

Delprojekt 17: Uppföljning - Rutinmässig testning för defekt mismatch- reparations proteiner på tumörvävnad vid tjock- och ändtarmscancer

2022-08-24

Bakgrund



Vid cancerbehandling är undersökning av tumörvävnaden en viktig del för att patienten skall kunna få rätt behandling. Mismatch-reparationsgenerna (MMR-gener) och dess proteiner (MMR- proteiner) skyddar arvsmassan. Vid cancer i tjocktarmen är förändrad förekomst av MMR-protein i tumörvävnaden (deficient MMR, dMMR) en markör som kan påverka behandling och uppföljning. Bland annat behöver patienter i ett begynnande sjukdomsstadium med dMMR inte behandlas med cellgifter. dMMR är även en markör för att Lynchs syndrom (LS) kan föreligga. LS innebär en ärftligt hög risk för att utveckla cancer, i första i tarm och livmoder.

I det nationella vårdprogrammet för tjock- och ändtarmscancer så anges att man vid insjuknande i kolorektal cancer bör göra en analys avseende förekomsten av dMMR hos alla patienter för att upptäcka dem med LS. I vårdprogrammet finns också riktlinjer för hur utredning och uppföljning för personer med LS skall ske. Genetisk vägledning och koloskopier för att tidigt upptäcka eller helt förebygga tarmcancer är viktiga delar i uppföljningen, likaså att kvinnor får möjlighet att diskutera förebyggande operation av livmoder för att förhindra livmodercancer

I Södra sjukvårdsregionen har det före den utredning som gjordes 2020 i ramen för *Samarbete för bättre vård: Delprojekt 17 Rutinmässig testning för defekt mismatch-reparations proteiner på tumörvävnad vid tjock- och ändtarmscancer* inte funnits några gemensamma riktlinjer för rutinmässig dMMR-analys och de analyser som har gjorts har i många fall genomförts på efterbeställning. Det har också förelegat en kraftig underdiagnostisering av LS utifrån det förväntade antalet patienter med LS.

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 i Södra sjukvårdsregionen
- Att ge förutsättningar för att kunna erbjuda friska släktingar genetisk analys när så efterfrågas

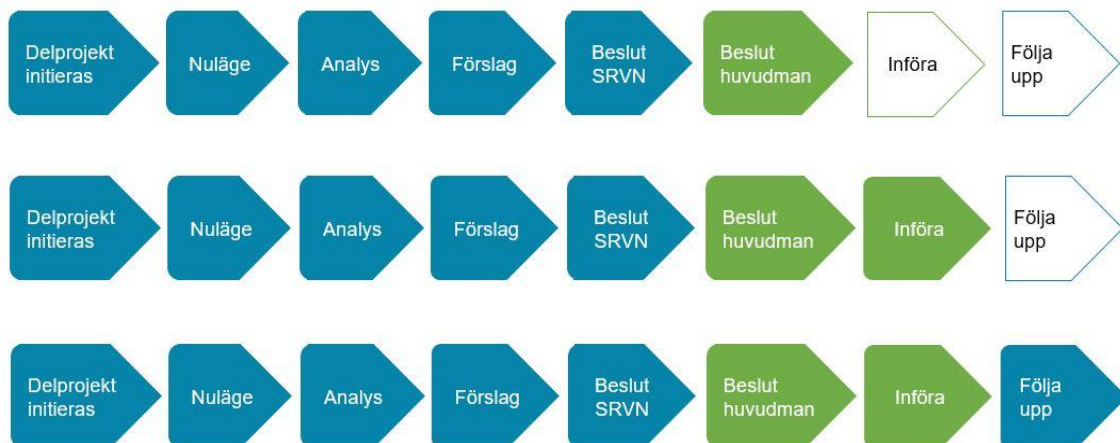
Beslut i Södra regionvårdsnämnden 2020-08-25



Den 2020-08-25 beslutade Södra Regionvårdsnämnden att rekommendera rutinmässig dMMR-analys vid tjock- och ändtarmscancer hos samtliga huvudmän.

Uppföljning av beslutet har nu gjorts efter cirka två år av Södra regionvårdsnämnden.

Beslutsprocess i respektive region samt uppföljning



Uppföljning augusti 2022

Efter Södra regionvårdsnämndens ställningstagande tar respektive region i egenskap av huvudman för slutenvårdsbehandlingen beslut om hur föreslagna åtgärder ska införas. Följande punkter har analyserats i uppföljningen och kommer att presenteras regionsvis och för den onkogenetiska mottagningen på SUS i Lund i egenskap av att utgöra regionvårdsklinik för hela Södra sjukvårdsregionen:

- Startdatum för analys hos respektive huvudman.
- Analysmetod.
- Omfattning av analys – genomförs analys av samtliga former av koloncancer?
- Svårigheter att tolka/svara ut resultatet?
- Kontakten gått med kliniken.
- Hur tolkningen av provsvaret från klinikerns sida har gått.
- När det föreligger ett MLH1 bortfall – görs alltid BRAF analys?
- Antal tumörer med dMMR.

Analys

För samtliga regioner görs immunohistokemisk analys (IHC) för dMMR på proteinerna MSH2, MSH6, MLH1 och PMS2. Analys görs för alla nyinsjukna kolorektal cancer. Utlåtande av analysvaret kommer på patologisk anatomisk diagnos (PAD). Analys med BRAF-analys görs alltid vid MLH1-bortfall utom i Region Blekinge.

