
Genetiske analyser ved familiær adenomatøs polypose

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

PER ARNE ANDRESEN*

Email: per.arne.andresen@rikshospitalet.no
9038 Regionsykehuset i Tromsø
Patologisk-anatomisk avdeling

TOBIAS GEDDE-DAHL JR.

Rettsmedisinsk institutt og Hudavdelingen

OLAV FAUSA

Medisinsk avdeling

TOR J. EIDE

Avdeling for patologi

ARVID HEIBERG

Avdeling for medisinsk genetikk
Rikshospitalet
0027 Oslo

* Nåværende adresse:

Avdeling for patologi
Rikshospitalet
0027 Oslo

βFamiliær adenomatøs polypose er en autosomal dominant sykdom som karakteriseres ved et variabelt, men vanligvis stort antall polypper i colon og rectum. Varierende grad av manifestasjoner utenfor colon er også vanlig. Sykdommen forårsakes av nedarvede mutasjoner i tumorsuppressorgenet APC. Variasjon i fenotype korrelerer til mutasjoner i spesifikke områder av APC-genet.

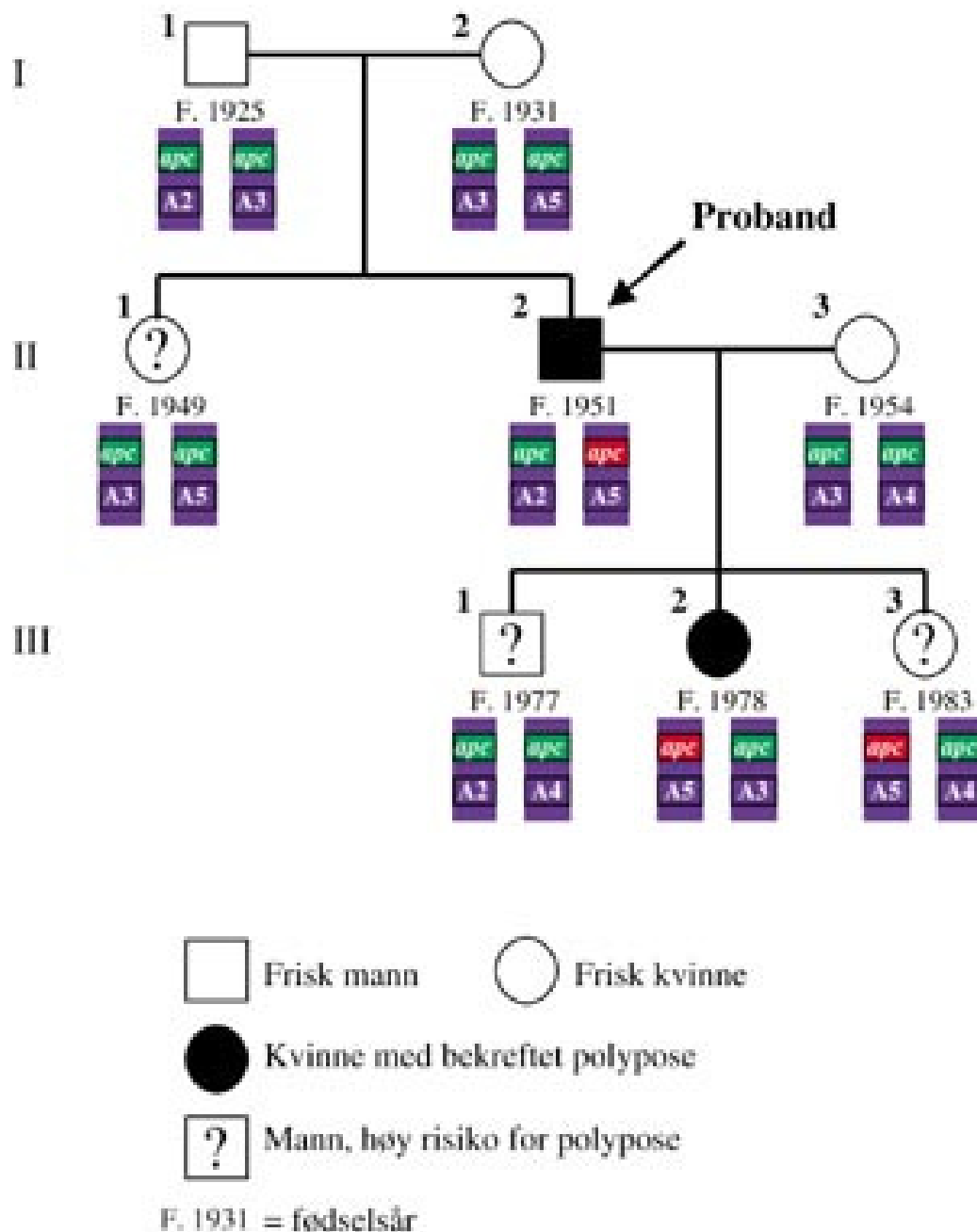
Gjennom arbeidet med molekylærgenetiske analyser blant 70 norske polyposefamilier har vi funnet mutasjonen i 36 av familiene. Disse har klassisk polypose med mutasjoner i første halvdel av APC-genet. Blant de gjenværende familiene er også andre fenotyper i tillegg til klassisk polypose representert. Det kan være forklaringen på at mutasjonene i flere av familiene foreløpig ikke er identifisert, fordi de ligger i andre områder av genet enn det som til nå er analysert.

