

# **Reflextestning av MMR-proteiner vid kolorektal cancer**

Per Nilsson, ST-läkare vid avdelningen för klinisk patologi och cytologi

[per.h.nilsson@kronoberg.se](mailto:per.h.nilsson@kronoberg.se)

Handledare: Birger Pålsson, FoU-handledare,  
docent

# Sammanfattning

I det senaste vårdprogrammet för kolorektalcancer, fastställt av Regionala Cancercentrum (RCC) 2019, rekommenderas att samtliga fall av kolorektal cancer (KRC) testas avseende Mismatch Repair-defekt eller Mikrosattelitin stabilitet (MMRd eller MSI), dels som behandlingsprediktiv markör och dels för att identifiera patienter med Lynchs syndrom (LS). I denna studie beskrivs hur ett sådant testförfarande har implementerats inom ett enskilt sjukvårdssystem på regionnivå.

Under en ettårsperiod från oktober 2020 till och med september 2021 testades samtliga opererade kolorektala adenocarcinom i Region Kronoberg avseende MMR-status med immunohistokemisk metod. Resultatet kunde sedan jämföras med utfallet av selektiv MMR-testning under den närmast föregående ettårsperioden från oktober 2019 till och med september 2020.

Den universella teststrategin påvisade defekt MMR-status hos 24 av 103 opererade patienter (23 %), av vilka 100 genomgick testning. Av MMRd-patienterna uppvisade 6 patienter (6 %) samtidigt frånvaro av BRAFV600E-mutation vilket aktualiserade möjligheten av LS. Motsvarande resultat av selektiv testning var 18 patienter med MMRd av 81 opererade patienter (22 %), av vilka 56 hade testats. Av dessa MMRd-patienter var 2 (3 %) negativa avseende BRAFV600E.

Studien påvisade inte någon signifikant ökning av påvisade MMRd-patienter med universell screening jämfört med det selektiva testförfarandet enligt informellt överenskomna interna riktlinjer som tidigare tillämpats. Samtidigt demonstrerar den att universell screening är genomförbar och belyser de praktiska fördelar denna strategi skulle kunna ha i klinisk verksamhet.

# Innehåll

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Introduktion .....           | 3  |
| Syfte .....                  | 5  |
| Material och metod .....     | 6  |
| Studiepopulation/urval ..... | 6  |
| Metoder .....                | 6  |
| Etik .....                   | 6  |
| Resultat .....               | 8  |
| Diskussion .....             | 12 |
| Referenser .....             | 15 |

# Introduktion

På senare år har förståelsen för flera cancersjukdomars patogenes ur ett molekylärt-genetiskt perspektiv stadigt ökat. Parallellt med detta har förfinade diagnostiska verktyg utvecklats som ger säkrare diagnostik, ytterligare prognostisk information och kan vägleda behandling för många olika tillstånd.

Ett exempel på detta är kolorektal cancer (KRC) vilken kan beskrivas som en heterogen sjukdom som kan uppstå via flera utvecklingsvägar med olika karakteristiska prekursor-tillstånd, karcinogena mekanismer och för tumören fenotypiska drag. Gemensamt för dessa utvecklingsvägar är att de är förknippade med genomisk instabilitet. Majoriteten av kolorektala tumörer tros uppstå genom den kromosominstabila utvecklingsvägen som karakteriseras av variationer i kromosomantal och förlust av heterozygositet i tumörcellerna (1). Mellan 10 och 15 procent av kolorektala tumörer beräknas vara av mikrosatellitinstabil fenotyp eller MSI (mikrosatellitinstabilitet), vilket är benämningen på ett tillstånd av genomisk hypermutabilitet betingat av defekter i de gener som utgör MMR (Mismatch Repair) -systemet. Mikrosatelliter är korta repetitiva nukleotidsekvenser spridda i genomet som är känsliga för fel vid kopiering av genomet vilket normalt repareras av MMR-systemet. Vid defekter i MMR-systemet ses en kraftig ökning av kopieringsfel i mikrosatellit-regionerna som tecken på genomisk instabilitet (2).

