

Delprojekt 17

Rutinmässig testning (reflextestning) av tumörvävnad för påvisande av ärftlig tjock- och ändtarmscancer

2020825

Sammanfattning

Undersökning av särskilda proteiner på tumörvävnad vid tjock- och ändtarmscancer, för s.k. defekt mismatchreparation (dMMR), ger information om hur patienten skall behandlas. Personer med defekt dMMR och tjock- eller ändtarmscancer i tidigt skede har ingen nytta av tilläggsbehandling med cellgifter och behöver således enbart genomgå operation av tumören. Påvisad dMMR ger även information om att det kan föreligga en ärftlighet för tjock- och ändtarmscancer, kallad Lynchs syndrom (LS). För att säkerställa att det är Lynchs syndrom så behöver en genetisk analys genomföras på blodprov. Påvisas då en genetisk förändring för LS så finns möjligheten för övriga i släkten att genomgå genetisk analys för att se om även dessa har en ökad risk för cancersjukdom förknippad med LS.

LS ger en kraftigt ökad risk för tjock- och ändtarmscancer cancer men även annan cancersjukdom, framförallt för livmoderkroppscancer. Risken att insjukna i tjock- eller ändtarmscancer någon gång under livet varierar för dessa personer mellan 30-70 % (jämfört med cirka 5 % risk för dem utan ärftlighet) och i livmoderkroppscancer mellan 15-55 %. Ett mycket effektivt sätt att minska risken för insjuknande i tjock- och ändtarmscancer är regelbunden undersökning av tjocktarmen (med koloskopier) med borttagande av eventuella polyper innan dessa hunnit utvecklas till en cancer. Metoden ger också möjlighet att påvisa eventuell cancer i ett tidigare skede då botbarheten är avsevärt högre. För livmodercancer kan förebyggande operation av livmoder efter att familjebildningen är klar önskas av en del kvinnor. Ärftligheten är lika för män och kvinnor, där risken för eventuella barn att ärva förändringen är 50 %. Således ger dMMR analys information som är behandlingsstyrande för den patient som har insjuknat i tjock- eller ändtarmscancer, hur uppföljning skall ske samt information till släktingar om risken för ärftlighet.

Bakgrunden till delprojektet är att i Södra sjukvårdsregionen har det inte funnits några gemensamma riktlinjer för dMMR analys, vilket dels skapar osäkerhet för både patienter, släktingar till dem och för sjukvården, dels en ojämlikhet mellan regionerna.

Delprojektet har bland annat genomförts tillsammans med företrädare för samtliga patologavdelningar i Södra sjukvårdsregionen och patient- och närstående råd.

Framtagna fakta visar att analysen avseende dMMR varierar i de södra regionerna, från att mycket sällan genomförs till att enbart genomförs på förfrågan alternativt vid vissa kliniska kännetecken som ålder eller tumöregenskaper. Nationellt ses en liknande bild. Under det att delprojektet genomförts har det nationella vårdprogrammet för tjock-ändtarmscancer publicerat riktlinjer som rekommenderar att dMMR-analys bör genomföras på samtliga tumörer för tjock- och ändtarmscancer. Likaså har Region Skåne genomfört en HTA-analys som påtalar en kostnadseffektivitet, vilket även är visat internationellt. I Region Halland har även införande skett för rutinmässig testning.

Förslaget är att huvudmännen i Södra sjukvårdsregionen beslutar om rekommendation för rutinmässig dMMR-analys vid av tjock- och ändtarmscancer.



Bakgrund

Mismatchreparationsgener (MMR-gener) och de proteiner de kodar för (MMR- proteiner) är viktiga för att skydda arvsmassan mot felläsningar som uppstår när celler delar sig.

När en person diagnostiseras med tjocktarmscancer ger undersökning av tumörvävnaden med påvisad defekt MMR-protein (dMMR)

- 1) Information hur patienten skall behandlas.
Person som insjuknat i CRC och har ett begränsat sjukdomsstadium slipper behandling med cellgifter om dMMR påvisas.
- 2) Information om tumörgrad.
Tumörer med dMMR klassificeras som lågradiga adenocarcinom oavsett morfologisk differentieringsgrad. Ref KVASt-dokument "Kolon och rektum - Tumörer och tumörlika förändringar" (2016-05-18).
- 3) Information om att en ärftlighet kan föreligga. dMMR talar starkt för Lynchs syndrom (LS) och fortsatt analys av blodprov genomförs för att avgöra om det rör sig om LS. Sådan analys är också en förutsättning för att kunna erbjuda friska släktingar genetisk analys. LS orsakas av ärftliga förändringar som främst ger en kraftigt ökad risk för kolorektal cancer (CRC) men även annan cancersjukdom där cancer i livmoder är betydande. Sannolikheten att under sin livstid insjukna i CRC vid LS är 30-70% och i livmoderkroppscancer (LKC) 15-55%. Detta skall jämföras med befolkningsrisken som är 5.5% för CRC och knappt 3 % för LKC. Insjuknandeåldern är vid LS betydligt tidigare med insjuknande i CRC vid 27-46 år respektive 48-62 år i LKC, jämfört med icke ärftlig insjuknande där åldern är ca 70 år respektive 69 år.

Om LS påvisas ger det information om:

- 1) Hur den person som insjuknat i CRC skall följas upp efter avslutad cancerbehandling. Förebyggande koloskopier, kontroller/förebyggande operation av livmoder, eventuella kontroller för cancer i urinvägarna.
- 2) Att släktingar har möjlighet att erhålla genetisk vägledning och genomgå genetisk analys. Om de inte har ärvt förändringen har de ingen ökad risk för LS associerad cancersjukdom. Om de har ärvt förändringen är det angeläget att de kan erbjudas kontrollprogram/intervention för att förhindra insjuknande.

För populärvetenskaplig bakgrund samt förklaring till LS och ordlista var god se bilaga 1

Ett förarbete är genomfört med en ekonomisk analys med bakgrunden att det i Södra sjukvårdsregionen årligen insjuknar 1400 personer i CRC (bilaga 2). Resultatet visar att rutinmässig analys av alla tumörer från dessa patienter är kostnadseffektivt. Detta är i linje med europeiska och amerikanska riktlinjer samt en nylig brittisk hälsoekonomisk rapport som rekommenderar rutinmässig analys av dMMR. Danmark har sådan analys sedan 10 år.

