Arvelig disposition for kolorektalcancer, Lynch syndrom, FCC og let øget risiko

– Udredning, behandling og screeningsprogrammer

Version 2.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
10. september 2024 (DCCG)
Administrativ godkendelse
10. september 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. september 2026

INDEKSERING
Kolorektalcancer, arvelig kræft, kræftpatienter, udredning, behandling, screeningskontrol

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
Forkortelser 4
1. Anbefalinger (Quick guide) 5
Baggrund og udredning 5
Kliniske screeningsprogrammer 5
Behandling af kræft hos patienter med Lynch syndrom (LS) 7
Indberetning 8
Flowchart for udredning af disposition til KRC, herunder Lynch syndrom 8
Cancerrisiko, opfølgning og behandling 9
English summary 10
2. Introduktion 12
3. Grundlag 14
Baggrund og udredning 14
Genetisk udredning og analyser 20
Kliniske screeningsprogrammer 21
Behandling af kræft hos patienter med Lynch syndrom (LS) 27
Indberetning 31
4. Referencer 33
5. Metode 43
6. Monitorering 48
7. Bilag 49
8. Om denne kliniske retningslinje 69

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Titel ændret til " Arvelig disposition for kolorektalcancer, Lynch syndrom, FCC og let øget risiko - Udredning, behandling og screeningsprogrammer".
Anbefalinger	Udarbejdet og godkendt af alle involverede specialer og flg. er nye: • Universel screening for MMR-defekt bør foreligge på alle patienter med adenokarcinomer i kolon/rektum, tyndtarm, endometrie, ovarie, samt invasive og ikke-invasive uroteliale tumorer i øvre urinveje og sebaceøse hudtumorer • Mere individualiseret screening og behandling for LS-patienter aha. i hvilket gen den patogene variant er lokaliseret • Overvejelse af profylaktisk acetylsalisylsyre til LS-patienter
Rationale	Samlet national tværfaglig retningslinje involverende flere DMCG'er
Litteratursøgning	Konkrete søgestrenge indgår som bilag 3
Interessentinvolvering	Specialer, der varetager i udredning og behandling af patienter med arvelig tarmkræft har deltaget i udarbejdelsen af retningslinjen
Høring og godkendelse	Nedenstående organisationer har udpeget repræsentater til arbejdsgruppen samt haft retningslinjen i høring og til godkendelse DCCG (Dansk Colorectal Cancer Group) DSMG (Dansk Selskab for Medicinsk Genetik) DSOG (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi) DPAS (Dansk Patologiselskab) DSKB (Dansk Selskab for Klinisk Biokemi) DSKO (Dansk Selskab for Klinisk Onkologi) DUS (Dansk Urologisk Selskab) DKS (Dansk Selskab for Kirurgi) DPRK (Dansk Selskab for Plastik og Rekonstruktionskirurgi) HNPCC-registret
Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift	Ingen

Behov for yderligere forskning	Kontinuerligt relevant med forskning mhp. yderligere individualisering af screeningsprogrammer og behandling		
Forfattere	**Navn**	**Rep. Selskab**	**Arbejdssted**
	Inge Bernstein	DCCG	Klinik Kir. & Kræft, Aalborg Universitetshospital
	Karin Wadt	DSMG	Gen.afd. Rigshospitalet
	Charlotte Lautrup	DSMG	Gen.afd. Aarhus Universitetshospital
	Karina Rønlund	DSMG	Gen.afd. Vejle
	Louise Klarskov	DPAS	Pat.afd. Herlev og Gentofte Hospital
	Henrik Okkels	DSKB	Molekyl. diag. Aalborg Universitetshospital
	Zohreh Ketabi	DSOG	Gyn.afd. Rigshospitalet
	Lars Henrik Jensen	DSKO	Onk.afd. Vejle
	Christina Therkildsen	HNPCC-registret	Gastroenheden, Hvidovre Hospital
	Maria Rasmussen	HNPCC-registret	Klinisk Forskningsafd., Hvidovre Hospital
	Mia Gebauer Madsen	DUS	Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital
	Ole Thorlacius-Ussing	DKS	Kir.afd. Aalborg
	Vibeke Koudahl	DPRK	Plastikkir., Vejle

Nyt siden version 2.0

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændringer af versionsnr., faglig- og administrativ godkendelsesdato og opdateringsdato.

Forkortelser

5-FU:	5-fluorouracil
BSO:	Bilateral salpingo-ooforektomi
CT:	Computer Tomografi
DCCG:	Dansk Colorektal Cancer Gruppe
DGCG:	Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe
DKS:	Dansk Kirurgisk Selskab
DMCG:	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
dMMR:	Deficient mismatch repair, bruges i betydningen manglende ekspression af MMR proteiner
DPAS:	Dansk Patologiselskab
DPRK:	Dansk Selskab for Plastik og Rekonstruktionskirurgi
DSKB:	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
DSMG:	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
DSOG:	Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
DUS:	Dansk Urologisk Selskab
EC:	Endometriecancer
EHTG:	European Hereditary Tumour Group
ESCP:	European Society of Colonproctology
ESGE:	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FAP:	Familiær Adenomatøs Polypose
FCC:	Familiær kolorektalcancer
GU:	Gynækologisk undersøgelse
HNPCC:	Hereditær Non-Polyposis Colorektal Cancer
IHC:	Immunhistokemi
KA:	Keratoakantom
KRC:	Kolorektalcancer
LS:	Lynch syndrom
MDT:	Multidisciplinær team
MMR:	Mismatch repair
MSI:	Mikrosatellit-instabilitet
MSS:	Mikrosatellit-stabilitet
MTS:	Muir-Torre syndrom
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
NGS:	Next Generation Sequencing
OC:	Ovariecancer
OR:	Odds ratio
OS:	Overall survival
PLSD:	Prospective Lynch Syndrome Database
RKKP:	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
SN:	Sebaceøse neoplasier
TVUL:	Transvaginal ultralydsscanning

1. Anbefalinger (Quick guide)

Baggrund og udredning

1. **Detaljeret familieanamnese samt MMR-status bør foreligge på alle patienter med adenokarcinomer i kolon/rektum, tyndtarm, endometrie, ovarie, samt invasive og ikke-invasive uroteliale tumorer i øvre urinveje og sebaceøse hudtumorer mhp. identifikation af højrisikogrupper (B)**

2. **Patienter med MMR defekt i tumor, ophobning af cancer i familien eller KRC < 50 år bør henvises til genetisk udredning (henvisningskriterierne afsnit 4.2) (B)**

3. **LS-risikopersoner skal informeres om deres MMR-specifikke cancerrisiko, tolket i forhold til familieanamnesen (D)**

Kliniske screeningsprogrammer

Kolon og rektum:

4. **Risikopersoner i familier med LS, Lynch-like, FCC og let øget risiko for KRC bør tilbydes screeningsprogrammer (B)**

5. **Lynch-familier: risikopersoner anbefales screeningsprogrammer for KRC med koloskopi hvert 2. år. Alderen ved opstart afhænger af det involverede MMR-gen:**

    - **MLH1 og MSH2 (inklusiv EPCAM): 25 år (B)**
    - **MSH6: 30 år (B)**
    - **PMS2: 35 år (B)**

6. **Lynch-like familier: risikopersoner anbefales LS-screeningsprogram sv.t. det mest oplagte gen (D)**

7. **FCC-familier: risikopersoner anbefales koloskopi hvert 5. år, startende 10 år før tidligste KRC i familien, dog senest ved 50 år. Koloskopi opstartes ikke efter 75 års alderen (B)**

8. **Familier med let øget risiko for KRC: risikopersoner anbefales en enkelt koloskopi ved 50 år eller snarest derefter, dog senest ved 75 år. Herefter overgår personen til befolkningsscreeningen (B)**

9. Screening for KRC hos personer med arvelig disposition bør udføres som koloskopi med hvidt lys og høj opløselighed udført af koloskopører, der opfylder internationale kvalitetsparametre for koloskopi (B)

Endometrium og ovarier:

10. Gynækologisk screening anbefales kun til kvinder med LS (B)

11. LS-risikopersoner, som ikke har haft gynækologisk cancer, bør henvises til gynækologisk undersøgelse og informationssamtale om alarmsymptomer, gynækologisk cancerrisiko og screeningsprogrammer ved opstart af koloskopiscreening (D)

12. LS-riskopersoner ≥ 35 år anbefales gynækologiske screeningsprogrammer hvert 2. år, inklusiv gynækologisk undersøgelse og transvaginal ultralydsskanning. Ved abnorm blødning (menometroragi, postmenopausal blødning) og/eller patologisk fund ved undersøgelsen anbefales endometriebiopsi (D)

13. Der anbefales ikke rutinemæssig endometriebiopsi, da der ikke er evidens for, at invasiv undersøgelse af endometriet er bedre som screeningsmetode end symptom-opmærksomhed og hurtig udredning ved alarmsymptomer (D)

14. Måling af CA-125 anbefales kun ved patologisk fund ved ultralydsscanningen (D)

Øvre gastrointestinal kanal:

15. Screening med gastroduodenoskopi (inkl. 1. og 2. stykke af duodenum) kan overvejes i LS-familier med mindst 2 tilfælde af ventrikel- eller duodenalcancer, begge diagnosticeret efter 1960. Der er ikke fundet evidens for klinisk screening for tyndtarmscancer (D)

Øvre urinveje:

16. Urologisk screening anbefales kun i udvalgte LS-familier (D)

17. Klinisk screeningsprogram (urinanalyse for blod, urincytologi og ultralydsskanning af nyrerne) for invasive og ikke-invasive uroteliale tumorer i øvre urinveje anbefales årligt for:

- **Risikopersoner ≥ 35 år fra LS-familier med en patogen MSH2-variant (D)**
- **Risikopersoner ≥ 35 år fra andre LS-familier med mindst to personer med invasiv eller ikke-invasiv urotelial tumor i øvre urinveje (D)**

Profylakse:

18. **Profylaktisk behandling med 75-100 mg acetylsalicylsyre kan overvejes til LS-risikopersoner (D)**

19. **Information om væsentlige livstilsfaktorer kan drøftes med risisikopersoner, som er arveligt disponeret for KRC (D)**

Behandling af kræft hos patienter med Lynch syndrom (LS)

20. **Ved fund af KRC bør man i dialog med patienten og under hensyntagen til patientens tilstand, overveje følgende**

    - **Subtotal kolektomi eller proktokolektomi ved patogen MLH1- eller MSH2-variant (B)**

    - **Evt. segmentær resektion ved MSH6- eller PMS2-variant (C)**

21. **Profylaktisk hysterektomi og BSO kan tilbydes afhængigt af patogen MMR-variant, alder og fertilitetsanamnese**

    - **Ved samtidig tarmresektion pga. KRC (D)**

    - **Efter endt fertilitetsønske eller efter 40-årsalderen (D)**

    - **Efterfulgt af rådgivning om hormonsubstitution (D)**

22. **Ved fund af invasive og ikke-invasive uroteliale tumorer i øvre urinveje bør**

    - **Endoskopisk lokalbehandling eller radikal nefroureterektomi tilbydes i dialog med patienten under hensyntagen til tumorernes størrelse og udbredelse (B)**

    - **Nyrebevarende lokalbehandling tilstræbes med efterfølgende endoskopisk kontrolprogram (D)**

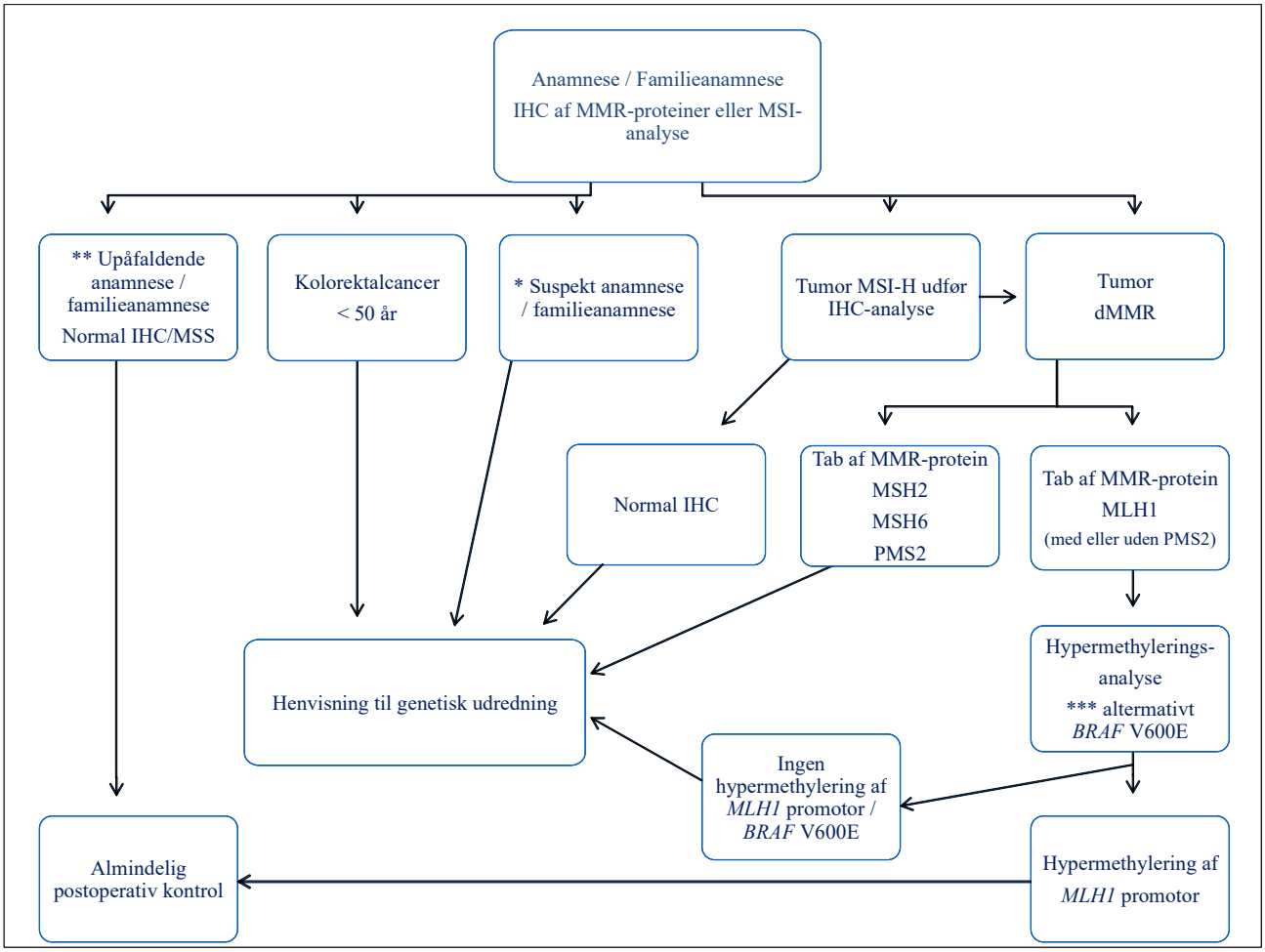
23. **Adjuverende kemobehandling ved KRC stadium III anbefales oxaliplatin i tillæg til 5-floururacil terapi (B)**

24. **Patienter med dissemineret sygdom bør vurderes mhp. behandling med immunterapi eller deltagelse i kliniske forsøg (B)**

Indberetning

25. Alle resultater af genetisk udredning, behandling og screening bør indberettes til HNPCC-registret (D)

Flowchart for udredning af disposition til KRC, herunder Lynch syndrom



Figur 1: Flowchart for udredning af arvelig disposition for KRC, hvor følgende cancere: kolorektal-, endometrie-, ovarie-, tyndtarmscancere, samt øvre invasive og ikke-invasive uroteliale- og sebaceøse tumorer bør udredes for dMMR/MSI-H. Ved fund af dMMR/MSI-H i andre tumores kan flowchartet også anvendes.

For øvre uroteliale tumorer og ovarietumorer anbefales IHC og ikke MSI.

***Suspekt familieanamnese defineres som ophobning af kræft i familien og **Upåfaldende familieanamnese ingen kræft . Endvidere vurderes patientens egen canceranamnese. Se afsnit 4.2 for henvisningskriterier.**

*** ***BRAF*-analyse er kun ved kolorektalcancer (KRC).**

Cancerrisiko, opfølgning og behandling

Tabel 1: Sammenfatning af cancerrisiko, screeningsprogrammer og behandling af patienter med forskellige former for arvelig disposition til kolorektalcancer (KRC)

	Lynch syndrom (LS)*				Familiær kolorektalcancer (FCC)	Let øget risiko, kolorektal-cancer
Patogen variant i	*MLH1*	*MSH2*	*MSH6*	*PMS2*	Ej påvist patogen variant	
Kolorektal screeningsprogram og behandling						
Cancerrisiko**	48% (kvinder) 57% (mænd)	47% (kvinder) 51% (mænd)	20% (kvinder) 18% (mænd)	10% (begge køn)	15-30 %	10-15%
Screeningsprogram	Koloskopi hvert 2. år livslangt				Koloskopi hvert 5. år livslangt	Én koloskopi ved 50 år eller første kontakt efter 50 år, derefter befolkningsscreening
Alder for opstart	25 år	25 år	30 år	35 år	10 år før yngste afficerede Opstart tidligst 25 år og senest 50 år	50 år eller snarest derefter: Personer over 75 år tilbydes ikke koloskopi,
Kirurgisk behandling	Subtotal kolektomi eller proktokolektomi overvejes ved KRC		Subtotal kolektomi, proktokolektomi eller segmentær resektion overvejes ved KRC		Som andre KRC-patienter	
Onkologisk behandling	Adjuverende 5-FU suppl. med oxaliplatin ved KRC stadie III Ved dissemineret KRC bør immunterapi overvejes				Som andre KRC-patienter	
Gynækologisk screeningsprogram og behandling						
Cancerrisiko - endometrium	37%	49%	41%	13%		
Cancerrisiko - ovarie	11%	17%	11%	3%		
Screeningsprogram	GU og TVUL hvert 2. år Endometriebiopsi ved abnorm blødning og/ eller patologisk fund ved UL. CA-125-måling ved UL-patologi					
Alder for opstart	35 år					
Kirurgisk behandling	Behandles som andre gynækologiske cancere Profylaktisk hysterektomi og BSO overvejes ved tarmresektion eller patientønske					
Urologisk screeningsprogram og behandling						
Cancerrisiko	4% (kvinder) 5% (mænd)	19% (kvinder) 18% (mænd)	6% (kvinder) 2% (mænd)	4% (begge køn)		
Screeningsprogram	Urinanalyse for blod, urincytologi og UL-scanning af nyrerne årligt					
	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer	Alle risikopersoner	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer	Kun i familier med mindst to personer med øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer		
Alder for opstart	35 år					
Kirurgisk behandling	Endoskopisk lokalbehandling eller radikal nefroureterektomi tilbydes Nyrebevarende lokalbehandling bør tilstræbes					
Anden forebyggelse og behandling						
	Profylaktisk behandling med 75-100 mg acetylsalicylsyre kan overvejes					
	Undgå rygning og overvægt. Dyrk motion regelmæssigt					

LS: Lynch syndrom, FCC: Familiær kolorektalcancer, KRC: kolorektalcancer, 5-FU: 5-fluorouracil, GU: gynækologisk undersøgelse, TVUL: transvaginal ultralydsscanning, BSO: bilateral salpingo-ooforektomi.

*Ved Lynch-like vælges kontrolprogram på baggrund af resultatet af IHC.** De angivne cancerrisici for LS er kumuleret livstidsrisiko ved 75-årsalderen fra Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) (1), hvor patienter har fået foretaget mindst en koloskopi før inklusion (ikke nødvendigvis alle med *PMS2* variant).

English summary

This guideline covers management of hereditary predisposition to colorectal cancer (CRC) and the clinical aspects of universal immunohistochemistry (IHC) / microsatellite instability (MSI) screening to identify Lynch syndrome (LS)-families. In addition, surveillance programs and cancer treatment in LS-families and families with a history of CRC are discussed.

LS is defined as having a pathogenic germline variant in one of the mismatch repair genes (MMR) (MLH1, MSH2, MSH6, or PMS2). In some families CRC aggregates but no pathogenic germline variants are found, and some of these are classified as having familial colorectal cancer (FCC). FCC is defined from family history in three ways. The first definition is three relatives with CRC, where one is a first-degree relative to the two other relatives. The second is three relatives with CRC, where two are first-degree relatives and one is a second-degree relative with CRC < 50 years. The third definition is two first-degree relatives with CRC, where one is < 50 years.

Families with slightly increased risk of CRC are defined as one young CRC patient (diagnosed < age 50) or families with two first-degree relatives with CRC (diagnosed > age 50) in the same family branch.

Universal screening with IHC/MSI analysis is recommended for all colorectal-, endometrial-, ovarian-, and small bowel adenocarcinomas, as well as upper urinary tract urothelial tumours or sebaceous skin tumours to identify tumors with deficient MMR/MSI. However, for upper urinary tract and ovarian tumours, only IHC is recommended.