På grunn av størrelsen på genet og variasjonen i mutasjoner blant rammede familier er mutasjonsanalyser ved familiær adenomatøs polypose arbeidskrevende. Mer effektive analysemetoder som dekker hele genet vil gjøre at mutasjonene også i andre familier, uavhengig av fenotype, blir identifisert. Familiehistorie og fenotype-genotype-korrelasjoner er likevel nyttig for etablering av strategi for molekylærgenetiske analyser ved familiær adenomatøs polypose.

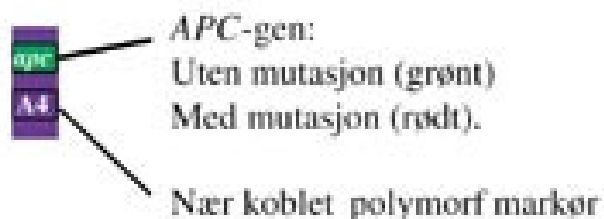
Genetisk veiledning, personlige og samfunnsmessige fordeler med presymptomatiske og prediktive tester av medlemmer av polyposefamilier diskuteres.

Familiær adenomatøs polypose karakteriseres ved at det dannes et varierende, men ofte høyt antall polypøse adenomer i colon. Polyppene disponerer for utvikling av adenokarsinomer i tykktarm og endetarm. Polypose nedarves etter et autosomt dominant mønster. Det fødes 5 – 7 polyposepasienter i Norge per år. Det gir en prevalens på 10 – 15 per 100 000, noe som samsvarer med prevalensen i andre vestlige land (1). I tilfeller der det foreligger en positiv familiehistorie, skyldes sykdommen en kimbanemutasjon i polyposegenet adenomatøs polyposis coli (*APC*) (2, 3).

Alle polyposefamilier har sin opprinnelse i at det en gang har oppstått en mutasjon (de novo) hos en av forfedrene (fig 1). Beregninger har vist at det i Norge fødes omkring tre nye mutanter i løpet av en toårsperiode (4). Mutasjonen i *APC* -genet har da oppstått i en kjønnselle hos mor eller far, mens barnet påføres en kimbanemutasjon (konstitunell mutasjon) hvor alle kroppens celler, inklusive kjønnscellene, har mutasjonen. 15 – 25 % av alle polyposetilfeller skyldes nye mutasjoner.



APC-området av kromosom 5:



Figur 1 Arv av polypose. Familiekartet viser at ingen av foreldrene i første generasjon (I) har polypose. En sønn i neste generasjon har utviklet polypose (II-2). Han (probanden) er en de novo-mutant. Mutasjonen må ha oppstått i et friskt adenomatøs polyposis coli (APC)-gen nedarvet fra faren (I-1) eller moren (I-2). Probanden har også en datter (III-2) med bekreftet polypose. Han må derfor ha en mutasjon i kimbannen. Hans andre to barn (III-1 og -3) har 50 % førstehåndsrisiko for å utvikle polypose. Fordi hans eldre søster (II-1) i en alder av 50 år ikke viste symptomer ved tarmundersøkelser, har hun lav risiko for å ha arvet et mutert APC-gen.

Mutasjonen i APC-genet til probanden ble identifisert med molekylærgenetiske analyser. Tilsvarende undersøkelser kunne da utføres på DNA fra andre familiemedlemmer. Mutasjonen ble bekreftet hos den mellomste datteren med polypose (III-2) og hos den yngste datteren, som foreløpig ikke var undersøkt klinisk (III-3). Hans sønn (III-1) og eldre søster (II-1) har ikke mutasjonen og kan tas ut av videre oppfølging.

Mutasjonens opprinnelse kunne spores ved genetisk koblingsanalyse. En nær koblet polymorf markør var i denne familien representert med til sammen fire alleler (A2 – A5). Polyposemutasjonen er koblet til allelet A5 fordi datteren (III-2) arvet A5 fra sin far (II-2) sammen med mutasjonen. Videre bekreftes A5 koblet til APC-mutasjonen hos den yngste datteren (III-3). Kun farmoren (I-2) har dette allelet i første generasjon. Genet som er mutert, må derfor ha sin opprinnelse hos henne, og mutasjonen har sannsynligvis oppstått i en av hennes kjønnsceller

Noen tilfeller av adenomatøs polypose er mosaikker. Mutasjonen kan ha oppstått på et tidlig stadium av embryogenesen og berører for eksempel kun endodermale celler. I slike tilfeller vil ikke nødvendigvis kjønnscellene være berørt. I så fall er det heller ingen risiko for at mutasjonen nedarves. Eneste måte å skille pasienter med mosaikker fra dem som har konstitusjonelle mutasjoner, er ved molekylærgenetiske analyser.