MMR-defekter (dMMR) kan uppstå sporadiskt till följd av förvärvade epigenetiska förändringar i tumörcellernas MMR-gener, vanligen genom hypermetylering av MLH1-genen, i sin tur associerat med så kallad "high CpG island methylation phenotype" (CIMP+). De kan också uppstå till följd av medfödda mutationer i någon av MMR-generna, då benämnt Lynchs syndrom (LS). Mutation av genen för BRAF (och då mer specifikt en mutation inom kodon 600 kallad V600E), ett signalprotein involverat i MAPK/ERK-vägen (en signaltransduktionsväg som reglerar flera transkriptionsfaktorer vilka reglerar cellcykel och cellproliferation), ses i ett flertal cancerformer och i ca 10% av kolorektala cancrar. Mutation av BRAF har visats korrelera positivt till MLH1-metylering respektive starkt negativt till MMR-mutation (3). Negativt utfall avseende BRAF-mutation talar således emot epigenetiskt betingad MMR-defekt och immunfärgning avseende muterat BRAF-protein används i klinisk verksamhet som ett verktyg för att utesluta LS-betingad KRC (4, 5).

Personer med Lynchs syndrom löper främst en ökad risk att insjukna i kolorektal cancer och livmodercancer (en livstidsrisk på 50–70 procent respektive 54 procent hos kvinnor) men har även en förhöjd risk för cancer i urinvägar, äggstockscancer, ventrikelcancer, tunntarmscancer och hjärntumörer (3,4). LS-associerad cancer debuterar tidigare (ca 20 år) och riskökningen kvarstår livet ut. Prevalensen av Lynchs syndrom i Sverige uppskattas till 1–2/1000 personer och man känner idag till runt 400 familjer i vilka de aktuella mutationerna förekommer (6).

Att identifiera subpopulationen av hereditära tumörsyndrom möjliggör kartläggning och prevention respektive tidig upptäckt av tumörer hos släktingar till patienten samt särskilt utformad uppföljning av patienten. Påvisning av dMMR i allmänhet och då inklusive sporadiska tumörer har även prognostisk och terapeutisk betydelse då dessa tumörer som regel har bättre prognos och är mer känsliga för vissa typer av kemoterapi (7, 8).

Man har traditionellt reserverat testning av dMMR för relativt unga patienter med KRC, för patienter med känd ärftlig belastning eller för tumörer med för populationen typiska histopatologiska drag (mucinöst-, medullärt växtsätt, tumörinfiltrerande lymfocyter och/eller morbus Crohn-lik reaktion). För att vägleda testning har olika kliniska testkriterier formulerats. Bland dessa märks främst Amsterdam II-kriterierna (9), som rekommenderar testning utifrån kliniska kriterier (förekomst av Lynch-associerad tumör hos släktingar samt ålder <50 år vid diagnos), samt Bethesda-kriterierna (10), som baseras på en kombination av kliniska och histopatologiska uppgifter. Dessa kriterier har dock visat sig vara både svårtillämpade i klinisk verksamhet och otillräckligt sensitiva (11), vilket föranledde de så kallade Jerusalemrekommendationerna (12) som föreskrev testning av MMR-status för alla KRC-patienter under 70 år. Senare vårdprogram har kommit att rekommendera universell testning avseende MMR-status, det vill säga för samtliga KRC-patienter (13), för att på så sätt detektera så många LS-patienter som möjligt.

Tidigare har testning av KRC-tumörer på vårt laboratorium genomförts enligt informella, internt överenskomna kriterier. Testning av MMR-proteiner har prioriterats för patienter under 70 års ålder vid diagnos, patienter med högersidig tumörlokalisering samt för patienter med mucinösa tumörer, men sedan oktober 2020 testas alla opererade KRC-tumörer i Region Kronoberg.

