også opstå i andre sammenhænge og har således været diskuteret i en konkret sag, hvor et yngre par i første omgang fik afslag på godkendelse som adoptanter, fordi der var forekomst af brystcancer i kvindens familie. Adoptionsmyndighederne ønskede, at kvinden skulle have lavet en gentest. Sagen blev anket, og i Adoptionsnævnet når man frem til, at godkendelse som adoptant ikke må betinges af, at der foretages en genetisk undersøgelse.

7.5.5 Videregivelse af oplysninger til brug for videnskabelige undersøgelser

Både persondataloven og sundhedsloven (og tidligere patientretsstillingsloven) åbner mulighed for, at der kan videregives oplysninger fra patientjournaler og -registre til brug for videnskabelige undersøgelser. Som udgangspunkt er det ikke nødvendigt at indhente et samtykke fra patienten til dette. Hvis forskningsprojektet skal anmeldes til de videnskabsetiske komitéer, kan disse dog kræve, at der indhentes et samtykke, ligesom Datatilsynet også kan stille krav i forbindelse med, at man anmelder behandlingen.

Inden man udleverer oplysninger til brug for et forskningsprojekt, skal det vurderes, om der er tale om en undersøgelse, som må antages at have væsentlig samfundsmæssig betydning. Hvis forskningsprojektet er godkendt af en videnskabsetisk komité, kan oplysningerne ifølge sundhedslovens § 46, stk. 1 umiddelbart udleveres. Hvis forskningsprojektet ikke er godkendt af en videnskabsetisk komité, skal Sundhedsstyrelsen ifølge § 46, stk. 2, godkende videregivelsen efter at have vurderet, om der er tale om et forskningsprojekt af væsentlig samfundsmæssig interesse.

7.6 Anmeldelse og tilsyn

De tidligere registerlove blev ophævet, da persondatalovens trådte i kraft 1. juli 2000. Persondatalovens regler adskiller sig på en række forskellige punkter fra registerlovene, og man kan derfor ikke være sikker på, at registerforskrifter, som er godkendt på grundlag af den tidligere lovgivning, lever op til persondatalovens krav. Persondataloven indeholder en overgangsregel som – for så vidt angår behandling af personoplysninger i den offentlige sektor – fastslår, at man er forpligtet til at foretage anmeldelse til Datatilsynet efter persondatalovens regler senest 1. april 2001. HNPCC-registret er anmeldt til Datatilsynet. I det omfang, der anvendes elektroniske patientjournaler på de kirurgiske eller klinisk genetiske afdelinger, eller hvor der anvendes tekstbehandling til ajourføring af den manuelle journal, vil disse behandlinger også være omfattet af anmeldelsespligten til Datatilsynet.

8 Opgørelse af driftsomkostninger og analyse af omkostningseffektivitet af forebyggende koloskopier for HNPCC-familier

8.1.1 Indledning

Det er på baggrund af de foregående kapitler blevet fastslået, at der er klinisk evidens for at foretage forebyggende koloskopier af familier med risiko for arvelig kræft. I dette kapitel undersøges de økonomiske konsekvenser af det foreslåede program med forebyggende koloskopier hvert andet år.

Den økonomiske analyse indeholder to komponenter. For det første opgøres de driftsøkonomiske omkostninger forbundet med forebyggende koloskopier af tarmkræft, livmoderkræft, urinvejskræft og kræft i mavesækken. Spørgsmålet er her, hvor meget det koster at iværksætte det foreslåede program. For det andet undersøges det, om det på langt sigt er billigere eller dyrere at implementere de forebyggende koloskopier sammenlignet med en situation, hvor HNPCC-familierne ikke udredes og tilbydes forebyggende koloskopier. Spørgsmålet her er, om omkostningerne forbundet med de forebyggende koloskopier opvejes af den besparelse, der følger af en reduktion i antallet af kræfttilfælde generelt og kræfttilfælde i sent stadie. Da det kun er effekten af forebyggende koloskopier i forbindelse med tarmkræft, der er belyst i litteraturen, foretages sidstnævnte analyse udelukkende for tarmkræft.

I begge analyser benyttes kun de direkte sundhedsomkostninger for sundhedsvæsenet. Der ses bort fra de omkostninger, der bæres af patienten, dvs. tidsforbrug i forbindelse med undersøgelse og behandling samt egenbetaling til eventuel medicin. Denne afgrænsning beror på et skøn over, at disse omkostninger udgør en så lille andel af de samlede direkte omkostninger, at de ikke vil ændre resultaterne væsentligt.

8.1.2 Driftsøkonomi

Driftsomkostningerne forbundet med de forebyggende koloskopier opdeles i engangsomkostninger og egentlige driftsomkostninger. Engangsomkostningerne er defineret ved de omkostninger, der er forbundet med udredning af stamtræ, genetisk rådgivning og gendiagnostik. Disse omkostninger optræder kun én gang per individ/familie. De egentlige driftsomkostninger dækker over de udgifter, der hvert andet år er ved at foretage de forebyggende koloskopier.

8.1.3 Cost-effectiveness-analyse af koloskopier i familier med risiko for arvelig tarmkræft

Vasen et al. har i et studie fra 1998 undersøgt omkostningseffektiviteten af forebyggende koloskopier for mutationsbærere (196). Resultatet af undersøgelsen er, at forebyggende koloskopier øger den forventede levetid med 6,9 år sammenlignet med et tilfælde, hvor mutationsbærerne ikke deltager i et forebyggende program. Samtidig er de akkumulerede livstidsomkostninger lavere med forebyggende koloskopier end uden. Strategien med koloskopier dominerer altså strategien uden undersøgelser.

Vasens resultat kan i nogen grad tænkes at være en konsekvens af, at der kun ses på mutationsbærere. Den gendiagnostiske udredning er endnu ikke præcis nok til, at man kan frasortere alle ikke-mutationsbærere. Dette betyder i realiteten, at en betydelig del af de personer, der deltager i de forebyggende koloskopier, ikke er mutationsbærere, om end de er HNPCC-sandsynlige i og med, at de opfylder de relevante Amsterdam-kriterier. Et andet kritikpunkt af Vasens analyse er, at der stik imod anbefalingerne i litteraturen (197, 198) ikke foretages diskontering af effektmålet (antal leveår).

I nærværende cost-effectiveness-analyse er det valgt at benytte antal vundne leveår som effektmål. Alternativt kunne man have benyttet antal kvalitetsjusterede leveår. En fordel hermed ville være, at man inddrog muligheden for værdisætning af forringet livskvalitet efter genetisk udredning, kolekto-

mi og/eller proktokolektomi. På den anden side betyder overvågningsprogrammet, at en stor andel af familiemedlemmerne undgår at udvikle cancer eller får det konstateret på et langt tidligere tidspunkt end uden overvågning. Hermed undgås og forkortes en mængde sygdomsforløb, som vil tælle positivt i kvalitetsdimensionen. For at kunne sammenholde resultaterne af cost-effectiveness-analysen med Vasens (196) resultater, er det valgt at benytte antal vundne leveår som effektmål.

Valg af diskonteringsmetode er et debatteret emne, og da det har relativt stor indflydelse på resultaterne i denne analyse, beskrives problematikken kort.

8.1.3.1 Diskontering

Diskontering foretages for at få et bedre beslutningsgrundlag, når man betragter omkostninger og effekter, der falder på forskellige tidspunkter. Fx vil de fleste foretrække at betale en udgift på 100 kr. om 10 år frem for i dag. Dette skyldes bl.a., at de 100 kr. kunne investeres og blive til mere end 100 kr. om 10 år. For at 100 kr. i dag og 100 kr. i fremtiden kan sammenlignes, vælger man at diskontere (nedskrive) værdien af fremtidige omkostninger.

Man kan retmæssigt overføre samme problemstilling til effektmål som fx antal vundne leveår. Er ét vundet leveår i dag det samme værd som et vundet leveår om 10 år? Hvis beregningen af antal vundne leveår skal bruges som beslutningsgrundlag, er svaret: Nej. Dette skyldes bl.a., at man må forvente, at ét vundet leveår pga. ny teknologi i fremtiden kan »erhverves« ved brug af mindre ressourcer, og at ét vundet leveår derfor om 10 år er mindre ressourcekrævende og dermed også mindre værd end ét vundet leveår i dag.

Litteraturen omkring diskontering i cost-effectiveness-analyser forholder sig til to faktorer. Den første er niveauet for diskontering af henholdsvis omkostninger og effektmål – herunder om de skal diskonteres med samme rate. Den anden er anbefalinger i forbindelse med følsomhedsanalyse og præsentation af diskonterede resultater.

Der syntes at være en udbredt konsensus om, at omkostninger og effektmål skal diskonteres med samme rate, hvorimod niveauet for diskonteringsraten varierer fra 3% til 5%. Dette resulterer i, at de fleste anbefalinger går på, at der skal laves følsomhedsanalyse på 0%, 3% og 5%, således at konsekvenserne for valget af diskonteringsrate tydeligt fremgår af analysen. I analyser af forebyggende programmer bliver valg af diskonteringsrate kontroversielt. Dette skyldes, at fremtidige vundne leveår som følge af de forebyggende koloskopier vil blive devalueret. Samtidig vil omkostningerne forbundet med forebyggelse vægte relativt højt, da de påbegyndes allerede fra 25-års-alderen (199). I dette kapitel følges ovennævnte anbefalinger, og for at få det mest konservative skøn over omkostningseffektiviteten af de foreslåede forebyggende koloskopier laves yderligere følsomhedsanalyse på baggrund af 5% diskontering.

8.1.3.2 Krav til cost-effectiveness-analysen

En cost-effectiveness-analyse, der sammenligner omkostningseffektiviteten af et program med forebyggende koloskopier med et tilfælde uden opsporing, udredning og forebyggelse må for at give et retvisende billede af praksis indeholde:

En realistisk beskrivelse af henvisningspraksis, hvilket vil sige, at man inddrager omkostningerne forbundet med den andel af de henviste, der viser sig ikke at være i risikogruppen, om end der er afholdt omkostninger i forbindelse med udredning.

En realistisk beskrivelse af effektiviteten af gendiagnostikken, hvor man inddrager sandsynligheden for, at man ved selve mutationsscreeningen ikke er i stand til at identificere familiens mutation. Der vil altså for nogle familier være afholdt omkostninger i forbindelse med gendiagnostik, uden at man bliver i stand til at identificere, hvilke familiemedlemmer der ikke har mutationen. Disse individer vil altså henvises til at deltage i de forebyggende koloskopier, selvom halvdelen ikke er mutationsbærere.

En beskrivelse af hyppigheden af metakron tarmkræft. En af fordelene ved de forebyggende koloskopier og efterfølgende fjernelse af hele tyktarmen ved opstået kræft er, at man reducerer risikoen for metakron tarmkræft betydeligt. Dette har ikke kun sundhedsmæssige effekter, men også betydelige økonomiske effekter og bør inddrages i en cost-effectiveness-analyse.

Både effektmålet (antal leveår) og omkostninger bør diskonteres. Konventionel praksis er, at omkostninger og effekt diskonteres med samme rate, og at der laves følsomhedsanalyse af diskonteringsrater på 0%, 3% og 5%.

Derudover skal der laves følsomhedsanalyse på de væsentligste variable i modellen.

8.1.4 Struktur på kapitlet

I afsnit 8.2 opgøres de driftsøkonomiske omkostninger forbundet med hele det foreslåede program. Det vil sige, at omkostningerne forbundet med forebyggende koloskopier af tarmkræft, livmoderkræft, urinvejskræft og kræft i mavesækken opgøres. I afsnit 8.3 opstilles en simuleringsmodel til at sammenligne omkostninger og effekt (antal leveår) i to strategier (A og B) for (potentielt) henviste til HNPCC-registret. Strategi A beskriver en situation, hvor de henviste til genetisk udredning udredes ved stamtræsundersøgelse, og hvor den gruppe, der herefter defineres som HNPCC, hvert andet år deltager i forebyggende koloskopier. Gruppen af ikke HNPCC-relateret forhøjet risiko (bl.a. late onset) antages at deltage i forebyggende koloskopier efter 45-års-alderen.

Der tages højde for de ovennævnte faktorer vedrørende henvisningspraksis, gendiagnostik, metakron cancer og diskontering. I strategi B følges de nu »potentielt henviste« ikke, men modelleres med de risikosandsynligheder, der i litteraturen er beskrevet for HNPCC. Der foretages følsomhedsanalyse på udvalgte parametre. Afsnit 8.4 og 8.5 sammenfatter og diskuterer resultaterne fra afsnit 8.2 og 8.3.

8.2 Driftsomkostninger

Dette afsnit vil lave en opgørelse over omkostningerne forbundet med det foreslåede program for forebyggende koloskopier. Programmet omfatter forebyggende koloskopier af tarmkræft, livmoderkræft, urinvejskræft og kræft i mavesækken hvert andet år. De foreslåede undersøgelsesmetoder er henholdsvis koloskopi, gynækologisk undersøgelse og transvaginal ultralydsscanning, urinstix for blod og urincytologi og i familier, hvor der optræder kræft i mavesækken, gastroskopi.

Afsnittet starter med at beskrive overvejelser vedrørende opgørelsesmetoder (afsnit 8.2.1). I afsnit 8.2.2 præsenteres resultaterne, og i afsnit 8.2.3 konkluderes på driftsanalysen.

8.2.1 Metode

Der er to komponenter i den driftsøkonomiske analyse. For det første skal omkostningerne forbundet med udredning og gendiagnostik opgøres. Disse omkostninger er engangsomkostninger. For det andet er der de egentlige driftsomkostninger forbundet med de forebyggende koloskopier, som for den enkelte afholdes hvert andet år. I princippet kunne man også inkludere omkostninger forbundet med behandling af opståede kræfttilfælde. En sådan opgørelse er kun mulig for tarmkræft, og det er spørgsmålet, om det egentligt er relevant, idet formålet med de forebyggende koloskopier vil være at reducere forekomsten af kræfttilfælde, og det derfor kun er relevant at sammenligne behandlingsomkostninger i tilfældet med og uden forebyggelse. Dette gøres i afsnit 8.3.

I opgørelsen af engangsomkostningerne er det nødvendigt at tage højde for, at en del af de henviste bliver sorteret fra – enten på baggrund af udredning af stamtræet eller på baggrund af gendiagnostik. For hver person, der findes i forøget risiko og dermed tilbydes forebyggende koloskopier, skal der altså afholdes engangsomkostninger for mere end en.

Antallet af henviste, x , der skal til, for at man efter udredning har en HNPCC/mutationsbærer-population på én udregnes

$$x = 1 / ((1 - \text{andel, som frasorteres ved udredning}) * (1 - \text{andel, som frasorteres ved gendiagnostik}))$$

Andelen, som frasorteres ved udredning, defineres ved $(1 - p_1 - p_2)$, hvor p_1 er andelen af de henviste, der viser sig ikke at være i forhøjet risiko, og p_2 er andelen, hvor den forhøjede risiko ikke er relateret til HNPCC. Heraf sorteres $p_3 * p_4 * 0,5$ fra ved gendiagnostik, hvor p_3 er andelen af HNPCC-familier, hvor der er indikation for gendiagnostik, og p_4 er andelen af fundne genforandringer ved mutationsscreeninger. Der ganges med 0,5 pga. den autosomale arvegang. x kan hermed defineres som

$$x = \frac{1}{(1 - p_1 - p_2) * (1 - (p_3 * p_4 * 0,5))}$$

På baggrund af tal for henvisningsforløb i Danmark fra 1999-2001 udregnes p_1 , p_2 , p_3 og p_4 til gennemsnitsværdierne 0,31; 0,33; 0,66; og 0,22. Med disse estimater kan x udregnes til ca. 3,7. Det betyder med andre ord, at der skal udredes 3,7 henviste for at få en HNPCC/mutationsbærer-population på 1. Da gruppen med ikke HNPCC-relateret forhøjet risiko (fx late onset) ofte tilbydes koloskopikontrol (blot fra en senere alder), kan det diskuteres, hvorvidt disse skal medtages i koloskopierne. Hvis de tages med (dvs. $p_2 = 0$) er x lig ca. 1,6 – hvilket betyder, at der skal udredes 1,6 for at få en HNPCC/mutationsbærer/moderat risiko-population på 1.

Driftsomkostningerne skal opgøres for to cases: Første case beskriver det aktuelle antal personer, der deltager i de forebyggende koloskopier (2.500). Andet case beskriver et case, hvor antallet af deltagere er lig antallet af kendte risikopersoner (4.000).

For opgørelsen af driftsomkostningerne antages det, at alle personer undersøges for tarmkræft og urinvejskræft. Alle kvinder (det antages, at halvdelen er kvinder) undersøges for livmoderkræft, mens det antages, at kun 1% af personerne undersøges for kræft i mavesækken, samt at kun 1% får foretaget MR-scanning og cystoskopi i forbindelse med undersøgelse for urinvejskræft. Se i øvrigt kapitel 2 om identifikation og registrering samt kapitel 5 om forebyggende undersøgelser og kirurgisk behandling.

Tabel 8.1 viser de omkostningsdata, der er brugt i opgørelsen, hvilke data de eventuelt er baseret på, og hvilke kilder der er brugt. Der er benyttet DRG-takster, hvor det har været muligt. DRG-taksten er en årlig gennemsnitsomkostning for en given aktivitet. Da der er tale om en gennemsnits-takst, kan det diskuteres, om DRG-takster er præcise mål for den faktiske ressourceanvendelse. Det er dog vurderet, at den usikkerhed, dette kan give for analysens resultater, kan fanges i almindelig følsomhedsanalyse på omkostningsniveauet.

Det er i øvrigt samme omkostningsdata, der bruges i afsnit 8.3 (Cost-effectiveness-analyse).

TABEL 8.1

Omkostninger forbundet med udredning, gendiagnostik og forebyggende koloskopier af tarmkræft, livmoderkræft, urinvejskræft og kræft i mavesækken, 2004 priser

	Omkostning	Note	Kilde
Udredning			
Genetisk rådgivning	10.000 per familie	Skønnet pris	Arbejdsgruppe
Molekylærgenetisk diagnostik	8.667 per familie 2.000	Gennemsnit for Aalborg, Århus og København	Arbejdsgruppe
Mutationsscreening			
Præsymptomatisk test			
Kontrolomkostninger			
Tarmkræft			
Koloskopi	2.595	–	(200)
Sigmoideoskopi	2.595	–	(200)
Livmoderkræft			
Gynækologisk undersøgelse og transvaginal ultralydsscanning	1.936	UL-scanning 543 samt besøgstakst 1.393	(200)
Urinvejskræft			
Urinstix for blod og urincytologi*2	700	(200) Oplysning fra Ålborg	Arbejdsgruppe
MR-scanning og cystoskopi	6.252	MR-scanning 2.107, cystoskopi 2.752 samt besøgstakst 1.393 Udføres kun på få familier	(200)
Kræft i mavesækken			
Gastroskopi	2.377	Udføres kun på få familier	(200)
Operationsomkostninger v. tarmkræft			
Kolektomi	70.194	Hele tyktarmen fjernes	(200)
Segmentær resektion	70.194	En del af tyktarmen fjernes	(200)
Kemoterapi ved sen KRC	91.598	Følger operation ved KRC i sent stadie (Dukes' C,D)	(200)

8.2.2 Resultater

I dette afsnit opgøres engangsomkostninger og driftsomkostninger forbundet med én kontrolperiode (2 år). Driftsomkostningerne opgøres i faste priser. Tabel 8.2 viser opgørelsen.