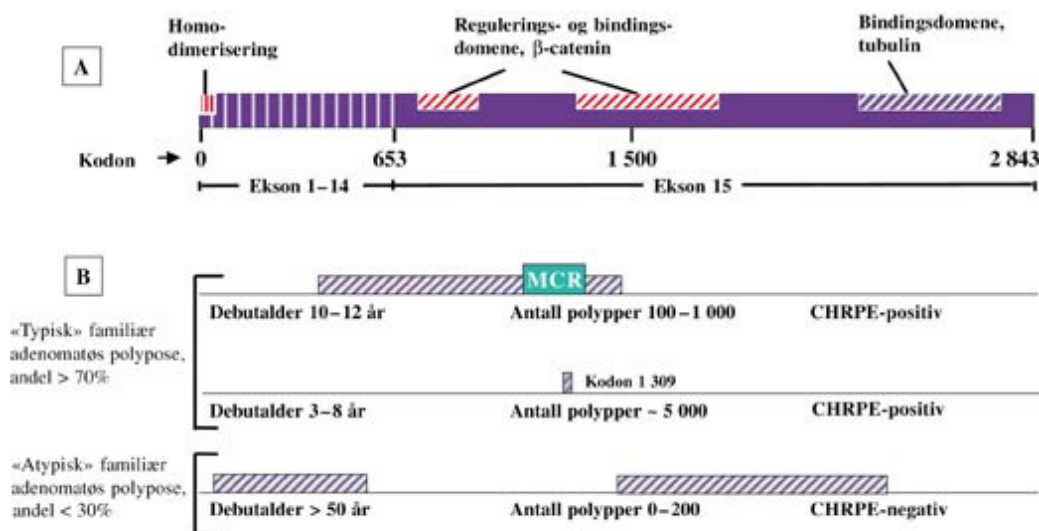
Varianter av polypose

De fleste polyposefamiliene faller inn i gruppen ”typisk” polypose, som omfatter ”klassisk” og ”alvorlig” polypose (5). Ved ”typisk” polypose dannes flere hundre til over tusen adenomatøse polypper i colon og rectum fra 10 – 12 års alder. Adenokarsinomer utvikles ofte i en periode på 10 – 20 år etter polyppdanningen, og med få unntak innen 40 års alder hvis ikke behandling settes inn. I noen familier utvikles en mer alvorlig variant ved at polypper oppstår tidligere og i et langt større antall (1 000 – 5 000 polypper) enn ved ”klassisk” polypose, og med tilsvarende tidligere kreftdebut. Både ved sporadisk tykktarmskreft og kreft som følge av ”typisk” polypose er majoriteten av karsinomene venstresidige i tarmen (1). En mild variant, som kalles ”attenuert” familiær adenomatøs polypose, eller forsinket polypose, karakteriseres ved relativt sen debut (>50 år) og få polypper (5 – 100), ofte lokalisert proksimalt i colon (6). Denne varianten kan i noen tilfeller forveksles med sporadiske tilfeller av kolorektal kreft eller arvet ikke polypøs kolorektal kreft (HNPCC; hereditary non-polyposis colorectal cancer) (7).

Colonpolypose sammen med utvikling av desmoide svulster, epidermale cyster, ekstra tannanlegg og osteomer, særlig i ansiktsskjelettet, ble opprinnelig kategorisert som Gardners syndrom (8). Det synes nå å være en regel snarere enn et unntak at majoriteten av polyposepasientene har manifestasjoner utenfor tykktarmen (9) (tab1).

Genotypen bestemmer sykdomsbildet

Dersom den spesifikke mutasjonen som forårsaker sykdom innen en familie er identifisert, vil man presymptomatisk kunne avklare hvilke andre familiemedlemmer som har arvet mutasjonen og som vil utvikle polypose. Polyposegenet koder for et protein på 2 843 aminosyrer. Det inneholder forskjellige spesifikke regioner som binder og regulerer andre proteiner (fig 2A) (10 – 13). Mutasjoner som påvirker bindings- og reguleringssetet for β -catenin, assosieres til typisk polypose, og man kan med stor grad av sannsynlighet forutsi sykdomsbildet i forhold til debutalder, antall polypper og sykdomsprogrediering for øvrig (14). Fordi det foreligger en korrelasjon mellom pasientenes kliniske manifestasjoner og mutasjonen i *APC*-genet, er noe av strategien for mutasjonsanalyse gitt på forhånd. Karakteriseringen vil videre kunne være retningsgivende for oppfølging av pasienten og dennes familie. Det forekommer likevel noe fenotypisk variasjon innen enkelte familier, selv om mutasjonen er den samme (5).



