

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Mismatch Repair defekt (dMMR)		
Forfattere: Louise Klarskov, Jan Lindebjerg	Gælder fra: 1. juli 2016	Gælder til:

Rekommandationer

- Alle tilfælde af KRC bør undersøges immunhistokemisk for defekter i MLH1, PMS2, MSH2 og MSH6 generne B
- Ved tab af både MLH1 og PMS2 suppleres med undersøgelse for BRAF mutation og/eller methylering af MLH1-promotoren C
- Ved ikke-sporadisk dMMR bør tilbydes henvisning til genetisk rådgivning B

Ca. 10-15% af kolorektalcancer (KRC) er karakteriseret ved et defekt mismatch repair (MMR) system og dermed manglende evne til at reparere visse typer af fejl i DNA. Dette resulterer i cancer med mange mutationer.

Påvisning af defekter i MMR-systemet har betydning for identifikation af stærkt arvelig cancer, Lynch syndrom (1(2b)).

Derudover har dMMR positiv prognostisk værdi i st. I-III KRC (2(2a),3(1b)), og mucinøse tumorer med dMMR skal opfattes som havende et relativt lavt malignitetspotentiale. Mht. MMR status' rolle i forhold til vurdering af risikofaktorer og behandlingsindikation ved st. II-III sygdom henvises til retningslinierne for adjuverende behandling.

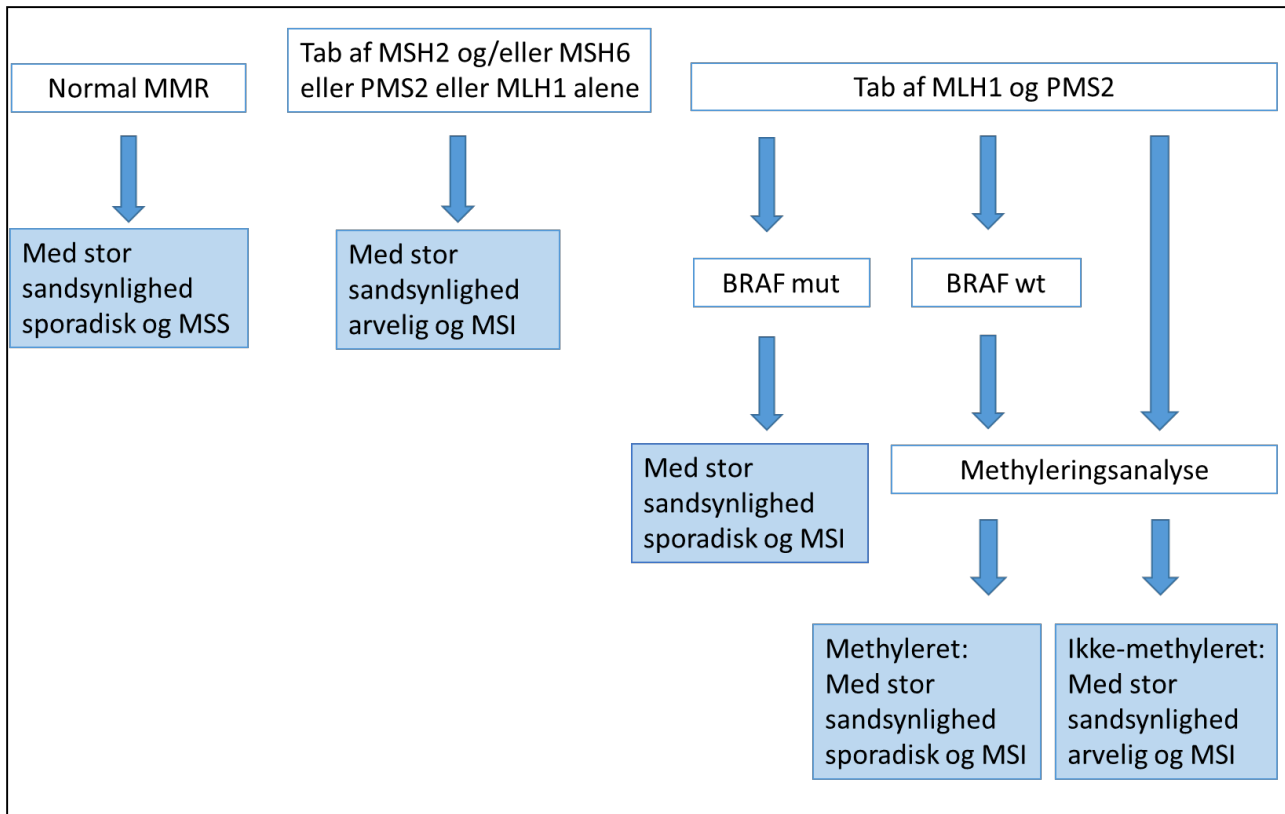
Stadium IV KRC med dMMR er sjældent forekommende (ca. 5%), hvorfor studier over effekt af kemoterapi hos den type af patienter ofte er meget små. Der foreligger et systematisk review og en metaanalyse inkluderende 6 studier med i alt 964 patienter (4(1b)). Der kunne ikke påvises signifikant forskel i respons baseret på om tumor var dMMR eller ej. Immunterapi har vist eklatant effekt i denne subgruppe i tidlige kliniske forsøg (5(3b)), og mange forsøg er på vej også i Danmark.