I Södra sjukvårdsregionen finns inte några gemensamma riktlinjer för rutinmässig dMMR- analys. Vid förfrågan, ställd till de olika patologiavdelningarna, har det framkommit stora skillnader i huruvida analys genomförs eller ej. Variationerna sträcker sig från ett fåtal ånger till att det görs rutinmässigt på vissa undergrupper av tumörer eller enbart som efterbeställning efter beslut på multidisciplinär rond (MDK) eller på remiss från den onkogenetiska mottagningen vid släktutredning.

Utifrån ovanstående och att det föreligger en kraftig underdiagnostisering av LS synes det motiverat att närmare utreda rutinmässig dMMR-analys inom ramen för Södra sjukvårdsregionens arbetsgrupp för samarbete bättre vård.

Målsättning med delprojektet

- Att skapa gemensamma riktlinjer för att säkerställa god, jämlik och likvärdig vård i Södra sjukvårdsregionen.
- Att i samverkan med RCC syd utforma gemensamma riktlinjer
- Att ge förutsättningar för att rätt behandling ges till berörda patienter

- Att ge förutsättningar för att kunna erbjuda friska släktingar genetisk analys när så efterfrågas.

Gruppmedlemmar

Ordförande, Marie Stenmark Askmalm, Regional patientprocessledare (RPPL) för ärftlig cancer
 Birger Pålsson, RCC Syd och Samarbete för bättre vård
 Lena Luts, Region Skåne, Samarbete för bättre vård
 Didrik von Porat patient- och närstående representant
 Sanda Beglerbegovic, Region Kronoberg
 Aneta Szablewska, Region Blekinge
 Åsa Fred, Region Halland
 Cecilia Utterström, Helsingborgs lasarett, Region Skåne
 Adjungerade sakkunniga
 Anders Edsjö, Labmedicin Region Skåne
 Jakob Eberhard, RPPL för kolorektalcancer



Nuläge

Hur ser processen ut idag?

Halland: Ingen rutinmässig dMMR-analys. Görs enbart på önskemål och på operationspreparat. Analysen har blivit mycket vanligare idag, flera per månad. Analys av genen BRAF görs enbart på stadium IV, d.v.s. ej rutinmässigt vid MLH1 bortfall. (BRAF analys kan ge ytterligare vägledning om det skulle kunna föreligga en medfödd förändring i genen MLH1). Under delprojekt tiden har rutinmässig analys för dMMR införts, detta sedan maj 2020. BRAF-analys görs på begäran av kliniker.

Blekinge: dMMR- analys görs inte. Har inte funnits något intresse från kliniskt håll. I enstaka fall önskar kirurgen efterbeställa analys och då skickas detta till Lund. 1-3 fall per år. Planeras fler framöver men riktlinjerna inte färdiga.

Växjö: dMMR-analys på alla patienter med koloncancer om

- tumören uppvisar vissa egenskaper*
- patient är <55 år

* Högradiga eller höggradiga eller de med mucinös komponent eller tumörinfiltrerande lymfocyter och alltid vid dysplasi vid sågtandade adenom

Skåne: Ingen rutinmässig dMMR-analys. Efterbeställs eventuellt efter multidisciplinär konferens (MDK) alternativt om remiss från onkogenetisk mottagning.

Inventering av dMMR-analys

Nedanstående redogörelse för Södra sjukvårdsregionen bygger på information från delprojektets representanter augusti 2018 för respektive patologavdelning.

Förekomst av dMMR-analys, flöde och indikation för analys redovisas i tabell 1 för regionerna i Södra sjukvårdsregionen.

I Södra sjukvårdsregionen utförs dMMR-analys på samtliga regioners patologavdelningar förutom i Blekinge. Analys av BRAF görs i varierande utsträckning och indikation. I Kronoberg ingår analysen i PAD-utlåtandet utifrån histologisk typ och kliniska data. Analysen i de övriga regioner sker på efterbeställning från antingen respektive onkologiklinik/avdelning alternativt den onkogenetiska mottagningen på klinisk genetik i Lund. Antal analyser i Halland respektive Kronoberg uppskattas till 80 stycken vardera under det senaste året. Skåne har högst antal analyser med 357 under 2019 där sannolikt en del kan förklaras av dMMR-analys som en del av onkogenetisk utredning på misstanke LS.

Vid efterbeställning av analys för dMMR måste den beställande enheten aktualisera att analys önskas och därefter vänta på svaret. För berörd patologavdelning innebär det att remissen för analys skall bedömas och klotsar plockas fram, tumörvävnad snittas och analys genomförs och bedömas och provsvar skrivs och skickas.

Tabell 1 Södra sjukvårdsregionen

Region	Reflextestning?	Typ av analys	Antal analyser /år	Tid till provsvar	Beställare	Debiteras	Kriterier	Kommentar
Halland	Nej	IHC	80	7-10 dagar	Onkologen	Beställare	Varierar när man önskar analysen – dvs inte kopplat till viss histologi eller stadium	Sedan maj 2020 har reflextestning införts
Kronoberg	Ja, till viss del	IHC	80	8.4 dagar	Patologen	Ingår i patologens budget	Höggradiga eller högersidiga eller de med mucinös komponent eller tumörfiltrerande lymfocyter Vid pat <55 år Alltid vid dysplasi vid sågtandade adenom.	
Blekinge	Nej							1-3 fall/år skickas till Skåne för analys
Skåne	Nej	IHC	357		Onkologen eller Onkogenetiken	Beställare	Högrisk stadium II och lågrisk stadium III (beh styrande) Högersidiga Låg ålder Misstänkt ärftlighet	

Hur ser det ut nationellt?

Kartläggningen av om dMMR-analys sker har genomförts med standardiserade frågor. I den information som framkommit så sker ingenstans någon reflexmässig testning men långtgående planer för detta finns i sydöstra sjukvårdsregionen samt för Stockholm/Gotland.

Efter revideringen av nationellt vårdprogram för tjock- och ändtarmscancer 2020 så är ett införande pågående eller genomfört i flera regioner i Sverige.

Statistik

Beräknad volym

I tabell 2 redovisas beräknat antal för respektive region i Södra sjukvårdsregionen. 48 % beräknas visa ett bortfall för MLH1 protein och bör då genomgå analys avseende BRAF mutation, vilket är en markör som används för att undersöka om förlusten av proteinet enbart orsakas av MLH1 förändring i tumören. Skulle tumören sakna mutation, 34 %, stärker detta misstanken på LS.