## Syfte

Den föreliggande studien syftar till att genom en jämförelse av selektivt respektive universellt screenade populationer utvärdera det universella testförfarandet med avseende på antal detekterade fall av MMRd-tumörer (inklusive LS) samt huruvida klinikopatologiska karakteristika (såsom patienternas ålder, tumörlokalisering och histologiskt utseende av tumörerna) skiljde sig åt i de respektive populationerna av MMRd-tumörer.

# Material och metod

## Studiepopulation/urval

Den aktuella studien avser vuxna (18 år och äldre) patienter opererade för kolorektala adenocarcinom under perioden oktober 2020 till oktober 2021 vid sjukhusen i Växjö och Ljungby, vilka har ett sammanlagt befolkningsunderlag på cirka 200 000 personer. För att jämföra utfallet med resultat av tidigare selektivt testningsförfarande granskades retrospektivt samtliga vuxna patienter opererade för kolorektala adenocarcinom under ettårsperioden närmast före den tidigare nämnda perioden, oktober 2019 till oktober 2020.

## Metoder

Insamling av relevant data gjordes genom sökning i patientjournaler (Cambio Cosmic) samt i det för klinisk patologi avsedda laboratoriemedicinska informationssystemet (Sympathy).

I ett standardiserat protokoll registrerades antalet patienter, andelen testade fall och immunohistokemiskt utfall avseende MMR-protein samt BRAFV600E-mutation noterades, liksom huruvida någon fortsatt genetisk utredning initierats. Vidare noterades för varje tumör kliniska data i form av patientens ålder, kön, hereditet, tumörlokalisering, tumörstadium och histologisk subtyp (mucinös respektive icke-mucinös). Utfallet i de ovan beskrivna grupperna kunde därefter jämföras. Data redovisas deskriptivt. Vid gruppjämförelser användes chi-två-test. Signifikansnivån sattes till  $p < 0,05$ .

## Etik

Studien var en av verksamhetschefen anvisad kvalitetskontroll enligt lag av klinikens arbete, varvid tillstånd från Etikprövningsmyndigheten inte krävs. Samtliga data bearbetades och redovisades av identifierade. Vid framtagandet av data registrerades uppgifterna temporärt i ett studieprotokoll, som förvarades inlåst på Patologkliniken vid Centrallasarettet i Växjö enligt gängse sekretessregler och vars kodnyckel endast projektansvarig hade tillgång till. Anmälan enligt GDPR gjordes till

regionens ansvariga. Projektet diariefördes och i patientjournalen hänvisas till det aktuella diarienumret, som är kopplat till en kortfattad populärvetenskaplig sammanfattning på svenska.

# Resultat

Under perioden mellan oktober 2019 till och med september 2020 (hädaneftre refererad till som 2019–2020) opererades sammanlagt 81 patienter för kolorektalt adenocarcinom. Motsvarande antal för perioden mellan oktober 2020 till och med september 2021 (hädaneftre refererad till som 2020–2021) var 103 patienter. Karakteristika för de båda grupperna sammanfattas i Tabell 1.

