MMR-analys vid kolorektal cancer – reflextestning och immunterapi

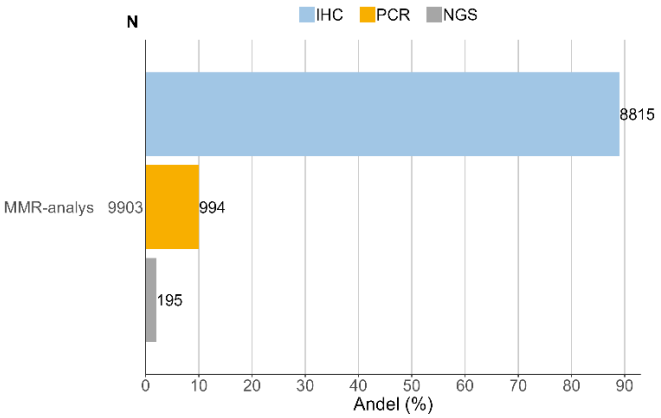
Reflextestning av mismatch repair (MMR) vid diagnos har införts som screening för Lynch syndrom, för prognostisk klassificering och för val av terapi. Vid defekt MMR (dMMR) har indikation för immunterapi med checkpointhämmare förändrat behandlingen avsevärt, framför allt vid metastatisk sjukdom. Hur avspeglas införandet av rekommendationerna i SCRCR?

Metod för analys av dMMR/MSI-high (MSI-H)

MMR/MSI (mikrosatellit instabilitet) analyseras framför allt med immunhistokemi (IHC) och polymerase chain reaction (PCR). Som figur 1 visar har de allra flesta fall i Sverige hittills analyserats med IHC som fångar den grundläggande biologin vid MSI, dvs. defekt DNA-mismatch-reparation (dMMR). Det sker genom infärgning av de fyra vanliga MMR-proteinerna MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6. Förlust av ett eller flera av dessa proteiner indikerar dMMR. (1). IHC-analysen har införts som reflextestning vid diagnos baserat på dess enkelhet, korta svarstid, låga kostnad och tillgänglighet.

PCR detekterar MSI-fenotypen genom att undersöka mikrosatellitinstabilitet vid fem loci i genomet. Tumörer klassificeras som MSI-H vid instabilitet i två eller fler loci. Konkordansen mellan IHC och PCR är hög och ligger på ca 95% för identifiering av dMMR/MSI-H (1).

Next generation sequencing (NGS) är en metod som analyserar både identifikation av mutationer i MMR-generna och förekomst av mikrosatellitinstabilitet. NGS kan i framtiden förväntas ersätta eller komplettera övrig testning i och med den ökande implementeringen av bredare NGS paneler i rutinsjukvård. Påvisad dMMR/MSI-H kallas fortsättningsvis för dMMR i denna text, oavsett analysmetod.

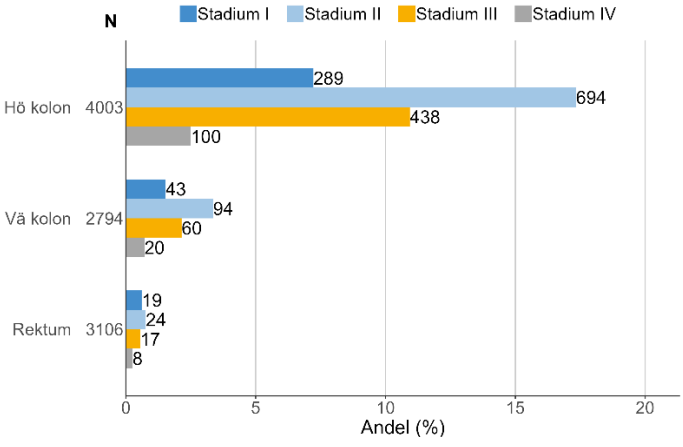


Figur 1. Antal kolorektaltumörer som genomgått MMR/MSI-analys, uppdelat på analysmetod, diagnosår 2023-2024. Observera att varje tumör kan ha analyserats med en eller flera metoder.