The major focus areas of the guideline are highlighted in this table:

Table 1: Cancer risk, screening programs and treatment of the families with hereditary colorectal cancer (CRC)

<table>
<tr><th colspan="5">Lynch syndrome (LS)*</th><th>Familial colorectal cancer (FCC)</th><th>Slightly increased risk of colorectal cancer</th></tr>
<tr><td>Pathogenic variant in</td><td>MLH1</td><td>MSH2</td><td>MSH6</td><td>PMS2</td><td colspan="2">No pathogenic variant detected</td></tr>
<tr><td colspan="7">Colorectal surveillance program and cancer treatment</td></tr>
<tr><td>Cancer risk**</td><td>48% (women)
57% (men)</td><td>47% (women)
51% (men)</td><td>20% (women)
18% (men)</td><td>10% (both sexes)</td><td>15-30 %</td><td>10-15%</td></tr>
<tr><td>Surveillance program</td><td colspan="4">Lifelong colonoscopy every second year</td><td>Colonoscopy every fifth year</td><td>One colonoscopy at age 50 or
at first identification after age 50, followed by the Danish Bowel screening program</td></tr>
<tr><td>Age at start-up</td><td>25 years</td><td>25 years</td><td>30 years</td><td>35 years</td><td>10 years before youngest affected (At the earliest at age 25 and no later than 50 years)</td><td>50 years
(no later than 75 years)</td></tr>
<tr><td>Surgical treatment</td><td colspan="2">Subtotal colectomy or proctocolectomy is considered for CRC</td><td colspan="2">Subtotal colectomy, proctocolectomy, or segmental resection is considered for CRC</td><td colspan="2">As patients with sporadic CRC</td></tr>
<tr><td>Oncological treatment</td><td colspan="4">Adjuvant 5-FU and oxaliplatin for CRC stage III
Immunotherapy can be considered for metastatic CRC</td><td colspan="2">As patients with sporadic CRC</td></tr>
<tr><td colspan="5">Gynecological screening program and cancer treatment</td><td colspan="2" rowspan="13"></td></tr>
<tr><td>Cancer risk - endometrium</td><td>37%</td><td>49%</td><td>41%</td><td>13%</td></tr>
<tr><td>Cancer risk - ovaries</td><td>11%</td><td>17%</td><td>11%</td><td>3%</td></tr>
<tr><td>Surveillance program</td><td colspan="4">Gynaecological examination and TVUS every second year

Endometrial biopsy if abnormal bleeding occurs and/or a pathological finding occurs at ultrasound. CA-125-measurement performed if ultrasound pathology is identified</td></tr>
<tr><td>Age at start-up</td><td colspan="4">35 years</td></tr>
<tr><td>Surgical treatment</td><td colspan="4">Treatment as every other gynaecological cancer

Prophylactic hysterectomy and BSO should be considered if colorectal resection is planned or by the patient' requests</td></tr>
<tr><td colspan="5">Urological screening program and cancer treatment</td></tr>
<tr><td>Cancer risk</td><td>4% (women)
5% (men)</td><td>19% (women)
18% (men)</td><td>6% (women)
2% (men)</td><td>4% (both sexes)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Surveillance program</td><td colspan="4">Urine analysis for blood, urine cytology and ultrasound scan of the kidneys every year</td></tr>
<tr><td>Only in families with two or more individuals with upper urinary tract urothelial tumours</td><td>All individuals at risk</td><td>Only in families with two or more individuals with upper urinary tract urothelial tumours</td><td>Only in families with two or more individuals with upper urinary tract urothelial tumours</td></tr>
<tr><td>Age at start-up</td><td colspan="4">35 years</td></tr>
<tr><td>Surgical treatment</td><td colspan="4">Endoscopic local resection or radical nephroureterectomy is suggested
Kidney-preserving local treatment should be aimed for</td></tr>
<tr><td colspan="5">Other preventive measures and treatments</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="4">Preventive treatment with 75–100 mg acetylsalicylic acid can be considered</td></tr>
<tr><td colspan="4">Avoid smoking and overweight. Perform regular physical activity</td></tr>
</table>

LS: Lynch syndrome, FCC: Familial colorectal cancer, CRC: colorectal cancer, 5-FU: 5-fluorouracil, TVUS: transvaginal ultrasound scan, BSO: bilateral salpingooophorectomy

*For Lynch-like, the surveillance program is chosen based on the IHC result

**The risk of CRC in LS is based on patients, who have had at least one colonoscopic surveillance at inclusion except for patients with *PMS2* variants

The cancer risks in the table are cumulative at age 75 years and based on data from PLSD (1)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler arvelig risiko for kolorektalcancer (KRC), Lynch syndrom (LS), Lynch-like, Familiær Kolorektal Cancer (FCC) og let øget risiko. For LS og Lynch-like håndteres også ekstrakoloniske cancere (endometrie-, ovarie-, tyndtarmscancere, samt øvre invasive og ikke-invasive uroteliale- og sebaceøse tumorer).

Heritabiliteten af KRC er estimeret til 35%. Hos de fleste mennesker har risikoen for KRC formentlig en polygen/multifaktoriel ætiologi. Men hos nogle personer påvirker en variant i ét gen risikoen så meget, at det er meningsfyldt at håndtere risikoen som om der forelå en monogen ætiologi. Mange arvelige faktorer er ikke indentificeret på nuværende tidspunkt, det gælder ikke mindst de der hver især kun påvirker risikoen lidt (2) [3]. Den hyppigste årsag til en monogen ætiologi er LS. Derfor indgår immunhistokemisk (IHC) analyse af mismatch repair (MMR)-proteiner og/eller mikrosatellit-instabilitets (MSI)-analyse, ved siden af familieanamnesen, i kriterierne for hvornår der skal mistænkes en arvelig risiko for KRC.

Tidligere anvendte man betegnelsen HNPCC om familier der opfyldte visse kliniske kriterier eller hvor en påfaldende forekomst af cancer kunne forklares ved nedarvning af en patogen variant i et MMR-gen. Nu anvendes termen HNPCC ikke mere. I stedet anvender man termen Lynch syndrom (LS) om cancerdispositionen hos en person der er heterozygot for en højpenetrant patogen variant i et MMR-gen (*MLH1*, *MSH2* (inklusiv *EPCAM*), *MSH6* eller *PMS2*). 2-3% af patienter med KRC har LS. Man kan få mistanke om LS ved at screene cancervævet med IHC for manglende proteinekspression (deficient MMR, dMMR) af et af de fire MMR-gener eller ved MSI analyse. LS kan også påvises med en genpanel-analyse for at identificere germline patogene varianter i MMR-generne. Patienter uden en patogen germline MMR-variant men med dMMR/MSI, som ikke kan forklares ved *MLH1* promoter methylering, mistænkes for Lynch-like syndrom (3, 4) [2c, 2c].

Ved Lynch syndrom kendes den molekylærgenetiske baggrund, men i langt de fleste familier med ophobning af KRC er det ikke muligt at påvise en patogen variant. Disse familier klassificeres ud fra antallet af afficerede slægtninge og alderen på diagnosetidspunktet. I Danmark anvendes termerne FCC samt let øget risiko for KRC for denne gruppe (DCCG guideline 2016, arvelig tarmkræft). Derudover findes en række sjældne arvelige polyposetilstande, hvor den hyppigste og mest velbeskrevne er Familiær Adenomatøs Polypose (FAP). Udredning og behandling af arvelig polypose er beskrevet i de dertilhørende retningslinjer (5, 6) [4, 4].

Udredning for arvelig disposition til ekstra-koloniske cancer uden abnorm MMR er ikke omfattet af denne guideline. Der henvises i stedet til organspecifikke guidelines i DSMG-regi eller på de genetiske afdelingers hjemmesider.

Formål

Formålet med retningslinjen er:

- at understøtte identifikationen af patienter og familier med arvelig disposition for KRC, herunder LS og iværksætte profylaktiske undersøgelser mhp. tidlig diagnostik og behandling.
- at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Arvelig disposition til KRC håndteres i mange specialer og i et multidisciplinært set-up. For at sikre ensartet udredning, diagnostik og behandling på tværs af specialer og geografi, er alle relevante specialer inviteret til at deltage i udarbejdelsen af denne retningslinje, som går på tværs af flere DMCG'er. Målet er én samlet retningslinje på tværs af specialer.

Patientgruppe

Patienter med arvelig disposition til KRC og for patienter med LS også de associerede ekstrakoloniske cancerformer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Baggrund og udredning

1. **Detaljeret familieanamnese samt mismatch repair (MMR)-status bør foreligge på alle patienter med adenokarcinomer i kolon/rektum, tyndtarm, endometrie, ovarie, samt invasive og ikke-invasive uroteliale tumorer i øvre urinveje og sebaceøse hudtumorer mhp. identifikation af højrisikogrupper (B)**

2. **Patienter med MMR defekt i tumor, ophobning af cancer i familien eller KRC < 50 år bør henvises til genetisk udredning (henvisningskriterierne afsnit 4.2) (B)**

3. **LS-patienter skal informeres om deres MMR-specifikke cancerrisiko, tolket i forhold til familieanamnesen (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Arvelig kolorektalcancer

Identifikation af en arvelig disposition til cancer er vigtig for at kunne tilbyde forebyggende undersøgelser, så evt. cancer og forstadier hertil kan diagnostiseres og behandles på et tidligt stadie.
Patienter med arvelig disposition for KRC identificeres vha egen og familiens anamnese suppleret med tumoranalyser og analyse for nedarvede genvarianter. Tumorer fra disse patienter udviser specielle karakteristika sammenlignet med de sporadiske tumorer. Diagnosen stilles ofte i en yngre alder, og der er typisk en ophobning af cancer i familien.

Både miljø og arv spiller en rolle for udviklingen af KRC. Skandinaviske tvillingestudier viser, at andelen af KRC-risikoen, der kan tilskrives genetiske faktorer er 35% (2) [3]. Incidencen af KRC i Danmark er steget gennem de sidste 60 år og den kumulative risiko for KRC ved alderen 84 år generelt i befolkningen var henholdsvis 6,9% og 8,8% for kvinder og mænd i 2019 (7) [2c]. Livstidsrisikoen for KRC hos den enkelte er større jo flere tilfælde af KRC, der forekommer i familien med den højeste risiko i familier med LS eller anden monogen højpenetrant disposition til KRC (8-11) [4, 2b, 4, 2b]. I en metaanalyse med 59 studier fandt man i familier med ét KRC-tilfælde en relativ risiko for KRC på 2,24 stigende til 3,97 for risikopersoner i familier med to førstegradsslægtninge med KRC sammenlignet med forskellige kohorter uden familiære KRC-tilfælde (9) [2b]. I en dansk kohorte, hvor man havde ekskluderet patienter med en kendt monogen disposition, fandt man en hazard ratio på 1,86 for KRC blandt førstegradsslægtninge i familier med ét tilfælde af KRC diagnostiseret før 50-årsalderen og en hazard ratio på 2,04 i familier med multiple afficerede sammenlignet med en alders- og kønsmatchet kohorte fra baggrundsbefolkningen (10) [2b].

Ved at identificere og etablere forebyggende undersøgelser hos personer, der er arveligt disponeret for KRC kan forekomsten af KRC reduceres og overlevelsen forbedres (12-14) [2b, 2b, 2c]. Personer med arvelig disposition til KRC uanset familietype har signifikant øget risiko for at få synkron KRC sammenlignet med

personer uden en familieanamnese med KRC. Kun hos LS-patienter ses en signifikant øget risiko for metakron KRC (15) [2c]. Der er evidens for positiv effekt ved koloskopiprogrammer i danske familier med familiær KRC og den største effekt ses for LS-patienter, mens effekten er mindre i de andre familietyper (16) [2c].

Prognosen efter KRC for patienter i familier med arvelig disposition til KRC er bedre end for patienter med sporadisk KRC (7, 17, 18) [2c, 2c, 2c]. I et dansk studie af koloncancer stadium III var overall survival (OS) signifikant bedre hos patienter med arvelig disposition til KRC, sammenlignet med overlevelsen hos patienter med sporadisk koloncancer. Den gennemsnitlige 5-årsoverlevelse var 70% hos patienter med arvelig disposition og 56% for patienter med sporadisk koloncancer (17) [2c]. Dette er formentligt særligt drevet af den bedre prognose hos LS-patienter, hvor tumorerne udviser mikrosatellit-instabilitet. Generelt er MSI ved KRC associeret med lavere risiko for fjernmetastaser og bedre overlevelse (19, 20) [2a, 1c].

I 2015 blev screeningsprogrammerne i Danmark markant ændret til et mindre intensivt program for en række familier på basis af litteraturgennemgang og data fra HNPCC-registret. Arbejdet blev gennemført af multidisciplinære grupper forankret i DSMG (Dansk Selskab for Medicinsk Genetik), DKS (Dansk Kirurgisk Selskab), DCCG (Dansk Colorektal Cancer Gruppe) og DSOG (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi). Samtidig har arbejdet udmøntet sig i en simplificering af terminologien til de tre navne LS, FCC og Let øget risiko. Nedenfor er beskrivelsen af de forskellige syndromer uddybet.

Lynch syndrom (LS)

LS disponerer til KRC, men også til andre ekstrakoloniske cancer, hvor af den hyppigste er endometriecancer (EC). Der ses også let øget risiko for ovariecancer (OC), øvre uroteliale tumorer, ventrikel- og tyndtarmscancer. Desuden er der betydelig forskel i risikoen afhængig af det afficerede gen samt forskel for køn (tabel 1) (1) [2c].

Cancerne hos LS-patienter diagnosticeres ofte i en yngre alder end sporadisk cancer (1, 21) [4, 2c]. Arvegangen er autosomal dominant, hvorfor førstegradsslægtninge til en LS-patient har 50% risiko for at arve den sygdomsdisponerende variant. I litteraturen varierer estimaterne af livstidsrisikoen for KRC, men i takt med at genetiske undersøgelser udføres på baggrund af stadig mindre vægtig familieanamnese og indførelse af screening skal de tidligere angivne estimater på 80-90% for alle risikopersoner formentlig nedjusteres (1, 22, 23) [2c].

Livstidsrisikoen for ventrikelcancer er henholdsvis 7,1%, 7,7% og 5,3% for LS-risikopersoner med en patogen variant i *MLH1*-, *MSH2*- og *MSH6*-generne. 5-årsoverlevelsen er 61% (24) [2a], og dermed bedre end de 10-30% hos patienter med sporadisk ventrikelcancer (25) [4]. Livstidsrisikoen for tyndtarmscancer estimeres til 4,2% for LS-risikopersoner med *MLH1*- og *MSH2*-varianter (25, 26) [4, 2b].

2-3% af alle patienter med KRC eller EC har LS (27, 28) [2b]. Hos halvdelen af kvinder med LS er EC og/eller OC den første cancer (29) [2c]. Det er vigtigt at identificere LS hos disse kvinder allerede ved diagnosen EC/OC, så risikopersoner i familien tilbydes relevant screeningsprogram.

Muir-Torre syndrom

Muir-Torre syndrom (MTS) er en undergruppe af LS, karakteriseret ved sebaceøse neoplasier (SN) samt en eller flere tilfælde af viscerale cancere i kolon, endometrie, duodenum, ovarie, øvre urinveje, galdeveje,

ventriklen eller hjernen. De patognomoniske hudmanifestationer ved MTS er SN (epiteliom, adenom, sebaceom og karcinom) samt keratoakantom (KA). Data omkring hyppigheden/forekomsten af sebaceøse neoplasier er begrænset. Et dansk studie anfører at incidensen er ca. 45 SN/ år i DK (30) [2b]. Et studie har vist, at 9,2% af patienter med germline patogene varianter i MMR-generne har en sebaceøs neoplasi og i familier med LS ses SN hos 28% (31) [2b]. I et studie fandt man dMMR hos 49% af en patientkohorte med SN uden kendt LS-relation og 37% af disse fik efterfølgende påvist patogen germline mutation i et af MMR-generne, foreneligt med MTS/LS (32) [3b].

Hos patienter med MTS findes oftere en patogen variant i *MSH2*-genet end i et af de tre andre MMR-gener. Andre risikofaktorer for SN er alder, køn (mænd) og immunosuppresiv behandling.

Lynch-like syndrom

Hos patienter mistænkt for LS grundet abnormt resultat af IHC/MSI analyse på KRC eller EC, findes der en patogen germline variant i et af MMR-generne hos henholdsvis 59% (95% CI: 55-64%) og 52% (95% CI: 41-62%) (33) [2b]. Førstegradsslægtninge til de restende patienter, der mistænkes for LS på baggrund af dMMR/MSI analyse af KRC, men hvor der ikke påvises en patogen germline variant i MMR-generne, har moderat risiko for KRC (33, 34) [2b, 2b].

Gruppen af patienter, uden en påvist patogen germline variant i MMR-generne, er heterogen. Det abnorme resultat af IHC eller MSI-analyse i tumor kan forklares enten ved ukorrekte resultater af IHC/MSI- eller *MLH1* metyleringsanalyse, uidentificeret patogen germlinevariant, mosaicime for germline variant eller somatisk biallelisk inaktivering. Studier har vist, at hos 52-77% af KRC-patienter med MMR-defekt i tumor men ingen påvist patogen germline variant, kan fundet forklares ved somatisk inaktivering af begge alleler af et MMR-gen. Mange gange er det i klinisk setting dog kun muligt at identificere én somatisk patogen variant ved analyse af tumor (4, 35-37) [2c, 2b, 2b, 2b].

Uidentificeret germlinevariant må mistænkes i familier med to LS-cancere med fravær af samme MMR-proteiner i tumorer hos enten samme patient eller to nære slægtninge, der ikke kan forklares ved fund af en patogen germlinevariant, methylering eller patogene somatiske varianter i tumorerne. Familierne klassificeres som Lynch-like familier og patienter med kræft med dMMR og deres førstegradsslægtninge tilbydes LS-kontrolprogram inklusiv gynækologisk og evt. urologisk screening sv.t det mest oplagte gen.

Hos KRC patienter med dMMR eller MSI-H og negativ familieanamnese uden påvist germlinevariant og ingen somatisk hypermethylering af MLH1 promoteren i tumor, inddeles patienter svarende til alder ved KRC hhv før og efter 50-års alderen.

Hos patienter med KRC ældre end 50 år tilbydes germline analyse af MMR-generne af patientens børn. Ved normalt resultat håndteres familien ud fra antallet af kolorektalcancere i familien: (FCC, let øget risiko, ikke øget risiko).

Hos patienter yngre end 50 år kan man overveje supplerende tumorundersøgelse, mhp. om der kan påvises to somatiske varianter i tumoren. Der kan også foretages sekventering af MMR-generne hos patientens børn. Hvis der ikke findes to somatiske varianter i tumor, kan LS-kontroller til patienten overvejes, men der

iværksættes kun kontrol i familien, hvis der er to uafhængige tumorer med tab af samme MMR-protein ved IHC, og der er udført både somatisk og germline analyse af relevante gener.

Familiær ophobning af KRC – FCC og let øget risiko

Førstegradsslægtninge til en KRC-patient har fordoblet risiko for KRC, og det stiger til tre til fire gange forøget risiko, hvis multiple familiemedlemmer har haft KRC, jævnfør to metaanalyser (9, 38) [2b, 2a]. Et stort dansk kohortestudie af familiemedlemmer til knap 1.200 KRC-patienter har vist at risikoen for KRC hos førstegradsslægtninge til KRC-patienter er forhøjet, men denne risiko er lavere end rapporteret i tidligere metaanalyser. I modsætning til tidligere studier blev familier med Lynch syndrom ekskluderet, hvorefter man fandt en Hazard Ratio på 1,78 for KRC (95%CI: 1.45,2.17) og 1,86 (95%CI: 0.70,4.94) for førstegradsslægtninge til én KRC-patient diagnosticeret henholdsvis over 50 år og under 50 år sammenlignet med en alders- og kønsmatchet kohorte fra baggrundsbefolkningen (10) [2b]. Også i familier med flere tilfælde af KRC var risikoen for KRC hos førstegradsslægtninge mindre end tidligere beskrevet og overlevelse efter KRC hos patienter med denne type familieanamnese svarer til overlevelsen for patienter med sporadisk KRC (11, 39) [2b, 2b]. Et andet danske studie fra 2014 undersøgte forekomsten af endometriecancer i familier med Lynch syndrom og familier som opfyldte Amsterdam-kriterierne og fandt at det kun var ved Lynch syndrom, at risikoen for EC var øget (40) [2b]. Et større europæisk studie fra 2013 af familier, som opfyldte de klassiske Amsterdam-kriterier eller HNPCC late onset kriterierne fandt ligeledes en lavere risiko for KRC end forventet, og meget sjældent interval cancer (KRC opstået mellem to screeninger), hvorfor de anbefalede, at intervallet mellem koloskopier kunne øges fra de daværende 2 år helt op til 5 år (41) [2a].

På baggrund af disse studier, data fra HNPCC-registret samt indførelse af national tarmkræftsscreening til borgere mellem 50-74 år ændrede man screeningsprogrammerne i 2015 til de nuværende kriterier, som er FCC og let øget risiko for KRC (Tabel 1).

I Danmark defineres FCC på tre måder. Den ene omfatter familier med tre slægtninge med KRC, hvor en er førstegradsslægtning til de to øvrige og hvor KRC kan erstattes af adenom med high grade neoplasi. Den anden omfatter familier med tre slægtninge med KRC, hvor to er førstegradsslægtninge og en er andengradsslægtning med KRC < 50 år. Den tredje omfatter familier med to førstegradsslægtninge med KRC, hvor en er < 50 år (42) [4].