**Tabell 1. studiepopulationer för oktober 2019-september 2020 respektive oktober 2020 – september 2021**

| Studieperiod                                                 | Okt 2019-sept 2020 | Okt 2020-sept 2021 |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Patienter                                                    | 81                 | 103                |
| Medianålder (år), intervall inom parentes                    | 74 (31–91)         | 72 (44–89)         |
| <70 år (%)                                                   | 25 (31)            | 34 (33)            |
| <60 år (%)                                                   | 11 (14)            | 13 (13)            |
| Män: Kvinnor                                                 | 47:34              | 58:45              |
| <b>Tumörlokalisering</b>                                     |                    |                    |
| Högerkolon (%)                                               | 35 (43)            | 37 (36)            |
| Vänsterkolon (%)                                             | 26 (32)            | 26 (25)            |
| Rektum (%)                                                   | 19 (23)            | 35 (34)            |
| Multifokala synkrona tumörer (%)                             | 2 (2)              | 5 (5)              |
| <b>Stadium</b>                                               |                    |                    |
| I (%)                                                        | 20 (25)            | 32 (31)            |
| II (%)                                                       | 28 (34)            | 30 (29)            |
| III (%)                                                      | 33 (41)            | 41 (40)            |
| Mucinösa tumör (%)                                           | 12 (15)            | 10 (10)            |
| <b>1: a gradssläkting med känd LS-associerad malignitet*</b> |                    |                    |
| Ja (%)                                                       | 10 (12)            | 11 (11)            |
| Nej (%)                                                      | 17 (21)            | 19 (18)            |
| Ej dokumenterat (%)                                          | 54 (67)            | 73 (71)            |
| *Avser gastrointestinal cancer och endometrie-cancer         |                    |                    |

Retrospektiv analys av studiepopulationen från 2019–2020 visade att 51 av 81 patienter (63 %) hade testats avseende uttryck av MMR-protein i tumörvävnad. De testade respektive otestade patienterna var mellan 31 och 91 respektive mellan 48 och 88 år gamla, med en medianålder på 76 respektive 71 år. Tolv (24 %) av de testade patienterna respektive 13 (43 %) av de otestade var under 70 år gamla.

Majoriteten (35/51, 69 %) av de testade patienterna hade sin tumör belägen i högerkolon, inklusive två personer med multipla synkrona tumörer. De otestade patienterna uppvisade i motsvarande grad oftast tumörer belägna i vänsterkolon eller rektum (17/30 respektive 12/30, 57 respektive 40 %).

**Tabell 2. Testade patienter 2019–2020**

| MMR-Teststatus studieperiod                                  | Testade    | Otestade   |
|--------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Antal patienter                                              | 51         | 30         |
| Medianålder (år), intervall inom parentes                    | 76 (31–91) | 71 (48–88) |
| Antal <70 år (%)                                             | 12 (24)    | 13 (43)    |
| Antal <60 år (%)                                             | 8 (16)     | 3 (10)     |
| Män: Kvinnor                                                 | 27:24      | 20:10      |
| <b>Tumörlokalisering</b>                                     |            |            |
| Högerkolon (%)                                               | 33 (65)    | 1 (3)      |
| Vänsterkolon (%)                                             | 9 (17)     | 17 (57)    |
| Rektum (%)                                                   | 7 (14)     | 12 (40)    |
| Multifokala synkrona tumörer (%)                             | 2 (4)      | 0 (0)      |
| Mucinös tumör (%)                                            | 12 (24)    | 0 (0)      |
| <b>1: a gradssläkting med känd LS-associerad malignitet*</b> |            |            |
| Ja (%)                                                       | 6 (12)     | 4 (13)     |
| Nej (%)                                                      | 12 (23)    | 7 (23)     |
| Ej dokumenterat (%)                                          | 33 (65)    | 19 (64)    |

Testning avseende MMR-status med immunohistokemi detekterade arton patienter (motsvarande 22 procent av den aktuella patientkohorten) med MMR-defekt. Av dessa hade två patienter (3 %)

negativt utfall avseende immunohistokemisk BRAF-analys vilket aktualiserade möjligheten av LS. En 55-årig man med en icke-mucinös högersidig tumör, remitterades till klinisk-genetisk utredningsenhet men huruvida någon genetisk utredning initierades är okänt utifrån de tillgängliga journal-uppgifterna. Den andra patienten, en 88-årig kvinna med en högersidig tumör, utreddes inte vidare. Därutöver hade en 40-årig kvinna med en mucinös högersidig tumör sedan tidigare känt LS.

Från och med oktober 2020 infördes universell testning med immunohistokemisk metod avseende MMR-proteiner i kolorektala adenocarcinomresektat. Vid analys efter ett år befanns 100 av 103 patienter ha testats motsvarande en täckningsgrad på 97 procent.