TABEL 8.2

Oversigt over driftsomkostninger ved forebyggende koloskopier

	Takst i kr.	Ved antagelse om en kontrolpopulation på 2.500		Ved antagelse om en kontrolpopulation på 4.000	
		n	Omkostninger i kr.	n	Omkostninger i kr.
Engangsomkostninger					
Udredning					
Stamtræ	10.000 per familie	9.296 ¹	11.619.433	14.873 ¹	18.591.093
Mutationsscreening	8.667 per familie	4.233 ^{1,2}	5.291.490	6.773 ^{1,2}	8.466.384
Præsymptomatisk test	2.000	4.233 ^{1,2}	8.466.384	6.773 ^{1,2}	13.546.214
Total			16.910.923		27.057.476
Omkostninger for hvert 2 års interval i faste priser (2004)					
KRC					
Koloskopi	2.595	2.500	6.487.500	4.000	10.380.000
Endometrium					
Gynækologisk undersøgelse og transvaginal ultralydsscanning	1.936	1.250	2.420.000	2.000	3.872.000
Urinveje					
Urinstix for blod	700	2.500	1.750.000	4.000	2.800.000
MR-scanning og cystoskopi	6.252	25	156.300	40	250.080
Mavesæk					
Gastroskopi	2.377	25	59.425	40	95.080
Total			10.873.225		17.397.160

¹ Der skal – jævnfør metodeafsnittet – 3,7 henviste til udredning for hver person, der skal i forebyggende koloskopier.

² Gendiagnostik er mulig for ca. to tredjedele af de HNPCC-sandsynlige.

8.2.2.1 Omkostninger forbundet med udredning

I tabel 8.2 er omkostningerne forbundet med udredning beregnet til henholdsvis 16,9 mio. kr. og 27,1 mio. kr. for de to populationsstørrelser. Dette svarer til, at det koster 6.764 kr. per HNPCC-sandsynlig. Dette er under forudsætning af, at henvisningsstrukturen beskrives ved et gennemsnit af praksis fra 1999-2001. Hvis det antages, at kun HNPCC-familier henvises, således at der ikke bruges omkostninger på at udrede personer uden HNPCC-relateret forhøjet risiko, er omkostningerne i stedet henholdsvis 5,6 mio. kr. og 9 mio. kr. (fremgår ikke af tabellen).

8.2.2.2 Omkostninger per kontrolinterval

I udregning af omkostninger per kontrolinterval er det antaget, at halvdelen af populationen er kvinder, at 1% af populationen deltager i de forebyggende koloskopier vedrørende ventrikelcancer, og at 1% får MR-scanning og cystoskopi ved undersøgelse for urinvejscancer.

Alle omkostninger er i 2004-priser (200). Under de givne antagelser er omkostninger per kontrolinterval opgjort til 10,9 mio. kr. og 17,4 mio. kr. for en population på henholdsvis 2.500 og 4.000 risikopersoner. Dette svarer til en gennemsnitlig omkostning per person på 4.349 kr.

8.2.3 Konklusion på driftsøkonomianalysen

Driftsøkonomianalysen viser, at der for det aktuelle antal risikopersoner i overvågning (2.500) er engangsomkostninger på et niveau omkring 16,9 mio. kr., hvilket svarer til ca. 6.764 kr. per risikoperson.

De egentlige driftsomkostninger forbundet med koloskopi, gynækologiske undersøgelser og transvaginal ultralydsscanning, urinstix/cytologi og gastroskopi løber op i en størrelsesorden af ca. 10,9 mio. kr. hvert andet år i faste priser – svarende til 4.349 kr. per risikoperson.

8.3 Cost-effectiveness-analyse af forebyggende koloskopier af henviste til HNPCC-registret

Jo flere informationer og data man har til rådighed ved cost-effectiveness-analyser, des mere nøjagtige og retvisende bliver resultaterne selvfølgelig. Det vurderes, at der sammenlignet med de data, der ligger til grund for den eksisterende (finske) analyse af forebyggende koloskopier af tarmkræft for HNPCC-familier, nu foreligger informationer, som bør tages med i en undersøgelse af det danske program. Det drejer sig bl.a. om henvisningspraksis, effektiviteten af gendiagnostikken samt hyppigheden af metakron tarmkræft. Derudover søges det i videst muligt omfang at benytte data fra det danske HNPCC-register, således at analysen afspejler danske forhold.⁹

Afsnit 8.3 starter med en gennemgang af de metodemæssige overvejelser ved valg af modelteknik samt en gennemgang af de estimerede risikoparametre, der benyttes i analysen (afsnit 8.3.1). Dernæst præsenteres resultaterne i afsnit 8.3.2, og i afsnit 8.3.3 foretages følsomhedsanalyse af udvalgte parametre.

8.3.1 Metode og analyse

Dette afsnit starter med at beskrive, hvorledes simuleringsmodellen er bygget op og diskuterer valget af simuleringsteknik (afsnit 8.3.1.1). Derefter estimeres og beskrives de variable og sandsynlighedsparametre, der indgår i modellen (afsnit 8.3.1.2).

8.3.1.1 Metodevalg og modelstruktur

8.3.1.1.1 Modelvalg

Cost-effectiveness-analyser kan udføres ved brug af flere forskellige teknikker. Beslutningstræsanalysen er den simpleste og måske mest anvendte¹⁰, men den har nogle begrænsninger, hvis man ønsker at inddrage fx en detaljeret beskrivelse af aldersafhængige risikoparametre eller inkludering af gentagne begivenheder (201). Et eksempel på en gentagen begivenhed, som vi skal bruge her, og som er svær at modellere i en beslutningstræsanalyse, er hyppigheden af metakron cancer. Risikoen for metakron cancer optræder først efter, at der én gang er konstateret kræft, og er herefter afhængig af antal år, der går, efter at den første cancer var observeret. Det foreslåede forebyggende program reducerer hyppigheden af metakron cancer betydeligt, da der ved opstået koloncancer foretages kolektomi (fjernelse af hele tyktarmen). Dvs. at sandsynligheden for metakron koloncancer er lig 0.

9. Vasen bruger en blanding af finske, hollandske og amerikanske data.

10. Vasen anvender bl.a. denne teknik til at analysere omkostningseffektiviteten af forebyggende koloskopier (1).

I stedet for en beslutningstræanalyse kan man opstille en simuleringsmodel. Den mest anvendte teknik er en såkaldt Markov-simulering (202-205). Markov-simulering kan udføres på to måder; enten som en kohorteanalyse eller som en Monte Carlo-simulering. I kohorteanalysen af fx strategi A med forebyggende koloskopier følges en kohorte, indtil alle kohortens medlemmer er døde enten af tarmkræft eller af andre årsager. I hver periode vil der være påløbet en mængde omkostninger, og der vil være et givet antal overlevende. Omkostninger og antal leveår forbundet med de i modellen givne interventioner (fx koloskopi eller kolektomi ved opstået tarmkræft) diskonteres og akkumuleres, og til sidst udregnes gennemsnitlige omkostninger og antal leveår for et individ i kohorten. Disse værdier opholdes så mod tilsvarende værdier udregnet for strategi B.

I en Monte Carlo-simulering følges en stor mængde individer (i størrelsesordenen 10.000) gennem et livsforløb i stedet for en hel kohorte. Der indføres en »random number«-generator, der sammen med risikoparametrene bestemmer individets vej gennem de modellerede tilstande. Omkostninger forbundet med de i modellen givne interventioner (fx koloskopi, eller kolektomi ved opstået tarmkræft) diskonteres og akkumuleres for det enkelte individ, og efter at man har fået resultaterne for et stort antal individer, udregnes en gennemsnitsomkostning. Ved de givne antagelser om incidens- og overlevelseshastigheder udregnes ligeledes et gennemsnitligt antal leveår for ét individ. Resultaterne kan så sammenlignes for de to aktuelle strategier.

Hvis antallet af individer i Monte Carlo-simuleringen er stort nok, vil resultatet af en kohorteanalyse og en Monte Carlo-analyse være identisk (205), og det er på den baggrund ikke væsentligt, hvilken metode der vælges.

I dette studie er det af to årsager valgt at benytte Monte Carlo-teknikken. For det første, fordi det er valgt at søge at inddrage aldersafhængige risikoparametre, hvor det er muligt, samt at det er hensigtsmæssigt med en simuleringsmodel, når risikoen for metakron tarmkræft skal beskrives. For det andet, fordi det med den benyttede software, Treeage DATA 3,5, ikke er muligt at lave kohortesimulering inden for rammerne af den opstillede model.

8.3.1.1.2 Modelstruktur

I dette afsnit beskrives strukturen i de to strategier, der skal sammenlignes, strategi A (forebyggende koloskopier hvert andet år) og strategi B (ingen forebyggende koloskopier). Det er vigtigt at bemærke, at vi i simuleringsmodellen grundlæggende opererer med fire risikogrupper:

- Gruppe 1 (baggrundsbefolkningen) er gruppen af såkaldt »fejlhenviste«. Denne gruppe har ikke forhøjet risiko for tarmkræft og modelleres med de risikoparametre, der er opgjort for sporadisk KRC
- Gruppe 2 (moderat forhøjet risiko/»late onset«) er gruppen med forhøjet, men ikke nødvendigvis HNPCC-relateret risiko. Gruppen omfatter bl.a. »late onset«-familier, og i det følgende vil denne betegnelse blive brugt som reference til gruppen
- Gruppe 3 (HNPCC) er gruppen af personer, som efter stamtræsudredning og i henhold til Amsterdam-kriterierne er i risikogruppen. Denne gruppe vil per definition indeholde både »fejlhenviste« og mutationsbærere, da den autosomale arvegang betyder, at kun halvdelen af familiemedlemmerne i en Amsterdam-positiv familie har genfejlen
- Gruppe 4 (mutationsbærere) er gruppen af personer, som efter gendiagnostik er sikre på, at de har genfejlen og derfor også har den høje risiko for udvikling af tarmkræft.

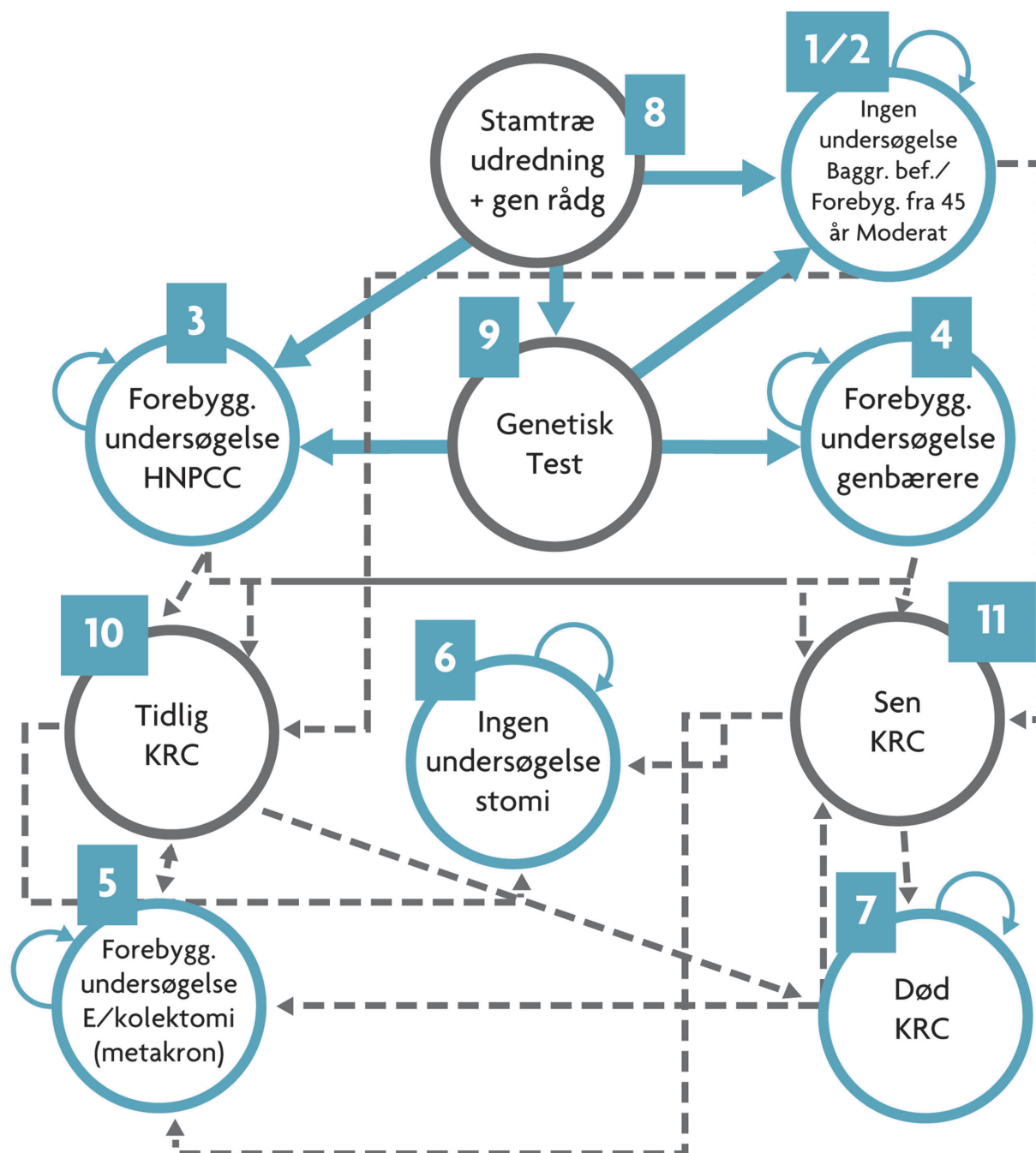
For at kunne sammenligne de to strategier er det nødvendigt, at de som udgangspunkt simuleres med samme »population«. Det betyder, at vi i strategi B antager, at der i startpopulationen er samme andel af gruppe 1-4 som i strategi A.

8.3.1.1.3 Strategi A: Forebyggende koloskopier hvert andet år.

Strukturen for strategi A følger stort set den beskrivelse af arbejdsgangen på HNPCC-registret som er præsenteret i HNPCC-registrets årsrapport (13, 197). I figur 8.1 er illustreret et Markov tilstands-

diagram (205) for programmet med de forebyggende koloskopier. Alternativt kunne man have vist et Markov cycle tree. En fordel ved dette ville være, at det mere minder om et beslutningstræ, men da det for nærværende model er ret stort, er dette ikke hensigtsmæssigt. Bilag 14 viser Markov-periode-træet.

FIGUR 8.1 Oversigt over simulering af tilfældet med det foreslåede kontrolprogram



Tilstanden »død af anden årsag« er taget ud af figuren for at gøre den mere overskuelig. Tilstand 1-7 er tilstande, som patienten ikke forlader igen, mens tilstand 8-11 er tilstande, hvori patienten kun befinder sig i én periode.

De fede pile viser arbejdsgangen i HNPCC-registret, og altså, hvordan de henviste så at sige fordeles ud i de fire risikogrupper ved hjælp af stamtræsudredning og gendiagnostik.

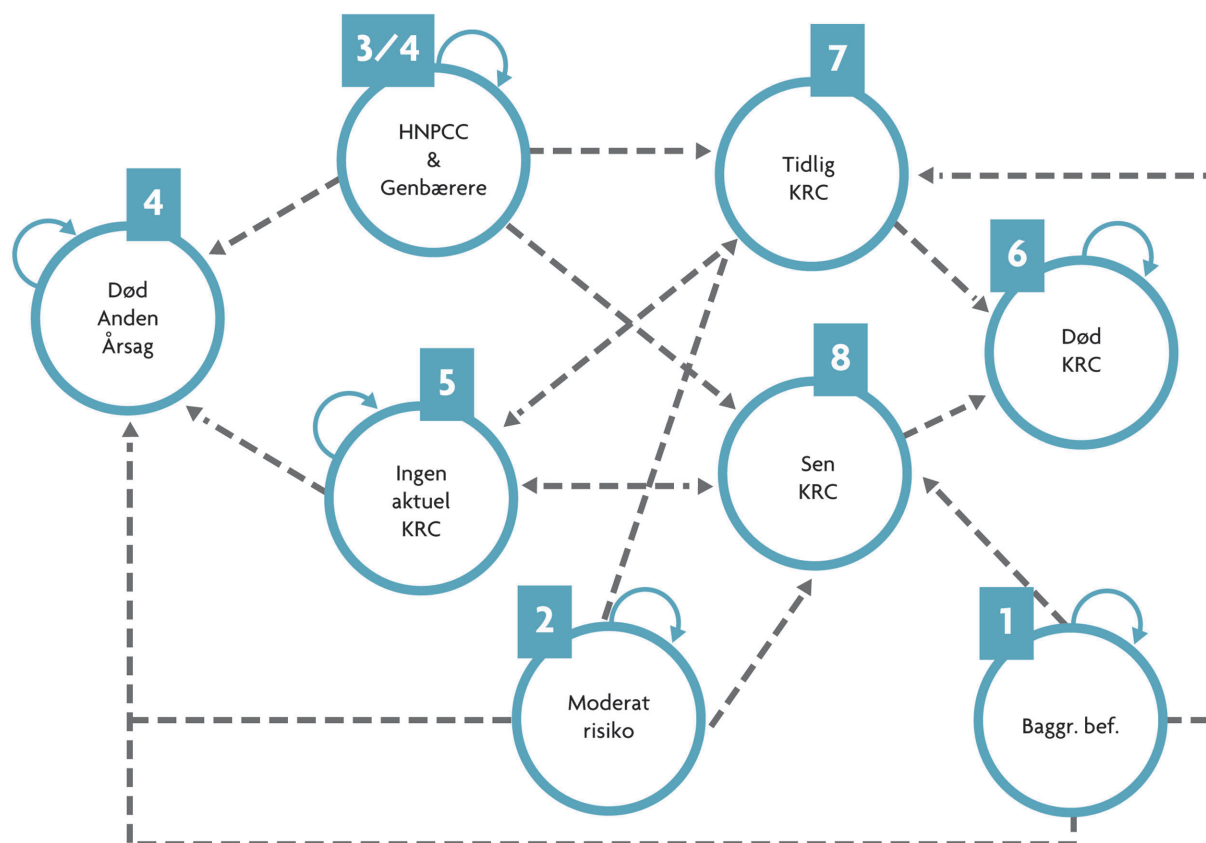
For alle fire risikogrupper gælder, at de har en risiko for tarmkræft i henholdsvis tidligt og sent stadie. De stiplede pile, der fører til tilstand 10 og 11 viser denne risiko. Når først man har haft et tilfælde af tarmkræft, overgår man til tilstand 5, hvor risikoen for metakron tarmkræft modelleres. Denne risiko afviger en del mellem de tre risikogrupper, og antagelserne for de enkelte grupper vil blive beskrevet udførligt i næste afsnit. Hvis en patient har fået fjernet både tyktarm og endetarm,

ryger patienten ud af de forebyggende koloskopier. Denne (lille) gruppe er modelleret i tilstand 6. Har man først haft ét tilfælde af tarmkræft, har man en risiko for at dø af sygdommen. Pilene til tilstand 7 refererer til denne risiko. I alle de stationære tilstande (1-7) vil der være en risiko for at dø af andre årsager. Denne tilstand er imidlertid udeladt af figuren, da de mange pile på kryds og tværs forvirrer billedet.