Familier med let øget risiko for KRC defineres som familier med én ung KRC-patient (diagnosealder < 50 år) eller familier med to førstegradsslægtninge med KRC (diagnosealder > 50 år) i samme gren af familien.

Screeningprogrammet for FCC-familierne blev ændret til koloskopi hvert 5. år og ingen gynækologiske kontroller, når LS er usandsynligt. Screeningsprogrammet for familier med let øget risiko for KRC blev ændret til én koloskopi ved 50-årsalderen eller på udredningstidspunktet for risikopersoner over 50 år, efterfulgt af befolkningsscreeningen for tarmkræft.

Universel screening for LS-relaterede cancere ved brug af IHC/MSI

Hvis en cancer er betinget af LS, vil den i langt de fleste tilfælde udvise manglende proteinekspression (dMMR) svarende til den arvelige patogene variant i et af MMR-generne *MLH1, PMS2, MSH2* eller *MSH6* og have MSI-H. Screening af cancervævet kan udføres enten ved IHC for ekspression af de fire MMR-proteiner eller ved MSI-analyse (PCR- eller NGS-baseret). For KRC er der god overensstemmelse (98%) mellem de to

metoder, mens der observeres større variation for EC (61-85%) (28, 43, 44) [2b]. For uroteliale tumorer og ovarietumorer er der ikke så stor overensstemmelse mellem IHC og MSI og derfor anbefales ikke MSI til disse tumorer. Ved universel screening, hvor alle øvre uroteliale tumorer er screenet med begge metoder er overensstemmelsen mellem IHC og MSI 64%, men for uroteliale tumorer hos LS-patienter er overensstemmelsen 50% (45, 46) [2c]. Ved universel screening af alle ovariecancere er overensstemmelsen 38%, mens den er 58% for LS-associeret ovariecancer (47, 48) [2b, 2c]. Screening for LS med MSI/IHC anbefales til alle patienter med adenokarcinomer i kolon/rektum, tyndtarm, endometrie, ovarie, samt invasive og ikke-invasive uroteliale tumorer i øvre urinveje og sebaceøse hudtumorer.

Hvis den samlede udredning for dMMR tyder på muligt LS, bør patienten henvises til genetisk udredning, uanset diagnosealder og familieanamnese (figur 1).

Kolorektal cancer

Flere store udenlandske, nyligt opdaterede, kliniske guidelines anbefaler universel screening af alle ny-diagnosticerede KRC for LS med IHC af MMR-proteinerne og/eller MSI-analyse (25, 49, 50) [4, 4, 4]. I Danmark har denne strategi været anbefalet af DCCG siden 2005 og cost-benefit analyser har dokumenteret effekt af strategien (51, 52) [1b, 1b], skønt effekten selvfølgelig afhænger af relevant opfølgning.

Op mod 15% af sporadiske KRC vil, pga. methylering af *MLH1*-genets promotorregion, også udvise dMMR/MSI, hvorfor det i mange tilfælde vil være nødvendigt at supplere den indledende analyse med en *MLH1*-methyleringsanalyse. Evt. kan man lade sig guide af *BRAF*-variantstatus, idet LS-relaterede KRC yderst sjældent er muteret i *BRAF* V600E, mens det er relativt hyppigt blandt de sporadiske MSI KRC (74-78%) (53, 54) [2b].

Endometriecancer

Ca. 3% af alle EC og omkring 10% af alle dMMR/MSI-EC, er relateret til en patogen germline variant i et af MMR-generne (55) [2ab]. Halvdelen af kvinder med LS får EC eller OC 10-15 år inden de udvikler KRC (29) [2c]. Det er vigtigt, at disse kvinder bliver identificeret, allerede når de får EC/OC, så kvinderne selv og evt. andre risikopersoner i deres familie kan påbegynde koloskopiscreening, og dermed få reduceret deres mortalitet af KRC. Flere studier konkluderer, at kombinationen af immunohistokemi og *MLH1*-methyleringsanalyse på EC kan være med til at optimere identifikation af EC-patienter med LS (56, 57) [2b, 2b].

Flere store udenlandske, nyligt opdaterede, kliniske guidelines anbefaler nu også universel screening for LS af EC-patienter uanset alder (49, 50, 58-60) [4, 4, 4, 4, 4] under henvisning til Manchester guidelinen (61) [4]. I Danmark anbefales universel screening for LS hos EC-patienter i DGCGs guideline for behandling af endometriecancer (62) [4]. Principperne for screening af tumorvævet er de samme som for KRC, dog anbefaler man ikke brug af *BRAF*-variantstatus, da *BRAF*-varianter er sjældent forekommende i dMMR/MSI EC (63, 64) [2b, 2a].

Ovarie cancer

OC hos LS-patienter er langt overvejende af non-serøse histologityper. Diagnosen stilles i en yngre alder, på et tidligere sygdomsstadie og har dermed en bedre overlevelse sammenlignet med de sporadiske OC (65, 66) [2b, 2c]. LS findes hos 7% af kvinder med synkron EC og OC (67) [2b].

Jvf. de nationale kliniske retningslinjer for OC, bør man tilbyde patienten at udføre molekylærgenetisk undersøgelse både for germline og for somatiske varianter (på tumorvævet) i *BRCA1/2*-generne på alle patienter med epitelial OC (68) [4]. Hos OC-patienter som ikke får lavet molekylærgenetisk screening af genpanel for germline-varianter up-front, bør der laves MMR-analyse på tumor. Blandt danske LS-patienter med ovarietumorer fandt man dMMR ved IHC i 93% af tumorerne og kun MSI-H i 54% (48) [2c].Derfor anbefales brug af IHC til screening for LS .

Jvf. de nationale kliniske retningslinjer for OC, bør alle kvinder med OC tilbydes henvisning til genetisk udredning (68) [4].

Tyndtarmscancer

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) anbefaler screening af alle tyndtarmsadenokarcinomer inkl.duodenale karcinomer for LS (69), hvilket understøttes af litteraturen, hvor man finder dMMR/MSI i gennemsnitlig 17% af alle tyndtarmsadenokarcinomer, og i 4-10% af konsekutive kohorter af tyndtarmsadenokarcinomer påvises, at tumor er LS-associeret karcinom ved en germline analyse for patogene MMR-varianter (70-78) [2b].

Principperne for screening af tumorvævet er de samme som for KRC, dog kender vi ikke frekvensen af patogen *BRAF* V600E variant i denne cancergruppe, og det kan derfor ikke anbefales at anvende *BRAF*-variantstatus som en del af screeningen. Få studier, med et relativt beskedent antal tumorer, har analyseret med både IHC og MSI-analyse, og her fandtes stor overensstemmelse (93-100% af dMMR cases var MSI-H) (72, 73, 75) [2b, 2b, 2b].

Øvre urinveje

En stor epidemiologisk undersøgelse fra 2019 har vist, at LS-patienter har en signifikant øget risiko for at udvikle urinvejscancer, hyppigst uroteliale tumorer i øvre urinveje (79) [2c]. I studiet undersøges en kohorte på 52.758 individer, der alle har fået lavet en genanalyse for LS. I kohorten fandt man 3.828 med LS, hvoraf 158 havde en anamnese med urinvejscancer (øvre, nedre urotelial cancer samt nyre). Medianalderen for diagnosen urinvejscancer var 56 år (range 48-64 år). LS-associeret urinvejscancer var associeret med en *MSH2*-variant (OR på 4), mænd (OR på 1,95), alder (OR på 2,44 per 10 år) og forekomst af urinvejscancer hos en første- eller andengradsslægtning (OR på 2,69) (79) [2c].

Universel screening med IHC/MSI af øvre uroteliale tumorer for LS er kun vagt anbefalet i internationale guidelines (49) [4], men en litteraturgennemgang viser at mellem 5-11% af alle øvre uroteliale tumorer udviser dMMR og mellem 28-46% af disse vil være forårsaget af LS (45, 80-83) [2b, 2b, 2b, 2b, 2b]. Overensstemmelsen mellem dMMR og MSI er mindre for øvre uroteliale tumorer end for KRC og EC (45, 81, 82) [2b, 2b, 2b]. I Danmark diagnosticeres årligt omkring 150 invasive og ikke-invasive øvre uroteliale tumorer (nyrepelvis og ureter), hvoraf 4-8% opstår i LS-patienter, der er registreret i HNPCC-registret. Da øvre uroteliale tumorer er den tredje mest hyppige cancerform i LS-patienter (med op mod 19% risiko ved 75 år for individer med patogene *MSH2*-varianter) vurderes det hensigtsmæssigt at screene universelt for LS ved patienter med øvre uroteliale tumorer (1, 84) [2c, 2a]. Blandt danske LS patienter med øvre urotelial cancer, fandt man dMMR ved IHC i 93% af tumorerne og MSI-H i kun 32%. Derfor anbefales brug af IHC til screening for LS (46) [2b].

Sebaceøse tumorer

Der foreligger ikke internationale guidelines som anbefaler universel screening af alle sebaceøse tumorer for LS/MTS. Et større nyligt review finder imidlertid at 52,5% af sebaceøse tumorer er positive ved screening med IHC eller MSI-analyse. I de studier, hvor der er suppleret med germline analyser, fandt man patogene varianter hos 18,8% af patienterne med sebaceøse tumorer. På baggrund af disse resultater anbefales universel screening af disse tumorer (85) [2a]. Nogle studier fraråder universel screening, overvejende pga. en relativt høj falsk-positiv rate. Hos 22-60% af Muir-Torre patienter er den sebaceøse neoplasi den første manifestation og den interne cancer manifesterer sig i nogle tilfælde først mange år senere (86-89) [4, 2b, 2b, 2b]. I Danmark vurderes der at være 45-80 sebaceøse neoplasier om året. På denne baggrund vurderes det hensigtsmæssigt at indføre universel screening af sebaceøse tumorer efter de samme principper som for KRC, dog uden brug af *BRAF*-analyse.

Øvrige cancere

For en række cancere findes endnu ikke evidens for universel screening for LS, men på onkologisk behandlingsindikation udføres i nogle tilfælde IHC for MMR-proteinerne/MSI-analyse som led i personlig medicin, og hvis resultatet af disse, evt. suppleret af methyleringsanalyse, tyder på LS, bør patienten henvises til genetisk udredning, uanset alder og familieanamnese.

Genetisk udredning og analyser

Genetisk udredning for arvelig disposition til KRC foregår på de genetiske afdelinger i Aalborg, Aarhus, Vejle, Odense, Roskilde og Rigshospitalet.

Henvisningskriterier for genetisk udredning

Patienter (og deres førstegradsslægtninge) med:

- ét tilfælde af KRC < 50 år
- familieanamnese med 2 eller flere tilfælde af KRC hos indbyrdes førstegradsslægtninge
- tre førstegradsslægtninge med Lynch-relateret cancer (kolon, rektum, tyndtarm, uterus, nyrepelvis, ureter) over mindst to generationer, hvoraf mindst én er diagnosticeret < 50 år.
- ét tilfælde af cancer med dMMR*
- med påfaldende klinik eller familieanamnese
- mistanke til arvelig polyposetilstand – se henvisningskriterier i guidelines for:
  - Udredning og opfølgning for arvelige polyposetilstande
  - Udredning og opfølgning for: Familiær adenomatøs polypose (FAP), attenuated FAP (A-FAP) & Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)

*Tab af MSH2/MSH6/PMS2 protein ekspression, eller tab af MLH1 protein ekspression og ingen MLH1 promotor methylering.

Indikation for screening af genpanel

Familier:

- med ét tilfælde af KRC < 50 år
- ét tilfælde af cancer med dMMR
- der opfylder FCC kriterier eller har ophobning af LS-relaterede cancere*
- ved mistanke om arvelig disposition til polypose, se henvisningskriterier i guidelines for:
  Udredning og opfølgning for arvelige polyposetilstande
  Udredning og opfølgning for: Familiær adenomatøs polypose (FAP), attenuated FAP (A-FAP) & Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)

*Hvis alle afficerede er over 60 år, og der er udredt sufficient med IHC/MSI-analyse for LS og der ikke er mistanke til polypose, kan det overvejes at afstå fra screening med genpanel.

Se også figur 1.

Anbefalet KRC genpanel vs. 2

APC, AXIN2, BMPR1A, GREM1, MLH1, MLH3, MSH2 inkl. *EPCAM* deletion, *MSH3, MSH6, MUTYH, NTHL1, PMS2, PTEN, RNF43, RPS20, POLE, POLD1, SMAD4, STK11, TP53* (90).

Genpanelet evalueres og opdateres løbende i DSMGs onkoGENet, hvis nye gener relevant for arvelig kolorektal cancer/polypose findes.

Kliniske screeningsprogrammer

Kolon og rektum:

4. **Risikopersoner i familier med LS, Lynch-like, FCC og let øget risiko for KRC bør tilbydes screeningsprogrammer (B)**

5. **Lynch-familier: risikopersoner anbefales screeningsprogrammer for KRC med koloskopi hvert 2. år. Alderen ved opstart afhænger af det involverede MMR-gen:**

   - **MLH1 og MSH2 (inklusiv EPCAM): 25 år (B)**
   - **MSH6: 30 år (B)**
   - **PMS2: 35 år (B)**

6. **Lynch-like familier: risikopersoner anbefales LS-screeningsprogram sv.t. det mest oplagte gen (D)**

7. **FCC-familier: risikopersoner anbefales koloskopi hvert 5. år, startende 10 år før tidligste KRC i familien, dog senest ved 50 år. Koloskopi opstartes ikke efter 75 års alderen (B)**

8. **Familier med let øget risiko for KRC: risikopersoner anbefales en enkelt koloskopi ved 50 år eller snarest derefter, dog senest ved 75 år. Herefter overgår personen til befolkningsscreeningen (B)**

9. **Screening for KRC hos personer med arvelig disposition bør udføres som koloskopi med hvidt lys og høj opløselighed udført af koloskopører, der opfylder internationale kvalitetsparametre for koloskopi (B)**

Endometrium og ovarier:

10. **Gynækologisk screening anbefales kun til kvinder med LS (B)**

11. **LS-risikopersoner, som ikke har haft gynækologisk cancer, bør henvises til gynækologisk undersøgelse og informationssamtale om alarmsymptomer, gynækologisk cancerrisiko og screeningsprogrammer ved opstart af koloskopiscreening (D)**

12. **LS-riskopersoner ≥ 35 år anbefales gynækologiske screeningsprogrammer hvert 2. år, inklusiv gynækologisk undersøgelse og transvaginal ultralydsskanning. Ved abnorm blødning (menometroragi, postmenopausal blødning) og/eller patologisk fund ved undersøgelsen anbefales endometriebiopsi (D)**

13. **Der anbefales ikke rutinemæssig endometriebiopsi, da der ikke er evidens for, at invasiv undersøgelse af endometriet er bedre som screeningsmetode end symptom-opmærksomhed og hurtig udredning ved alarmsymptomer (D)**

14. **Måling af CA-125 anbefales kun ved patologisk fund ved ultralydsscanningen (D)**

Øvre gastrointestinal kanal:

15. **Screening med gastroduodenoskopi (inkl. 1. og 2. stykke af duodenum) kan overvejes i LS-familier med mindst 2 tilfælde af ventrikel- eller duodenalcancer, begge diagnosticeret efter 1960. Der er ikke fundet evidens for klinisk screening for tyndtarmscancer (D)**

Øvre urinveje:

16. **Urologisk screening anbefales kun i udvalgte LS-familier (D)**

17. Klinisk screeningsprogram (urinanalyse for blod, urincytologi og ultralydsskanning af nyrerne) for invasive og ikke-invasive uroteliale tumorer i øvre urinveje anbefales årligt for:

- **Risikopersoner ≥ 35 år fra LS-familier med en patogen MSH2-variant (D)**
- **Risikopersoner ≥ 35 år fra andre LS-familier med mindst to personer med invasiv eller ikke-invasiv urotelial tumor i øvre urinveje (D)**

Profylakse:

18. Profylaktisk behandling med 75-100 mg acetylsalicylsyre kan overvejes til LS-risikopersoner (D)

19. Information om væsentlige livstilsfaktorer kan drøftes med risisikopersoner, som er arveligt disponeret for KRC (D)

Risikopersoner omfatter alle personer med patogene varianter i LS-familier og førstegradsslægtninge til KRC-patienter i FCC- og let øget risiko-familier.

Screeningsprogrammer for kolon og rektum

Ved koloskopi kan forekomsten af KRC reduceres med 62-78%, med størst effekt hos danske LS-patienter (12, 14) [2b, 2c]. Det finske studie viser endvidere, at mortaliteten falder (12) [2b]. Danske cost-effectiveness analyser viser, at udredning og screening er relevant både i familier med høj og moderat risiko. Udgifterne for et vundet leveår er meget beskedne og varierer mellem 4.000-12.000 kroner alt efter familietype (91) [1b]. Koloskopi er fortsat den anbefalede undersøgelsesmetode, da den er CT-kolografi overlegen, specielt mhp. diagnostisering af polypper under 10 mm (92) [2b].

Lynch syndrom

De fleste lande har haft anbefalinger om regelmæssig koloskopi med interval varierende fra 1-3 år (93) [5]. Over de seneste år er der kommet ny viden på området bl.a. fra det nationale HNPCC-register og den internationale Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD), hvor også data fra det danske HNPCC-register indgår. Studierne har vist at regelmæssig koloskopi ikke forhindrer at alle patienter med LS udvikler KRC (1, 14, 18) [2c, 2c, 2c]. Dette kan muligvis skyldes at tiden for adenom-carcinom udviklingen er kortere end de anvendte screeningsintervaller eller at KRC udvikles direkte fra et dMMR crypt-focus og dermed springer adenom-stadiet over (94) [5]. En anden mulig forklaring er, at adenomer overses eller fjernes insufficient ved koloskopi (93) [5]. Den kumulerede risiko for KRC for patienter, der har fået mindst en koloskopi, er 48–57% for patienter med *MLH1*-relateret LS og 47–51% for patienter med *MSH2*-releateret LS (1) [2c]. I et opfølgende studie fandt man ingen signifikant forskel i den kumulative cancerincidens, stadie eller overlevelse, når man sammenlignede data fra lande med anbefalinger om koloskopi hvert, hvert andet eller hvert tredje år (95) [2b]. På den baggrund har man fra European Hereditary Tumour Group (EHTG) anbefalet koloskopi med 2-3 års interval (50) [4].

I forhold til alder for opstart, ses i PLSD-studierne forskel for de fire MMR-gener i forhold til gennemsnitsalder for diagnose med væsentlig senere debut for patienter med *MSH6*- og *PMS2*-relateret LS. I anbefalingerne fra EHTG anbefales på den baggrund differentieret opstart med opstart ved 25 år for *MLH1* og *MSH2* og opstart ved 30 år for *MSH6* og 35 år for *PMS2*. Tilsvarende ses der både i NCCN og de engelske guidelines aldersdifferentieret opstart i henhold til MMR-gen (25, 49) [4, 4].

Lynch-like syndrom

I familier med Lynch-like syndrom anbefales førstegradsslægtninge til de i familien med abnorm IHC, et screeningsprogram svarende til det mest oplagte gen.

RPS20-associeret KRC-risiko

På trods af en enorm indsats fra flere større forskningsprojekter med next generation sequencing (NGS)-baserede analyser i familier med ophobning af non-polyposeKRC uden defekt MMR (MMR-proficient), er genet *RPS20* indtil videre det eneste sikre fund. *RPS20* blev første gang publiceret som muligt KRC-prædispositionsgen i 2014, hvor MMR-proficient KRC co-segregerede med en frameshift variant i *RPS20* i en stor finsk familie (96). Sidenhen er der publiceret yderligere to familier, heraf en dansk, og to enkeltindivider med formodede sygdomsdisponerende varianter i *RPS20* (97, 98) [4,4]. I to ud af de tre familier og hos to enkeltindivider er der kun beskrevet KRC (og i den ene familie også kolorektale polypper, men ikke polypose). I den sidste familie, er der også beskrevet en række andre cancere, men det er usikkert om de er associeret til genvarianten. De tidligste beskrevne tilfælde af KRC er diagnosticeret ved 24 år. I den største familie var medianalderen for KRC 52 år.

Der er ikke nationale eller internationale guidelines for hvordan patienter med patogene *RPS20*-varianter bør følges. Der anbefales et kontrolprogram for KRC med koloskopi hvert 2. år fra 10 år før tidligste tilfælde (tidligst fra 20-års alderen), indtil der foreligger evidens for risiko og tumorspektrum. Om der er risiko for andre cancere bør vurderes individuelt på baggrund af stamtræet.

Koloskopikvalitet

Høj kvalitet af koloskopier er essentiel for at opnå et godt screeningsresultat, hvilket kan måles på minimalt ubehag ved undersøgelserne, høj patient-kompliance, beskedne komplikationer og få oversete tilfælde af KRC. Der findes ikke generel viden om kvaliteten af koloskopier i Danmark, men et dansk studie viser at antallet af oversete KRC er større i Danmark end i England og Sverige (99) [2c]. Årsrapporter fra befolkningsscreening tyder på, at der er variation i kvaliteten af koloskopier i Danmark (100) [2b]. For at kunne opretholde tilstrækkelig kompetence til at koloskopere på et kvalificeret niveau anbefales den enkelte koloskopør at udføre mindst 100-300 koloskopier årligt (101, 102) [4, 4]. Koloskopiuddannelse og kvalitetsmonitorering af koloskopier er vigtige elementer for at sikre kvaliteten (103) [2b]. For patienter med arvelig disposition til KRC anbefaler flere internationale guidelines, at man anvender høj-kvalitets endoskopi med hvidt lys og høj opløselighed (HD-endoskopi) udført af koloskopører, der opfylder internationale kvalitetsparametre for coecum intubation rate, adenom/polyp detection rate og patient-komfortscore (25, 104) [4, 4].