Figur 2 Genotype-fenotype-korrelasjon. Skjematisk fremstilling av *APC* [Tom Selection]-genet og de viktige funksjonelle områdene til proteinet (A) og sammenhengen mellom mutasjonenes beliggenhet (genotype) og sykdomsbilde (fenotype) (B). Korrelasjonene er veiledende og ikke absolutte. CHRPE (congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium), øyebunnsforandringer. MCR (mutation cluster region), genområde med hyppige mutasjoner ved ”typisk” polypose

Molekylærgenetiske analyser av *APC*-genet i forskjellige familier har avdekket stor variasjon av mutasjoner innenfor genet mellom familiene. Innenfor en familie med familiær adenomatøs polypose er imidlertid mutasjonen den samme. Mutasjoner i polyposegenet består i hovedsak av basesubstitusjoner og små insersjoner og delesjoner som gir for tidlig stopp i proteinsyntesen. Felles for majoriteten av familiene med typisk polypose er at mutasjonene ligger mellom kodon 400 og kodon 1 500. Innen denne regionen igjen finnes et område som omtales som ”mutation cluster region” (MCR), et område særlig utsatt for mutasjoner (14) (fig 2B). Pasientene har varierende grad av manifestasjoner utenfor colon, men alle har et stort antall polypper og er

positive for øyebunnsforandringer (CHRPE; congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium). Frekvensen av to forskjellige fem basepar-delesjoner innenfor MCR, i kodon 1 061 og kodon 1 309, er relativt høy (gp 20 %). Dette området analyseres derfor alltid først i nye familier eller i familier som tidligere ikke er genetisk undersøkt.

Atypisk eller attenuert familiær adenomatøs polypose har mutasjoner lokalisert tidlig i genet, før kodon 400, eller sent i genet, etter kodon 1 500. Utviklingen av adenomer kommer i noen tilfeller så sent at det ikke er gitt at karsinomer vil få anledning til å utvikle seg i løpet av normal levetid. De har heller ikke øyebunnsforandringer (CHRPE-negative). Man antar at det er flere tilfeller attenuert polypose assosiert til mutasjoner i *APC* enn det som faktisk diagnostiseres (7). Blant dem med mutasjoner etter kodon 1 400, etter bindingssetet for β -catenin, får majoriteten av pasientene abdominal fibromatose og et varierende antall polypper både i tykktarm, tolvfingertarm og magesekk (15). Familiær infiltrativ fibromatose er beskrevet uten tegn til colonpolypose. Molekylærgenetiske analyser av *APC* har her vist at sykdommen har sin årsak i en mutasjon sent i polyposegenet (kodon 1 962) (16). Familiær adenomatøs polypose, attenuert familiær adenomatøs polypose og familiær infiltrativ fibromatose er derfor alleliske, det vil si forskjellige sykdomsbilder er forårsaket av mutasjoner i ett og samme gen.

Molekylærgenetiske undersøkelser

Tabell 1

Ulike forandringer i tillegg til colonpolypose hos pasienter med familiær adenomatøs polypose

<i>Polypper i øvre del av gastrointestinaltractus</i>
Adenomer i duodenum, tynntarm, ventrikkel og ekstrahepatiske galleganger
Fundus (fundic)-polypper i ventrikkelen
<i>Øyebunn, hud, bløtvev og skjelett</i>
Medfødt hypertrofi av retinas pigmentdel
Epidermale cyster
Desmoide svulster (abdominal fibromatose)
Ekstra tannanlegg og osteomer i ansiktsskjelett
<i>Andre maligne svulster</i>
Hepatoblastom
Binyrebarkkreft
Kreft i skjoldbruskkjertelen
Hjernesvulster

DNA, eventuelt RNA, ekstraheres fra lymfocytter fra EDTA- eller heparinblod fra familiemedlemmene etter standardiserte protokoller. For analyselaboratoriet er det en fordel at blodprøver mottas innen 24 timer etter tapping. I tilfeller der et familiemedlem er død, kan arkivert biologisk materiale i form av formalinfiksert og parafininnstøpt vev benyttes. DNA vil være delvis fragmentert og kan kun benyttes til analyser av relativt små genområder (<400 basepar) om gangen. Ved analyser av DNA fra formalinfiksert vev er det viktig å skille histologisk mellom tumorvev og normalt vev. Dette fordi somatiske mutasjoner i polyposegenet som oppstår i tumor, må skilles fra mutasjoner i kimbannen.

Valg av metoder for mutasjonsanalyse avhenger av hvilke typer materiale som er tilgjengelig for analyse. Felles for metodene er polymerasekjedereaksjoner (PCR), som er nødvendig for å lage et stort antall kopier av de respektive genområdene som skal analyseres. De vanligste PCR-baserte analysene av DNA dekker relativt små områder på omkring 250 – 450 basepar. Et stort antall analyser må derfor til for å dekke hele genet på nærmere 9 000 basepar. For de første 14 eksonene etableres en protokoll for hvert ekson. Ekson 15, som er på 6 500 basepar, deles opp i 23 overlappende regioner (A – W) på under 400 basepar hver, og disse analyseres hver for seg (2). I ekstreme tilfeller kan det være behov for minst 37 uavhengige PCR-baserte tester for analyse av hele genet.