Av de testade patienterna under perioden 2020–2021 uppvisade 24 MMR-defekt (MMRd) (23 %). MMRd-patienterna var mellan 63 och 89 år gamla (medianålder 80,5 år). De flesta av dessa (19/24, 79 %) uppvisade tumörer i högerkolon, och fem (21 %) av patienterna hade mucinösa tumörer. Patienter utan MMR-defekt (MMR-proficient eller MMRp) var mellan 36 och 89 år gamla (medianålder 71 år). Dessa patienters tumörer var oftast lokaliserade till vänsterkolon (23/51, 45 %) eller rektum 32/51, 64 %). Testresultaten för båda studieperioderna sammanfattas i Tabell 3.

Sex av MMRd-patienter var negativa avseende BRAF. Av dessa patienter erbjöds en patient, en 84-årig kvinna med en vänstersidig tumör, vidare utredning avseende LS. Det har inte framkommit av journaluppgifterna om denna utredning initierats. De övriga fem patienterna, fyra kvinnor och en man mellan 63 och 83 år gamla, utreddes inte vidare avseende LS, av skäl som inte framgår av journaluppgifterna.

**Tabell 3. Resultat av dMMR-testning oktober 2019-september 2020 respektive oktober 2020-september 2021**

| Studieperiod                                                 | Okt 2019-sept 2020 |             | Okt 2020-sept 2021       |              |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|--------------------------|--------------|
| Antal patienter                                              | 81                 |             | 103                      |              |
| Testade patienter (%)                                        | 51 (63)            |             | 100 (97)                 |              |
| MMRp (%)                                                     | 33 (41)            |             | 76 (74) <i>p</i> <0,0001 |              |
| MMRd (%)                                                     | 18 (22)            |             | 24 (23) <i>p</i> =NS     |              |
| MMRd/BRAF- (%)                                               | 2 (3)              |             | 6 (6)                    |              |
| <b>MMR-status</b>                                            | <b>MMRp</b>        | <b>MMRd</b> | <b>MMRp</b>              | <b>MMRd</b>  |
| Antal patienter                                              | 33                 | 18          | 76                       | 24           |
| Medianålder (år), intervallinom parentes                     | 72,5 (31–88)       | 79 (40–91)  | 71 (36–89)               | 80,5 (63–89) |
| Antal <70 år (%)                                             | 10 (30)            | 2 (11)      | 28 (37)                  | 5 (21)       |
| <b>Tumörlokalisering</b>                                     |                    |             |                          |              |
| Högerkolon (%)                                               | 16 (49)            | 17 (94)     | 18 (24)                  | 18 (75)      |
| Vänsterkolon (%)                                             | 9 (27)             | 0 (0)       | 23 (30)                  | 2 (8)        |
| Rektum (%)                                                   | 7 (21)             | 0 (0)       | 32 (42)                  | 2 (8)        |
| Multifokala synkrona tumörer (%)                             | 1 (3)              | 1 (6)       | 3 (4)                    | 2 (8)        |
| Mucinös tumör (%)                                            | 6 (18)             | 6 (33)      | 5 (7)                    | 5 (21)       |
| <b>1: a gradssläkting med känd LS-associerad malignitet*</b> |                    |             |                          |              |
| Ja (%)                                                       | 3 (9)              | 3 (16)      | 7 (9)                    | 2 (8)        |
| Nej (%)                                                      | 11 (33)            | 1 (6)       | 20 (26)                  | 2 (8)        |
| Ej dokumenterat (%)                                          | 19 (58)            | 14 (78)     | 49 (65)                  | 20 (84)      |