Screeningsprogrammer for endometrium og ovarie (LS)

Kvinder med LS der ikke har haft gynækologisk cancer anbefales en informationssamtale om gynækologisk cancerrisiko, screeningsprogrammer og alarmsymptomer (105) [4].
Alarmsymptomer ved gynækologisk cancer inkluderer abnorm/ændret blødning, vægttab, oppustethed og ændret afføringsmønster, recidiverende blære symptomer og mavesmerter.

Endometrium

Effekten af EC-screeningsprogram (gynækologisk undersøgelse (GU), transvaginal ultralydsskanning (TVUL) og endometriebiopsi hvert 1-2 år) i LS-familier er uklar, og der findes ingen international konsensus om det optimale screeningsprogram. De få studier der har undersøgt effekten af gynækologiske screeningsprogrammer for kvinder med LS, viser ingen overlevelsesgevinst (106, 107) [3a, 3b]. Resultaterne af de danske gynækologiske screeningsprogrammer fra 1991-2013 viste at EC-forekomsten var 10 gange højere hos kvinder med LS end hos risikokvinder fra Amsterdam-familier uden påvist patogen MMR-variant. Blandt de screenede kvinder var den yngste kvinde med EC 39 år gammel på diagnosetidspunktet og alle kvinder med EC og/eller OC tilhørte LS-familier (40) [2b]. Baseret på disse resultater blev de nationale rekommandationer i 2014 ændret, så gynækologisk screening anbefales alene til kvinder med LS eller hvor der er stærk mistanke til LS (lynch-like).

Ovarie

Den kumulative livstidsrisiko for OC blandt kvinder med LS varierer fra 3-17% og LS-relateret OC er langt overvejende af non-serøse histologityper (clear celle- og endometrioidt karcinom) (1, 108) [2c, 2b]. Et enkelt multinationalt studie viser, at patienter med LS-relateret OC har en bedre prognose både sammenlignet med OC-patienter med patogen BRCA1/2-variant og patienter med sporadisk OC (109) [2b]. Der er på nuværende tidspunkt ingen sufficient evidens for at OC-screeningsprogrammer medfører nogen overlevelsesgevinst, ej heller i en højrisikopopulation. Ingen nationale selskaber anbefaler måling af CA-125 hos kvinder med LS, men årlig GU og TVUL til disse kvinder (106, 110, 111) [3a, 2b, 1b].

Screeningsprogrammer for øvre gastrointestinal kanal (LS)

Screening for cancere i øvre gastrointestinal kanal (ventrikel eller duodenalcancer) ved LS er kontroversielt, og der er manglende evidens for generelt at anbefale gastroskopi til patienter med LS eller anden KRC-disposition (25, 112) [4, 2b]. Ingen internationale guidelines anbefaler screening af øvre GI til alle med LS, men flere anbefaler surveillance til højrisiko populationer i Asien eller til familier med positiv familieanamnese. Stort set alle internationale guidelines anbefaler test for H. pylori infektion og eradikation ved positiv test, men evidensen her er også sparsom, og flere studier har ikke kunnet vise en sammenhæng mellem H. pylori infektion og øvre GI cancer hos LS patienter (113) [4]. Et studie har vist at LS patienter med en førstegradsslægtning med ventrikelcancer har øget risiko for at udvikle ventrikelcancer (114) [2b]. Omvendt findes 2/3 af LS-relatetede ventrikelcanere hos patienter uden positiv familieanamnese (115) [2b].

Screening med gastroduodeno-skopi kan overvejes i familier med mindst 2 tilfælde af ventrikel- eller duodenalcancer, begge diagnosticeret efter 1960.

Der er ikke fundet evidens for klinisk screening for tyndtarmscancer (50) [4].

Screeningsprogrammer for øvre urinveje (LS)

Flere studier rapporterer øget forekomst af øvre uroteliale tumorer hos patienter med LS, men der er sparsom viden om effekten af screeningsprogrammer. I internationale guidelines for LS er der ikke konsensus vedr. anbefaling af screeningsprogrammer for øvre uroteliale tumorer (116) [5]. Europæiske guidelines anbefaler heller ikke screeningsprogrammer (117) [2b], hvorimod guidelines fra NCCN nævner, at de kan overvejes ved udvalgte patienter og kan inkludere urinanalyse fra 30-35 års alderen (49) [4].

I et dansk studie fra 2008 undersøgte man værdien af urincytologi som screeningsprogram for øvre uroteliale tumorer hos HNPCC-individer fra det danske HNPCC-register (118) [2c]. Kun 0,1% af urinundersøgelserne førte til diagnose af en asymptomatisk tumor i urinvejene. Derudover fandt man et stort antal falsk positive prøver og en sensitivitet på 29%. Det blev konkluderet, at urincytologi ikke kan anbefales som generelt screeningsprogram ved patienter med LS. Det er ikke undersøgt, om urincytologi kan anvendes som screening ved patienter med LS med høj risiko for uroteliale tumorer i øvre urinveje pga. *MSH2*-variant.

I et review fra 2015 har en ekspertgruppe gennemgået den tilgængelige litteratur og guidelines fra 1998-2014 omhandlende LS og øvre uroteliale tumorer (119) [2b]. Alle data er baseret på retrospektive studier. Ekspertgruppens anbefaling til screeningsprogrammer er minimum en årlig urinanalyse for blod. Urincytologi frarådes pga. den lave sensitivitet, og CT-urografi (høj sensitivitet og specificitet) bør kun foretages hos LS-patienter, der har en anamnese med tidligere uroteliale tumorer i urinvejene. (pga. strålingsbelastning). Det nævnes at ultralyd af urinveje kan overvejes, idet den er billig, non-invasiv og uden stråling. De opfordrer urologerne til en individuel vurdering af LS-patienten med stillingtagen til tilbud om yderligere screeningsprogrammer ved højrisiko LS-patienter (*MSH2*-variant og/eller familiær disposition til uroteliale tumorer). Der anbefales urologisk kontrol til individer ≥ 35 år med *MSH2* variant, og individer ≥ 35 år fra øvrige Lynch familier, hvor der er forekomst af minimum to tilfælde af øvre invasive eller ikke-invasive uroteliale tumorer, under hensyntagen til størrelsen af familien.

Profylakse

Kemoprævention (LS)

Et internationalt randomiseret placebokontrolleret studie har vist at 600 mg aspirin dagligt i mindst to år signifikant reducerer forekomsten af KRC og andre LS-relaterede cancere med over 60%. Der var ingen forskel i bivirkningerne i de to grupper (120) [2a]. Aspirin anbefales aktuelt af NICE til LS-patienter (121) [4]. Det er uafklaret hvilken dosis, der præcist skal anvendes og afklaringen heraf undersøges aktuelt i et internationalt studie (CAPP3). Indtil resultatet af denne undersøgelse foreligger kan behandling med 75-100 mg aspirin dagligt til LS-patienter overvejes som cancer profylakse i dialog med deres behandlende læge. I overvejelsen indgår evt. kontraindikationer eller tidligere bivirkninger til behandling med acetylsalicylsyre.

Livsstilsfaktorer

For at forebygge KRC anbefales befolkningen generelt at undgå rygning, begrænse alkoholindtaget, spise varieret kost og dyrke motion. Reviews og metaanalyser viser at rygning og overvægt generelt øger risikoen for KRC også hos personer med LS eller familiær disposition for KRC (122-124) [2b, 3a, 2a].

Rygning

Der er ikke meget data på området, men nogle store studier har vist en sammenhæng mellem rygning og risiko for KRC hos LS-patienter. Et multicenter, retrospektivt studie af 752 LS-patienter viste en øget risiko for KRC for nuværende rygere sammenlignet med ikke-rygere (HR=1,62; 95% CI 1,01-2,57) (125) [2b]. Et amerikansk studie af 360 LS-patienter fandt en HR på 1,43 (95% CI 1,10-1,76) (126) [2c] Også risikoen for at udvikle kolorektale adenomer var større hos rygere med LS sammenlignet med ikke-rygere med en HR på 6,13 (95% CI 2,84-13,22) (127) [2b].

Overvægt

Betydningen af overvægt for udviklingen af KRC er vurderet i flere reviews, men sammenligning af studierne er vanskelig, da de er heterogene med forskellige designs og definitioner af overvægt. En nylig metaanalyse har vist en tofold øget risiko for KRC i LS-mænd med en summeret relativ risiko på 2,09, men ingen øget risiko for overvægtige kvinder (128) [2a].

Fysisk aktivitet

Den potentielle beskyttende effekt imod sporadisk KRC er veldokumenteret, men der er kun få undersøgelser af personer med LS eller familiær disposition for KRC. En metaanalyse viste en ikke-signifikant relativ risiko på 0,72 (95% CI: 0,39-1,32) for KRC hos fysisk aktive versus ikke aktive personer, alle med familiær disposition (123) [2a].

Kost

Hos personer med familiær disposition til KRC er usunde diætmønstre associeret med forhøjet risiko for KRC mellem 2,7-14 gange, sammenlignet med personer på en sund kost. I det systematiske review analyseres risikoen for KRC i fht. alkoholindtag, fedme og forskellige kostfaktorer og det indikeres, at flere nutritionelle risikofaktorer interagerer synergistisk (122) [3a].

Generelt er litteraturen om livstilsfaktorer og arvelig disposition for KRC heterogen med beskeden evidens for at give generelle anbefalinger, men det kan være relevant at drøfte livstilsfaktorer med patienterne.

Behandling af kræft hos patienter med Lynch syndrom (LS)

20. Ved fund af KRC bør man i dialog med patienten og under hensyntagen til patientens tilstand, overveje følgende

- **Subtotal kolektomi eller proktokolektomi ved patogen MLH1- eller MSH2-variant (B)**
- **Evt. segmentær resektion ved MSH6- eller PMS2-variant (C)**

21. Profylaktisk hysterektomi og BSO kan tilbydes afhængigt af patogen MMR-variant, alder og fertilitetsanamnese

- **Ved samtidig tarmresektion pga. KRC (D)**

- **Efter endt fertilitetsønske eller efter 40-årsalderen (D)**
- **Efterfulgt af rådgivning om hormonsubstitution (D)**

22. Ved fund af invasive og ikke-invasive uroteliale tumorer i øvre urinveje bør

- **Endoskopisk lokalbehandling eller radikal nefroureterektomi tilbydes i dialog med patienten under hensyntagen til tumorernes størrelse og udbredelse (B)**
- **Nyrebevarende lokalbehandling tilstræbes med efterfølgende endoskopisk kontrolprogram (D)**

23. Adjuverende kemobehandling ved KRC stadium III anbefales oxaliplatin i tillæg til 5-floururacil terapi (B)

24. Patienter med dissemineret sygdom bør vurderes mhp. behandling med immunterapi eller deltagelse i kliniske forsøg (B)

Kolorektal kirurgi

Ved fund af KRC hos LS-patienter anbefales subtotal kolektomi med ileosigmoidal anastomose ved koloncancer og proktokolektomi med ileoanal J-Pouch ved rektumcancer, under hensyntagen til patientens fysiologiske alder. Dette gælder kun for LS-patienter og segmentær resektion kan vælges til udvalgte patienter (25, 50, 117, 129) [4, 4, 2b, 4].

Nyere review og guidelines antyder, at man kan differentiere valget af kirurgisk behandling afhængig af hvilket gen varianten påvises i (25, 50, 130-132) [4, 4, 2a, 2a, 2c]. For patienter med patogene varianter i *MLH1*- og *MSH2*-generne er den rekommanderede behandling fortsat kolektomi (subtotal/total) med Ileo-sigmoidal/ileorektal anastomose. For patienter med patogene varianter i *PMS2*-genet og muligvis også *MSH6*-genet er vanlig onkologisk korrekt segmentær resektion sandsynligvis sufficient. Uanset valg af kirurgi er efterfølgende koloskopi kontrol vigtig.

Risikoen for metakron KRC stiger fra 7–9 % efter kolektomi til omkring 25%, hvis patienterne får lavet en segmentær kolon resektion. Baggrunden for at segmentær resektion kan overvejes hos patienter med *MSH6*- og *PMS2*-varianter er at risikoen for metakron KRC er meget lavere sammenlignet med patienter med *MLH1*- og *MSH2*-varianter (50) [4]. Imidlertid påvirker dette ikke den overordnede dødelighed (15, 131-135) [2c, 2a, 2c, 2b, 2b]. Et dansk studie finder, at 24% af LS-patienterne får metakron KRC, med en alders- og kønsjusteret incidens rate ratio (IRR) på henholdsvis 5,0 , 5,8 og 2,5 for bærere af patogene *MLH1*-, *MSH2*- og *MSH6*-varianter sammenlignet med sporadisk KRC. Den absolutte livstidsrisiko er ca. 70% for LS-patienter med en KRC før 29 årsalderen (136) [2c].

For patienter, der debuterer med rektum cancer, anbefales rektumresektion uanset i hvilket MMR-gen patientens mutation er påvist (25, 50) [4, 4]. Ved rektum cancer efter tidligere kolon operation anbefales enten proktokolektomi med ileo-anal J-pouch eller rektum ekstirpation med permanent ileostomi (50) [4].

Valg af behandlingsmodalitet kræver grundig samtale med patienten inden den endelige beslutning om behandlings modalitet træffes. Alder, fremtidigt graviditetsønske, frygt for ny cancer bør diskuteres grundigt med den enkelte patient (50, 117) [4, 4].

Risikoen for metakron KCR er baggrunden for at anbefale subtotal kolektomi frem for segmentær resektion ved fund af KRC hos LS-patienter. Nye danske tal fra HNPCC-registret viser at risikoen for metakron KRC er signifikant forøget hos LS-patienter sammenlignet med KRC-patienter i FCC og let øget risiko-familier, hvor risikoen for metakron KRC er på samme niveau som hos sporadisk KRC-patienter (15, 136) [2c, 2c].

Profylaktisk kirurgi hos patienter uden påvist cancer anbefales ikke generelt, men kan være relevant hos udvalgte genbærere, hvis endoskopisk screening ikke er mulig.

Gynækologisk kirurgi

Den kirurgiske behandling af EC og/eller OC hos kvinder med LS følger de gældende nationale retningslinjer for hhv. corpuscancer og OC udarbejdet af Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG) (137, 138) [4, 4].

Profylaktisk operation og/eller medikamentel behandling

Der er et enkelt studie, der forventeligt viser at profylaktisk hysterektomi og bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) reducerer risikoen for gynækologiske cancere hos kvinder med LS (139) [2b]. Teoretiske cost-benefit-analyser på en population af 30-årige kvinder med LS viser, at profylaktisk hysterektomi og BSO ved 40-års alderen har den laveste omkostning per vundet kvalitetsjusteret leveår sammenlignet med årlige gynækologiske screeninger (140) [3b].

LS-relateret OC diagnosticeres ofte i tidligere stadier og har en bedre prognose (66) [2b], hvorfor man kan sætte spørgsmålstegn ved indikationen for profylaktisk hysterektomi og BSO hos disse kvinder. Profylaktisk kirurgi er ikke uden risiko for komplikationer og langtidsbivirkninger. De fleste forfattere indikerer dog at kvinder med LS, som skal have foretaget tarmresektion for KRC, bør tilbydes samtidigt hysterektomi og BSO afhængig af deres fertilitetsønsker. Overvejelser forud for denne beslutning bør omfatte risikoen for EC afhængigt af MMR-varianten, morbiditet ved operationen og risikoen for menopausale symptomer, osteoporose og hjertekarsygdomme, hvis ikke man giver hormonsubstitutionsterapi. Brugen af p-piller og/eller hormonspiral har vist en beskyttende effekt mod EC og OC generelt hos kvinder i baggrundsbefolkningen, og kan muligvis også have forebyggende effekt hos kvinder med LS (141-143) [2a, 4, 2b], men der findes ingen undersøgelser af LS-populationen.

Urologisk kirurgi

Behandling af uroteliale tumorer i øvre urinveje hos patienter med LS følger de nationale retningslinjer for behandling (144) [4]. Lokalbehandling (endoskopisk) tilbydes til patienter med unifokal ikke-invasiv tumor af lav malignitetsgrad. Derudover bør lokalbehandling tilstræbes ved nyreinsufficiente/ennyrede patienter, bilateral sygdom og svær comorbiditet. Radikal nefroureterektomi bør tilbydes til patienter med tumor af høj malignitetsgrad, multifokal tumor, mistanke om invasion på billeddiagnostik og/eller tumor der er for stor til lokalbehandling.

Idet LS-associerede uroteliale tumorer debuterer i en yngre alder og har en øget risiko for recidiv/bilateral sygdom (145) [2b], skal valg af behandling diskuteres på tværfaglig multidisciplinær team (MDT)-konference, og den enkelte patient skal involveres i beslutningen. Lokalbehandling bør tilstræbes, da den er nyrebevarende, men idet der er risiko for recidiv, skal patienten følges i et regelmæssigt kontrolprogram med ureteronefroskopier. Dette skal holdes op mod en radikal nefroureterektomi, hvor der på længere sigt er risiko for nyreinsufficiens, der nødvendiggør livslang dialysebehandling.

Onkologisk behandling

Der er ikke særskilte standardbehandlinger for patienter med LS sammenlignet med andre patienter med samme kræftsygdom.

Oftest har tumorer fra patienter med LS dMMR/MSI-H. Det korrelerer med god prognose, således at adjuverende kemoterapi ved stadium II KRC ikke er indiceret (146-148) [1b, 1b, 2b]. Yderligere synes effekten af 5-floururacil monoterapi nedsat, således at der anbefales tillæg af oxaliplatin ved stadium III KRC (148-153) [1b, 2b, 2b, 2a, 2a, 1a].

Foreløbige data tyder på meget god effekt af immunterapi til patienter med LS (154) [2a]. Pembrolizumab er blevet standardbehandling til metastatisk KRC, der er dMMR/MSI-H (155) [1b]. Patienter med udbredt sygdom bør vurderes på onkologiske afdelinger mhp. deltagelse i kliniske forsøg eller behandling med immunterapi efter individuel vurdering.

Behandling af KRC hos patienter i familier med FCC og let øget risiko

Risikoen for metakron KRC i FCC og let øget risiko-familier er på samme niveau som hos sporadisk KRC-patienter (15, 136) [2c, 2c]

Kirurgisk behandling

I FCC-familier og familier med let øget risiko for KRC er der således ikke evidens for generelt at anbefale kolektomi eller proktokolektomi, men det vil være en individuel vurdering ved den enkelte patient.

Onkologisk behandling

Der er ikke særskilte standardbehandlinger for patienter med KRC i familier med FCC og let øget risiko for KRC.

Patientværdier og præferencer

HNPCC-registret har siden 1997 udsendt breve direkte til medlemmer af familier med forhøjet risiko for arvelig tarmkræft med information om risiko og tilbud om genetisk rådgivning. En større dansk undersøgelse har vist, at der generelt er en positiv holdning til at modtage brev med information om risiko (80% af de adspurgte), fordi der er mulighed for at forebygge alvorlig sygdom. De fleste ønsker at informationen kommer fra sundhedsprofessionelle (60-66%) fremfor fra familiemedlemmer. Kun 3% af brevmodtagerne ønskede under ingen omstændigheder brevet selvom det betød, at de ikke ville få information om deres potentielle cancerrisiko (156) [4].

Hovedparten af LS-personer finder en måde at leve med viden om risiko for kræft, så den ikke dominerer deres liv. Det er beskrevet som: ”Det er blevet en del af den jeg er”. Tankerne om risiko fylder ikke i

hverdagen, men angst og bekymring kan komme ved nye cancer-tilfælde i familien, graviditetsovervejelser eller når koloskopiundersøgelsen nærmer sig (157) [4].

De kliniske afdelinger skal være opmærksomme på personer, der har psykiske eller andre udfordringer i livet, og dermed behov for ekstra støtte og hjælp til f.eks. videregivelse af information til familien eller deltagelse i undersøgelser (158) [4].

Familier håndterer information til børn på forskellige måder. Nogle fortæller børnene det tidligt på en måde der passer til deres alder. Informationen foregår ofte over tid og tilpasses situationen og barnets alder. Børnene beskriver senere, at viden om risiko er noget, de er vokset op med. ”Jeg fik bare at vide, at det også kunne være, at jeg skulle til de undersøgelser engang. Det blev ikke gjort til noget særligt” (Helle Vendel Petersen upublicerede data). Andre familier fortæller deres børn om risiko for kræft når de er modne nok til at modtage informationen. Hensynet til et ungdomsliv uden ekstra bekymringer, vejer her tungest. Nogle forældre forsøger at holde viden om risiko skjult for børnene så længe som muligt, men det kan være svært, hvis andre familiemedlemmer kommer til ”at tale over sig” (157) [4].

Der er behov for, at forældre opdateres med ny viden. HNPCC registret har gennem flere år været vært ved patientaftener, hvor familierne inviteres til at deltage. Her præsenteres den nyeste viden inden for disposition for arvelig tarmkræft og deltagerne får mulighed for at møde andre familier.