Region Skåne

Regionen fattade beslut i hälso- och sjukvårdsnämnden den 24/6 2021 om att införa rutinmässig testning av tumörvävnad vid tjock- och ändtarmscancer. Testningen sker inom verksamhetsområdet Klinisk genetik, patologi och molekylär diagnostik. Testningen infördes i september 2021 efter diskussion kring detaljer mellan berörda verksamheter inom Region Skåne och efter att enhetschefer inom klinisk patologi 16/9 godkänt de rutiner och skrivna instruktioner för testning och tolkning som ställts samman innan start för den rutinmässiga testningen.

Den ökade volymen av tester och de nya rutinerna har inneburit en tydlig ökning av antalet personer som är involverade i provsvaren och tolkning av dessa tester. Efter initiala problem att under de första veckorna etablera de nya rutinerna för att få ut svar om dMMR-status föreligger vid första multidisciplinära konferens (MDK) har systemet fungerat väl.

Antalet tumörer analyserade med IHC var 324 fall under första kvartalet 2022. Fler analyser har genomförts jämfört med förväntat antal nyinsjuknande i kolorektal cancer. En förklaring skulle kunna vara att dMMR-analyser har skett i behandlingsstyrande syfte där kolorektalcancerdiagnosen har skett innan den konsekutiva testningen av dMMR införts. Likaså skulle en andel också kunna utgöras av efterbeställningar av dMMR-analys på grund av ärftlighetsutredningar för LS. Båda de sistnämnda bör i sådana fall minska ju längre tid som rutinen för dMMR-analys har pågått.

Processansvariga har utarbetat ett dokument för dMMR och LS avseende testkriterier och tolkning av resultat.

Region Halland

Regionen beslöt att påbörja rutinmässig screening i mars 2019. Testningen sker inom klinisk patologi och cytologi. Ansvariga uppger att det inte har varit några problem med att tolka provsvar. Man har god kontakt med kliniker och har inte upplevt att dessa har några bekymmer att tolka provsvaret. Vid MLH1 bortfall görs inte BRAF-analys rutinmässigt utan på begäran av onkolog.

Region Kronoberg

Regionen beslutade att påbörja rutinmässig screening i oktober 2020. Man anger att det inte har varit några problem med att tolka och besvara resultatet. Även mottagande kliniker har kunnat tolka svaret.

Regionen har genomfört ett kvalitetsarbete där man har jämfört rutinmässig testning av dMMR mellan oktober 2020 till och med september 2021 med selektiv testning av dMMR som gjordes mellan oktober 2019 till och med september 2020. I den rutinmässiga testningen genomgick 100 personer testning varav 24 personer påvisades ha dMMR. För gruppen som selektivt testades så genomgick 51 personer testning och 18 personer uppvisade dMMR. Nyligen har IHC ersatts av *polymerase chain reaction* (PCR)-baserad MSI-analys för undersökning av dMMR.

Region Blekinge

Ett införande skedde i mars 2021. Testningen sker inom Klinisk cytologi och patologi. Det som har underlättat införandet av rutinmässig dMMR-testning i Blekinge har varit att kompetens inom området med erfarenhet från Kronoberg har funnits. En beskrivning av diagnostiska anvisningar har utformats utifrån de diagnostiska styrdokument för patologi som rekommenderas av Kvalitets- och standardiseringskommittén (KVASt). Man har inte upplevt några svårigheter med att tolka eller svara ut resultaten. Det var önskemål att ha kontakt med kliniken vid införandet och man har haft en bra kontakt via MDK. Initialt förelåg bekymmer med tolkningen av provsvaret från kliniken men detta åtgärdades med att svaret standardiserades. Sedan införandet har 201 fall av kolorektal cancer analyserats och av dessa har även 40 fall genomgått analys av BRAF på grund av MLH1- bortfall.

Onkogenetiska mottagningen, SUS i Lund

Det finns ingen siffermässig uppföljning över antalet patienter som remitteras för dMMR. Från mottagningens sida är intrycket att det är färre fall där dMMR-analys har behövt efterbeställas.

De fall där analys inte skett remitteras åter till inremitterande klinik för komplettering innan ny remiss skickas ut. Den samlade bedömningen är att det har blivit mer frekvent att patienter med dMMR remitteras till Klinisk genetik.

Sammanfattning

Ett införande av regelmässig dMMR-analys vid nydiagnostiserad kolorektal cancer har införts i samtliga regioner som ingår i Södra sjukvårdsregionen. Det innebär att rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för tjock- och ändtarmscancer har implementerats hos huvudmännen i Södra Sjukvårdsregionen.

Den regelmässiga dMMR-analysen innebär att förutsättningen för att kunna uppnå målet om en god, jämlik och likvärdig vård i behandlingen av kolorektal cancer i Södra sjukvårdsregionen har förstärkts. Det ökar möjligheterna att indentifiera personer med Lynchs syndrom. Identifiering av personer med Lynchs syndrom innebär att dessa personer och deras familjer får ett förbättrat omhändertagande. Genetisk vägledning och kontrollprogram vid Lynchs syndrom bidrar till förbättrad hälsa och förebygger cancer.