Förekomst av dMMR och ledtid för analys

Andel tumörer med dMMR är lägst i rektum och förekomsten ökar proximalt mot höger kolon. MMR-status varierar med primär tumörlokalisation och tumörstadium. dMMR är vanligast i stadium II oavsett primär tumörlokalisation. Andelen dMMR av analyserade fall i höger kolon varierar från 2.5% i stadium IV till 17% i stadium II (fig 2). I vänster kolon är andelen dMMR lågt och varierar mellan 0.7% i stadium IV till 3.3% i vänster kolon stadium II. Andelen dMMR i rektum är mycket lågt oavsett stadie (2.2% totalt) och nästan lika ovanligt i stadium I, II respektive III. För stadie I-III är dMMR en prognostiskt gynnsam faktor, medan dMMR i stadium IV anses vara prognostiskt ogynnsamt, liksom BRAF V600E mutationen (se fig 3). Med precisionsmedicinsk behandling, särskilt immunterapi, kan dock dessa negativa effekter i viss mån reverseras.

Enligt separat registerdatauttag har 57% av fallen registrerats med svar på dMMR-analys inom 4 veckor från diagnos, 76% inom 8 veckor och 90% inom 3 månader (samtliga stadier, diagnosår 2023-2024). Detta talar för att implementering av rekommendationen att reflextesta MMR-analys vid diagnos har fungerat i landet. Datum för analyssvar bedöms inte längre vara en kvalitetsaspekt som måste följas i registret framöver.



Figur 2. Antal kolorektaltumörer som genomgått MMR/MSI-analys och klassats som dMMR, uppdelat på primärtumörlokalisation och övergripande tumörstadium vid diagnos, diagnosår 2023-2024.

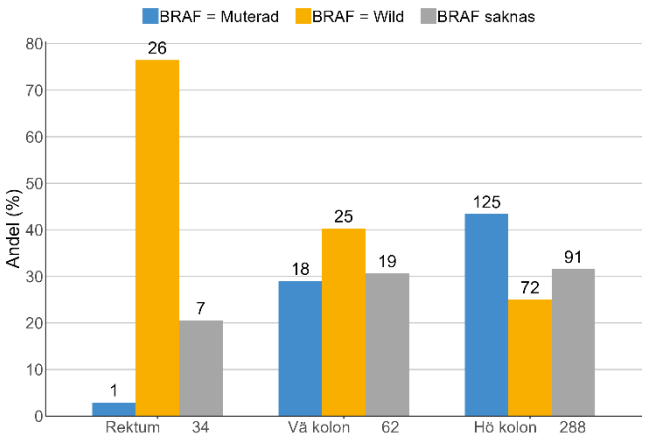
Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Metastatisk sjukdom – MMR och BRAF

För metastatisk kolorektalcancer är registrering av MMR-status central för kvalitet i uppföljning, då den påverkar biologisk klassificering och behandlingsval. dMMR förekommer i cirka 15% av all kolorektalcancer totalt. I M1-populationer från kliniska studier är omkring 3–5% dMMR (2, 3), och i bakgrundspopulationer 7-9% (4). Andelen är något lägre i SCRCR (fig 2). Orsaken är inte klarlagd, men kan bero på att dMMR ger sämre prognos och att fr a patienter som erhållit behandling har registrerats.

BRAF V600E-mutation är associerad med sporadiskt uppkommen (somatisk) dMMR, ofta via epigenetisk tystnad av MLH1 (promotorhypermethylering). För att skilja sannolik sporadisk dMMR från misstänkt ärftlig MSI vid Lynch syndrom används BRAF analys (ofta med IHC-metod) i utredningen vid MLH1/PMS2-förlust**.** Vid samtidig BRAF V600E-mutation är sannolikheten för Lynch associerad dMMR låg. BRAF-status rapporteras för närvarande endast för patienter med ifyllt onkologiskt sk. M1/generaliserat formulär. För *dMMR-tumörer* med ifyllt generaliserat formulär (fig 3; n=368) var BRAF muterad i 37%, BRAF vildtyp i 33%. Registrering av BRAF genanalys saknas i 30% av dMMR-fallen. dMMR-associerad BRAF mutation är vanligast i höger kolon (43%), förenligt med känd biologi för sporadisk dMMR. Avsaknad av BRAF-uppgift är betydande, vilket riskerar att underskatta mutationsfrekvensen och påverka kvalitets-uppföljningen. Andel patienter där uppgift för BRAF-analys saknas förväntas minska i samband med planerat införande av registervariabel för BRAF-status även vid tidiga stadier (M0) oavsett behandlingsindikation.