Tabell 2

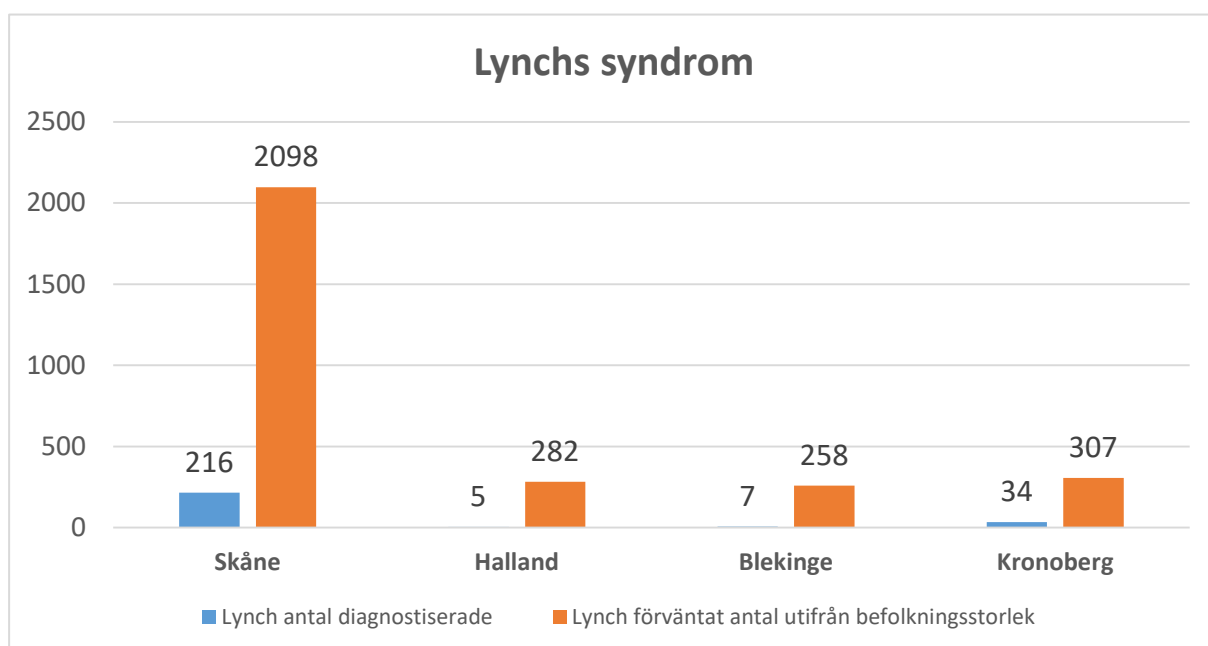
Region	Anal invånare	Antal dMMR-analyser (antal insjuknande i kolorektalcancer 2018)	Beräknat antal med positiv dMMR-analys vid 11.%*	Antal BRAF analyser om 40 % är MLH1 positiva [#]
Halland	350 000	245	28	11
Kronoberg	190 000	133	15	6
Blekinge	160 000	112	13	5
Skåne	1 300 000	910	103	41

*Cavazza et al 2019, #Halvarsson et al 2003

Enbart resultatet av dMMR-analysen (utan uppföljande molekyärgenetisk analys) ger information om hur patienten skall behandlas. T.ex. behöver inte patienter med tidigt stadium av kolorektalcancer och dMMR tilläggsbehandling med cytostatika. Föreligger dMMR utgör detta grund för att starta en onkogenetisk utredning för att undersöka om det föreligger en ärftlig genetisk förändring i någon av MMR generna. I 3 % hittas en sådan förändring och i dessa fall är det vägledande för hur patienten fortsättningsvis skall kontrolleras. Det ger även möjlighet till genetisk vägledning i släkten. Detta kan då identifiera släktingar med ökad risk för Lynch associerad tumörsjukdom, men som får möjlighet att genomgå kontrollprogram som förebygger sjukdom. Här finns också möjlighet att hitta släktingar som inte har ärvt den genetiska förändringen och som då slipper kontrollprogram.

Figur 1 visar antal personer som diagnostiserats med Lynchs syndrom under åren 1994 till september 2019. Innefattar både de som identifierats via symtomatisk testning och presymtomatisk testning samt är uppdelade på region och inkluderar även avlidna personer. Förväntat antal utifrån befolkningsstorlek är beräknat på antal förväntade bärare äldre än 24 år och en bärarfrekvens på 1/440.

Totalt hade Södra sjukvårdsregionen under denna tidsperiod 262 personer diagnostiserade med mutation för Lynchs syndrom.



Figur 1.

Data från Karolinska, anger att de innan sommaren 2019 hade 327 personer som gick på koloskopikontroller för LS.

Sammanfattning: En person av 440 beräknas vara bärare av mutation för LS och över 24 år. Teoretiskt borde Södra sjukvårdsregionen därmed ha 2945 bärare för LS om vi räknar att 29 % av befolkningen är <25 år, mot 262 konstaterade bärare. Utifrån ovanstående så föreligger en generell underdiagnostisering inom samtliga regioner.

Definition av erforderlig kompetens

- Teknisk personal för snitt av tumör och för molekyलगenetisk analys
- Klinisk patolog för bedömning av immunfärgning och utlåtande analys
- Kompetens att tolka analysresultatet på de enheter som hanterar svaret vilket omfattar kirurgen och onkologen
- Rutiner på kirurgen och onkologen att vid dMMR informera patient om behovet av genetisk utredning och remittering till onkogenetisk mottagning

Beskrivning av handläggning/process vid påvisad dMMR

Vid avvikande dMMR-analys anges detta i ett svar till den enhet som beställt analysen.

- När det föreligger en viss typ av dMMR avvikelse sker en kompletterande molekyलगenetisk analys för att undersöka om avvikelsen är en förvärvad förändring alternativt om det föreligger fortsatt misstanke på LS.
- Vid alla resultat som tyder på att det kan föreligga LS skall patient informeras om detta samt erbjudas remiss till den onkogenetiska mottagningen på Klinisk genetik i Lund för fördjupad information och släktutredning.