# Diskussion

Det diagnostiska utbytet av en universell teststrategi, definierat som andel detekterade MMR-defekta tumörer (med eller utan misstanke om underliggande Lynchs syndrom) av respektive studieperiods totala population, var för den aktuella studieperioden inte signifikant större än vid tidigare ”selektivt” testförfarande. Utbytet av MMRp-tumörer var samtidigt större under den universella teststrategin, varför dessa tumörer uppfattades utgöra huvuddelen av den population som inte tidigare inkluderats i det selektiva testförfarandet. Detta resultat speglar sannolikt det faktum att testning redan under perioden 2019–2020 var relativt omfattande (51 testade av 81 patienter) och gjordes på vida indikationer, inkluderande samtliga mucinösa tumörer (12/12), nästan samtliga högersidiga tumörer (33/34), en majoritet av kvinnliga patienter (24/44) samt patienter inom ett vitt åldersspann (31–91 år). Därmed uppnåddes en hög täckning avseende de patientgrupper som man sedan tidigare vet är associerade med både sporadiska och LS-associerade MMRd-tumörer (14). Mycket anmärkningsvärt är att det enbart för en mindre andel av patienterna finns dokumentation om eventuell hereditet (27/81 respektive 30/103 patienter), trots att denna uppgift är central i Amsterdam- och Bethesdakriterierna.

Resultatet är i linje med tidigare studier av universell MMR-testning. Heald et al (15) utvärderade resultat av universell screening med immunohistokemi avseende MMR-proteiner eller med PCR avseende MSI hos 1108 KRC-patienter mellan 2004 och 2009. Man fann MMRd/MSI hos 16 procent av patienterna (176/1108). Två procent av patienterna (21/1108) befanns positiva för LS, en andel som successivt ökade under studieperioden som ett resultat av förändrade rutiner för genetisk utredning.

Moreira et al (16) visade i en retrospektiv populationsbaserad kohortanalys inkluderande sammanlagt 3671 KRC-patienter att Bethesdakriterierna respektive Jerusalemrekommendationen detekterade 85 procent (70/82) respektive 88 procent (72/82) av del LS-associerade tumörerna. En mer inkluderande selektiv teststrategi som kombinerade de två ovannämnda strategierna och inkluderade samtliga patienter <70 år eller uppfyllande minst ett av Bethesdakriterierna beräknades detektera 95 procent (78/82) av dessa tumörer.

Erten et al (17) beskrev 2016 ett liknande studieupplägg varvid en riktad selektiv teststrategi inkluderande patienter <60 år eller uppfyllande Bethesdakriterierna (51 testade patienter av totalt 175 KRC-patienter på 1,5 år), ersattes av och kunde jämföras med en universell testning (291 testade KRC-patienter på 2 år). Utfallet avseende detekterade LS-patienter var väsentligen oförändrat (4 respektive 3) men anmärkningsvärt var att endast 4 av 14 respektive 11 av 17 patienter som identifierats som misstänkta för LS genomgick genetisk testning, att jämföra med de sammanlagt 2 av 9 patienter i vår studiepopulation som remitterades för genetisk utredning. Detta förhållande visar att enbart universell tumörtestning i sig inte garanterar att alla fall av LS detekteras. Under nuvarande praxis ligger ansvaret för att driva fortsatt utredning hos behandlande kirurg eller onkolog, vilket också förutsätter att patienten själv är villig och har möjlighet att medverka.

Av det ovanstående framgår att utbytet av universell screening avseende LS är lågt inom äldre patientgrupper. Äldre patienter med sporadiska MMRd-tumörer är till övervägande del kvinnor med proximalt lokaliserade tumörer (2), vilket även speglas i vårt resultat.