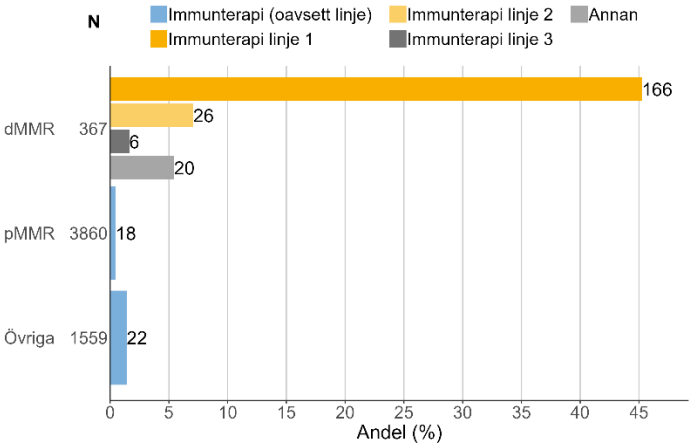


Figur 3. Antal kolorektaltumörer som klassats som dMMR med ifyllt generaliserat (M1 eller M0 palliativ indikation) onkologiformulär, uppdelat på primärtumörlokalisation och utfall av BRAF-analys, diagnosår 2017-2023. ”BRAF saknas” visar dMMR-tumörer med generaliserat formulär ifyllt, där uppgift om BRAF saknas.

Immunterapi vid metastatisk sjukdom

Immunterapi med sk. checkpointhämmare vid påvisad dMMR har varit rekommenderat i första linjens behandling för metastastatisk sjukdom sedan maj 2021 enligt svenska riktlinjer (PD-1-hämmaren pembrolizumab). Sedan dess har även nivolumab +ipilimumab blivit godkänt fr om första linjen. Enligt tidigare publicerade registerdata ökade PD-1 hämmare som val vid första linjens behandling, från 2,7 till 5,7% av inrapporterade fall med behandlingsstart åren 2021-2022 till 2022-2023 (5). Som förväntat är andelen dMMR patienter som erhållit immunterapi vid första tillfället i linje 1 betydligt högre än i senare linjer (fig 4). Tidigare har registret saknat en uppdaterad definition av hur behandlingslinjer ska numreras vid exempelvis behandlingsuppehåll eller regimbyte, varför data bör tolkas med viss försiktighet. “Annan” linje har vid registreringen i fritext angetts vara neoadjuvant- eller konverteringsbehandling i de flesta fall, utan att linje nummer angetts. En reviderad mer detaljerad definition av behandlingslinjer ingår nu i både registermanualen och vårdprogrammet (2025). Bättre följsamhet till linjedefinition i manualen kan framöver minska andelen som registreras med “annan linje”.

I figur 4 innefattar kategorin “pMMR” patienter som fått immunterapi av annan sort än rekommenderade läkemedel, exempelvis inom ramen för kliniska studier. I kategorin “Övriga” ingår de patienter där uppgift om MMR-status saknas, eller där MMR analyserats men ej registrerats.