8.3.1.1.4 Strategi B: Ingen forebyggende koloskopier

Strukturen for strategi B er vist i figur 8.2. For at have den samme populationsbeskrivelse som i modellen med forebyggende koloskopier antages som nævnt ovenfor, at samme andel af populationen tilhører henholdsvis mutationsbærer-, baggrundsbevolknings- og moderat-risiko-gruppen.

FIGUR 8.2 Oversigt over simulering af situationen uden kontrolprogram



Tilstand 1-6 er tilstande, som patienten ikke forlader igen, mens tilstand 7 og 8 er tilstande, som patienten kun befinder sig i én periode.

Forskellen fra modellering af de to strategier er, at der i strategi B ikke foretages udredning og gendiagnostik, og at der ved opstået cancer foretages segmentær resektion frem for kolektomi. Bemærk, at pilene fra tilstand 5 til de to midlertidige tilstande peger begge veje for at indikere risikoen for metakron tarmkræft.

8.3.1.2 Variable og overgangssandsynligheder

I dette afsnit redegøres for, hvilke kilder og antagelser der er benyttet til at beskrive de overgangssandsynligheder, der er vist med pile i figur 8.1 og 8.2. Afsnittet er delt op i fem: Først beskrives de parametre, der er benyttet til at beskrive udredning og gendiagnostik. Dernæst beskrives risikoen for tarmkræft i de forskellige risikogrupper. Afsnit 8.3.4 beskriver risikoen for metakron tarmkræft, og afsnit 8.3.5 beskriver risikoen for at dø af tarmkræft og for at dø af andre årsager. Endelig beskrives i tabel 8.6 de omkostningsdata, der er brugt.

8.3.1.2.1 Udredning og gendiagnostik

Til brug for simulering af strategi A skal der laves antagelser om henvisningspraksis samt om forløbet af stamtræsudredning og gendiagnostik. Disse antagelser er baseret på oplysninger fra kapitlet om molekylærgenetisk diagnostik.

I perioden 1999-2001 var der i gennemsnit 109 nye henviste og færdigudredte til genetisk udredning. Efter udredning af stamtræ var godt 31% af disse betegnet som værende uden forøget risiko. Det vil sige, at 31% skal simuleres med risikorater svarende til sporadisk KRC, men at der i strategi A skal medregnes omkostninger forbundet med udredning af gruppen. 33% af de 109 familier viste sig at være i »moderat risikogruppen« – denne gruppe modelleres med risikorater svarende til »late onset«, og i strategi A antages det, at de går til koloskopikontrol hvert andet år efter 45 års alderen. Tilbage er 36% HNPCC-familier, hvoraf det var muligt ved gendiagnostik at finde genforandringen i 22% af tilfældene. Af disse 22% er halvdelen mutationsbærere, og den anden halvdel modelleres som baggrundsbefolkning, dvs. uden forebyggelse i strategi A.

8.3.1.2.2 Risikoen for tarmkræft

Risikoen for tarmkræft er forskellig i de fire observerede grupper: baggrundsbefolkningen, moderat risiko/»late onset«, HNPCC-sandsynlige og mutationsbærere. Derudover er den aldersafhængig, afhængig af, om der er forebyggende koloskopier og sandsynligvis også kønsspecifik. Det er søgt at benytte litteraturkilder, der gør det muligt at afspejle alle disse heterogeniteter.

8.3.1.2.2.1 Baggrundsbefolkningen

For baggrundsbefolkningen benyttes incidensrater fra MTV-rapporten fra 2001 vedrørende tarmkræft (155) sammen med Danmarks Statistiks befolkningsstatistik. Incidensraterne i MTV-rapporten er fra 1996, så der er også benyttet befolkningstal for 1996. Tabel 8.3 viser opgørelsen af baggrundsbefolkningens aldersbetingede risiko for kolorektal cancer.

TABEL 8.3

Baggrundsbefolkningens aldersbetingede årlige risiko for KRC

Aldersinterval	Incidens 1996 I	Antal 1996 N	Risiko per år i aldersinterval for mænd og kvinder samlet $p=I/n$
0-14	1	919.680	0,000015
15-29	9	1.091.670	0,000115
30-44	77	1.157.256	0,000932
45-59	464	1.046.798	0,006206
60-74	1.262	668.560	0,026427
74+	1.295	367.063	0,049392
I alt	3.108	5.251.027	

Tallene i tabel 8.3 giver en livstidsrisiko for tarmkræft på ca. 8%, hvis man tager alle aldersintervallerne med, og 4% hvis man den beregnes for 0-74 år¹¹. Disse estimater stemmer overens med livstidsrisikorater fra Nordcan¹² fra 1999. Den epidemiologiske trend for udviklingen i kolorektal cancer i Danmark er stabil for koloncancer, mens der syntes at være en faldende tendens for udviklingen i rektumcancer (206). Dette giver grund til at lave følsomhedsanalyse på en noget lavere incidensrate end de i tabel 8.3 estimerede rater.

8.3.2 HNPCC-sandsynlige

For HNPCC-sandsynlige benyttes resultater fra et finsk studie af Järvinen fra 1995 vedrørende aldersbetinget incident (207). Fordelingen mellem tidlig og sen KRC estimeres ved at benytte tal fra (13, 197) (77%, 23%). (1) (2a) estimerer, at kontrolprogram hvert 3. år reducerer KRC-raten med 62%. Derfor reduceres incidensraterne som udgangspunkt med 62%. Man kan argumentere for, at denne reduktion vil være endnu større, når de HNPCC-sandsynlige alle starter kontrolprogrammet i en tidlig alder (25 år) som antaget her¹³. Der laves derfor følsomhedsanalyse på op til 100% reduktion i KRC-raten. Tabel 8.4 skitserer opgørelse af de HNPCC-sandsynliges aldersbetingede årlige risiko for KRC fordelt på tidligt og sent stadie, men før reduktionen på 62%.

11. Livstidsrisikoen er udregnet som $1 - e^{-KIR}$ givet at $KIR = \sum_{i=1}^6 15 \cdot \left(\frac{1}{n}\right)_i$ og fodtegn i refererer til de 6 aldersintervaller (13).

12. Program downloaded fra <http://www.ncu.cancer.dk>.

13. I Järvinens materiale er medianalderen 38 år.

TABEL 8.4

Aldersbetinget risiko for KRC i tidligt og sent stadie for HNPCC-sandsynlige

Aldersinterval	Risiko for KRC i aldersinterval p	Årlig risiko $p=1-e^{-(\ln(1-p)/10)}$	Fordelt på tidlig og sen KRC	
			Tidlig KRC p*0,77	Sen KRC p*0,23
20-29	2,80%	0,28%	0,22%	0,07%
30-39	0,60%	1,12%	0,86%	0,26%
40-49	14,60%	1,58%	1,22%	0,36%
50-59	12,10%	1,29%	0,99%	0,30%
60+	6,20%	0,64%	0,49%	0,15%
Kumuleret risiko	46,30%			

Den årlige risiko beregnes ved at anvende formlen $p=1-e^{-(\ln(1-p)/10)}$. Anvendelse af denne metode har den konsekvens, at man inden for hvert tidsinterval antager, at den årlige risiko er konstant. Se bilag 15 for en beskrivelse af formlen.

8.3.3 Mutationsbærere

Det har ikke været muligt at finde aldersbetingede incidensrater for mutationsbærere i litteraturen, men livstidsrisikoen er estimeret til mellem 80% og 90%. Det antages, at risikofordelingen følger gruppen af HNPCC-sandsynlige i tabel 8.6. Ganges de aldersopdelte risici i tabel 8.4 med 1,85, opnås en kumuleret risiko på ca. 85%, og dette bruges som estimat i simuleringen af mutationsbærere. Der er selvfølgelig tale om en forsimplet antagelse om, at den relative fordeling mellem aldersintervallerne er ens for HNPCC-sandsynlige og for mutationsbærere. Fordeling på tidlig versus sen er heller ikke kendt specifikt for mutationsbærere, så der bruges fordelingen for HNPCC fra (13) (77% og 23%). Tabel 8.5 opsummerer udregningen af mutationsbærernes risiko.

TABEL 8.5

Aldersbetinget incidens for mutationsbærere

Aldersinterval	Risiko for KRC i aldersinterval 1,85*tabel 8.4p	Årlig risiko $p=1-e^{-(\ln(1-p)/10)}$	Fordelt på tidlig og sen KRC	
			Tidlig KRC p*0,77	Sen KRC p*0,23
20-29	5,18%	0,53%	0,41%	0,12%
30-39	19,61%	2,18%	1,68%	0,50%
40-49	27,01%	3,15%	2,42%	0,72%
50-59	22,39%	2,53%	1,95%	0,58%
60	11,47%	1,22%	0,94%	0,28%
Kumuleret risiko	85,66%			

8.3.4 Risikoen for metakron tarmkræft

Ligesom ovenfor skal risikoen for metakron tarmkræft differentieres på de fire risikogrupper. Rodriguez-Bigas et al. har publiceret resultater om hyppigheden af rektumcancer efter kolektomi baseret på data fra »The International Collaborative Group on HNPCC«. Da alle patienter efter første tilfælde af tarmkræft i strategi A vil få foretaget kolektomi (fjernelse af tyktarmen), vil disse resultater kunne bruges for HNPCC og mutationsbærere i strategi A.

8.3.4.1 Baggrundsbefolkningen

Myrhøj et al. (1997) har sammenlignet HNPCC med sporadisk KRC og fundet, at den kumulative sandsynlighed for sporadisk metakron KRC er 5% efter 10 år og 10% efter 20 år (40). Under antagelse om konstant rate således $(1-e^{-(\ln(1-0,05)/10)})=0,005116$.

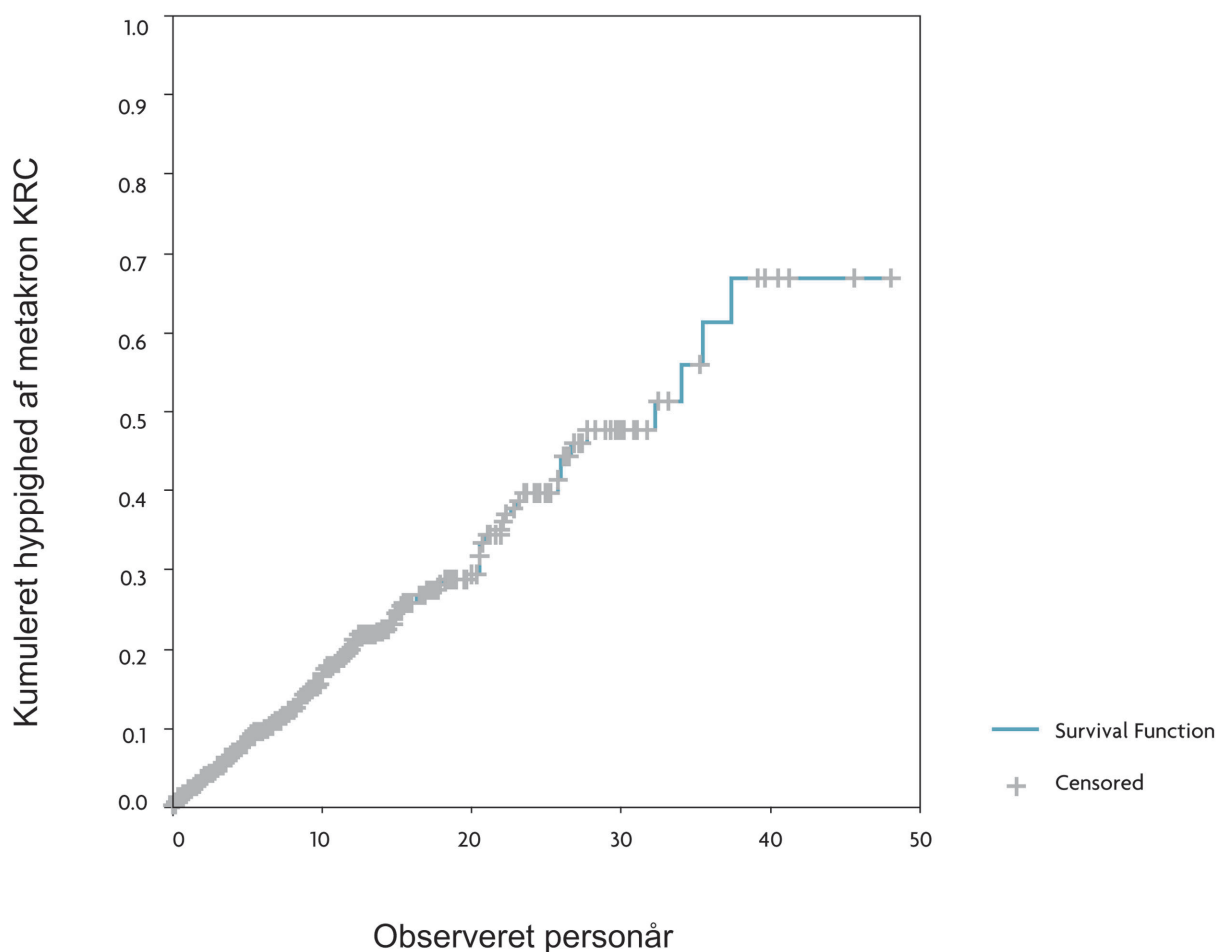
8.3.4.2 HNPCC og mutationsbærere med forebyggende koloskopier

I kontrolprogrammet anbefales, at man efter første KRC fjerner hele tyktarmen. På denne måde reduceres hyppighed af metakron KRC til kun at gælde hyppigheden af rektumcancer efter kolektomi. Rodriguez-Biga et al. har estimeret risikoen for rektumcancer efter kolektomi til at være 12% over 12 år (165). Den årlige risiko for rektumcancer efter kolektomi er under antagelse om konstant rate således $(1-e^{-(\ln(1-0,12)/12)})=0,0106$.

8.3.4.3 HNPCC og mutationsbærere uden forebyggende koloskopier

Da der ved opstået sporadisk KRC kun foretages segmentær resektion, er sandsynligheden for metakron cancer højere i tilfældet uden kontrolprogram, idet de HNPCC-sandsynlige her behandles ligesom baggrundsbefolkningen. Der benyttes den kumulerede hyppighed af metakron KRC i forhold til antal observerede personår efter KRC

FIGUR 8.3 Den kumulerede hyppighed af metakron KRC i forhold til antal observerede personår efter KRC



Bernstein I et al. (11, 2).

8.3.5 Risikoen for at dø af tarmkræft og af andre årsager

Femårsoverlevelsen for sporadisk tarmkræft ligger på et niveau omkring 0,4%. Overlevelsen er langt højere for Dukes' A og B (henholdsvis 0,92 og 0,69) end for Dukes' C og D (henholdsvis 43% og 2%) (155).

For HNPCC er 5 års overlevelsen estimeret til 100% for HNPCC under forebyggelse og til 0,54 for HNPCC uden forebyggelse (1).

Til at beskrive sandsynligheden for at dø af andre årsager end KRC er benyttet tal for antal døde samt befolkningsstatistik fra Danmarks Statistik til at udregne dødsraten i de forskellige alderstrin. Der er benyttet tal for 2002.

8.3.6 Omkostninger

Alle relevante omkostninger og kilder hertil er angivet i tabel 8.1.

8.3.7 Følsomhedsanalyse

På baggrund af gennemgangen i afsnit 8.3.1.2 kan baselineantagelser i modellen opsummeres i tabel 8.7.

Sammenlignet med (196) må baselineantagelserne betragtes som et konservativt skøn over de forebyggende koloskopier. Dette skyldes for det første, at det antages, at reduktionen i KRC-incidens som følge af forebyggende koloskopier følger Järvinens resultat (62%) for en population med en median alder på 38 år og med 2½ års kontrolintervaller. Med en antagelse om, at alle HNPCC-familier indgår i koloskopikontrol med toårigt interval fra 25-års-alderen, må det formodes, at reduktionen er noget højere.

For det andet er det antaget, at 77% af KRC-tilfældene findes i tidligt stadie (Dukes' A og B). Dette estimat er også baseret på en population med noget højere medianalder end de 25 år, som antaget i modellen.

TABEL 8.6

Oversigt over baseline-antagelser i cost-effectiveness-analysen

	Tilgængelig information			
	Sandsynlighed	Note	kilde	Værdi for t=1
Udredning og gendiagnostik				
Andel uden forøget risiko	0,31	–	Bilag 4	–
Andel med moderat forøget risiko	0,33	–	Bilag 4	–
Andel med HNPCC-relateret forøget risiko	0,36	–	Bilag 4	–
Succesrate ved mutationsscreening	0,22	–	Bilag 4	–
KRC-incidens				
Sporadisk	se tabel 8.3	–	(155)	–
HNPCC-sandsynlige	se tabel 8.4	–	(207)	–
Mutationsbærere	se tabel 8.5	–	Antagelse	–
»Late onset«	3 * baggrunds-befolkning	–	Antagelse	–
Reduktion i KRC-incidens som følge af kontrol	0,62	–	(1)	–
Metakron KRC				
Sporadisk	0,05	10 års incidens	(40)	0,0051
HNPCC og mutationsbærere strategi A	0,12	12 års periode	(165)	0,0106
HNPCC og mutationsbærere strategi B	Se tabel 8.6 og figur 8.3	–	(13)	–
»Late onset«	Lig baggrunds-befolkningen	–	Antagelse	–
Dødsrater				
Død KRC sporadisk	0,57	5 års overlevelsesrate=0,43	(155)	0,1553
Død af KRC for HNPCC og mutationsbærere, strategi A	0,00	5 års overlevelse=1,00	(1)	0,0000
Død af KRC for HNPCC og mutationsbærere, strategi B	0,46	5 års overlevelse=0,54	(1)	0,1159
Død af anden årsag		–	Danmarks Statistik	–

Cost-effectiveness-analysen udføres med baseline-antagelserne for tre forskellige diskonteringsrater (0%, 3% og 5%). I alle tre tilfælde diskonteres omkostninger og effekt med samme rate som anbefalet i litteraturen (197, 198).

Med udgangspunkt i baseline-antagelserne samt en diskonteringsrate på 5% foretages følsomheds-analyse på:

- henvisningspraksis
- antagelser om de forebyggende koloskopier
- effekt af forebyggende koloskopier
- omkostninger til koloskopi og KRC-behandling
- andel af KRC i tidligt stadie under koloskopikontrol
- gendiagnostik
- omkostningsestimater
- succesrate ved mutationsscreening
- risikoparametre
- KRC
- metakron KRC.