Utbildningsbehov

Nuläget visar att det föreligger ett informations- och utbildningsbehov som omfattar

- Medarbetare inom klinisk patologi
- Medarbetare på kirurgiska och onkologiska kliniker involverande hela det kolorektala cancer teamet
- Koloskopister
-

Etiska aspekter

De fyra etiska principerna som är vägledande i sjukvården är autonomi, att göra gott, inte skada och rättvisa. Frågan är om rutinmässig testning för dMMR proteiner på tumörvävnad vid tjock-och ändtarmscancer kan kränka någon av dessa principer och om så är fallet vilka konsekvenserna blir. Vi har olika intressenter, den ena är samhället representerat av sjukvården, den andra är patienten ur behandlingssituation, den tredje är patienten men inte ur behandlingssynvinkel, den fjärde är olika släktingar. Alla fyra principerna kan vägas in för de olika parterna och ställas mot varandra.

Den etiska analysen sammanfattas i tabell 3 och omfattar nuläge och om rutinmässigt införande av dMMR-analys sker.

Tabell 3

	Nuläge	Rutinmässig dMMR-analys
Autonomi	<p>Positivt: Att själv ta initiativ till ärftlighetsutredning</p> <p>Negativt: Att inte få information om det finns en ärftlighet för LS och därmed en hög risk för tjock- och ändtarmscancer och livmoderkroppscancer skulle kunna upplevas som om sjukvården undanhåller information.</p>	<p>Negativt: Att inte själv få ta initiativ till ärftlighetsutredning.</p> <p>Positivt: Att själv få bestämma om man vill få utökad information om ärftlighet för LS.</p>
Göra gott		<p>Positivt: Att genom kontroller och förebyggande operation förhindra insjuknande i ny cancer hos person som tidigare insjuknat i cancer och hos person som tidigare inte haft cancersjukdom</p> <p>Positivt: Genom att identifiera cancer i tidigt stadium kunna förhindra extensiv kirurgisk och onkologisk behandling.</p> <p>Positivt: Snabbare utredning för ärftlighet.</p>
Inte skada	<p>Negativt: Större sannolikhet att patienter utsätts för t.ex. adjuvant beh i onödan samt att personers insjuknande i koloncancer och endometriecancer kunde förhindrats.</p>	<p>Positivt: Att inte utsättas för adjuvant cytostatikabehandling</p> <p>Positivt: Att kunna identifiera släktingar som behöver fördjupad information om ärftlighet. Vid genomgången genetisk testning veta om man behöver kontrollprogram för LS</p>
Rättvisa	<p>Negativt: Orättvist att det inte finns en tydlig struktur för hela Södra sjukvårdsregionen avseende för analys av dMMR. Innebär ojämlik vård</p> <p>Negativt: Långa köer till ärftlighetsutredning.</p>	<p>Positivt: Jämlik vård med resurser till de som behöver åtgärder som förebygger cancer pga LS</p> <p>Positivt: Kortare utredningsgång för de personer som önskar ärftlighetsutredning för LS.</p> <p>Positivt: Standardiserat arbetssätt ger mindre merarbete vilket gör att resurser kan användas mer kostnadseffektivt.</p>

Den sammanfattande bedömningen är att det inte föreligger allvarliga etiska dilemman som ligger till hinder för att införa rutinmässig analys av dMMR. Däremot framkommer flertal olika aspekter som visar ökade möjligheter till autonomi, göra gott, inte skada och rättvisa genom införande av rutinmässig analys.

De etiska dilemman som kan framkomma vid en släktutredning har personalen på den onkogenetiska mottagningen i Lund en vana i att hantera. Innan ett eventuellt införande är det angeläget att berörd personal i respektive verksamhet erhåller tillräcklig utbildning och information för att möta de frågor som kan uppkomma.

Sammanfattningsvis är bedömningen att det är angeläget ur flertal etiska synvinklar att rutinmässig analys införs. Detta harmoniserar med de nyligen fastställda riktlinjerna i nationellt vårdprogram (NVP) för tjock- och ändtarmscancer samt med de internationella riktlinjer som föreligger.

Hälsoekonomi

Ett flertal dokument föreligger med rekommendation att personer som diagnostiseras med kolorektalcancer rutinmässigt skall analyseras för dMMR, bland annat en hälsoekonomisk analys med riktlinjer från National Institute for Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien 2017. En hälsoekonomisk analys för Södra sjukvårdsregionen (vg se bilaga 2) visar utifrån stipulerat scenario att det inte skulle bli någon kostnadsökning om beräkning görs på 10 år. Om varje person som identifieras med LS i sin tur har fyra släktingar som också är bärare av mutation och dessa går på regelbundna koloskopikontroller som förhindrar insjuknande i kolorektalcancer så beräknas en sådan intervention förebygga cancerinsjuknande i ungefär samma utsträckning som tarmcancerscreening när denna är fullt utbyggd. Om båda gjordes parallellt skulle man uppnå prevention både för en högriskgrupp i den yngre befolkningen samt nå den äldre befolkningen (60-74 år) som pga av ålder har en ökad risk för koloncancer. Ett HTA utlåtande har genomförts på uppdrag av Region Skåne som påtalar en ökad kostnad för analys samt ökande kostnader för rådgivning, genetiska analyser och uppföljningsprogram men att hälsoekonomiska modellanalyser talar för att reflextestning kan vara kostnadseffektiv om betalningsviljan är cirka 230 000 kr per kvalitetsjusterat vunnet levnadsår.

Nationellt vårdprogram (NVP) för tjock- och ändtarmscancer reviderat 2020

Under 7.2.2 anges att " Vid insjuknande i kolorektal cancer bör man göra analys avseende dMMR med antingen MSI eller immunhistokemi (IHC) på tumörvävnad." Vid dMMR föreligger data som talar för minskad nytta av tilläggsbehandling med cytostatika behandling vid stadium II-tumörer samt svar på immunbehandling vid spridd sjukdom.

Person med LS har en kraftigt ökad risk för förnyad primär kolorektalcancer vilket påverkar val av operationsmetod för att förhindra förnyat insjuknande i kolorektal cancer. Vetskapen om LS innebär att kontrollprogram inte bara av tjocktarm initieras utan även av andra riskorgan, detta för att förhindra insjuknande i Lynchassocierad cancer.

Identifierande av person med LS ger möjlighet för släktingar att erhålla onkogenetisk vägledning med genetisk utredning. För personer som ärvt den genetiska förändringen för LS ges kontrollprogram som antingen helt förhindra insjuknande i cancer eller ger möjlighet till tidig upptäckt.

I NVP anges även gällande riktlinjer för utredning avseende ärftlig tjocktarmscancer/LS.

Konsekvensbeskrivning för Södra sjukvårdsregionen av reviderat NVP tjock- och ändtarmscancer

Synpunkter som inkommit är att:

Fler personer med genetisk cancer kommer att identifieras vilket innebär behov av uppföljning både av patient och anhöriga.