Defekter i mismatch repair systemet kan påvises ved immunhistokemisk undersøgelse af ekspressionen af de 4 mismatch repair proteiner. Manglende ekspression eller svag ekspression sammenlignet med lymfocytter og stromale celler i tumorcellernes nærhed registreres som tab. Ved tab af ekspression af MSH2 og/eller MSH6 eller PMS2 eller MLH1 alene er der med stor sandsynlighed tale om en arveligt betinget cancer. Ved manglende ekspression af MLH1 og PMS2 samtidig kan der enten være tale om en arveligt betinget cancer eller en sporadisk cancer forårsaget af hypermethylering af MLH1 genets promotorregion. For at skille de arvelige fra de sporadiske cancer kan man enten supplere med en methyleringsanalyse direkte, eller man kan lade sig vejlede

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Mismatch Repair defekt (dMMR)		
Forfattere: Louise Klarskov, Jan Lindebjerg	Gælder fra: 1. juli 2016	Gælder til:

af en BRAF mutationsanalyse, idet BRAF V600E mutationer findes hos ca. 50% af de sporadiske cancere, men stort set ikke ses i tilfælde af Lynch syndrom, og methyleringsanalysen derfor kun er nødvendig i tilfælde med BRAF vildtype (6(2a)).

Flowdiagram og fortolkning:



MSS: Mikrosatellit stabil, MSI: Mikrosatellit instabil

Alternativt til den immunhistokemiske undersøgelse kan man påvise mikrosatellit instabilitet ved en PCR-baseret metode. Ulempen ved denne metode er, at man ikke får klarlagt, hvilket gen der er defekt, og dermed ikke kan tage stilling til evt. methyleringsanalyse og arvelighed. Fordelen er, at sensitiviteten i forhold til mikrosatellit status er lidt bedre end den immunhistokemiske metode, hvilket kan have betydning i fht. prognostisk og prædiktiv vurdering.

Den immunhistokemiske undersøgelse kan udmærket laves på den diagnostiske biopsi, hvilket fremmer hurtig diagnostik og sikrer et resultat også hos de mange patienter, der ikke efterfølgende reseceres.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Mismatch Repair defekt (dMMR)		
Forfattere: Louise Klarskov, Jan Lindebjerg	Gælder fra: 1. juli 2016	Gælder til:

SNOMED-kodning af resultatet er obligatorisk og registreres i DCCG databasen. Af hensyn til dataopsamling bør undersøgelse foretaget på arkivmateriale tilføjes SNOMED-koden for 'Supplerende undersøgelse af tidligere materiale' (P30755).

Hvis resultaterne af ovenstående undersøgelser peger i retning af en arveligt betinget cancer, bør dette kommunikeres eksplicit til klinikerne, således at der ikke kan herske tvivl om, at patienten bør tilbydes henvisning til genetisk rådgivning.