8.3.8 Resultater

Softwarepakken Treeage DATA 3.5 er benyttet til at simulere den ovenfor beskrevne model. Der er benyttet en såkaldt Markov – Monte Carlo-simuleringsteknik, hvor man lader et stort antal individer gennemløbe modellen, fra de er 25 år, til de dør. De ovenfor beskrevne sandsynligheder benyttes sammen med en »random number generator« til at bestemme individets vej gennem livsforløbet. Modellen akkumulerer de KRC-relaterede nutidsomkostninger og det diskonterede antal leveår. Gennemsnittet af 10.000 individers livsforløb benyttes som estimat for de forventede gennemsnitlige omkostninger og den forventede levetid for en HNPCC-henvist. Tabel 8.8 viser resultaterne af simulering med tre forskellige diskonteringsrater.

TABEL 8.7

Resultater ved baselineantagelser

Diskontering	A. Forebyggende koloskopier		B. Ingen forebyggende koloskopier		Forskel i antal leveår	Forskel i omkostninger	Omkostning for et vundet leveår
	Omkostninger	Antal leveår	Omkostninger	Antal leveår			
0%	61.633	51,3	54.106	47,20	4,07	7.527	1.849
3%	25.151	25,7	20.429	24,7	1,08	4.722	4.372
5%	16.387	18,3	12.667	17,8	0,51	3.720	7.294

Diskontering af omkostninger har generelt en stor betydning på resultatet af analysen. Jo højere diskonteringsrate, des mindre omkostningseffektivt bliver kontrolprogrammet. Som nævnt anbefaler litteraturen, at man opjusterer værdien af effektmålet for strategien med forebyggelse. Dette er undladt her, og resultaterne skal fortolkes på denne baggrund.

Uden diskontering er det gennemsnitlige antal leveår 51,3 med forebyggende koloskopier og 47,2 år uden forebyggende koloskopier. Da initialalderen er 25 år, svarer det altså til en forventet levetid på 76,3 år versus 72,2 år med og uden forebyggende undersøgelse. I gennemsnit vinder man således 4,1 leveår for gruppen af *henviste* ved kontrolprogrammet. Til sammenligning har Vasen et al. estimeret antallet af vundne leveår for *mutationsbærere* til 6,9 (196). Hvis HNPCC og mutationsbærere isoleres i resultatet uden diskontering i tabel 8.8, fås antal vundne leveår som følge af de forebyggende koloskopier på 9,6 leveår. Antal vundne leveår for gruppen af »late onset«-familier, der jo antages først at deltage i forebyggende programmer efter 45-års-alderen, er til sammenligning kun 2,2 leveår.

En forklaring på, hvorfor antallet af vundne leveår her er højere end i Vasens analyse, kan være, at muligheden for metakron KRC medtages her. En af fordelene ved det foreslåede program er netop, at man ved at foretage kolektomi ved opstået KRC helt fjerner risikoen for metakron koloncancer og herved opnår forbedret effekt. En anden forklaring kan være, at vi mere nøjagtigt modellerer aldersfordelingen af onsets, mens Vasen forsimplende antager, at alle onsets er ved medianalderen (44 år). De HNPCC og mutationsbærere, hvor første cancer optræder før medianalderen, akkumulerer leveår, som ikke medtages under Vasens antagelse.

I yderste kolonne vises de marginale omkostningerne for et vundet leveår. Som det ses, stiger omkostningerne per vundet leveår fra 1.849 kr. til 7.294 kr., når man går fra ingen diskontering til 5%’s diskontering.

Hvis man sammenligner med fx britisk praksis for beslutningstagen på baggrund af cost-effectiveness-rater, må omkostningsniveauet for et vundet leveår betegnes som meget omkostningseffektivt. Devlin, N. & D. Parkin (2004) har estimeret, at det britiske NICE (National Institute for Clinical Excellence) frem til maj 2002 (svarende til 51 Ja/Nej beslutninger) har accepteret interventioner, hvor cost-effectiveness-raten¹⁴ er op til £ 20.000 og £ 30.000 – altså bemærkelsesværdigt meget højere end de her estimerede priser for et vundet leveår (208).

14. Intervallet er baseret på omkostningerne per kvalitetsjusteret leveår (QUALY).

Til sammenligning er resultatet af Vasens analyse, at strategien med forebyggende koloskopier både er billigere og giver flere leveår end alternativet (ingen forebyggende koloskopier) (196). Som nævnt tidligere kan Vasens analyse kritiseres for, at effektmålet ikke diskonteres. Resultatet i tabel 8.7 kan således fortolkes på den måde, at på trods af, at man inddrager en mere realistisk beskrivelse af gruppen af henviste (og ikke kun ser på mutationsbærere) og på trods af fuld diskontering af antallet af leveår, så må programmet med forebyggende koloskopikontrol stadig betragtes som yderst omkostningseffektivt. Man kan også sammenligne med andre studier af omkostningseffektivitet af forebyggelse af koloncancer. Fx viser Reyes et al. (2002), at et vundet leveår ved gendiagnostik af baggrundsbefolkningen og koloskopiprogram for fundne mutationsbærere koster mellem \$ 27.000 og \$ 55.000 – svarende til mere end 200.000 kr. (209).

For danske data er omkostningerne for et vundet leveår ved Hemoccult II-screeninger af 50-74-årige for tarmkræft til sammenligning udregnet til 25.931 kr. ved 5% diskontering og i 2000-priser. Omregnes til 2004-priser¹⁵ giver det en omkostning per vundet leveår på 29.668 kr. (210). Et fransk studie sammenligner omkostningseffektiviteten af Hemoccult-screeninger med Magstream-screeninger. Resultatet er, at omkostningen for et vundet leveår ved brug af Magstream frem for Hemoccult er på 2.980 Euro – svarende til 22.141 kr. i 2004-priser (211).

8.3.9 Følsomhedsanalyse

Der er en del af de valgte antagelser, der er behæftet med usikkerhed, eller som kan tænkes at kunne påvirkes ved givne interventioner. Det er både usikkerhed med hensyn til omkostnings- og risikoparametre, men ikke mindst med hensyn til henvisningspraksis.

8.3.9.1 Henvisningspraksis

Resultaterne i tabel 8.8 er baseret på den henvisningsstruktur, der var i 2001, hvor 33% af de henviste faldt i moderat-risiko-gruppen, og 31% ikke fandtes i forhøjet risiko. Der er derfor foretaget følsomhedsanalyse med hensyn til disse. Følsomhedsanalysen er baseret på en antagelse om 5%’s diskontering. På den måde fås den mest konservative fremstilling af kontrolprogrammet. Tabel 8.9 viser resultatet af følsomhedsanalyse på henvisningsstrukturen.

TABEL 8.8

Følsomhedsanalyse af henvisningsstruktur ved 5% diskontering

Ændring i antagelse	A. Forebyggende koloskopier		B. Ingen forebyggende koloskopier		Forskel i antal leveår	Forskel i omk.	Omk. for et vundet leveår
	Omk. kr.	Antal leveår	Omk.	Antal leveår			
1 Kun HNPCC-familier henvises	32.013	19,0	24.410	17,0	2,01	7.603	3.783
2 Kun program for moderat (late onset)	9.347	18,4	6.847	18,2	0,21	2.500	11.905
3 »Fejlhenviste« reduceret til 10%	22.381	18,5	17.479	17,5	1,09	4.902	4.497

I række 1 er lavet en analyse af et hypotetisk tilfælde, hvor kun HNPCC-familier henvises. I dette tilfælde er prisen for et vundet leveår helt nede på 3.783 kr. I række 2 er det undersøgt, hvad det antagede forebyggende program for moderat risikogruppen/»late onset« (koloskopi hvert andet år efter 45-års-alderen) koster. Det er med andre ord antaget, at kun »late onset«-familier henvises. De gennemsnitlige omkostninger per henvist »late onset«-person er markant lavere end i tilfældet, hvor kun HNPCC-familier henvises (9.347 kr. vs. 32.013 kr.), mens prisen for et vundet leveår er steget til 11.905 kr.

I 2001 viste det sig, at 31% af de henviste efter udredning viste sig ikke at være i forhøjet risiko. Dette har ret stor konsekvens for resultatet. I række 3 er det antaget, at andelen af »fejlhenviste« falder fra 31% til 10%, og at reduktionen i antallet af fejlhenviste antages at være HNPCC-sandsynlige. Dette giver en betydelig reduktion i omkostningerne per vundet leveår. Således koster et vundet leveår kun 4.497 kr.

15. Baseret på Amdtsrådsforeningen Statistikbase. Pris- og lønstatistik. Lønudvikling inkl. ATP, AMT og AER bidrag. (www.ARF.dk).

8.3.9.2 Antagelser om de forebyggende koloskopier og risikorater

I tabel 8.10 er lavet følsomhedsanalyse på antagelser om de forebyggende koloskopier, gendiagnostik og incidensrater.

TABEL 8.9

Følsomhedsanalyse på antagelser om forebyggende koloskopi

Ændring i antagelse	A. Forebyggende koloskopier		B. Ingen forebyggende koloskopier		Forskel i antal leveår	Forskel i omk.	Omk. for et vundet leveår
	Omk. kr.	Antal leveår	Omk.	Antal leveår			
1 Effekt af forebyggelse stiger fra 0,62 til 1,0	13.343	18,3	12.667	17,8	0,56	676	1.207
2 Omkostninger til koloskopi +/- 50%	21.467/11.184	18,3/18,3	12.667/11.452	17,8/17,8	0,50/0,55	8.800/(1.483)	17.600/(2.696)
3 KRC-risiko for sporadisk KRC falder med 50%	15.387	18,3	11.452	17,9	0,43	3.935	9.151

Negative tal i parentes.

Første række i tabel 8.10 viser effekten af at ændre på effekten af de forebyggende koloskopier.

I Järvinen et al. (1995) er reduktionen i forekomst af KRC, som følge af forebyggende koloskopier med 3 års intervaller, opgjort til 62% (207). Medianalderen for den undersøgte HNPCC-gruppe er 38,1 år. I modellen i dette kapitel er det antaget, at der foretages koloskopier hvert andet år, og at alle starter ved en alder af 25 år. Med kortere screeningsinterval og en antagelse om yngre HNPCC-familier må de 62% betragtes som et konservativt skøn over effekten af koloskopier. Resultaterne i række 1 viser, at prisen for et vundet leveår falder til 16.032 kr., hvis effekten af forebyggelse stiger til 100%. Det fremgår, at de gennemsnitlige (diskonterede) livstidsomkostninger falder med ca. 3.000 kr. (fra 16.387 kr. til 13.343 kr.), hvilket medfører et fald i prisen for et vundet leveår på omkring 6.000 kr. (fra 7.294 kr. til 1.207 kr.).

Hvis omkostningerne forbundet med koloskopi stiger/falder med 50%, vil prisen for et vundet leveår stige/falde til 17.600/(2.696) kr. Ved en tilpas lav pris for koloskopi vil programmet altså både være billigere og bedre.

Det fremgik ovenfor, at trenden i incidensen af koloncancer er stabil, mens trenden for rektumcancer er nedadgående. I række 3 er effekten af en reduktion i cancerincidensen for baggrundsbefolkningen estimeret. Som det kan ses, betyder det en stigning i prisen for et vundet leveår på godt 2.000 kr.

8.3.10 Gendiagnostik

Gendiagnostikken udføres med det formål at identificere mutationsbærerne i HNPCC-familierne. Hermed identificeres samtidig de familiemedlemmer, som ikke er mutationsbærere, og som derfor ikke er i forhøjet risiko. Der er derfor selvsagt en del menneskelige aspekter i forbindelse med gendiagnostik. Ud fra en økonomisk betragtning betyder gendiagnostikken, at man mod en omkostning forbundet med gendiagnostik får identificeret en gruppe familiemedlemmer, som ikke behøver at gå i forebyggende koloskopikontroller.

I tabel 8.7 er det antaget, at man i 22% af tilfældene er i stand til at finde familiens genforandring og dermed til at identificere mutationsbærere/ikke mutationsbærere. I andre lande er denne rate tæt på 50%, og der er derfor lavet følsomhedsanalyse på denne parameter.

TABEL 8.10

Følsomhedsanalyse vedr. gendiagnostik

Ændring i antagelse	A. Forebyggende koloskopier		B. Ingen forebyggende koloskopier		Forskel i antal leveår	Forskel i omk.	Omk. for et vundet leveår
	Omk. kr.	Antal leveår	Omk.	Antal leveår			
1 Succes ved mutationsscreening stiger fra 0,2 til 0,5	15.569	18,2	12.667	17,8	0,46	2.902	6.309
2 Succes ved mutationsscreening stiger fra 0,2 til 1	13.948	18,2	12.667	17,8	0,46	1.281	2.785
3 Omkostninger falder 25%	16.182	18,3	12.667	17,8	0,50	3.515	7.030
4 Ingen gendiagnostik	16.185	18,3	12.667	17,8	0,50	3.518	7.036

I række 1 og 2 vurderes effekten af en mere effektiv gendiagnostik. Det fremgår, at prisen for et vundet leveår falder til henholdsvis 6.309 kr. og 2.785 kr. ved en succesrate på henholdsvis 50% og 100%.

Omkostningerne forbundet med gendiagnostik er faldet drastisk over de seneste år. Række 3 vurderer effekten af, at omkostningerne falder med yderligere 25%. Dette giver en ret beskeden reduktion i prisen for et vundet leveår (264 kr.).

Endelig viser række 4 effekten af helt at undlade at udføre gendiagnostik og dermed tilbyde koloskopikontroller udelukkende på baggrund af genetisk rådgivning (stamtræsudredning). Dette giver en (meget beskeden) reduktion i prisen på et vundet leveår på 258 kr. Fortolkningen af dette resultat skal gøres varsomt, da forskellen ikke er stor, men det giver en indikation af, at gendiagnostikken økonomisk set ikke giver den store gevinst, når man måler effekten i antal vundne leveår. Det skal i den forbindelse erindres, at formålet med gendiagnostikken hovedsagligt er baseret på menneskelige overvejelser om værdien af at vide, om man er mutationsbærer eller ej. Såfremt man i modellen inddrager kvalitetsjusterede leveår, vil resultatet derfor sandsynligvis blive anderledes. En nærmere analyse af effekten af at justere antallet af leveår kunne i den forbindelse være interessant.

8.4 Konklusion på cost-effectiveness-analysen

Resultatet af analysen kan opsummeres således:

De gennemsnitlige tarmkræft-relaterede livstidsomkostninger for en henvist er (ved 5% diskontering) henholdsvis 16.387 kr. og 12.667 kr. med og uden forebyggende koloskopier.

Under baselineantagelser består gruppen af henviste af 33% med moderat forøget risiko, 31% uden forøget risiko og 36% HNPCC og mutationsbærere. Antallet af vundne leveår for en gennemsnits-henvist er (uden diskontering) 4,1 år. For gruppen af HNPCC og mutationsbærere vindes 9,6 leveår, mens der for gruppen med moderat forøget risiko vindes 2,2 leveår.

Prisen for et vundet leveår ved forebyggende koloskopier er ved 5% diskontering af både omkostninger og leveår 7.294 kr., hvilket må betegnes som meget omkostningseffektivt.

Resultatet af følsomhedsanalysen vedrørende henvisningspraksis kan opsummeres således:

Hvis man som et ekstrempunkt forestiller sig, at alle henviste var HNPCC-familier, vil prisen for et vundet leveår falde til 3.783 kr.

Hvis antallet af »fejlhenviste« – dvs. henviste, som allerede efter stamtræsudredning viser sig ikke at være i forøget risiko – falder fra 34% til 10%, vil prisen for et vundet leveår falde til 4.497 kr.

Ved realistiske ændringer i antagelserne om effekt ved de forebyggende koloskopier, omkostning ved gendiagnostik og incidens af KRC og metakron KRC ligger prisen for et vundet leveår i et interval fra -2.696 kr. til 17.600 kr.

8.5 Diskussion

Den overordnede konklusion på analysen er, at prisen for et vundet leveår er så lav, at forebyggende koloskopier må betegnes som meget omkostningseffektive.

Følsomhedsanalysen ikke giver anledning til at ændre denne konklusion.

Der er dog to faktorer, der ikke er taget højde for i analysen. For det første ses der bort fra samfundsmæssige omkostninger såsom tabt arbejdsfortjeneste. Det vurderes, at indregning af tabt arbejdsfortjeneste vil støtte konklusionen om, at de forebyggende koloskopier er omkostningseffektive. Dette skyldes, at de HNPCC-sandsynlige lever længere, når de er i overvågning, end når de ikke er i overvågning.

For det andet er der i analysen set bort fra en opgørelse af livskvaliteten – eller såkaldte kvalitetsjusterede leveår. Syngal et al. (1998) undersøger forventet levetid og kvalitetsjusteret levetid for endoskopisk overvågning og kolektomi for HNPCC-mutationsbærere (115) (**2b**). I denne undersøgelse justeres værdien af et leveår *nedad*, såfremt patienten har fået konstateret kræft, har fået foretaget kolektomi eller proktokolektomi osv. Hvordan dette opvejer/opvejes af vundet livskvalitet som følge af undgåelse og forkortelse af sygdomsforløb, er umiddelbart svært at sige.

9 Referencer

1

Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000 May; 118(5):829-834.

2

Carstensen B, Soll-Johanning H, Villadsen E, Søndergaard JO, Lynge E. Familial aggregation of colorectal cancer in the general population. *Int J Cancer* 1996 Nov 15; 68(4):428-435.

3

Katballe N. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer in West Denmark. Prospective population-based studies. Århus University; 2001.

4

Baattrup G, Bernstein I, Burcharth F, Bülow S, Christensen H, Fenger C, et al. Diagnostik og behandling af kolorektal cancer. 3 ed. Dansk Kirurgisk Selskab; 2005.

5

Church J, Lowry A, Simmang C, Standards Task Force. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the identification and testing of patients at risk for dominantly inherited colorectal cancer – supporting documentation. *Dis Colon Rectum* 2001 Oct; 44(10):1404-1412.

6

Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001 Jul; 121(1):198-213.

7

Søndergaard JO, Bülow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 1991 Jan 21; 47(2):202-206.

8

Kronborg O. Screening for kolorektal cancer [Colorectal cancer screening]. *Ugeskr Læger* 2002 Jan 7; 164(2):153-155.

9

Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, Rozen P, Winawer SJ. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68(5):655-665.

10

Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999 Apr 21; 91(8):675-690.

11

Ruo L, Cellini C, La-Calle JP, Jr, Murray M, Thaler HT, Quan SH, et al. Limitations of family cancer history assessment at initial surgical consultation. *Dis Colon Rectum* 2001 Jan; 44(1):98,103; discussion 103-104.

12

Church J, McGannon E. Family history of colorectal cancer: How often and how accurately is it recorded? *Dis Colon Rectum* 2000 Nov; 43(11):1540-1544.