Figur 4. Antal kolorektalpatienter med generaliserat formulär som fått immunterapi, uppdelat på om de klassats som pMMR eller dMMR samt i vilken behandlingslinje de fått immunterapi första gången, diagnosår 2020-2024. Övriga anger fall med icke- registrerat/oklart MMR status som erhållit immunterapi.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Immunterapi vid tidiga stadier (stadium I-III)

För närvarande (april 2026) saknas ännu marknadsgodkännande för checkpointhämmande läkemedel vid stadium I-III resektabel dMMR kolorektal cancer. Fas II-studier har visat mycket hög andel komplett remission av kombinationsterapi (ipilimumab/nivolumab) eller singelterapi med PDL-1 hämmare (fr a dostarlimab), vilket således är lovande alternativ till kirurgi och/eller preoperativ kemoterapi eller radio(+kemo)terapi (6, 7). Vårdprogrammet (2026) rekommenderar immunterapi (pembrolizumab eller ipilimumab+nivolumab) vid sk. konvertering av inextirpabel/lokalt avancerad tidig dMMR kolorektalcancer (M0). Flertalet av de registrerade M0 patienter som erhållit immunterapi 2020-2024 (tabell 1) kan förväntas ha haft behov av tumörkrympande effekt vid lokalt avancerad tumör. Ett fåtal patienter med primärt resekabel *rektalcancer* M0 har erhållit immunterapi på svenska enheter mot bakgrund av aktuell evidens (6-8). Svenska *koloncancerpatienter* har (2024-2025) inkluderats i en klinisk fas III studie (AZUR-2) där totalt ett tjugotal patienter med stadium II T4 eller stadium III koloncancer randomiserats till neoadjuvant + adjuvant behandling med dostarlimab, vilket kan antas avspegla de 12 registrerade fallen. Av de totalt 11 rektalcancerpatienter som fått immunterapi med preoperativ intention kan några förväntas ha behandlats med opportunistisk eller intentionell watch and wait strategi, dvs att man avsiktligt avstår kirurgi vid komplett klinisk respons och följer patienten aktivt. Uppdatering av vårdprogrammet förväntas under 2026 godkänna dostarlimab som en alternativ potentiellt organsparande behandling vid tidig rektalcancer dMMR.

Läkemedel	**Koloncancer** (n)	**Rektalcancer** (n)
Dostarlimab*	12	1
Nivolumab*	1	0
Nivolumab* + Ipilimumab	19	1
Pembrolizumab*	51	9
Totalt	83	11

Tabell 1. Antal patienter som klassats som dMMR som registrerats med immunterapi (checkpointhämmare) på neoadjuvant (M0) formuläret (stadium I-III), preoperativ situation, diagnosår 2020-2024 uppdelat på läkemedel och kolon-/ rektalcancer. *PDL-1 hämmare.

Framtida utsikter

Behandlingsfältet för immunterapi med checkpointhämmare förväntas utvidgas i snabb takt. Flertalet kliniska studier pågår där nya läkemedelsindikationer sannolikt kommer ändra på behandlingsstrategin både vid dMMR tidiga stadier och vid metastatisk sjukdom. Andra biomarkörer för effekt av immunterapi studeras också för gruppen med bevarat MMR-uttryck (pMMR). Registrets variabler kommer att behöva anpassas följsamt för att möta och följa upp dessa framtida rekommendationer.

Helga Hagman, Henning Karlsson, Tanweera Khan, Aristotelis Stefanis, Bengt Glimelius, Erik Inge (RCC)

2026-04-27

Referenser

1. Wang C et al. Mod Pathol. 2022 Nov; 35(11):1515-1528.
2. Koopman M, et al. Br J Cancer. 2009 Jan 27;100(2):266-73.
3. Venderbosch S et al. Clin Cancer Res. 2014 Oct 15;20(20):5322-30.
4. Osterlund E. et al. BJC Rep 3, 38 (2025).
5. Nationell kvalitetsregisterrapport SCRCR onkologirapport tjock-och ändtarmscancer 2023 cancercentrum.se; https://statistik.incanet.se/Kolorektal_Onkologirapport_2023/
6. Cercek A et al. N Engl J Med 2022;386:2363-2376
7. Chalabi M et al. N Engl J Med 2024;390:1949-1958
8. Nilbert M et al. Acta Oncol. 2023 Dec;62(12):1945-1951.