For analyser av PCR-produkter finnes det en rekke sensitive metoder. Høy deteksjonsgrad av mutasjoner i *APC* oppnås med metoder som SSCP (single strand conformation polymorphism)-analyse, D/C/T/GGE (denaturing/constant/temperature/gradient gel electrophoresis)-analyse og/eller PTT (protein truncation test)-analyse. PTT er analyser av APC-protein syntetisert med basis i pasientens RNA eller DNA. Analyser med PTT er relativt kostbare og arbeidskrevende, men fordi majoriteten (>95 %) av mutasjonene i *APC* fører til stopp i proteinsyntesen, er de totalt sett svært effektive (17). En PTT-analyse erstatter seks til åtte overlappende SSCP-/GGE-analyser. Prinsippene for de forskjellige metodene for deteksjon av mutasjoner er tidligere omtalt i Tidsskriftet (18).

Når avvik i PCR-produktet identifiseres ved mutasjonsanalyse, sekvenseres kandidat område for endelig karakterisering av mutasjonen. Grunnen til at ikke sekvensering gjøres direkte ved førstegangs analyser, er først og fremst begrensninger i ressurser som gjør direkte sekvensering av store gener som *APC* arbeidskrevende. Direkte sekvensering gjøres normalt først etter at andre sensitive metoder er utprøvd og funnet negative.

Genetisk koblingsanalyse

Selv etter at hele genet er undersøkt ved sekvensering, finnes det eksempler på at mutasjonen ikke har latt seg identifisere (19). Det kan ha sin årsak i genetisk heterogenitet – at andre gener som er involvert i regulering av *APC*-genet er defekt – eller at små forandringer er blitt oversett ved mutasjonsanalysene. I slike tilfeller gjøres genetisk koblingsanalyse for å undersøke om sykdommen

faktisk er koblet til *APC* -genet på kromosom 5. Koblingsanalyse er også et naturlig første skritt når det er aktuelt å skille mellom attenuert familiær adenomatøs polypose, hereditær ikke-polypøs kolorektal kreft og mulige sporadiske tilfeller av tykktarmskreft. Genetiske koblingsanalyser kan også gjøres der det er av interesse å finne opphavet til mutasjonen (fig 1).

Koblingsanalyser tar utgangspunkt i naturlig genetisk variasjon, eller såkalte polymorfe områder, både mellom genene og inne i genene. Markører for polymorfe områder nyttiggjøres for å "merke" DNA i og omkring *APC* -genet, og derigjennom skille de respektive kromosomene fra hverandre.

Polyposegenet med maternell og paternell opprinnelse identifiseres, og deres arvegang "gjennom" familien kan følges, som vist i figur 1. En rekke polymorfe DNA-områder koblet til polyposegenet er karakterisert og kan benyttes til koblingsanalyser i polyposefamilier. For at genetisk koblingsanalyse skal være informativ, må minst to førstegradsslektninger i familien ha verifisert polypose, og den koblede markøren må være heterozygot hos minst én av de syke. De mest informative markørene har høy grad av polymorfi, noe som gir flere alleler for en gitt markør i befolkningen. For å sikre best mulig informasjon benyttes gjerne flere markører omkring og inne i *APC* samtidig. Det øker sannsynligheten for heterozygositet, noe som er en forutsetning for en informativ analyse.

Erfaringer med genetiske analyser i norske familier med familiær adenomatøs polypose

Vi startet med molekylærgenetiske analyser av polyposefamilier i 1988. Metodene bestod da av indirekte genetiske analyser, fordi selve polyposegenet ikke var identifisert, men kun lokalisert til kromosombånd 5q21 (20). Etter at genet ble kjent i 1991 er det blitt mulig å etablere mer pålitelige molekylærgenetiske tester. Vi har til nå undersøkt representanter for nærmere 70 familier, og mutasjonen som forårsaker polypose, er identifisert i 36 ubeslektede familier.

Alle familiene hvor vi har identifisert de respektive mutasjonene, har typisk polypose og mutasjonene ligger mellom kodon 492 og kodon 1 379. Fordi mutasjonene assosiert til typisk polypose ligger i første halvdel av genet, var ikke dette uventet. Vår erfaring er at det er i nettopp disse familiene mutasjonene lettest lar seg identifisere. Det skyldes at mutasjonene her ligger innenfor et avgrenset område av genet og at metodene er optimalisert i forhold til det aktuelle området. Av familiene med typisk polypose har 11 (20 %) mutasjoner innenfor MCR-området av genet. I de tilfellene der MCR-området ble funnet negativt, ble andre aktuelle områder av genet analysert med SSCP- og DGGE-analyser, og etter hvert også med PTT-analyser. Blant de 34 familiene hvor mutasjonene ennå ikke er funnet, har 18 typisk polypose. Det aktuelle området av ekson 15 er analysert i detalj og funnet negativt. De tidligere eksonene er bare delvis analysert. For å kunne analysere disse områdene med PTT er det nødvendig med nye ferske blodprøver fra flere av

familiemedlemmene. Under optimale analysebetingelser forventer vi å finne mutasjoner blant de gjenværende familiene med typisk polypose i området fra ekson 5 til og med ekson 14.