13

Bernstein I, Bisgaard ML, Myrhøj T. Årsrapport 2002. 2003:1-44.

14

Bernstein I, Bisgaard ML. Årsrapport 2003. HNPCC-registret; 2004.

15

Myrhøj T, Bernstein I, Bisgaard ML, Svendsen LB, Søndergaard JO, Mohr J, et al. The establishment of an HNPCC register. *Anticancer Res* 1994 Jul-Aug; 14(4B):1647-1650.

16

Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991 May; 34(5):424-425.

17

Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 Jun; 116(6):1453-1456.

18

Bernstein IT, Bisgaard ML, Myrhøj T. Forebyggelse af kolorektal cancer i hereditær non-polyposis kolorektal cancer-familier [prevention of colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer]. *Ugeskr Læger* 2003 Jan 13; 165(3):221-225.

19

Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003 Feb; 124(2):544-560.

20

Madlensky L, Berk TC, Bapat BV, McLeod RS, Couture J, Baron D, et al. A preventive registry for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Can J Oncol* 1995 Jul; 5(2):355-360.

21

Ponz de Leon M. Descriptive epidemiology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Tumori* 1996 Mar-Apr; 82(2):102-106.

22

Rodriguez-Bigas MA, Lee PH, O'Malley L, Weber TK, Suh O, Anderson GR, et al. Establishment of a hereditary nonpolyposis colorectal cancer registry. *Dis Colon Rectum* 1996 Jun; 39(6):649-653.

23

Vasen HFA. Screening for hereditary tumors. Rijksuniversiteit Utrecht; 1987.

24

Jass JR, Stewart SW, Chapman CJ, Lane MR. Establishment of a registry for hereditary nonpolyposis colorectal cancer in New Zealand. *N Z Med J* 1993 Jul 28; 106(960):309-311.

25

Myrhøj T, Mecklin JP, Ponz de Leon M, Utsunomiya J, Vasen HFA, Green JS. HNPCC. National Activities. *Anticancer Res*. 1994 Jul-Aug; 14(4B):1665-1673.

26

Bernstein IT, Bisgaard ML, Myrhøj T. Registrering af hereditær non-polypøs kolorektal cancer [Registration of hereditary non-polyposis colorectal cancer]. *Ugeskr Læger* 1999 Nov 8; 161(45):6174-6178.

27

Katballe N, Juul S, Christensen M, Ørntoft TF, Wikman FP, Laurberg S. Patient accuracy of reporting on hereditary non-polyposis colorectal cancer-related malignancy in family members. *Br J Surg* 2001 Sep; 88(9):1228-1233.

28

Love RR, Evans AM, Josten DM. The accuracy of patient reports of a family history of cancer. *J Chronic Dis* 1985; 38(4):289-293.

29

Sijmons RH, Boonstra AE, Reefhuis J, Hordijk-Hos JM, de Walle HE, Oosterwijk JC, et al. Accuracy of family history of cancer: Clinical genetic implications. *Eur J Hum Genet* 2000 Mar; 8(3):181-186.

30

Katballe N, Christensen M, Wikman FP, Ørntoft TF, Laurberg S. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Danish colorectal cancer patients. *Gut* 2002 Jan; 50(1):43-51.

31

Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jun; 18(11):2193-2200.

32

Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971 Apr; 68(4):820-823.

33

Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996 Feb; 2(2):169-174.

34

Lin KM, Shashidharan M, Thorson AG, Ternent CA, Blatchford GJ, Christensen MA, et al. Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation carriers of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 1998 Jan-Feb; 2(1):67-71.

35

Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, Fitzgerald PE, Adams K, Spigelman AD, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: Differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. *Am J Hum Genet* 2001 Jan; 68(1):118-127.

36

Peltomäki P, Gao X, Mecklin JP. Genotype and phenotype in hereditary nonpolyposis colon cancer: A study of families with different vs. shared predisposing mutations. *Fam Cancer* 2001; 1(1):9-15.

37

Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*. 1996 Apr; 110(4):1020-1027.

38

Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997 Jan; 6(1):105-110.

39

Jäger AC, Bisgaard ML, Myrhøj T, Bernstein I, Rehfeld JF, Nielsen FC. Reduced frequency of extracolonic cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families with monoallelic hMLH1 expression. *Am J Hum Genet* 1997 Jul; 61(1):129-138.

40

Myrhøj T, Bisgaard ML, Bernstein I, Svendsen LB, Søndergaard JO, Bülow S. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: Clinical features and survival. Results from the Danish HNPCC register. *Scand J Gastroenterol* 1997 Jun; 32(6):572-576.

41

Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomäki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998 May 21; 338(21):1481-1487.

42

Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999 Apr 12; 81(2):214-218.

43

Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, Mensink RG, van der Sluis T, Hordijk-Hos JM, et al. Molecular and clinical characteristics of MSH6 variants: An analysis of 25 index carriers of a germline variant. *Am J Hum Genet* 2002 Jan; 70(1):26-37.

44

Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, van der Klift H, Møller P, Stormorken A, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999 Oct; 23(2):142-144.

45

Wu Y, Berends MJ, Mensink RG, Kempinga C, Sijmons RH, van Der Zee AG, et al. Association of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-related tumors displaying low microsatellite instability with MSH6 germline mutations. *Am J Hum Genet* 1999 Nov; 65(5):1291-1298.

46

De Rosa M, Fasano C, Panariello L, Scarano MI, Belli G, Iannelli A, et al. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene*. 2000 Mar 23; 19(13):1719-1723.

47

Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995 Mar 30; 332(13):839-847.

48

Liu T, Yan H, Kuismanen S, Percesepe A, Bisgaard ML, Pedroni M, et al. The role of hPMS1 and hPMS2 in predisposing to colorectal cancer. *Cancer Res* 2001 Nov 1; 61(21):7798-7802.

49

Wu Y, Berends MJ, Sijmons RH, Mensink RG, Verlind E, Kooi KA, et al. A role for MLH3 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 2001 Oct; 29(2):137-138.

50

Cole TR, Sleightholme HV. ABC of colorectal cancer. the role of clinical genetics in management. *BMJ* 2000 Oct 14; 321(7266):943-946.

51

Gerdes AM, Rasmussen K, Graversen HP, Kronborg O, Qvist N, Holm NV, et al. Cancergenetisk rådgivningsklinik. Erfaringer med genetisk udredning og rådgivning ved familiær cancer mammae og familiær cancer colorectalis. [Clinics for counseling on cancer genetics. Experiences with genetic studies and counseling on familial breast cancer and colorectal cancer]. *Ugeskr Læger* 1998 Feb 16; 160(8):1145-1151.

52

Hampel H, Peltomäki P. Hereditary colorectal cancer: Risk assessment and management. *Clin Genet* 2000 Aug; 58(2):89-97.

53

Lynch HT, Watson P, Shaw TG, Lynch JF, Harty AE, Franklin BA, et al. Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counseling, and management of hereditary cancer. Part I: Studies of cancer in families. *Cancer* 1999 Dec 1; 86(11 Suppl):2449-2456.

54

Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer* 1999 Dec 1; 86(11 Suppl):2540-2550.

55

Houlston RS, Murday V, Harocopos C, Williams CB, Slack J. Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic. *BMJ* 1990 Aug 18-25; 301(6748):366-368.

56

Kelly PT. Will cancer risk assessment and counseling services survive genetic testing? *Acta Oncol* 1999; 38(6):743-746.

57

Aktan-Collan K, Mecklin JP, de la Chapelle A, Peltomäki P, Uutela A, Kaariainen H. Evaluation of a counselling protocol for predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 2000 Feb; 37(2):108-113.

58

Aktan-Collan K, Haukkala A, Mecklin JP, Uutela A, Kaariainen H. Comprehension of cancer risk one and 12 months after predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 2001 Nov; 38(11):787-792.

59

Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997 Mar 20; 336(12):823-827.

60

Statement of the american society of clinical oncology: Genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on february 20, 1996. *J Clin Oncol* 1996 May; 14(5):1730-1736.

61

ASHG statement. Professional disclosure of familial genetic information. The American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. *Am J Hum Genet* 1998 Feb; 62(2):474-483.

62

Cummings S. The genetic testing process: How much counseling is needed? *J Clin Oncol* 2000 Nov 1; 18(21 Suppl):605-645.

63

Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. *Semin Surg Oncol* 2000 Jun; 18(4):347-357.

64

Terdiman JP, Conrad PG, Sleisenger MH. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: Indications and procedures. *Am J Gastroenterol* 1999 Sep; 94(9):2344-2356.

65

Aktan-Collan K, Mecklin JP, Järvinen H, Nyström-Lahti M, Peltomäki P, Söderling I, et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: Uptake and long-term satisfaction. *Int J Cancer* 2000 Jan 20; 89(1):44-50.

66

Collins V, Halliday J, Warren R, Williamson R. Cancer worries, risk perceptions and associations with interest in DNA testing and clinic satisfaction in a familial colorectal cancer clinic. *Clin Genet* 2000 Dec; 58(6):460-468.

67

Hansson MG. Ethical management of hereditary cancer information. *Acta Oncol* 1999; 38(3):305-308.

68

Etisk råd. Gen-undersøgelse hos raske; 2000.

69

Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993 Dec 17; 75(6):1215-1225.

70

Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994 Mar 18; 263(5153):1625-1629.

71

Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993 Dec 3; 75(5):1027-1038.

72

Payne S. Draft best practice guidelines for molecular analysis of hereditary non-polyposis colorectal cancer; 1997.

73

Gille JJ, Hogervorst FB, Pals G, Wijnen JT, van Schooten RJ, Dommering CJ, et al. Genomic deletions of MSH2 and MLH1 in colorectal cancer families detected by a novel mutation detection approach. *Br J Cancer* 2002 Oct 7; 87(8):892-897.

74

Lamberti C, Kruse R, Ruelfs C, Caspari R, Wang Y, Jungck M, et al. Microsatellite instability-a useful diagnostic tool to select patients at high risk for hereditary non-polyposis colorectal cancer: A study in different groups of patients with colorectal cancer. *Gut* 1999 Jun; 44(6):839-843.

75

Farrington SM, Lin-Goerke J, Ling J, Wang Y, Burczak JD, Robbins DJ, et al. Systematic analysis of hMSH2 and hMLH1 in young colon cancer patients and controls. *Am J Hum Genet* 1998 Sep; 63(3):749-759.

76

Liu T, Wahlberg S, Rubio C, Holmberg E, Gronberg H, Lindblom A. DGGE screening of mutations in mismatch repair genes (hMSH2 and hMLH1) in 34 Swedish families with colorectal cancer. *Clin Genet* 1998 Feb; 53(2):131-135.

77

Weber TK, Conlon W, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas M, Keitz B, Pazik J, et al. Genomic DNA-based hMSH2 and hMLH1 mutation screening in 32 Eastern United States hereditary nonpolyposis colorectal cancer pedigrees. *Cancer Res* 1997 Sep 1; 57(17):3798-3803.

78

de la Chapelle A. 2002 william allan award address. inherited human diseases: Victories, challenges, disappointments. *Am J Hum Genet* 2003 Feb; 72(2):236-240.

79

Dunlop MG, Farrington SM, Nicholl I, Aaltonen L, Petersen G, Porteous M, et al. Population carrier frequency of hMSH2 and hMLH1 mutations. *Br J Cancer* 2000 Dec; 83(12):1643-1645.

80

Kaul KL, Leonard DG, Gonzalez A, Garrett CT. Oversight of genetic testing: An update. *J Mol Diagn* 2001 Aug; 3(3):85-91.

81

Altmiller DH, Gordon J, Grody WW, Matteson KJ, Murphy PD, Noll WW, et al. Molecular Diagnostic Methods for Genetic Diseases; Spproved Guideline. MMI-A. 2000; 20(7):1-81.

82

Hanson JW, Thomson EJ. Genetic testing in children: Ethical and social points to consider. *Pediatr Ann* 2000 May; 29(5):285-291.

83

Holinski-Feder E, Müller-Koch Y, Friedl W, Möeslein G, Keller G, Plaschke J, et al. DHPLC mutation analysis of the hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) genes hMLH1 and hMSH2. *J Biochem Biophys Methods* 2001 Jan 30; 47(1-2):21-32.

84

Kurzwaski G, Safranow K, Suchy J, Chlubek D, Scott RJ, Lubinski J. Mutation analysis of MLH1 and MSH2 genes performed by denaturing high-performance liquid chromatography. *J Biochem Biophys Methods* 2002 Mar 4; 51(1):89-100.

85

Gross E, Arnold N, Goette J, Schwarz-Boeger U, Kiechle M. A comparison of BRCA1 mutation analysis by direct sequencing, SSCP and DHPLC. *Hum Genet* 1999 Jul-Aug; 105(1-2):72-78.

86

Kristensen VN, Kelefiotis D, Kristensen T, Borresen-Dale AL. High-throughput methods for detection of genetic variation. *BioTechniques* 2001 Feb; 30(2):318,22, 324, 326 passim.

87

Kwok S, Higuchi R. Avoiding false positives with PCR. *Nature* 1989; 339(6221):237-238.

88

Antonarakis SE. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. *Hum Mutat* 1998; 11(1):1-3.

89

Pruitt KD, Maglott DR. RefSeq and LocusLink: NCBI gene-centered resources. *Nucleic Acids Res* 2001 Jan 1; 29(1):137-140.

90

Dequeker E, Ramsden S, Grody WW, Stenzel TT, Barton DE. Quality control in molecular genetic testing. *Nat Rev Genet* 2001 Sep; 2(9):717-723.

91

Gafa R, Maestri I, Matteuzzi M, Santini A, Ferretti S, Cavazzini L, et al. Sporadic colorectal adenocarcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer* 2000 Nov 15; 89(10):2025-2037.

92

Pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon, France: WHO; 2002.

93

Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol* 2001 Feb; 158(2):527-535.

94

Menigatti M, Di Gregorio C, Borghi F, Sala E, Scarselli A, Pedroni M, et al. Methylation pattern of different regions of the MLH1 promoter and silencing of gene expression in hereditary and sporadic colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2001 Aug; 31(4):357-361.

95

Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998 Nov 15; 58(22):5248-5257.

96

Liu T, Wahlberg S, Burek E, Lindblom P, Rubio C, Lindblom A. Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2000 Jan; 27(1):17-25.

97

Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting highlights and Bethesda Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997 Dec 3; 89(23):1758-1762.

98

Dietmaier W, Gansbauer S, Beyser K, Renke B, Hartmann A, Rummele P, et al. Microsatellite instability in tumor and nonneoplastic colorectal cells from hereditary non-polyposis colorectal cancer and sporadic high microsatellite-unstable tumor patients. *Pathobiology* 2000; 68(4-5):227-231.

99

Fidalgo PO, Cravo ML, Nobre-Leitao C. Re: A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting highlights and Bethesda Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1998 Jun 17; 90(12):939-940.

100

Kastl S, Gunther K, Merkel S, Hohenberger W, Ballhausen WG. Hereditary colonic carcinoma without polyposis (HNPCC) without satisfying the Amsterdam criteria. *Chirurg* 2000 Apr; 71(4):444-447.

101

de la Chapelle A. Testing tumors for microsatellite instability. *Eur J Hum Genet* 1999 May-Jun; 7(4):407-408.

102

Cawkwell L, Gray S, Murgatroyd H, Sutherland F, Haine L, Longfellow M, et al. Choice of management strategy for colorectal cancer based on a diagnostic immunohistochemical test for defective mismatch repair. *Gut* 1999 Sep; 45(3):409-415.

103

Stone JG, Robertson D, Houlston RS. Immunohistochemistry for MSH2 and MHL1: A method for identifying mismatch repair deficient colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2001 Jun; 54(6):484-487.

104

Chiaravalli AM, Furlan D, Facco C, Tibiletti MG, Dionigi A, Casati B, et al. Immunohistochemical pattern of hMSH2/hMLH1 in familial and sporadic colorectal, gastric, endometrial and ovarian carcinomas with instability in microsatellite sequences. *Virchows Arch* 2001 Jan; 438(1):39-48.

105

Debniak T, Kurzawski G, Gorski B, Kladny J, Domagala W, Lubinski J. Value of pedigree/clinical data, immunohistochemistry and microsatellite instability analyses in reducing the cost of determining hMLH1 and hMSH2 gene mutations in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000 Jan; 36(1):49-54.

106

Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002 Feb 15; 20(4):1043-1048.

107

Salahshor S, Koelble K, Rubio C, Lindblom A. Microsatellite Instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in familial and sporadic colorectal cancer. *Lab Invest* 2001 Apr; 81(4):535-541.

108

Chaves P, Cruz C, Lage P, Claro I, Cravo M, Leitao CN, et al. Immunohistochemical detection of mismatch repair gene proteins as a useful tool for the identification of colorectal carcinoma with the mutator phenotype. *J Pathol* 2000 Aug; 191(4):355-360.

109

Edmonston TB, Cuesta KH, Burkholder S, Barusevicius A, Rose D, Kovatich AJ, et al. Colorectal carcinomas with high microsatellite instability: Defining a distinct immunologic and molecular entity with respect to prognostic markers. *Hum Pathol* 2000 Dec; 31(12):1506-1514.

110

Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM, et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996 Nov 1; 56(21):4836-4840.

111

Terdiman JP, Gum JR, Jr, Conrad PG, Miller GA, Weinberg V, Crawley SC, et al. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. *Gastroenterology* 2001 Jan; 120(1):21-30.

112

Hodgson SV, Bishop DT, Dunlop MG, Evans DG, Northover JM. Suggested screening guidelines for familial colorectal cancer. *J Med Screen* 1995; 2(1):45-51.

113

Church JM. Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Med* 1996 Dec; 28(6):479-482.

114

Lynch HT, Lynch J. Natural history, molecular genetics, genetic counselling, surveillance, and management of HNPCC. *J Tumor Marker Oncol* 1995; 10(4):7-31.

115

Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998 Nov 15; 129(10):787-796.

116

Watson P, Lynch HT. The tumor spectrum in HNPCC. *Anticancer Res* 1994 Jul-Aug; 14(4B):1635-1639.

117

Vasen HF, Offerhaus GJ, den Hartog Jäger FC, Menko FH, Nagengast FM, Griffioen G, et al. The tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: A study of 24 kindreds in the Netherlands. *Int J Cancer* 1990 Jul 15; 46(1):31-34.

118

Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Risks and screening options. *J Urol* 1998 Aug; 160(2):466-470.

119

Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994 Jun; 96(6):516-520.

120

Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Aaltonen LA, Peltomäki P, Pekka-Mecklin JE, Al. Risk of extracolonic cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome based on mutation analysis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:20.

121

Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995 Dec 20; 64(6):430-433.

122

Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996 Jun; 5(6):411-417.

123

Hakala T, Mecklin JP, Forss M, Järvinen H, Lehtovirta P. Endometrial carcinoma in the cancer family syndrome. *Cancer* 1991 Oct 1; 68(7):1656-1659.

124

Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002 Mar 15; 94(6):1708-1712.

125

Bourne TH, Campbell S, Whitehead MI, Royston P, Steer CV, Collins WP. Detection of endometrial cancer in postmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. *BMJ* 1990 Aug 18-25; 301(6748):369.