Utöver att identifiera patienter med misstänkt ärftlig cancer har detektion av MMRd/MSI ett värde ur prognostisk och behandlingsprediktiv synpunkt. I studier har MSI-status vid tidiga tumörstadiet visats korrelera negativt till behandlingsrespons för kemoterapi med 5-fluorouracil-preparat (8). Samtidigt har dessa tumörer visat sig ha god känslighet för immunmodulerande så kallade PD-(L)1-hämmare, vilket nu rekommenderas som behandling vid metastaserad MMRd-KRC i gällande vårprogram (18, 19)

Även om detektionsgraden av MMRd-tumörer som synes var god även före införandet av universell testning, kan man identifiera en mindre grupp otestade patienter <70 år (varav 3 patienter <60 år och 1 patient <50 år) med distala tumörer som skulle testats om exempelvis Jerusalem-rekommendationerna tillämpats strikt, för att nämna en möjlig definierad teststrategi. Eftersom några strikta selektionskriterier inte tillämpades måste man också räkna med möjligheten att patienter med hög eller intermediär risk för LS skulle kunna ha undgått testning sett under en längre tidsperiod än den aktuella studieperioden. Samtidigt är det erfarenhetsmässigt känt att strikta testkriterier, även om de införs, kan visa sig svåra att efterleva i klinisk verksamhet (20). Detta utgör ett argument för universell testning, som förenklar arbetet för den enskilde diagnostikern eller klinikern som inte behöver ta ställning till om testning ska göras eller ej i varje enskilt fall. I den aktuella studien har detta förfarande visat sig vara praktiskt genomförbart. En ytterligare aspekt är

kraven på jämlik vård i Sverige, vilket torde underlättas av nationell universell testning, liksom forskning om Lynch syndrom och hereditet rörande KRC.

Nytan av utökad testning måste också vägas mot ökade kostnader. Kostnaden för immuno-histokemisk analys av samtliga 4 MMR-protein (MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6) uppgår till 520 SEK. För BRAF-analys i aktuella fall tillkommer ytterligare 625 SEK. Detta kan jämföras med exempelvis kostnaden för en typisk adjuvant cytostatikabehandling (sex cykler av kombinerad 5-fluorouracil och oxaliplatin) som kan uppgå till ca 14 000 SEK inklusive personal- och läkemedels-kostnader (enligt en intern kostnadsberäkning vid vårt sjukhus).

Den aktuell studien har svagheter såtillvida att antalet patienter är litet och jämförelsen är delvis retrospektiv, varför möjligheterna att dra säkra slutsatser är begränsade. Som styrkor kan framhållas att studien är, oss veterligen, den första i sitt slag som gjorts i Sverige och som innefattar en komplett population av KRC-patienter inom en och samma region under en definierad studie-period.

Studien visar att universell screening för MMRd inom ramen för ett regionalt sjukvårdssystem är praktiskt genomförbar. Utbytet är möjligen bara marginellt större än vad en selektivt tillämpad teststrategi med vida och konsekvent tillämpade kriterier skulle påvisa, men samtidigt belyser studien praktiska fördelar med universell screening som kan ha stor betydelse i enskilda fall. Härvid ska stora potentiella mänskliga och ekonomiska kostnader för patienten respektive samhället vägas mot relativt modesta kostnader för ökad testning.