Medför ökning av molekylärpatologisk diagnostik pga dMMR testningar på flertalet patienter.

Rutinmässig dMMR testning selekterar patient med ärftlighet vilket innebär något färre (i stadium II) som behöver adjuvant cytostatika.

En minskning av antalet patienter med mer avancerade stadier av ärftlig tjock- och ändtarmscancer, livmodercancer och urologisk cancer sker genom att de tidigare identifieras i kontrollprogram.



Analys

Sammanfattande analys av framtagna fakta

- Framtagna fakta visar att det föreligger omfattande dokumentation som stödjer rutinmässig analys av dMMR vid kolorektal cancer.
- Reviderat NVP för tjock- och ändtarmscancer anger att dMMR-analys bör utföras på tumörvävnad för alla som insjuknar i kolorektal cancer.
- Inventering av förekomsten av dMMR-analys i Södra sjukvårdsregionen visar att det föreligger en ojämn fördelning av antal genomförda analyser
- Det föreligger både en ojämlig representation av personer som identifieras med LS och en generell underdiagnostisering som omfattar hela Södra sjukvårdsregionen.
- Ett införande av dMMR-analys skulle innebära att korrekt behandling vid insjuknande i kolorektalcancer kan ges. Detta innebär att en viss grupp patienter slipper tilläggsbehandling med cytostatika.
- Införande innebär möjligheter att förebygga insjuknande i kolorektal- och livmoderkroppscancer vilket även omfattar yngre personer. Detta borgar för en rättvis och likvärdig vård som räddar liv och bevarar hälsa.

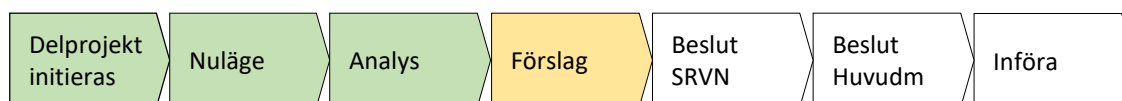
Avgränsning av projektet

Projektet avgränsas till inhämtning av data från patologavdelningar i Södra sjukvårdsregionen avseende analys av dMMR samt BRAF analys vid dMMR av MLH1 på kolorektalcancer och försök till kartläggning av hur läget ser ut i övriga Sverige samt genomgång av allmän bakgrundsinformation.

Konsekvenser för närliggande områden

Ett införande av rutinmässig analys av dMMR bedöms få följande konsekvenser:

- En omedelbar ökning av kostnad för kirurgklinikerna förutom för Kronoberg där patologkliniken tar denna kostnad. Sett ur ett regionövergripande perspektiv innebär det en initialt ökad kostnad för samtliga regioner även om det belastar olika kliniker.
- På sikt ett minskat antal insjuknande i kolorektalcancer och livmoderkroppscancer, vilket ger en minskad belastning på kliniker som handlägger dessa patienter och därmed också minskad total kostnad för regionerna – se även den hälsoekonomiska analysen ovan.
- Puckeleffekt med en ökning av antal onkogenetiska utredningar vilket kommer innebära en kännbar belastning på denna mottagning som redan har lång väntetid.
- En ökad efterfrågan på koloskopiundersökningar.



Förslag på hur öka samarbetet/arbetsfördelningen kan ske

- Kartläggningen visar att det finns en beredskap och önskemål i respektive region att införa rutinmässig dMMR-analys men också önskemål om gemensamma rutiner och riktlinjer för detta.
- Att analys görs lokalt underlättar och förbilligar analysen som då kan göras samtidigt som ordinarie undersökning görs av tumören
- Görs detta för diagnosen kolorektal cancer kan det spridas till andra diagnoser såsom endometrie cancer och urinvägscancer.
- Gemensam rutin gör att fler personer med misstänkt LS identifieras vilket ger möjlighet för förbättrat samarbete mellan olika kliniker såsom patologiavdelningar, kirurg-/onkologikliniker, uppföljande enheter och den onkogenetiska mottagningen.
- En öppenhet vilka analyser som görs på vilka enheter är av vikt för att kunna hjälpa till att sätta upp analyser och vid behov vara en diskussionspart i tolkning av dessa.

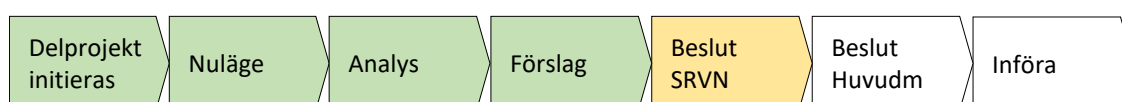
Övergripande konklusioner

Införande av dMMR-analys på samtliga tjock- och ändtarmscancer innebär:

- prevention – räddar liv och hälsa för personer med risk för ärftlig cancer
- skraddarsydd behandling för vissa patienter som slipper tilläggsbehandling med cellgifter
- att aktuell grupp patienter/personer genom enhetliga riktlinjer och rutiner får jämlik vård – idag är en grupp av patienter åsidosatt.
- på sikt minskat antal insjuknande i kolorektalcancer och livmodercancer
- initialt en ökad kostnad och ökad belastning på den onkogenetiska mottagningen men långsiktiga vinster med färre insjuknande i tjocktarmscancer – framförallt hos unga personer. Färre insjuknande i livmodercancer. Minskat lidande och rättvis vård och behandling.
- långsiktigt minskade kostnader både för sjukvården, samhället och den enskilda individen

Mot bakgrund av ovanstående utredning, är rekommendationen att huvudmännen i Södra sjukvårdsregionen beslutar om rutinmässig dMMR-analys av tjock- och ändtarmscancer.

Analysen är avstämd och förankrad i berörda verksamheter.



Beslutsprocess

Den fortsatta beslutsprocessen samt verkställande av förslaget ägs av SRVN samt respektive huvudman.