126

Watson P, Bützow R, Lynch HT, Mecklin JP, Järvinen HJ, Vasen HF, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001 Aug; 82(2):223-228.

127

Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: A pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999 Apr 10; 353(9160):1207-1210.

128

Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: A review of the literature. *Hum Reprod* 1989 Jan; 4(1):1-12.

129

Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF, Jr. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982 Oct 9; 2(8302):795-797.

130

Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995 Jan 1; 75(1 Suppl):316-329.

131

Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 1992 Apr 1; 69(7):1776-1790.

132

Sugimura K, Ikemoto SI, Kawashima H, Nishisaka N, Kishimoto T. Microscopic hematuria as a screening marker for urinary tract malignancies. *Int J Urol* 2001 Jan; 8(1):1-5.

133

Gleeson MJ, Connolly J, Grainger R, McDermott TE, Butler MR. Comparison of reagent strip (dipstick) and microscopic haematuria in urological out-patients. *Br J Urol* 1993 Nov; 72(5 Pt 1):594-596.

134

Pattari SK, Dey P. Urine: Beyond cytology for detection of malignancy. *Diagn Cytopathol* 2002 Sep; 27(3):139-142.

135

Bretheau D, Lechevallier E, Uzan E, Rampal M, Coulange C. Value of radiologic examinations in the diagnosis and staging of upper urinary tract tumors. *Prog Urol* 1994 Dec; 4(6):966-973.

136

Jung P, Brauers A, Nolte-Ernsting CA, Jakse G, Gunther RW. Magnetic resonance urography enhanced by gadolinium and diuretics: A comparison with conventional urography in diagnosing the cause of ureteric obstruction. *BJU Int* 2000 Dec; 86(9):960-965.

137

Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan. *Arch Int Med* 1913; 12:546-555.

138

Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.

139

Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999 Dec; 36(12):873-880.

140

Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997 Oct 21; 74(5):551-555.

141

Larramendy ML, el-Rifai W, Kokkola A, Puolakkainen P, Monni O, Salovaara R, et al. Comparative genomic hybridization reveals differences in DNA copy number changes between sporadic gastric carcinomas and gastric carcinomas from patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1998 Oct 1; 106(1):62-65.

142

Ekström AM, Hansson LE, Signorello LB, Lindgren A, Bergström R, Nyren O. Decreasing incidence of both major histologic subtypes of gastric adenocarcinoma – a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2000 Aug; 83(3):391-396.

143

Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002 May; 37(5):574-577.

144

Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001 Oct; 49(4):534-539.

145

Niwa Y, Goto H, Ohmiya N, Ohtsuka Y, Ando N. Magnifying endoscopy for the diagnosis of early gastric cancer. *Dig Endosc* 2002; 14(S1):S70-S71.

146

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988 Sep 1; 319(9):525-532.

147

Iino H, Simms L, Young J, Arnold J, Winship IM, Webb SJ, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2000 Jul; 47(1):37-42.

148

Lanspa SJ, Jenkins JX, Cavalieri RJ, Smyrk TC, Watson P, Lynch J, et al. Surveillance in Lynch syndrome: How aggressive? *Am J Gastroenterol* 1994 Nov; 89(11):1978-1980.

149

Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975 Dec; 36(6):2251-2270.

150

Lindgren G, Liljegren A, Jaramillo E, Rubio C, Lindblom A. Adenoma prevalence and cancer risk in familial non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2002 Feb; 50(2):228-234.

151

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993 Dec 30; 329(27):1977-1981.

152

Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Järvinen HJ. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000; 24(2):137-142.

153

Wexner SD, Forde KA, Sellers G, Geron N, Lopes A, Weiss EG, et al. How well can surgeons perform colonoscopy? *Surg Endosc* 1998 Dec; 12(12):1410-1414.

154

Puchner R, Allinger S, Doblhofer F, Wallner M, Knoflach P. Complications of diagnostic and interventional colonoscopy. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(5):142-146.

155

Matzen P, Kronborg O, Laurberg S, Harling H, Bülow S, Grinsted P, et al. *Kræft i tyktarm og endetarm. Diagnostik og screening*. 1st ed. Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering, København; 2001.

156

Katballe N, Bentzen SM, Christensen M, Wikman FP, Ørntoft T, Laurberg S. Role of chance in familial aggregation of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2001 Apr 20; 84(8):1084-1086.

157

Jass JR, Pokos V, Arnold JL, Cottier DS, Jeevaratnam P, Van de Water NS, et al. Colorectal neoplasms detected colonoscopically in at-risk members of colorectal cancer families stratified by the demonstration of DNA microsatellite instability. *J Mol Med* 1996 Sep; 74(9):547-551.

158

Kolodner RD, Tytell JD, Schmeits JL, Kane MF, Gupta RD, Weger J, et al. Germ-line MSH6 mutations in colorectal cancer families. *Cancer Res* 1999 Oct 15; 59(20):5068-5074.

159

Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: An evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 2002 Jan; 45(1):127,34; discussion 134-136.

160

Vasen HF, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Cats A, Menko FH, et al. Clinical heterogeneity of familial colorectal cancer and its influence on screening protocols. *Gut* 1994 Sep; 35(9):1262-1266.

161

Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, Christensen MA, et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. *Dis Colon Rectum* 1998 Apr; 41(4):428-433.

162

Voskuil DW, Vasen HF, Kampman E, van't Veer P. Colorectal cancer risk in HNPCC families: Development during lifetime and in successive generations. National Collaborative Group on HNPCC. *Int J Cancer* 1997 Jul 17; 72(2):205-209.

163

Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999 Jun; 42(6):717-721.

164

Fante R, Roncucci L, Di G, Tamassia MG, Losi L, Benatti P, et al. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996 May 15; 77(10):2013-2021.

165

Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, Myrhøj T, Rozen P, Bertario L, et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. international collaborative group on HNPCC. *Ann Surg* 1997 Feb; 225(2):202-207.

166

Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom J, McGannon E. Quality of life after prophylactic colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996 Dec; 39(12):1404-1408.

167

Pikarsky AJ, Singh JJ, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Long-term follow-up of patients undergoing colectomy for colonic inertia. *Dis Colon Rectum* 2001 Feb; 44(2):179-183.

168

Walsh RM, Aranha GV, Freeark RJ. Mortality and quality of life after total abdominal colectomy. *Arch Surg* 1990 Dec; 125(12):1564-1566.

169

Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet* 2000 Sep; 37(9):641-645.

170

Fitzgibbons RJ Jr, Lynch HT, Stanislav GV, Watson PA, Lanspa SJ, Marcus JN, et al. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg* 1987 Sep; 206(3):289-295.

171

Lynch HT, Smyrk T, Lanspa SJ, Marcus JN, Krieglner M, Lynch JF, et al. Flat adenomas in a colon cancer-prone kindred. *J Natl Cancer Inst* 1988 Apr 20; 80(4):278-282.

172

Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. cancer genetics studies consortium. *JAMA* 1997 Mar 19; 277(11):915-919.

173

Lerman C, Marshall J, Audrain J, Gomez-Caminero A. Genetic testing for colon cancer susceptibility: Anticipated reactions of patients and challenges to providers. *Int J Cancer* 1996 Feb 20; 69(1):58-61.

174

Julian-Reynier C, Eisinger F, Chabal F, Aurran Y, Nogues C, Vennin P, et al. Cancer genetics clinics: Target population and consultees' expectations. *Eur J Cancer* 1996 Mar; 32A(3):398-403.

175

Hagoel L, Dishon S, Almog R, Silman Z, Bisland-Becktell S, Rennert G. Proband family uptake of familial-genetic counseling. *Psychooncology* 2000 Nov-Dec; 9(6):522-527.

176

Esplen MJ, Madlensky L, Butler K, McKinnon W, Bapat B, Wong J, et al. Motivations and psychosocial impact of genetic testing for HNPCC. *Am J Med Genet* 2001 Sep 15; 103(1):9-15.

177

Van Asperen CJ, Van Dijk S, Zoetewij MW, Timmermans DR, De Bock GH, Meijers-Heijboer EJ, et al. What do women really want to know? Motives for attending familial breast cancer clinics. *J Med Genet* 2002 Jun; 39(6):410-414.

178

Kinney AY, DeVellis BM, Skrzynia C, Millikan R. Genetic testing for colorectal carcinoma susceptibility: Focus group responses of individuals with colorectal carcinoma and first-degree relatives. *Cancer* 2001 Jan 1; 91(1):57-65.

179

Kash KM, Ortega-Verdejo K, Dabney MK, Holland JC, Miller DG, Osborne MP. Psychosocial aspects of cancer genetics: Women at high risk for breast and ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 2000 Jun; 18(4):333-338.

180

Meiser B, Halliday JL. What is the impact of genetic counselling in women at increased risk of developing hereditary breast cancer? A meta-analytic review. *Soc Sci Med* 2002 May; 54(10):1463-1470.

181

Lerman C, Lustbader E, Rimer B, Daly M, Miller S, Sands C, et al. Effects of individualized breast cancer risk counseling: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1995 Feb 15; 87(4):286-292.

182

Drossaert CC, Boer H, Seydel ER. Perceived risk, anxiety, mammogram uptake, and breast self-examination of women with a family history of breast cancer: The role of knowing to be at increased risk. *Cancer Detect Prev* 1996; 20(1):76-85.

183

Sachs L. Att leva med risk: Fem kvinnor, gentester och kunskapens frukter. Värnamo: Gedins Förlag, Sverige; 1998.

184

Finkler K. The kin in the gene: The medicalization of family and kinship in American Society. *Curr Anthropol* 2001 Apr; 42(2):235-263.

185

Finkler K. Experiencing the new genetics. family and kinship on the medical frontier. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, USA; 2000.

186

Lerman C, Hughes C, Trock BJ, Myers RE, Main D, Bonney A, et al. Genetic testing in families with hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1999 May 5; 281(17):1618-1622.

187

Callon M, Rabeharisoa V. Gino's Lesson on Humanity. Producing taste, configuring use; 1999.

188

Good BJ. Medicine, rationality and experience – an anthropological perspective. Cambridge: Cambridge University Press, UK; 1993.

189

Koch L. Gene technology and economy. Lund: Nordic Academic Press, Sverige; 2002.

190

Reeve J, Owens RG, Winship IM. Psychological impact of predictive testing for colonic cancer. *Journal of Health Psychology*. 2000; 5(1):99-108.

191

Favret-Saada J. Deadly words: Witchcraft in the bocage. Cambridge: Cambridge University Press, UK; 1980.

192

Hastrup K. A passage to anthropology. London: Routledge, UK; 1995.

193

The right to know and the right not to know. Ashgate Publishing Company, Avebury; 1997.

194

Nexø E, Andersen PH, Axen M, Bertelsen K, Ersbøll J, Greve T, et al. Fremtidens bioteknologier – muligheder og risici. 1st ed. København: Videnskabsministeriet; 2002.

195

Lov om Patienters Retsstilling, nr. 482 af 1.7.1998./Sundhedsloven, nr. 546 af 24.6.2005.

196

Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998 May 1; 82(9):1632-1637.

197

Drummond MF, O'Brien B, Stoddard GL, Torrance GW. Methods of economic evaluation of health care programmes. 2nd ed. Oxford University Press; 1997.

198

Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Methods for quantitative synthesis in medicine. 2nd ed. Oxford University Press; 2000.

199

Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press, UK; 1996.

200

Sundhedsstyrelsen. Takstsystem 2004 – vejledning. 1st ed. København: Sundhedsstyrelsen; 2003.

201

Gray A, Wolstenholme J, McIntosh E, Wordsworth S, Briggs A. Advanced methods of cost-effectiveness analysis – A computer based course; 2003.

202

Bovier PA, Wyss K, Au HJ. A cost-effectiveness analysis of vaccination strategies against N. meningitidis meningitis in sub-Saharan African countries. *Soc Sci Med* 1999 May; 48(9):1205-1220.

203

Fenn P, Gray A. Estimating long-term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach. *Pharmacoeconomics* 1999 Aug; 16(2):165-174.

204

Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997 Jan 30; 336(5):332-336.

205

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: A practical guide. *Med Decis Making* 1993 Oct-Dec; 13(4):322-338.

206

Malila N, Hakulinen T. Epidemiological trends of colorectal cancer in the Nordic countries. *Scand J Surg* 2003; 92(1):5-9.

207

Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995 May; 108(5):1405-1411.

208

Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004 May; 13(5):437-452.

209

Reyes CM, Allen BA, Terdiman JP, Wilson LS. Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma: Effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer* 2002 Nov 1; 95(9):1848-1856.

210

Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Colorectal cancer screening: Efficiency and effectiveness. *Health Econ* 1998 Feb; 7(1):9-20.

211

Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ* 2004 Mar; 13(3):227-238.

212

Kariola R, Raevaara TE, Lonnqvist KE, Nyström-Lahti M. Functional analysis of MSH6 mutations linked to kindreds with putative hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Hum Mol Genet* 2002 May 15; 11(11):1303-1310.

213

Nyström-Lahti M, Wu Y, Moisio AL, Hofstra RM, Osinga J, Mecklin JP, et al. DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1996 Jun; 5(6):763-769.

Bilag 1 Udredningssted og hjemamt for familier indgået i HNPCC-registret fra 1992 til 2002

Udredningssted og hjemamt for familier indgået i HNPCC-registret fra år 1992-2002

Hjemamt for den primært rådsøgende	I alt	Udredningssted for den primære genetiske udredning					
		HNPCC	Rigshosp	Århus	Vejle	Fyn	Projekt*
Nordjylland	36	7		28			1
Århus	62	13		31			18
Vejle	46	17			27	1	1
Viborg	10	1		6			3
Ringkøbing	24	6		12			6
Ribe	21	5		1	11		4
Sønderjylland	28	21		1	2	4	
Fyn	39	3		1		35	
Storstrøm	33	30	1		1	1	
Roskilde	55	55					
Vestsjælland	53	50	3				
Frederiksborg	104	101	2	1			
Kbh.amt	199	197	2				
H.S	226	221	2	1		2	
Bornholm	3	3					
Udlandet	7	7					
I alt	946	737	10	82	41	43	33

* Ph.d.-projekt på Århus Amtssygehus med udredning af HNPCC-familier.

Bilag 2 Hjemamt for radsøgende år 1992-2002

Hjemamt for radsøgende udredt i årene 1992 til 2002

Hjemamt for den primært radsøgende	I alt	Udredningsår										
		92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02
Nordjylland	36	1			1		1	5	4	3	10	11
Århus	62	2			1	3	6	2	4	13	23	8
Vejle	46	1			2	2	2	8	9	12	7	3
Viborg	10		1				1		2		5	1
Ringkøbing	24	1			1	1	2	2	1	4	8	4
Ribe	21	1			2			1	3	3	8	3
Sønderjylland	28			1	1		3	3	2	5	7	6
Fyn	39		1		1	7	2	7	5	3	8	5
Storstrøm	33		1			4	4	2	10	5	4	3
Roskilde	55	1	1	1		5	5	3	5	11	10	13
Vestsjælland	53			1	1	5	6	5	5	9	12	9
Frederiksborg	104		1		1	9	7	13	18	11	21	23
Kbh.amt	199		1	1	2	24	24	30	25	28	31	33
H:S	226	2	4	2	5	25	28	31	26	27	40	35
Bornholm	3		1				1			1		
Udlandet	7					2	2	1		2		
I alt	946	9	11	6	18	87	94	113	119	137	195	156

Aktiviteten inklusive antal rådgivningssager fra de 4 afdelinger i årene 1999, 2000 og 2001.

Bilag 3 Opgørelse over rådgivninger ved HNPCC i Danmark 1999-2001

Opgørelse over rådgivninger ved HNPCC i Danmark 1999-2001

Danmark	1999	2000	2001	I alt
Antal familier	202	233	337	772
Nye familier	159	172	222	553
Nordjyllands Amt	8	11	20	39
Viborg Amt	1	3	8	12
Århus Amt	11	8	28	47
Ringkøbing Amt	4	6	7	17
Vejle Amt	13	16	17	46
Ribe Amt	4	6	11	21
Sønderjyllands Amt	5	3	2	10
Fyns Amt	17	17	5	39
Vestsjællands Amt	5	9	9	23
Storstrøms Amt	8	5	4	17
Roskilde Amt	5	11	10	26
Frederiksborg Amt	18	11	20	49
H:S	25	27	39	91
Københavns Amt	25	26	31	82
Bornholms Amt	0	1	0	1
Andre	10	12	11	33
Kendte familier	44	61	115	220
Udeblevet	37	16	42	95
Ikke fuldført	5	13	4	22
Under udredning	4	19	84	107
Færdigudredt ¹	113	124	92	329
Ikke-risikofamilier	32	39	31	102
Risikofamilier	81	85	61	227
Amsterdam I- eller II-positiv	30	29	17	76
Late onset-HNPCC	20	33	27	80
Moderat risiko	14	8	7	29
HNPCC-sandsynlig ²	17	14	10	41
Mutation fundet, Amsterdam-negativ	0	1	0	1
Mutationsscreeninger				
Ikke indikation	43	44	30	116
Indikation	43	40	31	114
Ikke interesse	2	3	2	7
Ikke teknisk muligt	8	9	11	28
Ingen kaution	1	0	0	1
Påbegyndt	32	28	18	78
Laboratorium				
Rigshospitalet	17	12	2	31
Skejby Sygehus	6	8	5	19
Ålborg Sygehus	9	8 ³	11 ⁴	28
Ingen sygdomsdisponerende mutation	21	21	10	52
Sygdomsdisponerende mutation	8	3	2	13
Afventer	3	4	6	13
Gen	MSH2: 5 MLH1: 3	MSH2: 2 MLH1: 1	MLH1: 1 MSH6: 1	MLH1: 5 MSH2: 7 MSH6: 1
Laboratorium	RH: 4 Skejby: 2 Ålborg: 2	RH: 2 Ålborg: 1	Skejby: 1 Ålborg: 1	RH: 6 Skejby: 3 Ålborg: 4
Præsymptomatisk gentest	68	62	61	191
Positiv	31	32	25	88
Negativ	32	30	35	97
Ikke ønsket svar	5	0	1	6

1 Familierne registreres forskelligt, idet de i Odense registreres efter endt sagsbehandling, mens de øvrige steder registrerer sagerne ved modtagelse af henvisning.