16 av familiene vi arbeider med har atypisk polypose, eventuelt uklar diagnose. Vi har foreløpig ikke funnet mutasjonen i noen av disse. Det skyldes blant annet at det kreves en utvidelse av analysespekteret for å øke deteksjonsgraden for mutasjoner koblet til andre fenotyper enn det vi ser ved typisk polypose. Vi har nå etablert PTT-analyser for første del av genet, som er aktuelt for familier med både atypisk (ekson 1 – 5) og typisk polypose (ekson 5 – 14), men har her en begrensning i at analysene må gjøres med utgangspunkt i RNA fra EDTA-blod. Det er derfor også her nødvendig med nye og ferske blodprøver.

Selv ved optimalisering av metodene for mutasjonsanalyser av polyposegenet regner vi med at mutasjoner ikke lar seg identifisere i alle tilfellene, vanligvis fordi diagnosen er uklar eller at det er andre årsaker til polyppdanning enn mutasjoner i *APC*. Det siste er tilfellet ved danningen av hyperplastiske polypper. Noen av de atypiske familiene grenser også mot hereditær ikke-polypøs kolorektal kreft. De må derfor følges opp etter andre kriterier, både klinisk og genetisk.

Gevinst ved genetiske undersøkelser

Før genetiske tester ble mulig måtte familier med polypose starte med konvensjonelle FAP-undersøkelser, det vil si regulære endoskopiske undersøkelser hos predisponerte familiemedlemmer hvert annet år allerede fra ti års alder. Fordi søsken og barn av en polyposepasient i utgangspunktet har 50 % risiko for å ha arvet mutasjonen, og på grunn av variasjon i debutalder, må familiemedlemmer med ukjent genetisk status følges over flere år med kliniske undersøkelser. Ved siden av belastningene på familiene er de samfunnsmessige utgiftene ved slike undersøkelser ikke ubetydelige. Familiemedlemmer kan være spredt over flere helseregioner, de må ofte reise langt for å komme til sentrale sykehus, undersøkelsene er kostbare og tap av arbeidstid er ikke uvesentlig. Ikke sjelden fortsetter undersøkelsene av familiemedlemmene til de er over den alder der de normalt ville ha utviklet polypose (gp 50 år), selv om majoriteten (98 %) av dem som har arvet typisk polypose, utvikler polypper før de har fylt 30 år (1). Det er ikke uvanlig at den første mutanten i en familie blir diagnostisert senere enn etterfølgende familiemedlemmer på grunn av mangel på familiehistorie i forhold til polypose. De første med *APC*-mutasjon i en familie (de novo-mutanter) er ofte over 30 år ved diagnosetidspunktet. De kan ha hatt polypper i lang tid, polypper som først oppdages ved symptomer, og ikke sjelden etter at de har utviklet adenokarsinomer. Når en mor eller far har fått bekreftet typisk polypose, er dette en tilstrekkelig indikasjon for undersøkelser av barna allerede fra ti års alder.

Når mutasjonen er karakterisert i en familie, er det kun de av familiemedlemmene med *APC*-mutasjon som må følges opp med kliniske undersøkelser for planlegging av riktig tidspunkt for behandling. De av

familiemedlemmene som får bekreftet at de ikke har mutasjonen, kan tas av videre oppfølging. De vil ha samme lave risiko som befolkningen for øvrig. Oppfølgingen kan også til en viss grad tilpasses den enkelte families sykehistorie og genotype. Pasienter med mutasjoner assosiert til typisk polypose starter undersøkelsene på et tidlig tidspunkt, med minimum årlige undersøkelser frem til behandling. De følges videre med postoperative undersøkelser med jevne intervaller, eller ved kliniske indikasjoner. Der sykdomsbilde og genotype er assosiert til atypisk eller attenuert polypose, kan undersøkelsene ta til omkring ti år senere og med kortere intervaller etter hvert frem til optimalt behandlingstidspunkt.

Det er teoretisk ingen grenser nedad i alder for når genetiske tester kan utføres på nye familiemedlemmer. Der en mor eller far har fått verifisert mutasjonen, kan tester i prinsippet utføres på fostervev (chorionbiopsi) allerede i 10. – 11. svangerskapsuke, og svar kan foreligge i løpet av dager. Erfaringsmessig er dette sjelden etterspurt. Vi har hatt eksempler på at polyposepasienter før graviditet har ønsket prenatale genetiske undersøkelser. Når de endelig er blitt gravide, har det ikke lenger vært aktuelt. Flere har derimot ønsket å få testet det nyfødte barnet tidligst mulig.