Det er vigtigt for forældre med LS, at deres børn får relevante viden om risiko inden tidspunkt for eventuel gentest. Det er muligt at bede HNPCC registret om, at barnet får et brev med information ved 25 årsalderen i tilfælde af at forældre ikke har mulighed for at gøre det (HNPCC registret).

De kliniske afdelinger skal være opmærksomme på, at de 25-34 årige har en lav tilslutning til koloskopier (58%) (14, 158) [2c, 4].

Rationale

Der er ved udarbejdelsen af guidelinen specielt lagt vægt på de internationale guidelines, så anbefalingerne til håndtering af patienter med arvelig tarmkræft er i overensstemmelse med og på niveau med anbefalingerne fra internationale eksperter. Beskrivelsen af litteratursøgningerne og evaluering heraf fremgår primært af bilag og den nyeste viden er søgt inkluderet i guidelinen.

Indberetning

25. Alle resultater af genetisk udredning, behandling og screening bør indberettes til HNPCC-registret (D)

HNPCC-registret

HNPCC-registret har siden 1991 fungeret som nationalt register for familier med arvelig disposition til KRC og fik i 1995 status som et offentligt register. Region Hovedstaden er registeransvarlig myndighed og Hvidovre Hospital er systemansvarlig. Registret har forankring i DCCG.

Antallet af registrerede familier er stigende og ca. 6.500 familier er anbefalet screeningsprogrammer omfattende ca. 20.000 risikopersoner. Aktuelt kendes ca. 565 danske LS-familier med en patogen MMR-variant med en fordeling på 35% i *MSH2*, 23% i *MLH1*, 32% i *MSH6* og 11% i *PMS2*, hermed er frekvensen af *MSH6*-varianter højere i Danmark end rapporteret fra andre lande (159) [2b]. Der forekommer LS i ca. 9% af de familier, der er sat i screeningsprogrammer og kun i disse familier kan man tilbyde gentest til øvrige familiemedlemmer. Det lave antal familier med en identificeret patogen variant skyldes formentlig både begrænsninger i de anvendte analysemetoder, og at varianter i endnu ikke kendte gener er ansvarlige for KRC-udviklingen eller at risikoen i disse familier kan have en multifaktoriel ætiologi.
HNPCC-registret samarbejder med de genetiske afdelinger om genetisk udredning, rådgivning og screeningsprogrammer og evaluerer udbyttet i samarbejde med diagnosticerende og behandlende afdelinger. Alle resultater fra genetisk udredning, behandling og screeningskontroller bør derfor indberettes. Indberetning til registret er desværre mangelfuld. Derfor har HNPCC-registret siden 2004 været del af EU-projektet INFOBIOMED i samarbejde med 13 danske pilotafdelinger (160) [4]. Formålet er at udvikle og implementere et elektronisk indberetningssystem. Brugen af systemet har haft størst succes på de kirurgiske afdelinger, der modtager feedback i form af risikoestimater på egne patienter. Der arbejdes fremover med implementering af systemet til alle afdelinger, der varetager behandling og screening for arvelig KRC. Indberetning til registret kan ske ved fremsendelse af journalkopi med dataindtastning på registret og ved brug af INFOBIOMED. Se mere om indberetning til HNPCC-registret.
Man er altid velkommen til at kontakte HNPCC-registret for rekvirering af informationsbrochurer, behandlingsmæssig patientrådgivning eller lægefaglige problemstillinger eller med ønske om opkobling til elektronisk indberetningssystem. Tlf.: 38 62 24 70, Mail: hnpccregister.amager-og-hvidovre-hospital@regionh.dk, Hjemmeside: http://www.hnpcc.dk

4. Referencer

1. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, Ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2020;22(1):15-25.
2. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. The New England journal of medicine. 2000;343(2):78-85.
3. Bucksch K, Zachariae S, Ahadova A, Aretz S, Buttner R, Gorgens H, et al. Adenoma and colorectal cancer risks in Lynch syndrome, Lynch-like syndrome and familial colorectal cancer type X. Int J Cancer. 2022;150(1):56-66.
4. Pearlman R, Haraldsdottir S, de la Chapelle A, Jonasson JG, Liyanarachchi S, Frankel WL, et al. Clinical characteristics of patients with colorectal cancer with double somatic mismatch repair mutations compared with Lynch syndrome. J Med Genet. 2019;56(7):462-70.
5. DMSG. Guideline: Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer. 2020.
6. DKS, DMSG. Guideline: Udredning og opfølgning for Familiær adenomatøs polypose (FAP), attenuated FAP (A-FAP) og Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS). 2021.
7. S L, J F, F B, G E, M E, J G. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.1. Association of the Nordic Cancer Registries. Cancer Registry of Norway.; 2021.
8. Burt RW. Colon cancer screening. Gastroenterology. 2000;119(3):837-53.
9. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(2):216-27.
10. Lautrup CK, Mikkelsen EM, Lash TL, Katballe N, Sunde L. Familial colorectal cancer risk may be lower than previously thought: a Danish cohort study. Cancer epidemiology. 2015;39(5):714-9.
11. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology. 2003;124(2):544-60.
12. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology. 2000;118(5):829-34.
13. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology. 1995;108(5):1405-11.
14. Lindberg LJ, Rasmussen M, Andersen KK, Nilbert M, Therkildsen C. Benefit from extended surveillance interval on colorectal cancer risk in Lynch syndrome. Colorectal Dis. 2020;22(5):529-36.
15. Lindberg LJ, Wegen-Haitsma W, Ladelund S, Smith-Hansen L, Therkildsen C, Bernstein I, et al. Risk of multiple colorectal cancer development depends on age and subgroup in individuals with hereditary predisposition. Fam Cancer. 2019;18(2):183-91.
16. Lindberg LJ, Ladelund S, Frederiksen BL, Smith-Hansen L, Bernstein I. Outcome of 24 years national surveillance in different hereditary colorectal cancer subgroups leading to more individualised surveillance. J Med Genet. 2017;54(5):297-304.
17. Brixen LM, Bernstein IT, Bulow S, Ehrnrooth E. Survival of patients with Stage III colon cancer is improved in hereditary non-polyposis colorectal cancer compared with sporadic cases. A Danish registry

based study. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2013;15(7):816-23.
18. Møller P, Seppala T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. Gut. 2017;66(3):464-72.
19. Buckowitz A, Knaebel HP, Benner A, Bläker H, Gebert J, Kienle P, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. Br J Cancer. 2005;92(9):1746-53.
20. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. J Clin Oncol. 2005;23(3):609-18.
21. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. The New England journal of medicine. 2003;348(10):919-32.
22. International Mismatch Repair C. Variation in the risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2021;22(7):1014-22.
23. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer. 1999;81(2):214-8.
24. Moller P, Seppala TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut. 2018;67(7):1306-16.
25. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). Gut. 2020;69(3):411-44.
26. ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Craanen M, Cats A, Menko FH, et al. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? Gut. 2007;56(9):1198-201.
27. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). The New England journal of medicine. 2005;352(18):1851-60.
28. Ryan NAJ, McMahon R, Tobi S, Snowsill T, Esquibel S, Wallace AJ, et al. The proportion of endometrial tumours associated with Lynch syndrome (PETALS): A prospective cross-sectional study. PLoS Med. 2020;17(9):e1003263.
29. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Obstet Gynecol. 2005;105(3):569-74.
30. Boennelycke M, Thomsen BM, Holck S. Sebaceous neoplasms and the immunoprofile of mismatch-repair proteins as a screening target for syndromic cases. Pathol Res Pract. 2015;211(1):78-82.
31. South CD, Hampel H, Comeras I, Westman JA, Frankel WL, de la Chapelle A. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. J Natl Cancer Inst. 2008;100(4):277-81.
32. Everett JN, Raymond VM, Dandapani M, Marvin M, Kohlmann W, Chittenden A, et al. Screening for germline mismatch repair mutations following diagnosis of sebaceous neoplasm. JAMA Dermatol. 2014;150(12):1315-21.
33. Buchanan DD, Rosty C, Clendenning M, Spurdle AB, Win AK. Clinical problems of colorectal cancer and endometrial cancer cases with unknown cause of tumor mismatch repair deficiency (suspected Lynch syndrome). Appl Clin Genet. 2014;7:183-93.
34. Win AK, Buchanan DD, Rosty C, MacInnis RJ, Dowty JG, Dite GS, et al. Role of tumour molecular and pathology features to estimate colorectal cancer risk for first-degree relatives. Gut. 2015;64(1):101-10.

35. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJ, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. Gastroenterology. 2014;146(3):643-6 e8.
36. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, Zapater P, Castillejo A, Barberá VM, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. Gastroenterology. 2013;144(5):926-32.e1; quiz e13-4.
37. Sourrouille I, Coulet F, Lefevre JH, Colas C, Eyries M, Svrcek M, et al. Somatic mosaicism and double somatic hits can lead to MSI colorectal tumors. Fam Cancer. 2013;12(1):27-33.
38. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. The American Journal of Gastroenterology. 2001;96(10):2992-3003.
39. Lautrup CK, Mikkelsen EM, Lash TL, Katballe N, Sunde L. Survival in familial colorectal cancer: a Danish cohort study. Familial cancer. 2015;14(4):553-9.
40. Ketabi Z, Gerdes AM, Mosgaard B, Ladelund S, Bernstein I. The results of gynecologic surveillance in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gynecologic oncology. 2014;133(3):526-30.
41. Mesher D, Dove-Edwin I, Sasieni P, Vasen H, Bernstein I, Royer-Pokora B, et al. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer. 2014.
42. 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;116(6):1453-6.
43. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG, Bankhead P, Maxwell P, McGready C, et al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. Histopathology. 2021;78(3):401-13.
44. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. Ann Oncol. 2017;28(1):96-102.
45. Ericson KM, Isinger AP, Isfoss BL, Nilbert MC. Low frequency of defective mismatch repair in a population-based series of upper urothelial carcinoma. BMC Cancer. 2005;5:23.
46. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, Jonsson M, Nilbert M. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. Urology. 2015;86(6):1212-7.
47. Crosbie EJ, Ryan NAJ, McVey RJ, Lalloo F, Bowers N, Green K, et al. Assessment of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. J Med Genet. 2021;58(10):687-91.
48. Rasmussen M, Lim K, Rambech E, Andersen MH, Svane IM, Andersen O, et al. Lynch syndrome-associated epithelial ovarian cancer and its immunological profile. Gynecol Oncol. 2021;162(3):686-93.
49. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1 2020.
50. Seppälä TT, Latchford A, Negoi I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. Br J Surg. 2021;108(5):484-98.
51. Grosse SD, Palomaki GE, Mvundura M, Hampel H. The cost-effectiveness of routine testing for Lynch syndrome in newly diagnosed patients with colorectal cancer in the United States: corrected estimates. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2015;17(6):510-1.
52. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, 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.
53. McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL, Kambara T, Spring KJ, Walsh MD, et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. Fam Cancer. 2004;3(2):101-7.
54. Thiel A, Heinonen M, Kantonen J, Gylling A, Lahtinen L, Korhonen M, et al. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. Virchows Arch. 2013;463(5):613-21.

55. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2019;21(10):2167-80.
56. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, Clendenning M, Metcalf AM, Ferguson K, et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. J Clin Oncol. 2014;32(2):90-100.
57. Mills AM, Liou S, Ford JM, Berek JS, Pai RK, Longacre TA. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. Am J Surg Pathol. 2014;38(11):1501-9.
58. Cho KR, Cooper K, Croce S, Djordevic B, Herrington S, Howitt B, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1:S114-S22.
59. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):12-39.
60. NICE. Testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer. 2020.
61. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2019;21(10):2390-400.
62. DGCG. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 3. revision af guideline - 2016. 2016.
63. He M, Breese V, Hang S, Zhang C, Xiong J, Jackson C. BRAF V600E Mutations in Endometrial Adenocarcinoma. Diagn Mol Pathol. 2013;22(1):35-40.
64. Metcalf AM, Spurdle AB. Endometrial tumour BRAF mutations and MLH1 promoter methylation as predictors of germline mismatch repair gene mutation status: a literature review. Fam Cancer. 2014;13(1):1-12.
65. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Gronberg H, Bjorck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. Gynecol Oncol. 2011;121(3):462-5.
66. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017;144(3):491-5.
67. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. Gynecol Oncol. 2004;94(2):456-62.
68. DGCG. Ovariecancer - epidemiologi, arvelige faktorer, screening, sygdomsforløb, stadieinddeling og overlevelse. 2020.
69. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(9):1109-33.
70. Aparicio T, Svrcek M, Zaanan A, Beohou E, Laforest A, Afchain P, et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. Br J Cancer. 2013;109(12):3057-66.
71. González I, Goyal B, Xia MD, Pai RK, Ma C. DNA mismatch repair deficiency but not ARID1A loss is associated with prognosis in small intestinal adenocarcinoma. Hum Pathol. 2019;85:18-26.

72. Ito T, Ishida H, Suzuki O, Chika N, Amano K, Ishibashi K, et al. Prevalence and Molecular Characterization of Defective DNA Mismatch Repair in Small-bowel Carcinoma in a Japanese Hospital-based Population. J Anus Rectum Colon. 2020;4(4):165-73.
73. Jun SY, Lee EJ, Kim MJ, Chun SM, Bae YK, Hong SU, et al. Lynch syndrome-related small intestinal adenocarcinomas. Oncotarget. 2017;8(13):21483-500.
74. Latham A, Shia J, Patel Z, Reidy-Lagunes DL, Segal NH, Yaeger R, et al. Characterization and Clinical Outcomes of DNA Mismatch Repair-deficient Small Bowel Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(5):1429-37.
75. Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, Wen S, Abbruzzese JL, Wolff RA, et al. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. Br J Cancer. 2010;102(1):144-50.
76. Xia M, Singhi AD, Dudley B, Brand R, Nikiforova M, Pai RK. Small Bowel Adenocarcinoma Frequently Exhibits Lynch Syndrome-associated Mismatch Repair Protein Deficiency But Does Not Harbor Sporadic MLH1 Deficiency. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2017;25(6):399-406.
77. Xue Y, Vanoli A, Balci S, Reid MM, Saka B, Bagci P, et al. Non-ampullary-duodenal carcinomas: clinicopathologic analysis of 47 cases and comparison with ampullary and pancreatic adenocarcinomas. Mod Pathol. 2017;30(2):255-66.
78. Zhang MQ, Chen ZM, Wang HL. Immunohistochemical investigation of tumorigenic pathways in small intestinal adenocarcinoma: a comparison with colorectal adenocarcinoma. Mod Pathol. 2006;19(4):573-80.
79. Wischhusen JW, Ukaegbu C, Dhingra TG, Uno H, Kastrinos F, Syngal S, et al. Clinical Factors Associated with Urinary Tract Cancer in Individuals with Lynch Syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29(1):193-9.
80. Harper HL, McKenney JK, Heald B, Stephenson A, Campbell SC, Plesec T, et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. Mod Pathol. 2017;30(1):146-56.
81. Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS, Fan J, Culp SH, Thomas MH, et al. Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. Am J Surg Pathol. 2018;42(11):1549-55.
82. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, Mork ME, Xiao L, Broaddus RR, et al. Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol. 2018;199(1):60-5.
83. Urakami S, Inoshita N, Oka S, Miyama Y, Nomura S, Arai M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with upper urinary tract urothelial cancer with loss of immunohistochemical expression of the DNA mismatch repair proteins in universal screening. Int J Urol. 2018;25(2):151-6.
84. Rasmussen M, Madsen MG, Therkildsen C. Immunohistochemical Screening of Upper Tract Urothelial Carcinomas for Lynch Syndrome Diagnostics: A Systematic Review. Urology. 2022.
85. Kunnackal John G, Das Villgran V, Caufield-Noll C, Giardiello FM. Comparison of universal screening in major lynch-associated tumors: a systematic review of literature. Fam Cancer. 2022;21(1):57-67.
86. Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. J Am Acad Dermatol. 1999;41(5 Pt 1):681-6.
87. Plocharczyk EF, Frankel WL, Hampel H, Peters SB. Mismatch repair protein deficiency is common in sebaceous neoplasms and suggests the importance of screening for Lynch syndrome. Am J Dermatopathol. 2013;35(2):191-5.
88. Ponti G, Losi L, Di Gregorio C, Roncucci L, Pedroni M, Scarselli A, et al. Identification of Muir-Torre syndrome among patients with sebaceous tumors and keratoacanthomas: role of clinical features, microsatellite instability, and immunohistochemistry. Cancer. 2005;103(5):1018-25.
89. Ponti G, Pellacani G, Ruini C, Percesepe A, Longo C, Mandel VD, et al. Muir-Torre syndrome or phenocopy? The value of the immunohistochemical expression of mismatch repair proteins in sebaceous tumors of immunocompromised patients. Fam Cancer. 2014;13(4):553-61.

90. Valle L, de Voer RM, Goldberg Y, Sjursen W, Forsti A, Ruiz-Ponte C, et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. Mol Aspects Med. 2019;69:10-26.
91. Olsen KR, Bojesen SE, Gerdes AM, Lindorff-Larsen K, Bernstein IT. Cost-effectiveness of surveillance programs for families at high and moderate risk of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Int J Technol Assess Health Care. 2007;23(1):89-95.
92. Renkonen-Sinisalo L, Kivisaari A, Kivisaari L, Sarna S, Jarvinen HJ. Utility of computed tomographic colonography in surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Familial cancer. 2007;6(1):135-40.
93. Ahadova A, Seppala TT, Engel C, Gallon R, Burn J, Holinski-Feder E, et al. The "unnatural" history of colorectal cancer in Lynch syndrome: Lessons from colonoscopy surveillance. Int J Cancer. 2021;148(4):800-11.
94. Ahadova A, Gallon R, Gebert J, Ballhausen A, Endris V, Kirchner M, et al. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. Int J Cancer. 2018;143(1):139-50.
95. Engel C, Vasen HF, Seppälä T, Aretz S, Bigirwamungu-Bargeman M, de Boer SY, et al. No Difference in Colorectal Cancer Incidence or Stage at Detection by Colonoscopy Among 3 Countries With Different Lynch Syndrome Surveillance Policies. Gastroenterology. 2018;155(5):1400-9.e2.
96. Nieminen TT, O'Donohue MF, Wu Y, Lohi H, Scherer SW, Paterson AD, et al. Germline mutation of RPS20, encoding a ribosomal protein, causes predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma without DNA mismatch repair deficiency. Gastroenterology. 2014;147(3):595-8 e5.
97. Broderick P, Dobbins SE, Chubb D, Kinnersley B, Dunlop MG, Tomlinson I, et al. Validation of Recently Proposed Colorectal Cancer Susceptibility Gene Variants in an Analysis of Families and Patients-a Systematic Review. Gastroenterology. 2017;152(1):75-7 e4.
98. Djursby M, Madsen MB, Frederiksen JH, Berchtold LA, Therkildsen C, Willemoe GL, et al. New Pathogenic Germline Variants in Very Early Onset and Familial Colorectal Cancer Patients. Front Genet. 2020;11:566266.
99. Pedersen L, Valori R, Bernstein I, Lindorff-Larsen K, Green C, Torp-Pedersen C. Risk of post-colonoscopy colorectal cancer in Denmark: time trends and comparison with Sweden and the English National Health Service. Endoscopy. 2019;51(8):733-41.
100. (DTS) Dt. Dansk tarmkræftscreeningsdatabase Årsrapport 2018. 2020.
101. Rees CJ, Thomas Gibson S, Rutter MD, Baragwanath P, Pullan R, Feeney M, et al. UK key performance indicators and quality assurance standards for colonoscopy. Gut. 2016;65(12):1923-9.
102. Valori R, Rey JF, Atkin WS, Bretthauer M, Senore C, Hoff G, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. Endoscopy. 2012;44 Suppl 3:SE88-105.
103. Pedersen L, Bernstein I, Lindorff-Larsen K, Carlsen CG, Torp-Pedersen C. Improving colonoscopy quality through individualised training programmes. Dan Med J. 2020;67(8).
104. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Balaguer F, Dekker E, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2019;51(11):1082-93.
105. Funston G, O'Flynn H, Ryan NAJ, Hamilton W, Crosbie EJ. Recognizing Gynecological Cancer in Primary Care: Risk Factors, Red Flags, and Referrals. Adv Ther. 2018;35(4):577-89.
106. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90(5):437-44.
107. Stuckless S, Green J, Dawson L, Barrett B, Woods MO, Dicks E, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. Clin Genet. 2013;83(4):359-64.

108. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Grönberg H, Björck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. Gynecol Oncol. 2011;121(3):462-5.
109. Grindedal EM, Renkonen-Sinisalo L, Vasen H, Evans G, Sala P, Blanco I, et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. J Med Genet. 2010;47(2):99-102.
110. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305(22):2295-303.
111. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10022):945-56.
112. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. Scand J Gastroenterol. 2002;37(5):574-7.
113. Boland CR, Yurgelun MB, Mraz KA, Boland PM. Managing gastric cancer risk in lynch syndrome: controversies and recommendations. Fam Cancer. 2022;21(1):75-8.
114. Kim J, Braun D, Ukaegbu C, Dhingra TG, Kastrinos F, Parmigiani G, et al. Clinical Factors Associated With Gastric Cancer in Individuals With Lynch Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(4):830-7 e1.
115. Ladigan-Badura S, Vangala DB, Engel C, Bucksch K, Hueneburg R, Perne C, et al. Value of upper gastrointestinal endoscopy for gastric cancer surveillance in patients with Lynch syndrome. Int J Cancer. 2021;148(1):106-14.
116. Pradere B, Lotan Y, Roupret M. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. Curr Opin Urol. 2017;27(1):48-55.
117. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut. 2013;62(6):812-23.
118. Myrhoj T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. Fam Cancer. 2008;7(4):303-7.
119. Mork M, Hubosky SG, Roupret M, Margulis V, Raman J, Lotan Y, et al. Lynch Syndrome: A Primer for Urologists and Panel Recommendations. J Urol. 2015;194(1):21-9.
120. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2011;378(9809):2081-7.
121. (NICE) NIfHaCE. Colorectal cancer. 2020.
122. Fardet A, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Latino-Martel P. Do alcoholic beverages, obesity and other nutritional factors modify the risk of familial colorectal cancer? A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;119:94-112.
123. Shaw E, Farris MS, Stone CR, Derksen JWG, Johnson R, Hilsden RJ, et al. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2018;18(1):71.
124. van Duijnhoven FJ, Botma A, Winkels R, Nagengast FM, Vasen HF, Kampman E. Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch syndrome? Fam Cancer. 2013;12(2):285-93.
125. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Clin Cancer Res. 2010;16(4):1331-9.

126. Watson P, Ashwathnarayan R, Lynch HT, Roy HK. Tobacco use and increased colorectal cancer risk in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Arch Intern Med. 2004;164(22):2429-31.
127. Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HF, et al. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. Gastroenterology. 2012;142(2):241-7.
128. Lazzeroni M, Bellerba F, Calvello M, Macrae F, Win AK, Jenkins M, et al. A Meta-Analysis of Obesity and Risk of Colorectal Cancer in Patients with Lynch Syndrome: The Impact of Sex and Genetics. Nutrients. 2021;13(5).
129. Bojesen SE, Bernstein I, Gerdes AM, Hartlev M, Koch L, Lindorff-Larsen K, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Denmark - a health technology assessment. 2007. Contract No.: Report.
130. Anele CC, Adegbola SO, Askari A, Rajendran A, Clark SK, Latchford A, et al. Risk of metachronous colorectal cancer following colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis. 2017;19(6):528-36.
131. Heneghan HM, Martin ST, Winter DC. Segmental vs extended colectomy in the management of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis. 2015;17(5):382-9.
132. Malik SS, Lythgoe MP, McPhail M, Monahan KJ. Metachronous colorectal cancer following segmental or extended colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. Fam Cancer. 2018;17(4):557-64.
133. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Kim YH, Huh JW, Park YA, et al. Survival Outcome and Risk of Metachronous Colorectal Cancer After Surgery in Lynch Syndrome. Ann Surg Oncol. 2017;24(4):1085-92.
134. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. Gut. 2011;60(7):950-7.
135. Renkonen-Sinisalo L, Seppala TT, Jarvinen HJ, Mecklin JP. Subtotal Colectomy for Colon Cancer Reduces the Need for Subsequent Surgery in Lynch Syndrome. Dis Colon Rectum. 2017;60(8):792-9.
136. Lindberg LJ, Ladelund S, Bernstein I, Therkildsen C, Nilbert M. Risk of Synchronous and Metachronous Colorectal Cancer: Population-Based Estimates in Denmark with Focus on Non-Hereditary Cases Diagnosed After Age 50. Scand J Surg. 2019;108(2):152-8.
137. 1.0 DGCGDV. Kirurgisk behandling af endometriecancer. 2021.
138. 2.0 DGCGDV. Ovariecancer - Kirurgisk behandling af epiteliale ovarietumorer. 2021.
139. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J Med. 2006;354(3):261-9.
140. Yang KY, Caughey AB, Little SE, Cheung MK, Chen LM. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) Families. Fam Cancer. 2011;10(3):535-43.
141. Baker J, Obermair A, Gebski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. Gynecol Oncol. 2012;125(1):263-70.
142. Group ECW. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. Hum Reprod Update. 2005;11(5):513-25.
143. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. Bmj. 2018;362:k3609.

144. 1.0 DBGDV. Behandling af uroteliale tumorer i øvre urinveje - Lokalbehandling, nefroureterektomi, onkologi og opfølgning. 2020.
145. Crockett DG, Wagner DG, Holmang S, Johansson SL, Lynch HT. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. J Urol. 2011;185(5):1627-30.
146. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. J Clin Oncol. 2015;33(35):4176-87.
147. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. N Engl J Med. 2016;374(3):211-22.
148. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol. 2010;28(20):3219-26.
149. Cohen R, Taieb J, Fiskum J, Yothers G, Goldberg R, Yoshino T, et al. Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials. J Clin Oncol. 2021;39(6):642-51.
150. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. J Natl Cancer Inst. 2016;108(7).
151. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. Eur J Cancer. 2009;45(10):1890-6.
152. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. J Clin Oncol. 2006;24(15):2359-67.
153. Zaanan A, Flejou JF, Emile JF, Des GG, Cuilliere-Dartigues P, Malka D, et al. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. Clin Cancer Res. 2011;17(23):7470-8.
154. Therkildsen C, Jensen LH, Rasmussen M, Bernstein I. An Update on Immune Checkpoint Therapy for the Treatment of Lynch Syndrome. Clin Exp Gastroenterol. 2021;14:181-97.
155. Medicinrådet. Pembrolizumab (Keytruda) 2021 [Available from: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/pembrolizumab-keytruda-kolorektalkraeft.
156. Petersen HV, Frederiksen BL, Lautrup CK, Lindberg LJ, Ladelund S, Nilbert M. Unsolicited information letters to increase awareness of Lynch syndrome and familial colorectal cancer: reactions and attitudes. Fam Cancer. 2019;18(1):43-51.
157. Heinsen LL, Wahlberg A, Petersen HV. Surveillance life and the shaping of 'genetically at risk' chronicities in Denmark. Anthropol Med. 2022;29(1):29-44.
158. Bleiker EM, Esplen MJ, Meiser B, Petersen HV, Patenaude AF. 100 years Lynch syndrome: what have we learned about psychosocial issues? Fam Cancer. 2013;12(2):325-39.
159. Nilbert M, Wikman FP, Hansen TV, Krarup HB, Orntoft TF, Nielsen FC, et al. Major contribution from recurrent alterations and MSH6 mutations in the Danish Lynch syndrome population. Familial cancer. 2009;8(1):75-83.
160. Bernstein IT, Lindorff-Larsen K, Timshel S, Brandt CA, Dinesen B, Fenger M, et al. Biomedical informatics as support to individual healthcare in hereditary colon cancer: the Danish HNPCC system. Hum Mutat. 2011;32(5):551-6.
161. Abbas O, Mahalingam M. Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir-Torre syndrome: a diagnostic algorithm. J Cutan Pathol. 2009;36(6):613-9.

162. Lee JB, Litzner BR, Vidal CI. Review of the current medical literature and assessment of current utilization patterns regarding mismatch repair protein immunohistochemistry in cutaneous Muir-Torre syndrome-associated neoplasms. J Cutan Pathol. 2017;44(11):931-7.

5. Metode

I forbindelse med denne revision af retningslinjen blev det i DCCGs Bestyrelse besluttet, at den reviderede retningslinje bør samle alle retningslinjer fra de relevante specialer i en overordnet retningslinje for Arvelig Tarmkræft – HNPCC, godkendt af alle DMCG'er og specialer. Tilsvarende overvejelser har udspillet sig i andre DMCG'er og specialer, der håndterer familier og patienter med HNPCC.
Medio 2020 blev flg. faglige selskaber anmodet om at udpege en repræsentant til retningslinjegruppen:

- DCCG Dansk Colorectal Cancer Group
- DSMG Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
- DSOG Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- DPAS Dansk Patologiselskab
- DSKB Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
- DSKO Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
- DUS Dansk Urologisk Selskab
- DKS Dansk Selskab for Kirurgi
- DPRK Dansk Selskab for Plastik og Rekonstruktionskirurgi
- HNPCC-registret

Gruppen konstituerede sig i september 2020 og nedenstående arbejdsopgaver og underarbejdsgrupper blev etableret mhp. litteratursøgning og -gennemgang, for at besvare delelementer af retningslinjen og efterfølgende sammenskrivning til én fælles retningslinje for alle specialer.
Der har været afholdt 18 (maj 2022) fælles virtuelle møder i arbejdsgruppen og mellem 3-5 virtuelle møder i hver undergruppe i perioden sep. 2020 – april 2022.

Litteratursøgning

Til udarbejdelse af retningslinjen er internationale guidelines om HNPCC og data fra relevante databaser søgt frem og gennemgået primært mhp. udredning, behandling og screeningsprogrammer. For mere specifikke emneområder er der foretaget systematiske litteratursøgninger.
Overordnet er nationale og internationale guidelines klassificeret evidensniveau 4 pga. af deres heterogene sammensætning. Enkelte nyere studier er identificeret under arbejdet med retningslinjen og tilføjet, selvom de er udgivet efter dato for litteratursøgningerne, da de vurderes at have betydning for patientbehandlingen.

Internationale guidelines om HNPCC

European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender
doi: 10.1002/bjs.11902 (50).

Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline
doi: 10.1055/a-1016-4977 (104).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2020 (49).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Bowel Adenocarcinoma Version 1.2020, doi: 10.6004/jnccn.2019.0043 (69).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer [Internet]. 2020. Tilgængelig hos: https://www.nice.org.uk/guidance/dg42/resources/testing-strategies-for-lynch-syndrome-in-people-with-endometrial-cancer-pdf-1053807829189 (60)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Colorectal cancer [Internet]. 2020 s. 47. Tilgængelig hos: https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/resources/colorectal-cancer-pdf-66141835244485 (121)

The British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319915 (25)

The Manchester International Consensus Group Recommendations for the Management of Gynecological Cancers in Lynch Syndrome. doi: 10.1038/s41436-019-0489-y (61)

Nationale guidelines om cancer kirurgi

DSOG:

Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG). Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri [Internet]. 2016. Report No.: Version 3.0. Tilgængelig hos: http://www.dgcg.dk/images/Grupper/Endometriegruppen/horing/Kap%201%20Indledning%20uden%20koder.pdf (62)

Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG). Ovariecancer – epidemiologi, arvelige faktorer, screening, sygdomsforløb, stadieinddeling og overlevelse [Internet]. 2020. Report No.: Version 1.0. Tilgængelig hos: http://www.dgcg.dk/images/retningslinier/Ovariecancer/DGCG_epidemiologi_c_ovarii_AdmGodk_1809202640%20ovariecancer.pdf (68)

Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG). Kirurgisk behandling af endometriecancer [Internet]. 2021. Report No.: Version 1.0. Tilgængelig hos: http://dgcg.dk/images/Grupper/Endometriegruppen/DGCG_kir_beh_endometriecancer_v1.0_AdmGodk0607214027.pdf (137)

Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG). Ovariecancer - Kirurgisk behandling af epiteliale ovarietumorer [Internet]. 2021. Report No.: Version 2.0. Tilgængelig hos: http://dgcg.dk/images/retningslinier/Ovariecancer/DGCG_kir_beh_epi_ovari_c_v2.0_AdmGodk2804213416.pdf (68)

DUS: Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa). Behandling af uroteliale tumorer i øvre urinveje - Lokalbehandling, nefroureterektomi, onkologi og opfølgning. 2020. Report No.: Version 1.0. Tilgængelig hos: https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dablaca/dablaca_beh_uroteliale_tum_ov_urinveje_admgodk171220.pdf (144)

DCCG kirurgi: https://dccg.dk/retningslinjer/kolorektal-cancer/

Internationale og nationale databaser

The Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD): http://www.plsd.eu/

The International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT) DNA variant database: https://insight-database.org/

ClinVar: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/

The Single Nucleotide Polymorphisms Database (dbSNP): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/

HNPCC-registret: hnpcc-forskning.hvidovre-hospital@regionh.dk, https://www.hvidovrehospital.dk/hnpcc/til-fagfolk/forskning/Sider/Dataudtraek-fra-HNPCC-registret-.aspx

Specifikke separate litteratursøgninger

Disse søgninger er angivet ud fra de bedst kendetegnende MeSH-termer i PubMed. De fulde søgninger kan ses i bilag 7.2.

I Hvilke tumorer bør analyseres for MMR-defekt?

- Tyndtarme: ((“Duodenal cancer”) AND (“DNA mismatch repair”) AND immunohistochemistry

  PubMed søgning 04.01.21 gav 33 artikler, hvoraf 9 artikler var interessante og derfor gennemgået (se bilag 7)

- Øvre urinveje: ((“Urologic neoplasms”) AND (“DNA mismatch repair”) AND immunohistochemistry

  PubMed-søgning den 28.04.2021 gav 74 artikler, hvoraf 8 var interessante og derfor gennemgået. Kun 5 havde lavet en systematisk IHC/MSI screening af en baggrunds-UTUC kohorte (se bilag 7).

- Sebaceøse: (”Muir-Torre Syndrome” AND (”DNA mismatch repair”) AND immunohistochemistry

  Søgningen gav 98 artikler på PubMed den 12.01.2021, hvor 24 er blevet nærlæst og inkluderet i det aktuelle arbejde. Derudover er fundet 3 reviews om emnet (85, 161, 162), men ingen internationale guidelines.

II Hvilken kirurgisk behandling anbefales ved

- KRC

  Der blev fundet 125 artikler, hvoraf der blev fundet (ud over NCCN, EHTG og BSG guidelines) 2 reviews og 5 oplagt relevante artikler.

- Gynækologisk cancer
  De gynækologiske anbefalinger er udarbejdet ud fra tre internationale retningslinjer (50, 59, 61), to danske retningslinjer (137, 138), et systematisk review (55) og et kohortestudie (28).

- Tumorer i øvre urinveje: ((((“Urologic neoplasms”) OR “carcinoma, transitional cell”) AND therapeutics) AND therapy) AND “colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis”

  PubMed søgning den 10.04.21 gav 39 artikler, hvoraf 11 var meget relevante og derfor gennemgået (se bilag 7.2).

III Hvad er effekten af immunterapi til LS-patienter?

- [“Lynch syndrome”] AND [“Ipilimumab” OR “Nivolumab” OR “Atezolizumab” OR “Durvalumab” OR “Pembrolizumab” OR “Avelumab”]

  Søgningen blev udført i PubMed, Embase og Web of Science og gav 297 artikler (efter duplikater var blevet fjernet) den 03.11.21 Yderligere 3 studier var identificeret gennem referencelisterne også inkluderet ved gennemgang fandtes 31 artikler relevante og indgår i Therkildsen et al. 2021 (154)

IV Hvilke screeningsprogrammer bør anbefales for?

- Urothelcelletumorer i øvre urinveje: ((((“Urologic neoplasms”) OR “carcinoma, transitional cell”) AND “colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis”) AND epidemiology. PubMed-søgningen gav 45 artikler den 17.04.21, hvoraf 7 var meget relevante og blev gennemgået (se bilag 7.2)

Litteraturgennemgang

Alle forfattere har individuelt gennemgået de internationale guidelines og bidraget til dataekstraktion heraf til retningslinjen. De specifikke nye litteratursøgninger i de enkelte arbejdsgrupper har været gennemgået på titel og abstrakt niveau af to forfattere uafhængigt af hinanden mhp. in- eller eksklusion og efterfølgende er dataekstraktion og syntetisering gennemgået i gruppen som helhed. Evidensniveauerne er primært vurderet i de respektive arbejdsgrupper og efterfølgende drøftet på fællesmøde i hele arbejdsgruppen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er skrevet ud fra en diskussion i de respektive arbejdsgrupper. Anbefalingerne er efterfølgende rundsendt til og diskuteret i hele arbejdsgruppen både skriftligt og mundtligt på fællesmøder før endelig accept.

Høring og godkendelse

Efter udarbejdelsen af 1. version af Retningslinjen 2021 har den været i høring hos de involverede DMCG'er og faglige selskaber. Tilbagemeldingerne herfra er indarbejdet i 2.version af retningslinjen, der efterfølgende er godkendt af de udpegede repræsentanter.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der foretages i forvejen MMR/MSI analyser rutinemæssigt på alle KRC, og det er for nyligt indført at alle EC også skal karakteriseres med MMR/MSI, som en del af den diagnostiske rutine udredning. Det vil således kun være de sebaceøse neoplasier, urothelcelletumorer i øvre urinveje og tyndtarms adenokarcinomerne der udgør en merudgift i fht. status quo. Det estimeres, at der årligt diagnosticeres ca. 80 nye sebaceøse neoplasier, ca. 150 urothelcelletumorer i øvre urinveje, samt ca. 70 tyndtarms adenokarcinomer i Danmark. Prisen for en MMR-analyse er ca. 200 kr. En del (20-50%) skal følges op med en methyleringsanalyse, som koster ca. 2.600 kr., men fordelt ud på landets patologiafdelinger vil der være tale om en meget begrænset merudgift på den enkelte afdeling.
Det vil kun være en mindre fraktion af disse patienter, der skal henvises til videre genetisk udredning, således at også merudgiften i genetisk regi vil være meget begrænset.
Overordnet er denne retningslinje derfor ikke forbundet med betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Det er vigtigt løbende at forske i arvelig tarmkræft både i fht. den tilgrundliggende ætiologi, optimering af screeningsprogrammer og behandling for at optimere diagnostik og behandling. Eksempelvis forskes der indenfor LS i effekten af immunterapi til kræftbehandling og den kræftforebyggende effekt af langtidsindtag af aspirin eller aspirin-lignende præparater.
På ClinicalTrials.gov kan man finde oplysninger om afprøvning af nye behandlingsmetoder til patienter med arvelig tarmkræft. På HNPCC-registrets hjemmeside findes information om relevante kliniske forskningsprojekter i Danmark og registret bidrager med data til både nationale og internationale studier.
Der kan søges om dataudtræk til forskning på HNPCC-registrets hjemmeside.

Forfattere, habilitet og interessentinvolvering

Navn	Rep. Selskab	Arbejdssted
Inge Bernstein (Tovholder)	DCCG	Klinik Kir. & Kræft, Aalborg Universitetshospital
Karin Wadt	DSMG	Gen.afd. Rigshospitalet
Charlotte Lautrup	DSMG	Gen.afd. Aalborg Universitetshospital
Karina Rønlund	DSMG	Gen.afd. Vejle
Louise Klarskov	DPAS	Pat.afd. Herlev og Gentofte Hospital
Henrik Okkels	DSKB	Molekyl. diag. Aalborg Universitetshospital
Zohreh Ketabi	DSOG	Gyn.afd. Rigshospitalet
Lars Henrik Jensen	DSKO	Onk.afd. Vejle

Christina Therkildsen	HNPCC-registret	Gastroenheden, Hvidovre Hospital
Maria Rasmussen	HNPCC-registret	Klinisk Forskningsafdeling, Hvidovre Hospital
Mia Gebauer Madsen	DUS	Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital
Ole Thorlacius-Ussing	DKS	Kir.afd. Aalborg
Vibeke Koudahl	DPRK	Plastikkir., Vejle

Ovennævnte personer har deltaget i arbejdsprocessen som repræsentanter for de respektive selskaber. Derudover har Maria Rasmussen, været finansieret 1 mdr. af DCCG for deltagelse i skriveopgaven.

Ingen af de involverede forfattere har interessekonflikter ift. udarbejdelsen af retningslinjen.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Aktuelle guideline er forankret i flere DMCG'er og RKKP-databaser og HNPCC-registret. Det kunne være relevant at registrere hvor mange LS-familier, der identificeres ved analyse for dMMR up-front enten ved tumoranalyse eller genanalyser. Muligheden eksisterer aktuelt kun for KRC via DCCG.
Ligeledes kunne man med fordel udarbejde metode til monitorering af hvilke risikopersoner, der vælger at indgå i de anbefalede kontrolprogrammer.