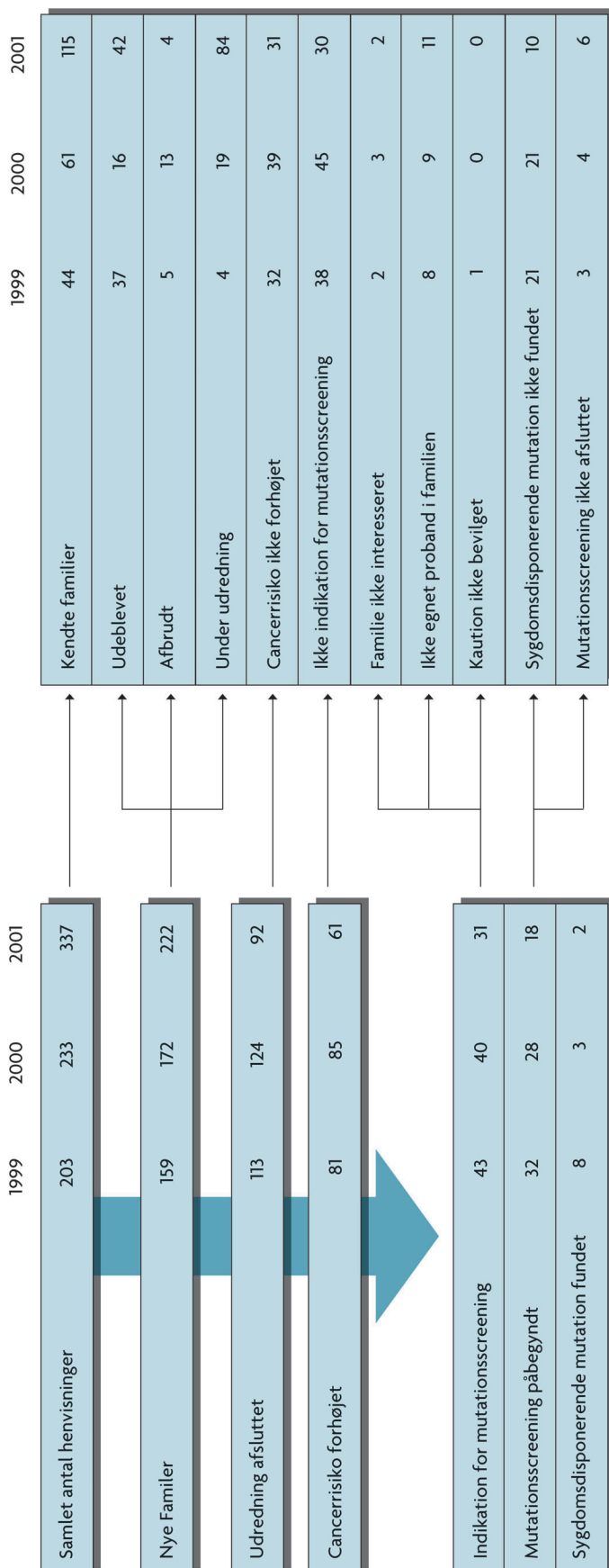
2 Risikovurderingen i HNPCC-registret anvender denne kategori, hvilket ikke anvendes af de klinisk genetiske afdelinger.

3 1 prøve er yderligere analyseret for MSH6 (MSH2 og MLH1 udført i andet laboratorium).

4 4 prøver er yderligere analyseret for MSH6 (MSH og MLH1 udført i andet laboratorium).

Bilag 4 Genetiske rådgivninger for HNPCC i Danmark 1999, 2000 og 2001

Flow-chart for genetiske rådgivninger 1999-2001



Bilag 5 Sygdomsdisponerende mutationer i MLH1, MSH2 og MSH6 i danske familier med HNPCC

Gen	Exon	Mutation i germline DNA	Ændring i proteinet	Molekylærgenetisk laboratorium	Familier n	Beslægtede n
MLH1	1	9delC	Frame-shift fra aminosyre 3	København	1	0
MLH1	1	63delG	Frame-shift fra aminosyre 21	Århus	1	4
MLH1	1	76C→T	STOP-kodon i 26	Århus	1	7
MLH1	3	260delC	Frame-shift fra aminosyre 86	Århus	1	2
MLH1	4	346-347insA	Frame-shift fra aminosyre 115	Aalborg	1	4
MLH1	4	350C→T	Thr117Met	Aalborg ×1+ Århus ×1+København ×3	5	3
MLH1	11	1046delG	Frame-shift fra aminosyre 348	Århus	1	9
MLH1	12	1276C→T	STOP-kodon i 426	København	1	32
MLH1	13	1489-1490insC	Frame-shift fra aminosyre 496	Aalborg	1	1
MLH1	14	1667+(2-8)del(TAAATCA); ins(ATT)	Frame-shift fra aminosyre 529	København ×6	6	42
MLH1	16	1732-2A→T	In-frame deletion af aminosyrer 578-632	Århus ×1+København ×2	3	40
MLH1	16	1812-1813insA	Frame-shift fra aminosyre 605	København	1	10
MLH1	16	1846-1848delAAG	In-frame deletion af Lys616	Århus ×1+København ×1	2	3
MLH1	16	1852-1853AA→GC	Lys618Ala	København	1	0
MLH1	17	1942C→T	Pro648Ser	København	1	30
MLH1	17	1975C→T	STOP-kodon i 659	Aalborg	1	3
MLH1	17	1989+1G→T	In-frame deletion af aminosyrer 633-663	København	1	1
MSH2	1	145-146delGA	Frame-shift fra aminosyre 48	København	1	19
MSH2	3	368delC	Frame-shift fra aminosyre 123	Århus	1	9
MSH2	4	del646-792	In-frame deletion af aminosyrer 216-264	Århus	1	0
MSH2	5	892C→T	STOP-kodon i 298	Århus	1	16
MSH2	5	942+3A→T	In-frame deletion af aminosyrer 264-314	København ×4	4	26
MSH2	7	1168C→T	STOP-kodon i 390	København ×1+Århus ×1	2	38
MSH2	7	1204delC	Frame-shift fra aminosyre 402	Århus	1	13
MSH2	7	1276+1G→T	Frame-shift fra aminosyre 359	København	1	15
MSH2	9	1390delG	Frame-shift fra aminosyre 464	København	1	3
MSH2	11	1662-2A→C	Frame-shift fra aminosyre 554	København	1	6
MSH2	11	1759+2T→A	Frame-shift fra aminosyre 554	Århus	1	2
MSH2	12	1786-1788delAAT	In-frame deletion af Asn596	Århus ×4+København ×2	6	29
MSH2	12	1986delG	Frame-shift fra aminosyre 662	København ×2	2	16
MSH2	13	2038C→T	STOP-kodon i 680	København	1	12
MSH2	13	2090G→T	Cys697Phe	Århus ×1+København ×1	2	6
MSH2	14	2241-2242delGA	Frame-shift fra aminosyre 748	København	1	3
MSH2	14	2349delT	Frame-shift fra aminosyre 783	Aalborg	1	0
MSH2	16	2768T→A	Val923Glu	København	1	1
MSH6	4	1835C→A	STOP-kodon i 612	Aalborg	1	6
MSH6	4	3073T→G	STOP-kodon i 1024	Aalborg	1	6
MSH6	5	3221delT	Frame-shift fra aminosyre 1073	Aalborg	1	0
			Ialt		61	417

Grafisk fremstilling, se Bilag 7, 8 og 9.

Visse missense mutationer, fx Pro648Ser i MLH1 var a priori uafklarede mutationer, der igennem segregationsanalyse og funktionelle studier har vist sig at påvirke MLH1-proteinets funktion. Disse mutationer er nu klassificerede som sygdomsdisponerende.

Tabellen er opgørelse på grundlag af indrapporteringer fra de tre danske laboratorier og opgjort august 2002. Tallene kan derfor ikke umiddelbart sammenlignes med opgørelserne fra kapitel 2 om identifikation og registrering samt kapitel 3 om klinisk genetisk udredning og risikovurdering.

Bilag 6 Uafklarede mutationer i MLH1, MSH2 og MSH6 i danske familier med HNPCC

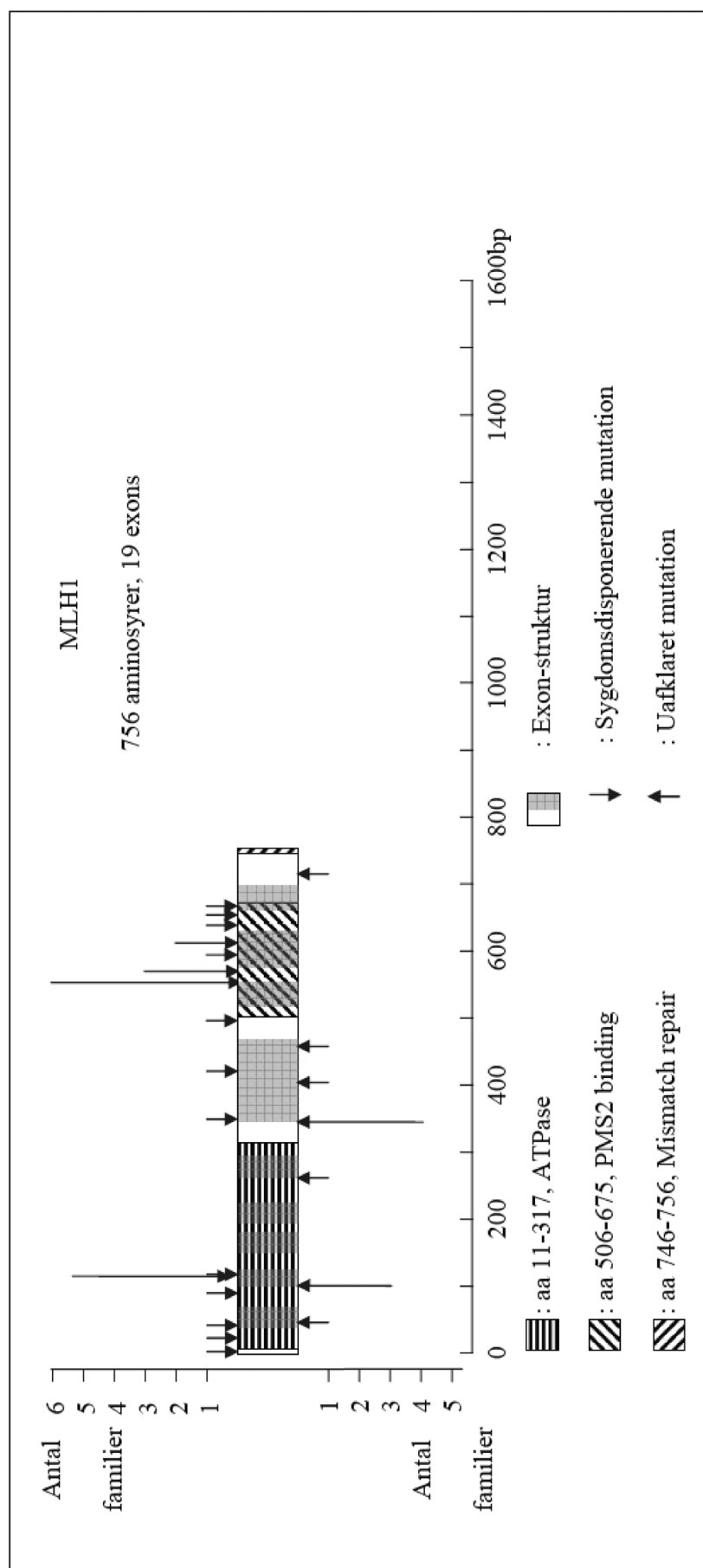
Gen	Exon	Mutation i germline-DNA	Ændring i proteinet	Molekylærgenetisk laboratorium	Familier n	Beslægtede n
MLH1	2	117-34A→T	Ukendt	København	1	0
MLH1	4	307-19A→G	Ukendt	København X3	3	3
MLH1	5	439G→C	G147R	København	1	0
MLH1	10	791-14T→C	Ukendt	København	1	0
MLH1	12	1039-8T→A	Ukendt	København X4	4	1
MLH1	12	1217G→A	Ser406Asn	København	1	0
MLH1	12	1379A→C	Glu460Ala	Århus	1	2
MLH1	19	2152C→T	His718Tyr	Århus	1	2
MSH2	1	131C→T	Thr44Met	København	1	1
MSH2	1	134C→T	Ala45Val	København	1	0
MSH2	3	560T→G	Leu187Leu	Aalborg	1	0
MSH2	6	965G→A	Glu322Asp	Århus	1	0
MSH2	11	1666T→C	Ingen	Århus	1	0
MSH2	11	1666T→G	Leu556Val	København	1	0
MSH2	13	2062A→G	Met688Leu	Aalborg	1	1
MSH2	15	2459-21delG	Ukendt	København	1	0
MSH2	15	2500G→A	Ala834Thr	Århus	1	1
MSH2	15	2542G→T	Ala848Ser	Århus	1	0
MSH2	16	2657A→G	Glu886Gly	København X2	2	2
MSH6	1	61A→G	Asn21Asp	Aalborg	1	0
MSH6	9	4015C→T	Leu1337Pro	Aalborg	1	1
PMS2	11	1533A→G	Thr511Ala	Aalborg	1	0
PMS2	12	671-4G→A	Ukendt	Aalborg	1	0
MLH3	1	2427A→G	Met809Val	Aalborg	1	0
				I alt	30	14

Grafisk fremstilling, se bilag 7, 8 og 9.

Tabellen er opgørelse på grundlag af indrapporteringer fra de tre danske laboratorier og opgjort august 2002. Tallene kan derfor ikke umiddelbart sammenlignes med opgørelserne fra kapitel 2 om identifikation og registrering samt kapitel 3 om klinisk genetisk udredning og risikovurdering.

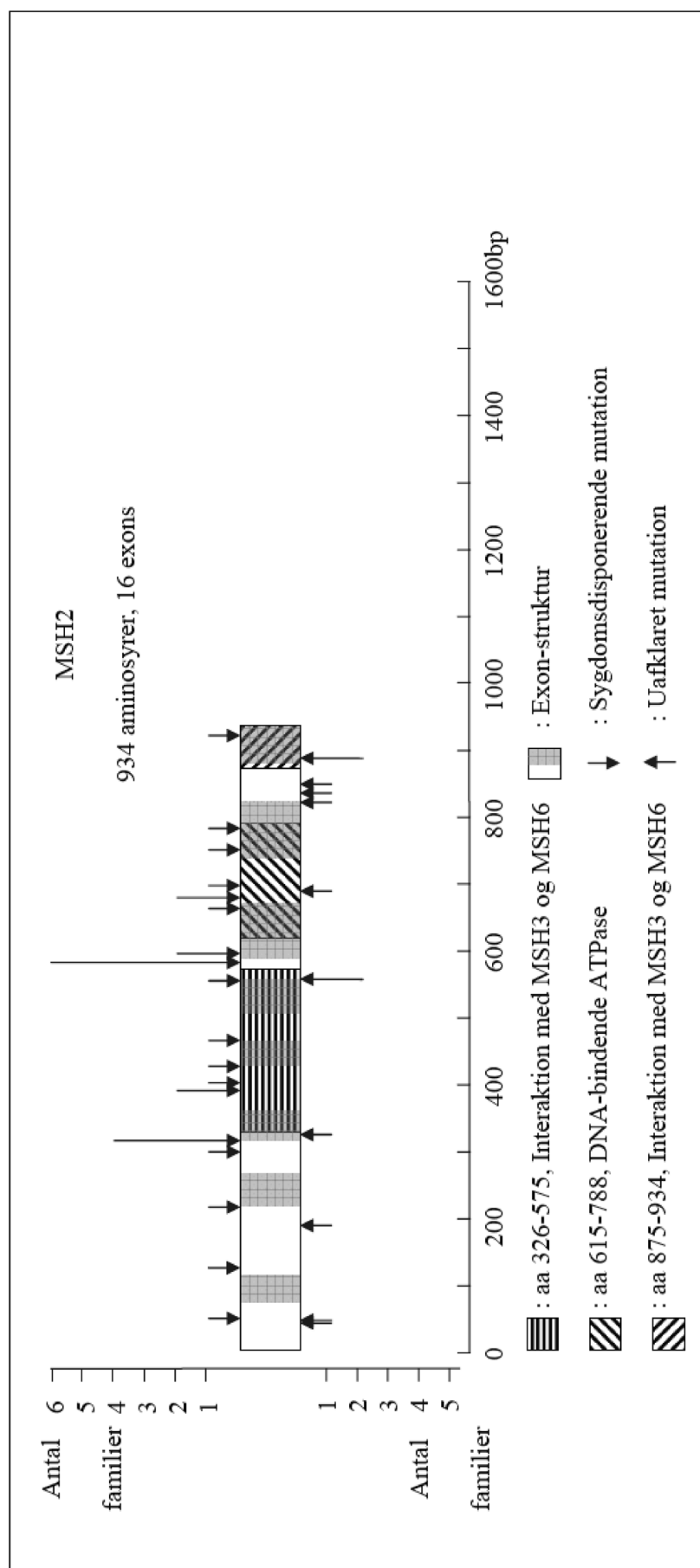
Bilag 7 Fundne danske mutationer i MLH1

Domænestruktur ifølge (36) (3b-4)



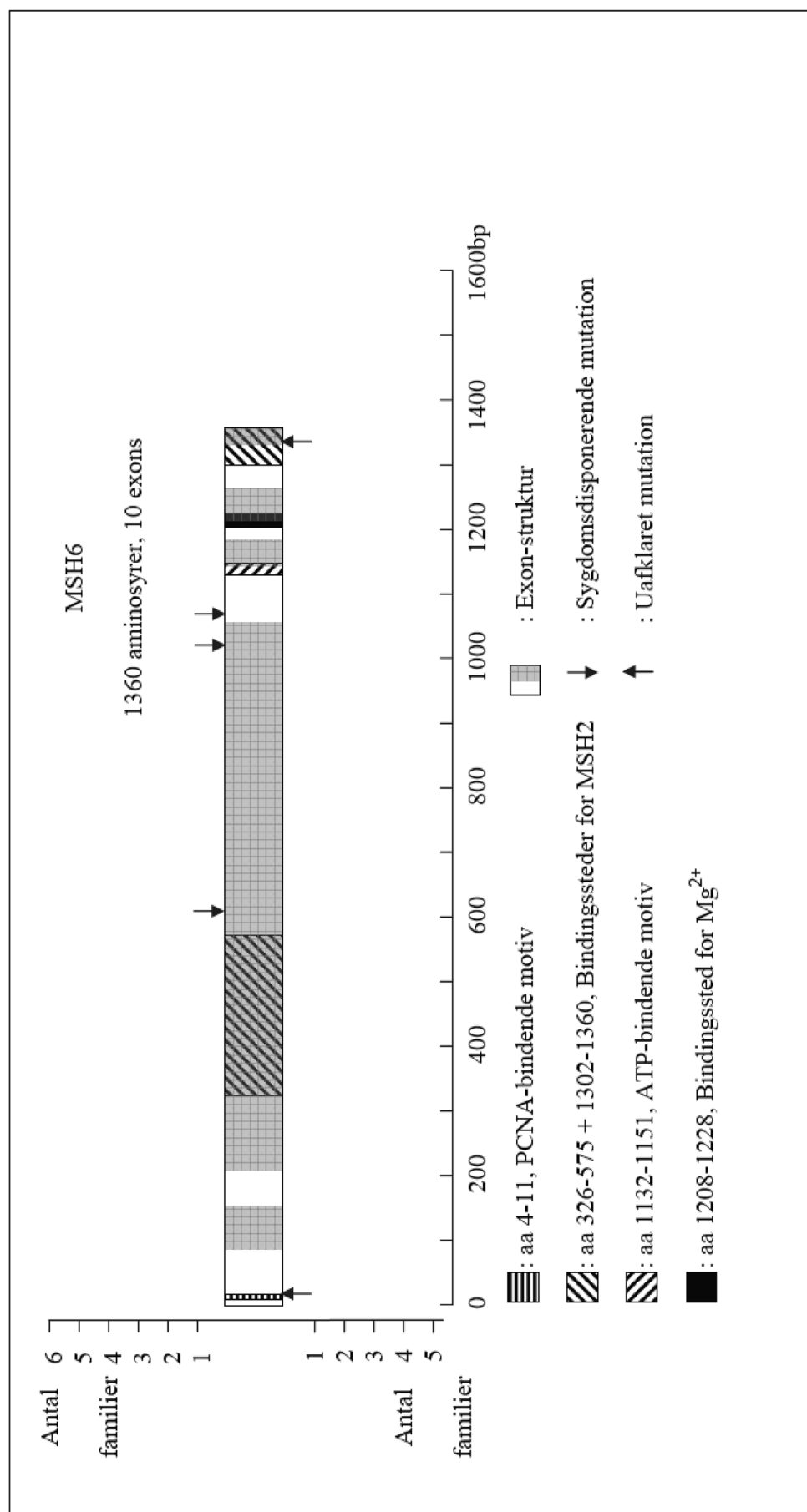
Bilag 8 Fundne danske mutationer i MSH2

Domænestruktur (36) (3b-4)