Genetisk veiledning

Det er to indikasjoner for genetisk testing av arvelige former for tykktarmskreft. Først og fremst er det viktig å vise at en affisert person faktisk har en kimbanemutasjon og at den er årsak til sykdommen. Dernest er det viktig å teste andre familiemedlemmer, vanligvis førstegradsslektninger av pasienten, for eventuell tilstedeværelse av samme mutasjon.

Før testing må pasienter gjennomgå en veiledning for orientering om risikoen for arv av polypose av en spesialist i medisinsk genetikk. Genetisk veiledning har flere formål, og dette er beskrevet i en informativ artikkel av Petersen og medarbeidere (21). Viktig for den genetiske veiledning er å skaffe mest mulig relevant informasjon om sykehistorie i den aktuelle familie og etablering av familiekart. Opplysninger om tidligere krefttilfeller i familien kan om nødvendig bekreftes med supplerende opplysninger fra sykejournaler, patologi- og obduksjonsrapporter og dødsattester.

Den genetiske veilederens oppgave er å gi familiene best mulig informasjon om risiko, kliniske undersøkelser, behandling og oppfølgingsrutiner. Berørte familiemedlemmer må informeres på en slik måte at de forstår risikoen for arv av den aktuelle sykdom og for å utvikle kreft på forskjellige alderstrinn. Videre må betydningen av genetiske tester gjøres rede for, og det må klart fremgå at resultatene kan flytte en opprinnelig risiko på 50 % til ingen risiko eller til 100 % risiko for å ha arvet sykdommen. Når informasjonen er gitt og veilederen mener den er forstått av den aktuelle personen, skal denne gi skriftlig samtykke før prøvemateriale samles inn og genetiske tester igangsettes.

Før resultater av en genetisk test formidles til familiemedlemmer, det være seg om testen er positiv eller negativ, må den genetiske veileder ha opparbeidet en viss forståelse av pasientenes perspektiver i forhold til sykdommen. Selv om det

handler om en bestemt sykdom, handler det om skjebnen til mange enkeltindivider. Ingen har samme sykdomshistorie, da den er sammensatt av en rekke forhold. De fleste av familiemedlemmene som kommer ut med godt resultat, gleder seg over at de og deres barn ikke vil utvikle sykdommen. Noen vil føle skyld for at de har sluppet unna en sykdom mor eller far har og som en eller flere søsken har eller vil få. Dette omtales gjerne som overlevelsesskyld.

Hvordan en risiko oppleves, varierer fra individ til individ. På den ene side kan et familiemedlem med gunstig testresultat opprettholde den iboende angsten for sykdommen, mens andre som får ugunstig testresultat, forneker det faktum at de innen en viss tid vil få sykdommen. Det er kjent at familiemedlemmer har nektet å la seg undersøke fordi de sier de "tror" at de ikke har arvet sykdommen, eller at holdningen er at "det som skjer, det skjer". Realitetene omkring en sykdom som polypose vil være lettere å takle når de det gjelder, får objektiv og fylldig informasjon under faglig veiledning. Likevel er det viktig å forholde seg til pasientenes rett til ikke å vite, og at de valg de gjør, er deres egne, basert på saklig og omfattende informasjon fra helsepersonell.

Tidspunktet for genetisk testing av barn under 16 år der mor eller far har polypose, bestemmes av foreldrene. Det er viktig at den genetiske veiledningen tar opp til diskusjon med foreldrene når det vil være best å formidle resultatene av de genetiske testene og diskutere risiko med barna. I en familie der mutasjonen allerede er kjent, er det tilstrekkelig med en blodprøve fra barna. Ved fravær av mutasjonen trenger ikke barna gjennomgå endoskopiske undersøkelser, som ofte oppleves som plagsomme. Ved positive funn planlegges jevnlig tarmundersøkelser før behandling settes inn. Når barna er store nok, bør de tas med i veiledningsprosessen, og informasjonen må naturlig legges på et nivå der barna kan få den nødvendige forståelse og mest mulig trygghet.

Videre perspektiver

Det kan ta uforholdsmessig lang tid å finne mutasjonen i enkelte familier. Det skyldes først og fremst størrelsen på genet og at et stort antall metoder har vært nødvendig for molekylærgenetisk disseksjon av genet. Det har nå utkrystallisert seg to klare strategier for analyser av polyposegenet, en tilpasset typisk polypose og en for atypisk polypose. Med nåværende ressurser antar vi at det vil ta ett til to år før alle familier med typisk polypose i Norge er genetisk karakterisert. Det samme gjelder for familier med atypisk polypose som skyldes mutasjoner i *APC*-genet. Når mutasjonen først er identifisert i en familie, kan analysene gjøres på kort tid hos nye familiemedlemmer. Polypose uten mutasjoner i genet må tilskrives andre genetiske faktorer. Dette er i seg selv viktig diagnostisk og bekreftes ved negative funn i genet. For at *APC* skal kunne utelukkes som årsaksfaktor, må hele genet ha vært analysert i minste detalj.