# Referenser

1. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. **Gastroenterology**. 2010 Jun;138(6):2059-72. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.065. PMID: 20420946; PMCID: PMC4243705.
2. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, Gaiani F, Negri F. Microsatellite instability in colorectal cancer. **Acta Biomed**. 2018 Dec 17;89(9-S):97-101. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7960. PMID: 30561401; PMCID: PMC6502181.
3. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. **Gastroenterology**. 2010 Jun;138(6):2073-2087.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064. PMID: 20420947; PMCID: PMC3037515.
4. Molinari F, Signoroni S, Lampis A, Bertan C, Perrone F, Sala P, Mondini P, Crippa S, Bertario L, Frattini M. BRAF mutation analysis is a valid tool to implement in Lynch syndrome diagnosis in patients classified according to the Bethesda guidelines. **Tumori**. 2014 May-Jun;100(3):315-20. doi: 10.1700/1578.17214. PMID: 25076244.
5. Funkhouser WK Jr, Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauer BA, Evans JP, Ogino S, Nowak JA. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2012 Mar-Apr;14(2):91-103. doi: 10.1016/j.jmoldx.2011.11.001. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22260991.
6. [kunkskapsbanken.cancercentrum.se](https://kunkskapsbanken.cancercentrum.se) <2022-04-05
7. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. **N Engl J Med**. 2003 Jul 17;349(3):247-57. doi: 10.1056/NEJMoa022289. PMID: 12867608; PMCID: PMC3584639.
8. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, Des Guetz G, Lécaille C, Artru P, Sickersen G, Cauchin E, Sefrioui D, Boussaha T, Ferru A, Matysiak-Budnik T, Silvain C, Karayan-Tapon L, Pagès JC, Vernerey D, Bonnetain F, Michel P, Taïeb J, Zaanani A. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. **J Natl Cancer Inst**. 2016 Feb 1;108(7). doi: 10.1093/jnci/djv438. PMID: 26839356.
9. 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):1453-6. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70510-x. PMID: 10348829.
10. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomäki P, Ramsey SD, Rodríguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. **J Natl Cancer Inst**. 2004 Feb 18;96(4):261-8. doi: 10.1093/jnci/djh034. PMID: 14970275; PMCID: PMC2933058.
11. Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, Alenda C, Payá A, Brea A, Egoavil CM, Castillejo A, Barberá VM, Bessa X, Xicola RM, Rodríguez-Soler M, Sánchez-Fortún C,

- Acame N, Castellví-Bel S, Piñol V, Balaguer F, Bujanda L, De-Castro ML, Llor X, Andreu M, Carracedo A, Soto JL, Castells A, Jover R. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. **Gut**. 2012 Jun;61(6):865-72. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300041. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21868491.
12. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Gastroenterology**. 2010 Jun;138(7):2197.e1-7. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.024. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20416305; PMCID: PMC3032350.
  13. [Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer \(nice.org.uk\)](http://nice.org.uk), <2022-04-05
  14. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. **Adv Anat Pathol**. 2009 Nov;16(6):405-17. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6bdc. PMID: 19851131.
  15. Heald B, Plesec T, Liu X, Pai R, Patil D, Moline J, Sharp RR, Burke CA, Kalady MF, Church J, Eng C. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. **J Clin Oncol**. 2013 Apr 1;31(10):1336-40. doi: 10.1200/JCO.2012.45.1674. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23401454; PMCID: PMC4878100
  16. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, Hopper JL, Le Marchand L, Gallinger S, Newcomb PA, Haile R, Thibodeau SN, Gunawardena S, Jenkins MA, Buchanan DD, Potter JD, Baron JA, Ahnen DJ, Moreno V, Andreu M, Ponz de Leon M, Rustgi AK, Castells A; EPICOLON Consortium. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. **JAMA**. 2012 Oct 17;308(15):1555-65. doi: 10.1001/jama.2012.13088. PMID: 23073952; PMCID: PMC3873721.
  17. Erten MZ, Fernandez LP, Ng HK, McKinnon WC, Heald B, Koliba CJ, Greenblatt MS. Universal Versus Targeted Screening for Lynch Syndrome: Comparing Ascertainment and Costs Based on Clinical Experience. **Dig Dis Sci**. 2016 Oct;61(10):2887-2895. doi: 10.1007/s10620-016-4218-y. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27384051.
  18. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. **N Engl J Med**. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.
  19. [Kunskapsbanken cancercentrum.se](http://Kunskapsbanken.cancercentrum.se)<2022-04-05
  20. Adelson M, Pannick S, East JE, Risby P, Dawson P, Monahan KJ. UK colorectal cancer patients are inadequately assessed for Lynch syndrome. **Frontline Gastroenterol**. 2014 Jan;5(1):31-35. doi: 10.1136/flgastro-2013-100345. Epub 2013 Aug 6. PMID: 28839747; PMCID: PMC5369742.