Bilag 9 Fundne danske mutationer i MSH6

Domænestruktur ifølge (212) (4)



Bilag 10 Bedømmelse af uklare sekvensvariationer

Følgende seks kriterier kan bruges til vurderingen (213) (4):

- Er den muterede aminosyre af en anden polaritet end vildtype aminosyren? Er aminosyrerne lokaliseret i et af proteinets kendte funktionelle domæner?
- Findes der funktionelle assays, der kan beskrive evt. funktionstab hos muteret protein?
- Er vildtype aminosyren evolutionært konserveret? Dette undersøges ved at sammenligne vildtype aminosyresekvensen fra mennesket med sekvensen fra fx E.coli (internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html>) og undersøge, om den relevante aminosyre også forefindes i denne organisme.
- Er sekvensafvigelsen kendt som polymorf variant i befolkningen? Dette undersøges ved at konsultere litteraturen og de relevante databaser. Man kan også vælge at undersøge et fast panel af »normaldanskere« for forekomsten af den pågældende sekvensvariation. Det skal dog understreges, at indholdet og kvaliteten af et sådant fast normalpanel skal være af et sådan omfang (over 2000 personer), at det formentlig vil være de færreste laboratorier, der kan håndtere et sådant.
- Ko-segregerer sygdom og mutation? Dette er naturligvis kun muligt, hvis familien er tilstrækkelig stor, og familiens struktur er passende. Dette er i praksis sjældent. I hvert fald bør man før undersøgelsens begyndelse skønne, om det vil være muligt at opnå en Lod score over 2 (se Ordliste).
- Undersøgelser af tumor, enten test for mikrosatellit-instabilitet eller immunhistokemisk farvning (se rapportens afsnit 4.3.13). Hvis disse undersøgelser ikke viser en mismatch-repair defekt i tumor, taler dette selvfølgelig også for, at den fundne sekvensvariant ikke er årsagen til sygdomsdispositionen i familien.

Disse overvejelser samt evt. litteraturhenvisninger bør fremgå klart af svaret.

Klinikere, klinisk genetikere, patologer og molekylærgenetikere, der kommer i berøring med familier med disse mutationer bør, så vidt det overhovedet er muligt, være med til eller initiere koblingsundersøgelser.

Bilag 11 Justitsministeriets responsum vedr. oplysninger til forsikringsselskaber

Justitsministeriet

Lovafdelingen

HNPCC-registret
Hvidovre Hospital
Gastroenheden, kirurgisk afsnit 435
2650 Hvidovre

Dato: 6. OKT. 2002
Kontor: Formueretskontoret
Sagsbeh.: Jens Røn
Sagsnr.: 2002-703-0034
Dok.: JER21043

Ved breve af 21. maj og 8. august 2002 har HNPCC-registret anmodet om Justitsministeriets vurdering af, om raske risikopersoner fra HNPCC-familier (familier med arvelig tyktarmscancer), der går til forebyggende undersøgelser for tyktarmscancer, er forpligtet til at oplyse forsikringsselskaber herom.

Overlæge Inge Bernstein, HNPCC-registret, har efterfølgende telefonisk oplyst, at konstatering af HNPCC indebærer, at den eller de pågældende personer har en arveligt betinget forhøjet risiko for at få navnlig tyktarmscancer. Konstatering af HNPCC vedrører derimod ikke de pågældendes aktuelle helbredstilstand – personerne er med andre ord ikke »syge«.

I den anledning skal Justitsministeriet udtale følgende:

Efter forsikringsaftalelovens § 3 a må et forsikringsselskab ikke i forbindelse med eller efter indgåelse af forsikringsaftaler anmode om, indhente eller modtage og bruge oplysninger, der kan belyse en persons arveanlæg og risiko for at udvikle eller pådrage sig sygdomme, herunder kræve undersøgelser, som er nødvendige for at tilvejebringe sådanne oplysninger. Det gælder dog ikke oplysninger om den pågældendes eller andre personers nuværende eller tidligere helbredstilstand.

En tilsvarende regel findes i § 9 a i lov om tilsyn med firmapensionskasser.

Af forarbejderne til forsikringsaftalelovens § 3 a fremgår bl.a. følgende om bestemmelsens anvendelsesområde, jf. Folketingstidende 1996-97, tillæg A, side 3475 f.:

»Det foreslås, at der alene må anvendes oplysninger vedrørende den pågældendes eller dennes slægtninges aktuelle eller tidligere helbredstilstand. Det er uden betydning, på hvilken måde disse oplysninger er fremskaffet.«

Forbudet omfatter alle generelle eller specielle oplysninger, der ikke vedrører den undersøgte aktuelle eller tidligere helbredstilstand, men som siger noget om den pågældendes arveligt betingede risiko for i fremtiden at udvikle eller pådrage sig sygdomme.

Forbudet omfatter både oplysninger, der belyser, om en person er særligt udsat for at udvikle eller pådrage sig sygdomme, og oplysninger, der belyser, om en person er særligt modstandsdygtig over for ydre påvirkninger.

Forbudet omfatter i praksis bl.a. gentest som fx DNA- eller RNA-analyse og andre undersøgelser som f.eks. test af visse proteinstoffer samt vævstype- og blodtypeundersøgelser, der udføres med henblik på at bedømme en i den pågældende henseende rask persons arveligt betingede risiko for senere at blive syg.

Forbudet omfatter også genetiske test mv., der udføres med henblik på at forudsige, om en person får en bestemt sygdom senere i livet. Huntingtons syge, som er en dødelig, meget sjælden demenssygdom, er i dag et af meget få eksempler på, at det på grundlag af en genetisk test med sikkerhed kan forudsiges, at sygdommen vil bryde ud. Genetiske test kan dog ikke sige noget sikkert om, hvornår denne sygdom vil bryde ud, eller hvor hurtigt den vil forløbe i det enkelte tilfælde.

Forbudet omfatter ikke oplysninger om aktuelle eller tidligere sygdomme mv. eller symptomer på sygdomme, selv om sådanne oplysninger i visse tilfælde også kan belyse en persons risiko for senere (på ny) at udvikle eller pådrage sig sygdomme. Forbudet omfatter således bl.a. ikke oplysninger om, hvordan sygdommen vil udvikle sig hos en person, som allerede er syg.

Grænsen for, hvornår en person skal betragtes som syg, er ikke altid klar. Der kan i praksis i visse tilfælde påvises forandringer i organismen, før en person i klinisk forstand lider af den sygdom, som forandringerne er tegn på. Andre forandringer mv. er ikke i sig selv udtryk for, at en sygdom er under udvikling, men øger fx risikoen for senere at udvikle bestemte sygdomme. Forbudet omfatter heller ikke oplysninger om sådanne aktuelle eller tidligere helbredsforhold, fx oplysning om, at forsikringstageren har et stærkt forhøjet kolesteroltal eller har forhøjet blodtryk.

Det foreslås, at forsikringsselskaber ved eller efter indgåelse af forsikringsaftaler ikke må

»anmode om, indhente eller modtage og bruge« visse oplysninger om forsikringstagerens eller dennes familiemedlemmers helbred.«

Forbudet mod at »anmode om« helbredsoplysninger betyder bl.a., at selskabet ikke kan betinge præmiestørrelsen eller tegning af forsikringen af, at der foretages en »prædiktiv« undersøgelse. Det ligger også i formuleringen, at der heller ikke må spørges om, hvorvidt en sådan undersøgelse har været foretaget. Det forudsættes, at forbudet ikke kan omgås ved at stille spørgsmål til forsikringstageren, som det kun er muligt at besvare på grundlag af en »prædiktiv« undersøgelse.

Det følger af bestemmelsen, at et forsikringsselskab ikke vil kunne kræve eller benytte en fuldmagt fra forsikringstageren til at indhente eller modtage oplysninger, som er omfattet af forbudet, fra den pågældendes læge eller andre.

Efter det for Justitsministeriet oplyste, vedrører konstateringen af HNPCC ikke den eller de pågældende personers aktuelle helbredstilstand. HNPCC er derimod udtryk for, at den eller de pågældende har en arveligt betinget forhøjet risiko for at udvikle navnlig tyktarmscancer.

På denne baggrund må det efter Justitsministeriets opfattelse antages, at konstateringen af HNPCC er en oplysning, der er omfattet af forbudet i forsikringsaftalelovens § 3 a, dvs. at forsikringsselskabet ikke må anmode om, indhente eller modtage og bruge en sådan oplysning. Overtrædelse heraf kan efter forsikringsaftalelovens § 134 straffes med bøde.

Efter forarbejderne til forsikringsaftalelovens § 3 a følger det endvidere af forbudet mod at anvende visse oplysninger, som ikke vedrører aktuelle eller tidligere sygdomme mv., at forsikringsaftalelovens regler om virkningen af, at der er afgivet urigtige risikooplysninger mv. (§§ 410), ikke gælder i tilfælde, hvor en forsikringstager undlader at give oplysninger, der er omfattet af forbudet i § 3 a, jf. Folketingstidende 1996-97, tillæg A, side 3476.

Det bemærkes, at forsikringsaftalelovens § a ikke vedrører tredjemands – fx lægers – videregivelse af helbredsoplysninger til forsikringsselskaber, der måtte overtræde forbudet i § 3 a. Herom gælder de almindelige regler om tavshedspligt mv. i anden lovgivning.

Den endelige afgørelse af det rejste fortolkningsspørgsmål henhører under domstolene.

Der henvises i øvrigt til telefonsamtale mellem overlæge Inge Bernstein, HNPCC-registret, og fuldmægtig Jens Røn, Justitsministeriet.

Med venlig hilsen
Henrik S. Øe

Slotsholmsgade 10
1216 København K

Telefon:	33 93 33 40
Telefax:	33 93 35 10
E-post:	jmgm.dk
Internet:	http://www.jm.dk

Bilag 12 Lov nr. 413 af 10.6.1997

Lov om ændring af lov om forsikringsaftaler og lov om tilsyn med firmapensionskasser (Forbud mod anvendelse af visse helbredsmæssige oplysninger ved tegning m.v. af forsikringer og pensioner)

VI MARGRETHE DEN ANDEN, af Guds Nåde Danmarks Dronning, gør vitterligt: Folketinget har vedtaget og Vi ved Vort samtykke stadfæstet følgende lov:

§ 1

I lov om forsikringsaftaler, jf. lovbekendtgørelse nr. 726 af 24. oktober 1986, som ændret senest ved § 2 i lov nr. 262 af 6. maj 1993, foretages følgende ændringer:

1. Efter § 3 indsættes:

»§ 3 a. Selskabet må ikke i forbindelse med eller efter indgåelse af aftaler efter denne lov anmode om, indhente eller modtage og bruge oplysninger, der kan belyse en persons arveanlæg og risiko for at udvikle eller pådrage sig sygdomme, herunder kræve undersøgelser, som er nødvendige for at tilvejebringe sådanne oplysninger. Det gælder dog ikke oplysninger om den pågældendes eller andre personers nuværende eller tidligere helbredstilstand.«

2. Overskriften til *kapitel V* affattes således:

»V. Gennemførelses-, overgangs- og straffebestemmelser«.

3. Efter § 133 indsættes:

»§ 134. Overtrædelse af § 3 a straffes med bøde.

Stk. 2. Der kan pålægges selskaber m.v. (juridiske personer) strafansvar efter reglerne i straffelovens 5. kapitel.«

§ 2

I lov om tilsyn med firmapensionskasser, jf. lovbekendtgørelse nr. 670 af 19. august 1993, som ændret senest ved § 5 i lov nr. 376 af 22. maj 1996, foretages følgende ændringer:

1. Efter § 9 indsættes i *kapitel I*:

»§ 9 a. Pensionskassen må ikke i forbindelse med eller efter optagelse af medlemmer anmode om, indhente eller modtage og bruge oplysninger, der kan belyse en persons arveanlæg og risiko for at udvikle eller pådrage sig sygdomme, herunder kræve undersøgelser, som er nødvendige for at tilvejebringe sådanne oplysninger. Det gælder dog ikke oplysninger om den pågældendes eller andre personers nuværende eller tidligere helbredstilstand«

2. I § 71, *stk. 1*, ændres »§ 4, § 10, *stk. 1*,« til: »§ 4, § 9 a, § 10, *stk. 1*,«.

3. § 71, *stk. 4*, affattes således:

»*Stk. 4.* Ved overtrædelse begået af selskaber m.v. (juridiske personer) kan der pålægges selskabet m.v. strafansvar efter reglerne i straffelovens 5. kapitel.«

§ 3

Loven træder i kraft dagen efter bekendtgørelsen i Lovtidende.

§ 4

Stk. 1. Loven gælder ikke for Færøerne og Grønland, jf. dog *stk. 2* og *3*.

Stk. 2. § 1 kan ved kongelig anordning sættes i kraft for Grønland og Færøerne med de afvigelser, som de særlige grønlandske og færøske forhold tilsiger.

Stk. 3. § 2 kan ved kongelig anordning sættes i kraft for Grønland med de afvigelser, som de særlige grønlandske forhold tilsiger.

Givet på Christiansborg Slot, den 10. juni 1997

Under Vor Kongelige Hånd og Segl

MARGRETHE R.

/Frank Jensen

Bilag 13 Brev af d. 30.12.1997 fra Sundhedsministeriet til HNPPC-registret

Afdelingslæge Torben Myrhøj
HNPPC-registret
Kirurgisk gastroenterologisk afd. 235
Hvidovre Hospital
2650 Hvidovre

København, den 30 DEC. 1997
1.kt.j.nr. 95-7712-24
imc/BREV

De har i et brev af 26. februar 1997 til Sundhedsministeriet rejst spørgsmålet om HNPPC-registrets mulighed for at videregive oplysninger om personer med risiko for at udvikle arvelig tyktarmskræft til disse personers praktiserende læger.

De beder ministeriet bekræfte, at en sådan videregivelse af oplysninger fra registret med henblik på, at den praktiserende læge skal informere og rådgive risikopersonen om sygdommen og behandlingsmulighederne, ligger indenfor rammerne af gældende ret. Såfremt dette ikke er tilfældet, anmoder De om retningslinier for registrets fremtidige praksis.

Deres spørgsmål ligger i forlængelse af tidligere sundhedsminister Yvonne Herløv Andersens svar til praktiserende læge Mette Ulsø af 9. juli 1996, der fra registret var blevet opfordret til at kontakte en af sine patienter, en rask ung mand, for at orientere ham om risikoen for at udvikle tyktarmskræft.

Sundhedsministeren svarede dengang, efter at have hørt Sundhedsstyrelsen, og Den Centrale Videnskabetiske Komité, at kontakt til risikopersoner på baggrund af de gode prognoser hvor sygdommen blev opdaget i tide, var etisk forsvarlig. Med hensyn til hvem, der var berettiget til at videregive denne information til risikopersoner, svarede sundhedsministeren, at de eksisterende regler forhindrede videregivelse af oplysninger om risikopersoner til disses praktiserende læger.

Under henvisning hertil meddeles, at ministeriet fortsat er af den opfattelse, at det er etisk acceptabelt at orientere risikopersoner, når muligheden for helbredelse er så god, som den er i tilfældet med arvelig tyktarmskræft.

Ministeriet er endvidere fortsat af den opfattelse, at information og rådgivning om sjældne genetisk betingede sygdomme bedst varetages af de centre hvor registreringen foregår, fordi kendskabet til den pågældende sygdom og til familien er størst her. Som De selv er inde på i Deres brev, vil en praktiserende læge typisk have en yderst begrænset, om overhovedet nogen, viden om sygdommen.

Ministeriet finder ikke, at registerforskriftens § 37, stk. 2, hvorefter oplysninger kan videregives til en læge, når videregivelse er nødvendig for udførelsen af efterbehandling af den oplysningerne angår, er anvendelig, da den i bestemmelsen forudsatte »nødvendighed« ikke er til stede. Videregivelse af oplysninger om en patient til dennes læge bør, uanset videregivelsen sker for at give patienten den bedst mulige behandling ikke ske uden patientens viden og accept. Som De nævner i Deres brev, vil hovedparten af risikopersoner på forhånd være orienteret om deres risiko via familien, hvorfor det typisk vil være uproblematisk at indhente deres samtykke til videregivelsen.

Med hensyn til Deres anmodning om retningslinjer for fremtidig praksis i forbindelse med information af risikopersoner, er jeg af den opfattelse, at tilrettelæggelsen af information om sygdommen, ligesom selve informationen, bedst forstås af registret selv.

Dette stemmer også overens med registrets formål. Ministeriet finder det således muligt at gennemføre en foreløbig hensynsfuld orientering af vedkommende patienter i en skriftlig form, såfremt det samtidig anbefales patienten at søge nærmere oplysning og vejledning på nævnte centre.

Ministeriet skal beklage den forsinkede besvarelse.

Med venlig hilsen
Inger Marie Conradsen

Bilag 14 Markov periodetræ



Bilag 15 Metode til udregning af årlige risikorater

Lad r være den konstante frekvens (målt i enheden år^{-1}), hvormed folk rammes af den pågældende hændelse. Lad samtidig δ betegne et givet tidsinterval (en dag, en måned, et år, fem år eller andet) og R_δ være sandsynligheden for, at en person i løbet af δ er blevet ramt af hændelsen.

Hvis sandsynligheden for *ikke* at være ramt af hændelsen til tiden t kaldes x , fås:

$$(1) \quad \frac{dx}{dt} = -rx$$

og deraf

$$(2) \quad \int^{1-R_\delta} \frac{1}{x} dx = -r\delta \Leftrightarrow$$

$$(3) \quad r = -\frac{\ln(1-R_\delta)}{\delta}$$

Ud fra den beregnede værdi for r kan man så finde sandsynligheden hørende til et vilkårligt tidsinterval:

$$(4) \quad R_\delta = 1 - \exp(-r\delta)$$