Det er blitt mer tydelig at type mutasjon i polyposegenet gir viktige indikasjoner for optimal oppfølging og behandling. Resultatene av molekylærgenetiske tester kan også i større grad brukes som rettesnor for kirurgisk behandling. For eksempel ser man hos pasienter med mutasjoner

etter kodon 1 250 påfallende færre tilfeller av rektale lesjoner, særlig av karsinomer. Kirurgisk vil ileorektal anastomose for de pasientene dette gjelder, være en mer adekvat behandling enn proktokolektomi og ileoanalt reservoar (22). Pasienter med mutasjoner sent i genet (etter kodon 1 450) får ofte intraabdominal fibromatose ett til to år etter kolektomi, og kvinner er særlig utsatt. Pasienter med slike mutasjoner må derfor undersøkes nøye med tanke på fibromer, da disse i seg selv kan være en trussel for pasienten.

Medikamentell behandling av polyposepasienter kombinert med diett betraktes nå som en reell mulighet. Beskyttende effekt av aspirin er dokumentert, men bivirkninger hindrer langvarig bruk. Ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter virker hemmende på danning av adenomer og påfølgende kreftutvikling (23). Nye, lovende medikamenter i den adjuvante terapien av pasienter med familiær adenomatøs polypose og hereditær ikke-polypøs kolorektal kreft basert på ikke-steroide antiinflammatoriske midler er kontinuerlig under utprøving (24).

LITTERATUR

1. Bussey HJR. Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment. Baltimore: John Hopkins University Press, 1975.
2. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589 – 600.
3. Kinzler KW, Nilbert MC, Su L-K, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661 – 4.
4. Gedde-Dahl T jr. Genetisk epidemiologi i Norge. *Finska Läkaresällsk Handl* 1991; 151: 199 – 213.
5. Paul P, Letteboer T, Gelbert L, Groden J, White R, Coppes MJ. Identical APC exon 15 mutations result in a variable phenotype in familial adenomatous polyposis. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 925 – 31.
6. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75: 951 – 7.
7. Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1288 – 9.
8. Gardner EJ, Richard RC. Multiple cutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1953; 5: 139 – 47.
9. Shepherd NA. Polyps and polyposis syndromes of intestines. *Current Diagnostic Pathology* 1997; 4: 222 – 38.

10. Smith KJ, Levy DB, Maupin P, Pollard TD, Vogelstein B, Kinzler KW. Wild-type but not mutant APC associates with the microtubule cytoskeleton. *Cancer Res* 1994; 54: 3672 – 5.
11. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Munemitsu S, Polakis P. The APC protein and E-cadherin form similar but independent complexes with α -catenin, β -catenin and plakoglobin. *J Biol Chem* 1995; 270: 5549 – 55.
12. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/ β -catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1130 – 4.
13. Wu GD. Clinical implications of basic research: a nuclear receptor to prevent colon cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 651 – 3.
14. Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat* 1993; 2: 425 – 34.
15. Dobbie Z, Spycher M, Mary J-L, Häner M, Guldenschuh I, Hurliman R et al. Correlation between the development of extracolonic manifestations in FAP patients and mutations beyond codon 1403 in the APC gene. *J Med Genet* 1996; 33: 274 – 80.
16. Scott RJ, Frogatt NJ, Trembath RC, Evans DGR, Hodgson SV, Mahler ER. Familial infiltrative fibromatosis (desmoid tumours) (MIM 135290) caused by a recurrent 3' APC gene mutation. *Hum Mol Gen* 1996; 5: 1921 – 4.
17. van der Luit R, Khan PM, Vasen H, van Leeuwen C, Tops C, Roest P et al. Rapid detection of translation-terminating mutations at the adenomatous polyposis coli (APC) gene by direct protein truncation test. *Genomics* 1994; 20: 1 – 4.
18. Eiken HG, Børresen-Dale AL. Molekylærgenetisk diagnostikk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1730 – 6.
19. Prosser J, Condie A, Wright M, Horn JM, Fantes JA, Wyllie AH et al. APC mutation analysis by chemical cleavage of mismatch and a protein truncation assay in familial adenomatous polyposis. *Br J Cancer* 1994; 70: **841 – 6**.
20. Andresen PA, Gedde-Dahl T jr, Bergan A, Berstad T, Sellgren AC. En norsk polyposeslekt: fra katastrofe til profylakse. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 832 – 5.
21. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer* 1999; 86 (suppl): 2540 – 9.
22. Vasen HF, van der Luit RB, Tops C, Slors JF. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996; 348: 433 – 5.
23. van Stolk R, Provencer C, Bruke J, Church R, Pamukcu R. Sulindac sulfone (FGN-1) in patients with familial adenomatous polyposis (FAP):

polyp effect and tolerability from an open label extension trial.

Gastroenterology 1998; 114: A697.

24. Reddy BS, Hirose Y, Lubet R, Steele V, Kelloff G, Paulson S et al. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. Cancer Res 2000; 60: 293 – 7.
-

Publisert: 10. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. februar 2026.