Referenser

1. Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E, Lagerstedt K and Nilbert M. Microsatellite instability analysis and/or immunostaining for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Virchows Arch* (2004) 444:135-141
2. Health Technology Assessment (HTA) Test för MMR-proteiner i klinisk rutin vid kolorektal cancer. Region Skåne 2018 Hämtad 17 augusti från: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/3.-kompetens-och-utveckling/sakkunnigrupper/hta/utlatanden/2018/test-for-mmr-proteiner-i-klinisk-rutin-vid-kolorektal-cancer.pdf>
3. Cavazza A, Radia C, Harlow C and Monahan KJ. Experience of the implementation and outcomes of universal testing for Lynch syndrome in the United Kingdom. *Colorectal Disease* (2019) 21;7:760-766
4. Lynchssyndrom– In-SiGHT hämtad 17 augusti 2020 från: <https://www.insight-group.org/syndromes/lynch-syndrome/>
5. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer, National Institute for Health and Care Excellence, Diagnostics guidance [DG27], (2017) <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27>
6. Nationella riktlinjer för tjock- och ändtarmscancer fastställt 2020-03-25. Hämtat 17 augusti från: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nationellt-vardprogram-tjock-andtarmscancer.pdf>
7. Moreira L, Balaguer F, Lindor N et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308: 1555
8. Sepulveda et al: Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:625-657
9. Snowsill T et al. A model-based assessment of the cost-utility of strategies to identify Lynch syndrome in early-onset colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2015;15:313
10. Statistikdatabasen för cancer 2018, Socialstyrelsen <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/>
11. Tjock- och ändtarmscancer Nationellt vårdprogram
12. Utvärdering av diagnostiska strategier vid ärftlig tjocktarmscancer (Lynch syndrom) SBU 2016
13. Wendy Kohlmann, MS and Stephen B Gruber, MD, PhD, Last Revision: April 12, 2018 Genereview <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>

Delprojekt 17 Bilaga 1

Ordförklaring

BRAF	Vid mutation i denna gen talar emot medfödd mutation i genen MLH1
CRC	Kolorektalcancer
dMMR	Defekt mismatchreparation
HTA	Health Technology Assessment
IHC	Immunhistokemisk undersökning, undersöker förekomst av en gens proteinuttryck. Avsaknad av protein tyder på att mutation i genen
LS	Lynchs syndrom Förklaras av sjukdomsassocierad förändring i någon av generna <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> eller <i>PMS2</i> . Ger en starkt förhöjd risk för tjocktarmscancer hos både män och kvinnor med en livstidsrisk på 50-80%. För kvinnor en ökad risk för livmoderkroppscancer med en livstidsrisk på 25-60 % och en ökad risk för äggstockscancer med livstidsrisk på ca 12 %. I vissa fall även en ökad risk för cancer i urinvägarna med livstidsrisk upp till 20 %. Både män och kvinnor har samma sannolikhet att ärva mutationen om någon av föräldrarna är bärare.
LKC	Livmoderkroppscancer
MDK	Multidisciplinär konferens
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Mismatchreparations gener. Vid medfödd mutation i någon av de gener innebär det Lynchs syndrom
MMR-gener	Mismatchreparations gener
PAD	Patologisk anatomisk diagnos

Populärvetenskaplig bakgrund:

Tjock- och ändtarmscancer (kolorektalcancer) är en av de vanligaste cancerformerna i Sverige där de flesta är äldre när man insjuknar. En liten del förklaras av att det finns en medfödd genetisk förändring, Lynchs syndrom. Ett indirekt tecken som skulle kunna tyda på Lynchs syndrom är att tarmcanceren har förlorat något av de proteiner som Lynch generna bildar, dvs att defekt mismatchreparation, dMMR, föreligger. För personer som insjuknat i en sådan tumör och som är i tidigt stadium så har man sett att dessa patienter inte behöver behandlas med cellgifter utan det räcker enbart med operation. Detta gör att patienten slipper de biverkningar som cellgifter ger.

Detta delprojekt handlar om att det skulle vara önskvärt att införa systematisk testning på tumör för dMMR. Detta ger både en möjlighet för sjukvården att behandla patienten som insjuknat i kolorektalcancer rätt. Det ger också en möjlighet att identifiera personer som har en hög livstidsrisk att insjukna i kolorektalcancer, ofta i unga år och som har en ökad risk att insjukna flera gånger i tarmcancer, liksom de kvinnor som i första hand har en ökad risk för livmoderkroppscancer men även till viss del äggstockscancer. Vid Lynchs syndrom finns även i vissa fall en ökad risk för cancer i urinvägarna.

Vid Lynchs syndrom är det viktigt att från 25 års ålder få gå på kontroller av tarmen (koloskopier) för att förhindra insjuknande i tarmcancer. Efter att familjebildningen är klar finns möjligheten för kvinnor att genomgå förebyggande operation av livmoder för att förhindra livmodercancer. Om det finns en ökad risk för cancer i urinvägarna finns möjligheten till kontroller av urinvägarna för att upptäcka en cancer så tidigt som möjligt.

Lynch syndrom

I Sverige insjuknar varje år 6500 personer i kolorektalcancer (CRC), varav 1500 personer i södra sjukvårdsregionen. Medianåldern för insjuknande är 70 år och andelen <50 år är 5 %, och < 75 är 57 % (1)

1-3% av all kolorektalcancer orsakas av Lynchs syndrom som är vårt vanligaste ärftliga cancersyndrom, vilket innebär en kraftigt ökad risk för koloncancer men även ökad risk för i första hand endometrie-cancer i tillägg till annan cancer v.g se tabell 1 (2). Lynchs syndrom orsakas av mutation i någon av mismatchreparationsgenerna (MMR generna). MMR generna kodar för protein som skyddar arvsmassan mot felläsningar som uppstår när celler delar sig. För var och en av MMR generna så ärvs en kopia av respektive förälder. Skulle en av dessa ha en mutation då är detta förenat med Lynchs syndrom.

Tabell 1 Cancer risk vid Lynchs syndrom jämfört vanlig befolkningsrisk upp till 70 års ålder

Typ av cancer	Lynchs syndrom	Vanlig befolkningsrisk
Kolorektal	20-74%	5.5%
Livmoder	15-54%	2.7%
Äggstockar	6-22%	1.6%
Urinvägar	0.2-25%	<1%

Tabell modifierad från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>

I dagsläget sker ingen systematisk kartläggning för att identifiera personer med Lynchs syndrom utan bygger på att den enskilda ansvariga läkaren uppmärksammar misstanken på Lynchs syndrom alternativt att patienten eller anhörig har starka önskemål om utredning. Detta medför en underdiagnostik av både den person som insjuknat i Lynch associerad cancer samt av dennes släktingar.

Traditionellt så har utredning vid misstanke på Lynchs syndrom genomförts på någon av landets onkogenetiska mottagningar och då pga ung ålder vid insjuknande alternativt kraftig ansamling av Lynchassocierad cancer i släkten. I södra sjukvårdsregionen har detta varit på klinisk genetik i Lund.