7. Bilag

Bilag 1 – Arbejdsgrupper og opgaver

Arvelig tarmkræft - Arbejdsopgaver - spørgsmål

Spgm.	Hvem - hvad - hvor- hvilke - hvornår	DSMG			DPAS	DSKB	DSOG	DSKO	HNPCC-registret	DUS	DKS	DCCG	Tovholder
		Karin Wadt	Charlotte Lautrup	Karina Rønlund	Louise Klarskov	Henrik Okkels	Zohreh Ketabi	Lars Henrik Jensen	Christina Therkildsen	Mia Gebauer M.	Ole Th.-Ussing	Inge Bernstein	
1	**Patienterne**												Karin Wadt
1a	Kirurgens opgave?									x		x	
1b	Henvisning til genetikere?	x	x	x								x	
2	**Patolgi**												Louise Klarskov
2a	analyser: IHC, MSI, methylering, BRAF ?		x	x	x	x						x	
2b	CRC		x	x	x	x						x	
2c	gyn.tumores		x	x	x		x						
2d	Urol. tumores		x	x	x				X				
2e	Andre tumores		x	x	x								
3	**Molekylærgenetik + genetisk rådgivning**												Henrik Okkels
3a	Gener	x	x	x		x							
3b	Metoder - panel, exom m.m.	x	x	x		x							
3c	Valg af panel	x	x	x		x							
4	**Kirurgi**												Ole Thorlacius-Ussing
4a	terapeutisk + profylaktisk										x	x	
4b	CRC	x									x	x	
4c	gyn.tumores	x					x					x	
4d	Urol. tumores	x								x		x	
4e	Andre tumores										x		
5	**Onkologisk behandling**												Lars Henrik Jensen
5a	5 FU							x					
5b	Immune therapi	x						x	X			x	
6	**Profylaktisk medicinsk behandling**												Zohreh Ketabi
6a	Aspirin	x					x					x	
6b	Hormoner						x						
7	**Kontrolprogram - organspecifikt**												Charlotte Lautrup
7a	Lynch Syndrome (genspecifik?)	x	x	x			x			x		X	
7aa	Lynch Like												
7b	Familiær kolorektal cancer (FCC)	x	x	x								X	
7c	Let øget risiko	x	x	x								X	

Bilag 2 – søgestrategi

Søgestreng til universel MMR-screening af tyndtarmscancer

(((((((("small intestinal adenocarcinoma")) OR ("small bowel adenocarcinoma")) OR ("small bowel cancer") OR ("small intestinal cancer")) OR ("small bowel carcinoma")) OR ("small intestinal carcinoma")) OR ("duodenal cancer")) OR ("duodenal carcinoma")) OR (duodenal adenocarcinoma)) AND ((((("MMR") OR ("mismatch repair")) OR ("MMR deficien*")) OR ("mismatch repair deficien*")) OR ("MMR-d")) OR ("d-MMR"))) AND ((IHC) OR (immunohistochemistry))

Giver 33 artikler på Pubmed 04.01.21, heraf 9 artikler der vurderes interessante, som er gennemgået og kort dataekstraktion fremgår af nedenstående tabel.

Study, year	Period, country	Cohort	Total number	Number with MMR-IHC loss	Number with MSI-H	Prediction of cancerhistory	Prediction of LS diagnosis	BRAF mut	Methyl
Xia et al., 2017	2008-2014, Pittsburg	Consecutively diagnosed	71	6 (8,5%) (2 med MLH1+ PMS2 og 4 med	NA	De 2 (MLH1/PMS2) som ikke fik	4/6 blev testet og fik påvist relevant	0/30	NA

		58% duodenum, 25% jejunum, 17% ileum – excl. Periampullære		MSH2 and/or MSH6 tab		påvist Lynch mut opfylder Amst krit	Lynch mut. 6/6 antages at være LS -> 100% af dMMR,6/71 (8,5%) af hele kohorten er LS		
Gonzales et al. , 2019 (inkluderer Xias kohorte)	2007-2016, Washington og Pittsburg	Consecutively diagnosed 58% duodenum, 25% jejunum, 17% ileum – excl. Periampullære	120	21 (18%) (9 med MLH1/PMS2 tab, 9 med MSH2+MSH6, 2 MSH6, 1 PMS2)	NA	NA	12/120 (10%) har kendt Lynch (heraf 3 med MLH1/PMS2 tab). De sidste 9 redegøres der ikke for	NA	NA
Aparicio et al., 2013	1996-2008, 12 franske hospitaler	Consecutively diagnosed – 51% duodenum, 29% jejunum, 20% ileum – no info on vedr. Periamullære	63	8 (4 med tab af MLH1+PMS2, 2 MSH2+MSH6, 2 MSH6)	6 andre end IHC, dvs i alt 14/63 (22%)	NA	9/63 (14%) mistænkes for Lynch – ikke germline analyse	1 (pMMR)/40	1/3 (dMMR)
Jun et al., 2017	22 koreanske hospitaler	Uselekterede cases SIAC – ingen info om lokalisation af alle – excl.amuplulla Vateri	195 → 40 suspekt for Lynch	15/40 (8 med tab af heraf 1 med MLH1+PMS2, 5 med MSH2+MSH6, 2 med PMS2+MSH2+MSH6)	8/8 (ikke-methylerede)	Ingen opfylder Amst krit. 11 havde sparsom initial fam.hist. – heraf kun 1 med to FDR	8/8 fik påvist Lynch mut 8/195 (4%) med LS	NA	7/15
Latham et al., 2021	2006-2019, Memoria	Konsekutive SBA cases –	98 (100 – 2	21 (+5 MSI)	21 (5 dMMR)	2 havde personal or family	10/98 (10/100 (10%) fik påvist	NA	6/9 (3 unknown), de resterende 6 var

	I Sloan Kettering	single institute 41% duidenum, 39% jejunum, 18 ileum. No info vedr. andel Periampullære	uden væv)	Dvs 26 (26%) med defekt MMR, heraf 15 med MLH1/PMS2 tab	Heraf 10 LS (10/26 = 38,5%) Prevalence for LS = 10% (10/100) 826 CRC: 16,6 % dMMR og heraf 19% LS	history of SBA	Lynch mut		5 LS og 1 biallelic MLH1 mut
Ito et al 2020 Ref 22 konkordans IHC og MSI	2002-2017 Saitama Medical University, Japan	Konsekutive SBC single institution Duodenum 11, jejunum 14, ielum 5. No info Periampullære	30	6,7% (2/30) loss pMSH2/MSH6	2 MSI-H only performed in the 2 med pMMR loss	Begge personal hist. CRC Opfylder ikke amst men bethesda kriterierne	2 MMR-tested sequencing 1 LS found	NA	NA Anfører at Methyl ikke er så relevant, da få dmmr skyldes epigenetisk regulering, med ref til Shia 2009 og Aparicio
Xue et al 2017	2000-2014 Emory University Hosp. + University of Pittsburg	Konsekutiv duodenale cancere, to centre. Excl. periamullære	47	13% (6/47), 2 med MSH2+MSH6, 2 MSH6, 1 MLH1+PMS2, 1 MLH1+PMS2+MSH6	NA	NA	NA	NA	NA
Zhang et al 2006	1989-2003 Washington University Barnes-	Dudenum 8%, jejunum 65%, ileum 26% Periampullære excl	26	25 analyseret 2 (8%) loss, begge pMLH1 Anvender ikke PMS2. 21% dmmr i crc kohorte	NA	NA	NA	NA	NA

	Jewish hospital								
Overman et al 2010	1981-2007 MD Anderson, Houston	Konsekutiv, single institute. Duodenum 74%, jejunum 7%, Ileum 15%, NOS 4% Ampullære excl	54	35% loss (18/54), MLH1: 14, MSH2: 3, MSH6: 6, PMS2: 13	15 af 18 analyseret (14 MSI-H)	NA	NA	NA	NA

Søgestreng til universel MMR-screening af urothelcelletumorer i øvre urinveje

("Urologic neoplasms"[MeSH Terms] OR "Urologic neoplasm"[All Fields] OR "Urologic neoplasms"[All Fields] OR "Urologic cancer"[All Fields] OR "Urologic cancers"[All Fields] OR "Urologic carcinoma"[All Fields] OR "Urologic carcinomas"[All Fields] OR "Urological cancer"[All Fields] OR "Urological cancers"[All Fields] OR "Urological neoplasm"[All Fields] OR "Urological neoplasms"[All Fields] OR "Urological carcinoma"[All Fields] OR "Urological carcinomas"[All Fields] OR "urinary tract neoplasm"[All Fields] OR "urinary tract neoplasms"[All Fields] OR "urinary tract cancer"[All Fields] OR "urinary tract cancers"[All Fields] OR "urinary tract carcinoma"[All Fields] OR "urinary tract carcinomas"[All Fields] OR "urinary neoplasm"[All Fields] OR "urinary neoplasms"[All Fields] OR "urinary cancer"[All Fields] OR "urinary cancers"[All Fields] OR "urinary carcinoma"[All Fields] OR "urinary carcinomas"[All Fields] OR "urothelial neoplasm"[All Fields] OR "urothelial neoplasms"[All Fields] OR "urothelial cancer"[All Fields] OR "urothelial cancers"[All Fields] OR "urothelial carcinoma"[All Fields] OR "urothelial carcinomas"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND ("tract"[All Fields] OR "tract s"[All Fields] OR "tracts"[All Fields]) AND ("neoplasm s"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields])) OR ("urothelial"[All Fields] AND ("tract"[All Fields] OR "tract s"[All Fields] OR "tracts"[All Fields]) AND ("neoplasm s"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields])) OR "urothelial tract carcinoma"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND ("tract"[All Fields] OR "tract s"[All Fields] OR "tracts"[All Fields]) AND ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] OR "carcinomas"[All Fields] OR "carcinoma s"[All Fields])) OR "urothelial tract cancer"[All Fields] OR "urothelial tract cancers"[All Fields]) AND ("DNA Mismatch Repair"[MeSH Terms] OR "Mismatch Repair"[All Fields] OR "DNA Mismatch"[All Fields] OR ("mil med res"[Journal] OR "mmr"[All Fields]) OR "dMMR"[All Fields] OR "d-MMR"[All Fields] OR "MMR-d"[All Fields] OR "MMRd"[All Fields]) AND ("immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR ("immunohistochemistries"[All Fields] OR "immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR "immunohistochemistry"[All Fields]) OR "IHC"[All Fields] OR ("immunolabel"[All Fields] OR "immunolabeled"[All Fields] OR "immunolabeling"[All Fields] OR "immunolabelings"[All Fields] OR "immunolabelled"[All Fields] OR "immunolabelling"[All Fields] OR "immunolabellings"[All Fields] OR "immunolabels"[All Fields]) OR ("immunogold"[All Fields] OR "immunogolds"[All Fields]) OR ("immunocytochemistries"[All Fields] OR "immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR "immunohistochemistry"[All Fields] OR "immunocytochemistry"[All Fields]))

Søgningen gav 82 artikler den 01.12.2021.

Herunder er der fundet 8 relevante referencer, som blev læst igennem hvoraf kun 5 havde lavet en systematisk IHC/MSI screening af en baggrunds-UTUC kohorte.

Study, year	Period, country	Cohort	Total number	Number with MMR-IHC loss	Number with MSI-H	Prediction of cancerhistory	Prediction of LS diagnosis
Ericson et al., 2005	1992-1999 Sweden	Swedish background population	216	11 = **5%** (9 MSH2/MSH6)	9 (**4%**)	NA	NA
Harper et al., 2017	1995-2014, Cleveland USA	194 consecutively diagnosed UTUC cases and 21 LS cases to spike the cohort	194	10 = **5%** (all MSH2/MSH6)	NA	Svært at få disse data ud, da kohorten er spiket med LS cases	NA
Ju et al., 2018	2010-2017, Virginia USA	Retrospectively collected cases from a population-based cohort	117	10 stk = **9%** (kun 1 med MLH1/PMS2 tab)	4 (**3%**)	¾ med MSI-H havde en familie-cancer-historik med LS tumorer	NA
Metcalfe et al., 2018	2013-2016 Texas USA	Prospectively collected consecutive UTUC cases	115	13 stk = **11%**	7 (**6%**)	8 individer opfyldte Amsterdam II kriterierne (uagtet MMR og MSI test)	**5.2%** of the screened population were diagnosed with LS
Urakami et al., 2017	2003-2014 Japan	Consecutively collected UTUC cases from a population-based cohort	143	7 stk = **5%** (1 med MLH1/PMS2 tab)	NA	3 ud af 7 med MMR tab opfyldte Amsterdam II kriterierne (2 med LS).	2 cases of 7 (**1.3%**) accepted genetic testing and were diagnosed with LS

Søgestreng til universel MMR-screening af sebaceøse tumorer

(((((IHC) OR (immunohistochemistry)) OR (immunohistochemistry[MeSH Terms])) OR (immunohistochemistries[MeSH Terms])) AND ((sebaceous neoplasms) OR (Muir-Torre) OR (MTS) OR (Muir-Torre syndrome))) AND ((((((MMR deficien*) OR (mismatch repair deficienc*)) OR (MMR)) OR (mismatch repair)) OR (MMR-d)) OR (dMMR))

("IHC"[All Fields] OR ("immunohistochemistries"[All Fields] OR "immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR "immunohistochemistry"[All Fields]) OR "immunohistochemistry"[MeSH Terms]) AND (("sebaceous"[All Fields]

AND ("neoplasm s"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields])) OR "Muir-Torre"[All Fields] OR "MTS"[All Fields] OR ("muir torre syndrome"[MeSH Terms] OR ("Muir-Torre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "muir torre syndrome"[All Fields] OR ("muir"[All Fields] AND "torre"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "muir torre syndrome"[All Fields])) AND ((("mil med res"[Journal] OR "mmr"[All Fields]) AND "deficien*"[All Fields]) OR (("dna mismatch repair"[MeSH Terms] OR ("dna"[All Fields] AND "mismatch"[All Fields] AND "repair"[All Fields]) OR "dna mismatch repair"[All Fields] OR ("mismatch"[All Fields] AND "repair"[All Fields]) OR "mismatch repair"[All Fields]) AND "deficienc*"[All Fields]) OR ("mil med res"[Journal] OR "mmr"[All Fields]) OR ("dna mismatch repair"[MeSH Terms] OR ("dna"[All Fields] AND "mismatch"[All Fields] AND "repair"[All Fields]) OR "dna mismatch repair"[All Fields] OR ("mismatch"[All Fields] AND "repair"[All Fields]) OR "mismatch repair"[All Fields]) OR "MMR-d"[All Fields] OR "dMMR"[All Fields])

Søgningen gav 98 artikler på PubMed den 12.01.2021, hvor 24 er blevet nærlæst og inkluderet i det aktuelle arbejde. Derudover er fundet 3 reviews om emnet (85,160,161), men ingen internationale guidelines.

Study, year	Period, country	Cohort	Total number	Number with MMR-IHC loss	Number with MSI-H	Prediction of cancerhistory	Prediction of LS diagnosis
Kuwabara et al., 2018	2005-2014, 1 institution, Japan konsekutive	13 patients with 16 SN and 31 with 32 Kas	44	5 of 13 SN = 38% (1 MLH1/PMS2, 4 MSH2/MSH6). Ingen I Kas gruppen.	Not performed BRAF not performed	1 af 5 havde germline MSH2 c.942+3A>T, 3 havde somatiske ændringer i MSH2, 1 hypermethyleret MLH1	1 af 13 havde LS (7,7%) Dvs 1/5 dmmr, dvs. 4/5 (80%) er falsk positive. Falsk neg kan ikke afgøres.
Jessup et al., 2016	2005-2010, USA Konsekutiv kohorte	216 133 sebaceous adenomas, 68 sebaceomas, 15 sebaceous carcinomas.	216	143 of 216 (66%) (MSH2/MSH6 90 af 143 (62,9%), MLH1/PMS2 27 af 143 (18,9%), MSH6 22 af 143 (18,9%) og PMS2 4 af 143 (2,8%)	Not performed	Not performed	Not performed
Everett et al., 2014	2000-2012, University of Michigan Comprehensive cancer Center (UMCCC) and Dana	107 SNs hos 86 ptt, 52 sebaceous adenomas, 5 sebaceomas,	86 patienter henvist til genetisk vurdering	Performed on 77 SN (9 klinisk oplagte tilfælde gik direkte til sekventering).	Performed on 37 SN (40,5%)		25/86 (29,1%) med SN havde germline MMR mutation (LS).

	Faber Cancer Institute (DFCI), USA Selekterede til genetisk udredning	3 sebaceous 55pithelioma 45 sebaceous carcinoma and 2 SN without information.		38/77 (49%) havde tab af MMR.			14/38 (37%) dMMR fik påvist LS mut. Dvs. 63% falsk positive. 2,6% falsk negative.
Roberts et al. 2013	2005-2010 USA Konsekutive	Retrospectiv review of 90 patients with MMR IHC on SN.	90 patienter heraf 16 organ transplanteret ede patienter (immunsup	51(57%) patienter havde abnorm IHC	Not performed	Kun 14 (16%) fik lavet germline genetisk analyse. Der blev ikke lavet MLH1 methyleringsus.	8 af de 14 pt der blev genetisk undersøgt, havde patogen variant I MMR generne. Yderligere 5 klinisk mistænkt for LS. 2/13 har pmmr, dvs 15% falsk negative 75% i MSH2.
Roberts et al., 2014	2009-2014, USA	Data fra 53 genetic counselors on patients with SN referred of MTS suspicion, dvs selekteret kohorte	89 Information om 149 patienter, heraf 60 ekskluderetpga. Manglende germline analyse.	71 af 74 havde abnorm IHC på mindst 1 SN.	Not performed	40 (45%) havde germline MMR mut. 27 MSH2, 9 MLH1 og 4 MSH6. Kun 34/40 havde IHC 40/71 (56%) havde ikke LS mut, dvs lav specificitet	The Mayo Muri-Torre syndrome risk score algorithm 56% falsk positive Falsk neg kan ikke afgøres
Schon et al., 2018	2012-2015, UK	Patienter med SN fra Histopathology dept. At Addenbrooke's Hospital UK Uselekteret kohorte, men IHC kun udført på ikke-kendt LS/MTS	62 individuals with 71 SN.	Af de 62 patienter havde 9 (14%) kendt MTS/LS. IHC udført på 50 af resterende 53 patienter. 26 (52%) havde tab af MMR, 19 MSH2/MSH6, 6 MLH1/PMS2 og 1 MSH6.	Not performed unless requested by clinician.	Patienten med MSH2 havde tidl. 2 LS ass. Cancere og familiehistorie med CRC. Patienten med PMS2 kendt med endometriecancer, Ikke familiehistorie med CRC.	Af de 10 gentestede havde 2 MTS/LS 2+9=11 11/62=18% af kohorten har LS 0% falsk negative på de

							nydiagnosticere de
Boennelycke et al., 2015	1990-2012, Denmark	SN (SA og SC) fra Dept. Of pathology, Bispebjerg Hospital. Uselekteret kohorte	32 patienter med SN, 26 med SA og 6 med SC	18 havde tab af MMR (56%). 17 af 26 SA (65,4%) og 1 af 6 SC (16,7%)	Not performed	Der blev ikke udført germline screening.	Af de 18 med tab af MMR, havde 2 familiehistorie med CRC og SN, 3 med kun SN. Dvs. nok 5/32 (16%) eller 5/18 (28%) med LS. Dvs 72% falsk positive. Falsk neg kan ikke afgøres. Af de 14, der havde fuld ekspression af MMR, havde 1 familiehistorie med UroC og SN og 2 med SN alene.
Ponti et al., 2005	1986-2000, USA	Pathology dept. Of the University of Modena. Uselekteret kohorte?	120 patienter med 152 hudlæsioner. 33 SA, 11 SE, 15 SC og 93 KA (multiple eller early-onset KA)	IHC af MLH1, MSH2 og MSH6 for alle pt.? Tror kun det blev lavet på de 7 med klinisk MTS. 5/7 havde dmmr	MSI (BAT25, BAT26, BAT40, D2S123, D5S346) på alle pt.	5 patienter med MSI i overensstemmelse med IHC resultat. Hos 60% af LS-ptt var SN den første neoplasi.	7 pt. Med klinisk MTS, heraf kun 1 gentestet med MSH2. 3 afdøde. 1 afstod test og 2 under udredning. 2/7 (28,6%) falsk neg
Nguyen, C. V. et al., 2020	Retrospective studie 2007-2018, USA	Patienter med bekræftet MTS ved germline variant i perioden 2007-2018 ved Hospital of the University of Pennsylvania	11 pt. Med 38 SNs	IHC udført på 38 vævsprøver fra 11 patienter. Stor overensstemmelse mellem IHC og germline variant (sensitivity 95%)	Not performed		11 pt. With MTS
Plocharczyk, E. F. et al, 2013	1971-2011, USA	Data from surgical pathology reports	39 pt. With 43 sebaceøse læsioner	14/43 (33%), 14/36 (38.9%) havde tab af MMR.10/39 ptt??	Not performed	For 3 af 5(60%) patienter med germline patogen variant var	5 havde påvist LS-mut, alle dmmr, dvs. 0% falsk neg.