Ett sätt att bättre identifiera om insjuknande i kolorektalcancer beror på Lynchs syndrom är att immunhistokemiskt rutinmässigt undersöka primär kolorektalcancer för defekt MMR protein (dMMR) och komplettera med molekyärgenetisk analys om sådan skulle föreligga.

Kostnadsanalys av Lynchs syndrom. Testning av MMR, BRAF, sekvensering samt genetisk analys och uppföljning och dess konsekvenser för kostnader och vunna levnadsår jämfört med att göra ingenting.

Marie Stenmark-Askmalm, Sixten Borg, Jakob Eberhardt, Anders Edsjö och Birger Pålsson

1 mars 2018.

Introduktion

Arbetet syftar till att med en modell analysera konsekvenser av att testa för defekt mismatch repair (dMMR), BRAF-mutation, samt att genomföra en genetisk analys av den insjuknade personens släktingar och följa upp dem som har Lynchs syndrom. De konsekvenser som skattas är kostnader för testning, uppföljning, behandling, samt undvikna cancrar och vunna levnadsår bland dem som har Lynchs syndrom.

Två fall analyseras

- Scenario 1: Testning för defekt MMR mm, genetisk analys, och uppföljning av personer med Lynch syndrom.
- Scenario 2: Ingenting av ovanstående görs.

Scenarierna beskrivs i detalj nedan.

Metod

Endast kolorektalcancer omfattas av analysen. Under en given tidsram 1-10 år skattas kostnader, undvikna cancrar och vunna levnadsår. Normalt sett inkluderas konsekvenser av händelser inom den analytiska tidsramen, t.ex. vunna levnadsår under resten av livet om man undvikit ett dödsfall.

Analysen ger en "ögonblicksbild" av konsekvenserna på den studerade tidsperioden som är 10 år. Tidsramen kan varieras längre än tio år, men osäkerheten i modellen ökar med tidsramens längd, exempelvis kan nya behandlingar introduceras som inte fångas av modellen idag.

Metoden är indelad i fyra sektioner, patientflöde, cancerbehandling, genetisk analys och uppföljning av personer med Lynchs syndrom, samt analys av personer med begränsad sjukdom.

- **Patientflöde:**
 - Patientflödet beskriver hur 1400 personer i södra sjukvårdsregionen insjuknar i kolorektalcancer under ett givet år.
 - Testning av insänt material vid den primära patientens diagnos; MMR-test, BRAF-test samt sekvensering i relevanta fall.
- **Behandling** av primära patienters cancer;
 - **Cytostatika, Ingenting** utöver primäroperation.
 - Stadium och MMR-status styr vilken behandling en patient får.
 - Med en enhetskostnad per person och år, med respektive sorts behandling, skattas behandlingarkostnader under ett år.
 - I analysen av behandling skattas ingen överlevnad, och inga vunna levnadsår.
 - Vad som händer bortom innevarande år inkluderas INTE i beräkningen. De två sistnämnda antagandena utgör en förenkling, men merparten av de patienter som berörs har inte Lynch syndrom och skulle inte påverka en jämförelse mellan scenario 1 och scenario 2.
- **Genetisk analys och uppföljning**
 - En genetisk analys av en insjuknad persons släktingar kommer att identifiera en delmängd av dem som har Lynchs syndrom.
 - Uppföljning av dem görs, i åldersintervallet 25-80 år (i relevanta delar av intervallet, beroende på tidsram och ålder i början av tidsramen), för att förebygga deras uppkommande cancrar.
 - Personerna antas följa en tidtabell som speglar sjukdomens naturalförlopp (Tabell 1). Vid uppföljning (Scenario 1) undviks cancer. Under scenario 2 bryter cancern ut och behandlingarkostnader skattas.
 - En fix släktstruktur för personer som identifieras med Lynch syndrom antas, som antas gälla för alla släkter vilken består av en person som insjuknar i kolorektal cancer och dennes 9 släktingar. Bland dessa 9 släktingar så antas 4 personer vara bärare av den sjukdomsassocierade varianten för Lynch syndrom och 5 personer ej bärare.
 - Levnadsår och undvikna cancrar skattas.
- **Begränsad sjukdom och uppföljning gäller patient med defekt MMR:**

- i stadium I-III får ingen behandling utöver primärkirurgi, men följs upp i den här sektionen.
- Samma tidtabell råder som i föregående sektion.
- Behandlingskostnader, levnadsår och undvikna cancrar skattas, som i föregående sektion.
- Här följs emellertid bara de primära patienterna upp, inte deras släktingar.
- Analysen av scenario 1 innehåller en viss dubbelräkning av uppföljning av dem med Lynchs syndrom som är i stadium I-III vid diagnos. Dessa kan förväntas vara i storleksordningen högst 15 personer per år. Konsekvensen av denna dubbelräkning är att kostnaderna förknippade med scenario 1 är något överskattade.

Tabell 1: Naturalförlopp för cancer bland personer med Lynchs syndrom.

Tidpunkt (variation i simulering)	Händelse	Anmärkning
45 års ålder (± 2.5 år)	Insjuknande i kolorektalcancer.	Undviks i scenario 1, förutom hos primära patienter som givit upphov till genetisk analys på grund av att de redan har drabbats av cancer. Behandlas och botas i scenario 2.
5 år senare (± 2.5 år)	Förnyat insjuknande i primär kolorektalcancer.	Undviks i scenario 1. Behandlas men leder till döden i scenario 2.

Modellanalysen styrs av ett antal parametervärden, t.ex. enhetskostnader för tester och behandlingar, och tider t.ex. för naturalförloppet för kolorektalcancer hos personer med dMMR. Parametrarna syns i excel-dokumentet som celler med gul bakgrund.

Resultat

Scenario 1 = Testning av MMR, BRAF, sekvensering, uppföljning jämförs med Scenario 2: då inget av detta sker.

Utvecklingen av kostnader, och vunna levnadsår, under tio års tid visas i figur 1-2. En sammanställning av skattade kostnader, vunna levnadsår och undvikna cancrar vid tio års tidsram presenteras i Tabell 2.