		Uselekteret kohorte	15 SC, 12 SN, 6 SA, 3 sebaceomer og 7 sebaceøse hyperplasier	I tabellen anføres kun 10 cases??? Der sås normal exp. Ved de sebaceøse hyperplasier og sebaceomer		første tumor SN.	50 %af pt. Med SN og tab af MMR, havde dokumenteret LS, dvs. 50% falsk positive
Morales-Burgos et al, 2008	Puerto Rico, årstal ?	13 SN fra 11 ptt.	13	5/13 (38,5%) med dMMR (kun MLH1 og MSH2 anvendes)	NA		5/13 havde internal malignancies, heraf 4 med dMMR., dvs. 20% falsk neg. 1 ud af 8 uden intern malignancies med dMMR, dvs. 12,5% falsk neg. Ingen germline test.
Archer-Dubon et al, 2008	Mexico, 1980-2006	6 SN. Konsekutiv kohorte		4/6 med dMMR (kun MLH1, MSH2 og MSH6 anvendes)	NA		Ingen germline test, men ¾ havde personlig eller slægtning med intern cancer
Orta et al, 2009	USA, periode?	33 SN I 27 ptt		12/27 (44%) med dMMR	NA		Ingen germline test, men 8/12 opfylder amst/beth eller har positiv familiehistorie
Mojtahed et al., 2011	Stanford, 2003-2010	49 SN 42 selekteret på mistanke, 7 uselekteret		24/49 (49%) med dMMR.	7/24 blev MSI testet: 3 MSI-H, 3 MSI-L og 1 MSS		Ingen germline test eller oplysninger om LS-associerede cancere hos ptt eller familie
Lamba et al., 2015	USA, periode?	164 SN, uselekteret kohorte		50/162 (31%) med dMMR	52/138 (37%)	NA	NA
Popnikolov et al., 2003	Texas, periode?	19 SN (ser også på 10 SH og 10 seb nevi), Uselekteret kohhorte	19	9/19 (47%) Bruger kun MLH1 og MSH2	NA	Germline status ukendt	4 med SA havde intern malignitet, heraf min 1 med MT, men data ukendt for

							sebaceøse karcinomer
Cchibber et al., 2008	Boston, 1996-2007	41 SN fra 36 ptt. Uselekteret kohorte	3 ekskluderes pga.mangle nde kliniske oplysninger, dvs. 38 SN	21/38 (55%) Bruger MLH1, MSH2 og MSH6	NA	Germline status ukendt	15/21 (71%) havde anden malignitet/adeno mer
Cesinaro et al., 2007	Italien, periode?	79 SN fra 70 ptt. Uselekteret kohorte Har en del SH med i kohorten		18/70 (26%), obs en del SH hvoraf kun 1 dMMR Bruger kun MLH1 og MSH2	7/14 analyser-bare var MSI-H	Germline status ukendt.	26/70 havde klinisk MTS. 7/26 (27%) var dMMR, dvs. 63% falsk neg. I 12/26 var SN den første neoplasi
Gaskin et al., 2011	Australien, 1994-2008	31 ptt med periokulært SC Uselekteret kohorte		4/26 (15%)	NA	Germline status ukendt.	9 havde klinisk MTS og 1 var i Lynch familie. 4/10 (40%) var dMMR, dvs. 60% falsk neg.
Lee et al., 2012	USA, 1998-2009	85 ptt, uselekteret kohorte	77 SN i 75 testes med IHC, 5 ptt sekventeres upfront, lidt uklart hvilket overlap	29/85 (34%) har dMMR/mut	NA	Germline status i vid udstrækning ukendt	19/85 (22%) havde klinisk MTS, 17 af disse er testet og 10/17 (59%) har dMMR eller mut, dvs. 41% er falsk neg.
Cornejo et al., 2014	USA, 2008-2012	32 uselekterede SN	32	25/32 (78%) Alle 4 proteiner	8 fik lavet MSI, 7 var dMMR, 5/8 var MSI-H	3 har påvist germline mut	10 klinisk MTS og 3 med mut, alle har dMMR/mut 13/25 (52%) af dMMR havde MTS, dvs. 48% falsk pos. 0% falsk neg.
Ponti et al., 2014	Italien, single center, 1986-2012	90 uselekterede ptt (142 SN)	88, da 2 MTS ikke kunne testes?	18/88 (20%) dMMR (13 MTS og 5 immunsupp) MLH1, MSH2 og MSH6	13/13 MSI, blev vist ikke lavet på de immunsu pp.	9/9 testede MTS med påvist mut (4 NA) + ¼ testede immunsupp.	Alle 13/88 (15%) med klinisk MTS har dMMR, heraf 9 med mut. 10/18(55,5%) med dMMR har påvist mut, dvs.

						6/15 med MTS havde SN som det første	44,5 % falsk pos. 0% falsk neg.
Mathiak et al., 2002	Bonn, periode?	17 ptt med 28 tumorer, usikkert om selektion	27 tumorer, heraf 20 fra 9 MTS ptt og 7 fra 8 sporadiske	17/27 (63%) dMMR (alle fra MTS ptt) MLH1 og MSH2	12/20 tumorer fra MTS testes og findes MSI 7/8 sporadiske testes og findes MSS	9 ptt har påvist MTS mutation	Alle 9 /17 med påvist mut har dMMR i min en af deres tumorer
Entius et al., 2000	Holland, 1984-1997	Kun sebaceøse adenokarcinomer.	21 tumorer fra 21 ptt, heraf 13 MTS og 8 sporadiske	8/21 var dMMR (8/13 var dMMR, 1 inkonklusiv, 4 pMMR). Alle 8 sporadiske var pMMR. Kun MLH1 og MSH2	9/10 MTS tumorer er MSI, alle 8 sporadiske er MSS	Germline status ukendt 13 har klinisk MTS	I 7/13 (54%) MTS cases var SAC den første 8/13(62%) var dMMR, 9/13 (69%) var MSI

Søgestreng til kirurgisk behandling af urothelcelletumorer i øvre urinveje

Search: (((upper urinary tract cancer) OR (urothelial carcinoma)) AND (treatment)) AND (lynch syndrome) Filters: Danish, English Sort by: Most Recent

((((("upper"[All Fields] OR "uppers"[All Fields]) AND ("urologic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("urologic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "urologic neoplasms"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "urinary tract cancer"[All Fields])) OR ("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "transitional"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "transitional cell carcinoma"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "urothelial carcinoma"[All Fields])) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatments"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields] AND "nonpolyposis"[All Fields]) OR "hereditary nonpolyposis colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("lynch"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "lynch syndrome"[All Fields])) AND (danish[Filter] OR english[Filter]

Gav 39 resultater den 10.04.21, hvoraf 11 var relevante.

Søgestreng til behandling af Lynch syndrom tumorer med immunterapi

Search: (check point blockade*[Text Word] OR checkpoint blockade*[Text Word] OR check point inhibit*[Text Word] OR checkpoint inhibit*[Text Word] OR check point therap*[Text Word] OR checkpoint therap*[Text Word] OR immune checkpoint*[Text Word] OR immune check point*[Text Word] OR ((((((((((("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (SCH-900475[Text Word])) OR (Keytruda[Text Word] OR MK-3475[Text Word] OR lambrolizumab[Text Word]))) OR (nivolumab[Text Word] OR Opdivo[Text Word] OR ONO-4538[Text Word] OR ONO 4538[Text Word] OR ONO4538[Text Word] OR MDX-1106[Text Word] OR MDX 1106[Text Word] OR MDX1106[Text Word] OR BMS-936558[Text Word] OR BMS 936558[Text Word] OR BMS936558[Text Word])) OR ("Nivolumab"[Mesh])) OR (ipilimumab[Text Word] OR Yervoy[Text Word] OR MDX 010[Text Word] OR MDX010[Text Word] OR MDX-010[Text Word] OR MDX-CTLA-4[Text Word] OR MDX CTLA 4[Text Word])) OR ("Ipilimumab"[Mesh])) OR (atezolizumab[Text Word] OR MPDL3280A[Text Word] OR MPDL-3280A[Text Word] OR Tecentriq[Text Word] OR RG7446[Text Word] OR RG-7446[Text Word])) OR ("atezolizumab" [Supplementary Concept])) OR (durvalumab[Text Word] OR MEDI4736[Text Word] OR MEDI-4736[Text Word] OR Imfinzi[Text Word])) OR (avelumab[Text Word] OR MSB0010682[Text Word] OR bavencio[Text Word] OR MSB0010718C[Text Word] OR MSB-0010718C[Text Word])) OR ("avelumab" [Supplementary Concept])) OR ("durvalumab" [Supplementary Concept]))) AND ("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh] OR lynch syndrome*[Text Word] OR hereditary colo*[Text Word] OR hereditary endomet*[Text Word] OR hereditary MSI[Text Word] OR hereditary dMMR[Text Word] OR hereditary microsatellite instabilit*[Text Word] OR hereditary mismatch repair deficien*[Text Word]) Sort by: Publication Date

Søgningen blev udført i PubMed, Embase og Web of Science og gav 297 artikler (efter duplikater var blevet fjernet) den 03.11.21. Yderligere 3 studier var identificeret gennem referencelisterne også inkluderet ved gennemgang fandtes 31 artikler relevante og indgår i Therkildsen et al. 2021 (153).

Data-ekstraktion for kohortestudier:

Study	Country	Cancer center	Study design	LS cases	Total cohort	Cancer type	Treatment	ORR (LS)	PFS (LS)	ORR (Spor. MSI)	MMR germline mutation	Details/comments
Le et al., 2015	USA	John Hopkins University	Prospective, multicentre study (3 centres included)	N=13	N=41 (MSS and MSI tumors)	Colorectal cancer and Non-colorectal cancer	Pembrolizumab	CRC: 25 % non-CRC: 33 % Total: 27 %	PFS: None	CRC: 100% non-CRC: 100%	CRC: MLH1 (N=3), MSH2 (N=3), Unknown (N=2), Non-CRC: MSH2 (N=3)	Phase II trial incl. 13 LS pts. Response evaluable for 11 LS pts and 4 sporadic MSI cases. LS CRC: 2 PR, 5 SD, 1 PD; LS non-CRC: 1 PR, 2 PD; sporadic CRC: 2 PR;

												sporadic non-CRC: 2 PR
Le et al., 2017	USA	John Hopkins University	Prospective, multicentre study (6 centres included)	N=39	N=86 (only MSI tumors)	Colorectal cancer and Non-colorectal cancer	Pembrolizumab	CRC: 46 % Non-CRC: 59 %	Not specified for LS	Not specified	3 unknowns, CRC: MLH1 (N=6), PMS2 (N=2), MSH2 (N=9), MSH6 (N=1), VUS (N=2); Non-CRC: MLH1 (N=3), MSH2 (N=7), MSH6 (N=3), VUS (N=3)	Phase II trials incl. 39 LS pts. ORR are calculated for all 39 LS, though germline mutation was only reported for 36 cases including 5 VUS cases. Average time to response for the entire study cohort was 21 weeks. No data available for sporadic MSI alone and no specific PFS or responses for LS alone. ORR for the total cohorts: CRC: 52%; non-CRC: 54%
Overman et al., 2018	USA	MD Anderson Cancer Center	Prospective, multicentre study (28 centres)	N=35	N=119 (MSI or dMMR tumors)	Metastatic colorectal cancer	Nivolumab + Ipilimumab	71 %	Not specified for LS	48%	35 LS cases (clinical history, germline testing not mandatory)	Phase II trial incl. 35 LS pts (25 responders), 31 pts with sporadic MSI tumors (15 responders), and 53 pts with unknown

												LS status (25 responders).
Hu et al., 2018	USA	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Retrospective cohort study	N=7	N=833 (MSS and MSI tumors)	Pancreatic ductal adenocarcinoma	anti-PD-1/anti-PD-L1	60 %	PFS: Mean 12,5 months (of 4 pts)	NA	MLH1 (N=1), PMS2 (N=1), MSH2 (N=2), MSH6 (N=1)	833 consecutively collected pancreatic cancers investigated for dMMR/MSI - 7 cases with MSI (all LS), of which 5 were treated with evaluable response: 1 CR, 2 PR, 1 SD and 1 PD
Raj et al., 2019	USA	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Prospective, single centre study	N=2	N=39 (MSS and MSI tumors)	Adrenocortical carcinoma	Pembrolizumab	100 %	PFS: Mean 27.5 months	0%	MSH2 (N=1) MSH6 (N=1)	Phase II trial with 39 pts not selected for MSI/dMMR. 6 tumors showed MSI/dMMR, incl. 2 LS pts with PR response. 4 pts with sporadic MSI tumors: 2 SD, 2 PD
Abida et al. 2019	USA	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Prospective, single centre study	N=2	N=1033 (MSS and MSI tumors)	Prostate cancer	Anti-PD1/PDL1 therapy	50 %	Mean PFS: 5.6 months	50%	MSH2 (N=1) MSH6 (N=1)	1033 consecutively collected prostate cancer patients of which 11 pts were treated, 8 pts completed/evaluated. Sporadic

												MSI: 3 PR + 1 SD + 2 PD; LS: 1 PR + 1 PD. Only MSI/dMMR tumors were evaluated for response to therapy. One MSS tumor in a pt with an *MSH6* germline variant was not treated.
Bari et al., 2020	USA	H. Lee Moffitt Cancer Center	Retrospective, single centre study	N=22	N=194 (only LS tumors - MSS and MSI)	Different cancer types	Immune checkpoint inhibitors (80% Pembrolizumab)	14 %	NA	NA	262 LS cases (mutated genes not reported)	Retrospectively collected cohort focused on LS cases identified 22 pts treated, 1 PD after 1 month, 21 pts evaluated: 2 CR, 1 PR, 13 SD and 5 PD

Abbreviations: ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; CRC, colorectal cancer; MSI, microsatellite instable; MSS, microsatellite stable; LS, Lynch syndrome; NA, not available; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; pt/pts, patient/patients

Dataekstraktion for casestudier:

Study	Country	Cancer center	Study design	Cancer type	Treatment	Line of therapy	Outcome 1	Criteria	Outcome 2	MMR germline mutation	Details/comments
Chan et al. 2020	USA	Saint Michael's Medical Center	Case report (N=1)	Colon cancer	Pembrolizumab	3. line	PD (N=1)	RECIST	PFS: 1 month	MSH6 mutation carrier	1 pt treated with PD after 1 month (1 cycle)

Salman et al., 2018	Chile	Arturo Lopez Pérez	Case report (N=1)	Colorectal cancer	Pembrolizumab	2. line	SD (N=1)	RECIST	PFS: 7 months	MSH2/EPCAM mutation carrier	1 pt treated with SD at 2.8 months (mean of 2 metastases) and PD at 7 months (mean of 2 metastases)
Keating et al., 2019	USA	Roger Williams Medical Center	Case report (N=1)	Metastatic colorectal cancer	Pembrolizumab	4. line	SD (N=1)	Clinical benefit	PFS: 42 months	MSH2 mutation carrier	1 pt treated with SD at 42 months
Demisse et al., 2020	USA	UC Davis Comprehensive Cancer Center	Case report (N=1)	Advanced rectal cancer	Pembrolizumab	1. line	PR (N=1)	RECIST	PFS: 10 months	Unspecified clinical history, no MMR gene test available	1 pt treated with pathologic CR after surgery at 10 months
Zhang et al., 2019	China	The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University	Case report (N=2)	Locally advanced rectal cancer	Nivolumab	1. line (pts 1) and 2. line (pts 2)	CR (N=2)	Pathologic complete response	PFS: Mean 12 months	Amsterdam I, no MMR gene test available	2 pts treated with pathological and clinical CR at 1 year
Patel et al., 2018	USA	Stanford Cancer University	Case report (N=1)	Rectal cancer	Pembrolizumab	2. line	PD (N=1)	Tumor increase	PFS: 1.4 months	Carrier of two *MSH6* VUS	1 pt treated tumor progression after 1.4 month
Feng et al., 2019	China	Bejing National Cancer Center	Case report (N=1)	Ureter + colorectal cancer	Pembrolizumab	4. line	PR (N=1) PD (N=1)	RECIST	PFS: 7 months	*MSH2* mutation carrier	1 pt treated: PR in ureter at 7 months and PD in CRC

Ghatalia et al., 2017 Winer et al., 2019	USA	Brown University	Case report (N=1)	Metastatic colorectal cancer + bilateral ureter cancer + bladder cancer	Pembrolizumab Atezolizumab Pembrolizumab Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab	3. line for CRC and 1. line for urothelial cancers	SD (CRC) SD (N= 3 urothelial cancers)	Tumor decrease	PFS: 26 months	*MSH2* mutation carrier	1 pt with 4 cancers (3 urothelial tumors and liver metastases from a previous CRC) treated with different regimens due to progression three times - Tumor decrease of urothelial tumors and disease control for CRC metastasis at 26 months
Musher and Rahal, 2019	USA	Baylor College of Medicine	Case report (N=1)	Colorectal cancer (N=1) and intrahepatic cholangiocarcinoma (N=1)	Pembrolizumab	1. line	PR (N= 2)	RECIST	PFS: 18 months	*MLH1* mutation carrier	1 pt with 2 primary tumors - both responsive at 16 months
Yang et al., 2019	USA	Virginia Commonwealth University	Case report (N=1)	Glioblastoma multiforme	Pembrolizumab	2. line	SD (N= 1)	RECIST	PFS: 12 months	*MSH6* mutation carrier	1 patient treated with SD at 12 months
Bouffet et al., 2016 + Larouche et al., 2018	Canada	The hospital for sick children Montreal Childr	Case report (N=2)	Glioblastoma multiforme	Nivolumab Nivolumab	2. line for pt #1 1. line for pt #2	PR (N= 1) CR (N= 1)	RECIST	PFS: 11 months PFS: 30 months	Homozygous biallelic *PMS2* mutations	Siblings with biallelic MMR mutations - one had PR at 1,4 months

		en's hospital			Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab						and PD at 11 months and the other had PR at 9 months and CR at 30 months
Kawashima et al., 2019	Japan	Japanese Foundation for Cancer research	Case report (N=1)	Lung cancer	Nivolumab	2. line	SD (N=1)	Tumor decrease	PFS: 2 months	*MSH2* mutation carrier	1 pt treated with tumor decrease at 2 months
Masuzawa et al., 2020	Japan	Keio University School of Medicine	Case report (N=1)	metastatic non-small-cell lung cancer	Nivolumab	3. line	PR (N=1)	RECIST	PFS: 27 months	*MLH1* mutation carrier	1 pt treated with response at 7 months
Nevgi et al., 2020	Australia	University of Melbourne	Case report (N=1)	Adrenocortical carcinoma	Nivolumab + Ipilimumab	2. line	PR (N=1)	Tumor decrease	PFS: 23 months	*MSH2* mutation carrier	1 pt treated with PR of liver metastases at 23 months
Casey et al., 2018	UK	Cambridge University	Case report (N=1)	Adrenocortical carcinoma	Pembrolizumab	2. line	PD (N=1)	RECIST	PFS: 2.8 months	*MSH2* mutation carrier	1 pt with recurrence and liver metastases treated with progression at 2.8 months
Mancuso et al., 2020	Canada	Cancer Prevention Centre	Case report (N=1)	Muscle invasive bladder cancer	Pembrolizumab	2. line	CR (N=1)	RECIST	PFS: 22 months	*MSH2* mutation carrier	1 pt treated with CR at 22 months
Graham et al., 2020	USA	University of Washington and University	Case report (N=2)	Metastatic prostate cancer	Pembrolizumab	2. line	SD (N=2)	PSA decrease	PFS: Mean 12,5 months	*MSH2* mutation carriers	2 pts treated with decreasing PSA and clinical response

		of Michigan									at 10 and 15 months
Patil and Khan, 2020	USA	Henry Ford Health System	Case report (N=1)	Pancreatic cancer	Pembrolizumab	3. line	PR (N=1)	Tumor decrease	PFS: 11 months	*MLH1* mutation carrier	1 pt treated with PR in liver metastases at 11 months
Hu et al., 2018b	USA	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Case report (N=1)	Pancreatic cancer	Anti-PD-L1-therapy	2.line	PD (N=1)	Clinical benefit	PFS: 22 months	*MLH1* mutation carrier	1 pt treated with PD at 22 months. Immunotherapy continued despite gynecological metastases
Ngo et al., 2020	USA	University of Louisville School of Medicine	Case report (N=1)	Pancreatic cancer	Pembrolizumab	3. line	PR (N=1)	Tumor decrease	PFS: 35 months	*MSH2* mutation carrier	1 pt treated with two liver metastases - 1 responded all 35 months and the other progressed after 8 months but remained decreased after radiation
Patel et al., 2018	USA	Stanford Cancer Institute	Case report (N=1)	Pancreatic cancer	Pembrolizumab	2.line	SD (N=1)	Tumor decrease	PFS: 11.9 months	*MLH1* VUS carrier	1 pt treated with pancreatic cancer and 3 vetebral metastases - tumor decrease after 11.9 months
Tlemsani et al., 2020	France	Hôpital	Case report	Rhabdomyosarcoma	Nivolumab	2. line	CR (N=1)	RECIST	PFS: 12 months	*MLH1* mutation carrier	1 pt treated with lung

		Cochin	(N=1)								metastases completely removed at 12 months
Carvalho et al., 2020	Brazil	University of Sao Paulo	Case report (N=1)	Endometrial cancer	Pembrolizumab	1. line	PR (N=1)	RECIST	PFS: 24 months	*MLH1* VUS carrier	1 pt treated after hysterectomy with lymph node metastases - PR at 2.1 month and sustained for 24 months

Abbreviations: ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; CRC, colorectal cancer; MSI, microsatellite instable; MSS, microsatellite stable; LS, Lynch syndrome; VUS, varian of unknown significance; NA, not available; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; PSA, prostate specific antigen; pt/pts, patient/patients

Søgestreng til screeningsprogram for urothelcelletumorer i øvre urinveje

Search: **((((upper urinary tract cancer) OR (urothelial carcinoma)) AND (lynch syndrome)) AND (surveillance))** Filters: **English** Sort by: **Most Recent**

((((("upper"[All Fields] OR "uppers"[All Fields]) AND ("urologic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("urologic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "urologic neoplasms"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "urinary tract cancer"[All Fields])) OR ("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "transitional"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "transitional cell carcinoma"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "urothelial carcinoma"[All Fields])) AND ("colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields] AND "nonpolyposis"[All Fields]) OR "hereditary nonpolyposis colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("lynch"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "lynch syndrome"[All Fields]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "surveillance"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "surveilance"[All Fields] OR "surveillances"[All Fields] OR "surveilled"[All Fields] OR "surveillence"[All Fields])) AND (english[Filter])

Søgningen gav 45 resultater den 17.04.21, hvoraf 7 var relevante.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.