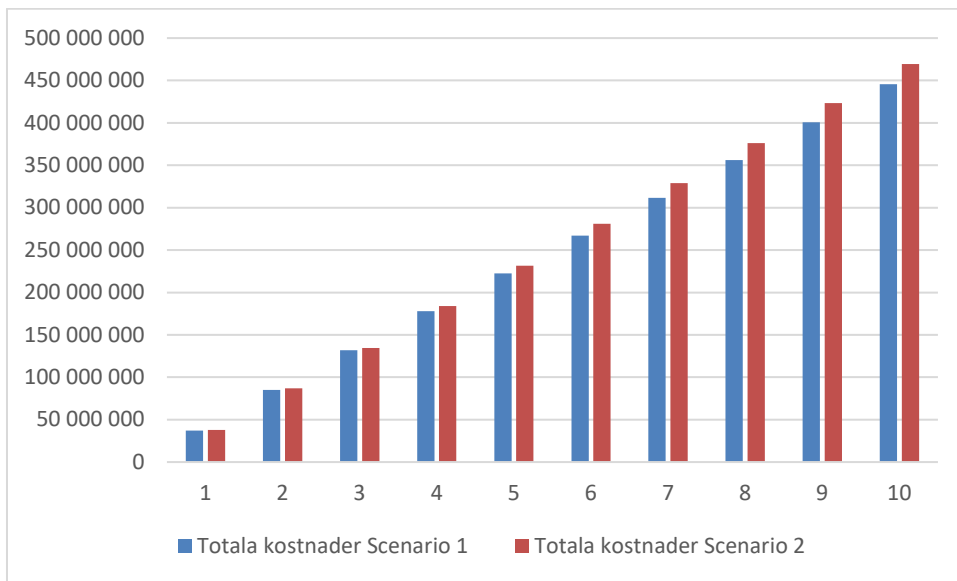
Med tio års tidsram förknippas scenario 1 med en minskad kostnad av knappt 24 miljoner kronor jämfört med scenario 2, och med 563 vunna levnadsår.

Vinsten i levnadsår kommer till viss del från personer med Lynchs syndrom som har identifierats genom genetisk analys efter att en person i deras släkt har drabbats av cancer, men större delen kommer från patienter som insjuknat i cancer i stadium I-III och endast har behandlats med primärkirurgi, och som har följts upp därefter med undvikit återinsjuknande i cancer som följd.

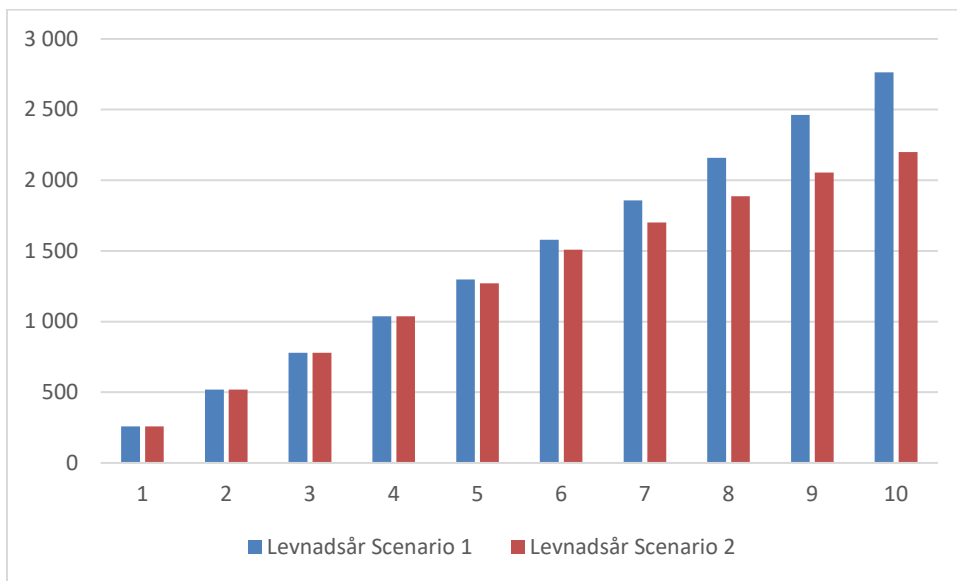
Observera att analysen enbart beräknar kostnadsförändring under de angivna förhållandena.

Analysen anger inte var i sjukvården kostnadsförändring sker. Utredning och analys av släktingar sker på den onkogenetiska mottagningen på klinisk genetik i Lund och belastar således inte de kirurgiska eller onkologiska klinikerna.

Figur 1: Kumulativa kostnader (SEK) över tio års tid.



Figur 2: Kumulativa vunna levnadsår över tio års tid.



Tabell 2: Kostnader (SEK), vunna levnadsår och undvikna cancrar vid tio års tidsram.

Analys av samtliga CRC-fall			
	KOSTNADER		
Testning av insänt preparat	SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens
MMR-test (infärgning)	29 400 000	0	29 400 000
BRAF-test	1 049 930	0	1 049 930
Sekvensering	3 780 000	0	3 780 000
Behandling av cancer	SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens
<i>Cytostatika</i>			
Stadium I	0	0	0
Stadium II	134 612 800	156 800 000	-22 187 200
Stadium III	149 035 600	173 600 000	-24 564 400
Stadium IV	105 767 200	123 200 000	-17 432 800
Genetisk analys	SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens
Genetisk analys av släkt	12 851 143	0	12 851 143

Tabell 2 (fortsättning): Kostnader (SEK), vunna levnadsår och undvikna cancrar vid tio års tidsram.

Analys av primärpatienter med begränsad sjukdom, stadium I-III.							
	KOSTNADER				KVANTITETER		
	SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens		SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens
Kostnad för uppföljning	6 448 809	0	6 448 809	Levnadsår	1 545	1 058	487
Kostnad för primäroperation	0	11 125 296	-11 125 296	Fall av CRC	0	139	-139

Analys av uppföljning av primärpatienter och deras släktingar, med Lynchs syndrom							
	KOSTNADER				KVANTITETER		
	SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens		SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens
Kostnad för uppföljning	2 541 492	0	2 541 492	Levnadsår	1 218	1 141	77
Kostnad för primäroperation	0	3 779 748	-3 779 748	Fall av CRC	0	47	-47
Kostnad för cytostatika	0	839 944	-839 944				

Totala kostnader och levnadsår för Södra Sjukvårdsregionen under en tidsram av 10 år.							
	SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens		SCENARIO 1	SCENARIO 2	Differens
TOTALKOSTNAD	445 486 974	469 344 988	-23 858 014	Levnadsår	2 763	2 200	563