

Lynch syndrom beror på en ärftlig förändring i arvs-massan som ökar risken för flera cancerformer. Den vanligaste är tjocktarmscancer, men personer med [Lynch syndrom](#) löper också ökad risk för bland annat cancer i livmoder, äggstockar och urinvägar. Lynch syndrom orsakar cirka 2–4 procent av tjocktarmscancer i Sverige. Det finns ett flertal olika gener som orsakar Lynch syndrom. Gemensamt är att mutationer orsakar en genomisk instabilitet som kan avläsas genom analys av [mikrosatellitinstabilitet](#) (MSI) i dessa gener.

Syftet med program för att förebygga ärftlig tjocktarmscancer är att identifiera en grupp bestående av ännu friska personer som har hög risk att utveckla sjukdomen. En utredning vid misstanke om Lynch syndrom omfattar familjeutredning för att identifiera riskfamiljer, genetisk vägledning och molekylär-genetisk diagnostik.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk kunskapsöversikt från National Institute for Health Research i Storbritannien som undersökt tillförlitligheten och kostnadseffektiviteten i olika strategier för att identifiera personer med Lynch syndrom [1]. Strategierna utgår från tester av personer under 50 år med nydiagnostiserad tjocktarmscancer och deras nära anhöriga. I testerna ingår bland annat genetiska undersökningar.

#### Kommenterad rapport

Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. [A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. Health Technol Assess](#) 2014;18:1-406.  
Publicerad: 2014-09 • Senaste sökning: 2012-04-30

#### SBU:s sammanfattning

Kunskapsöversikten visar att testning av personer yngre än 50 år med nydiagnostiserad tjocktarmscancer och deras nära anhöriga för Lynch syndrom, inklusive efterföljande kontrollprogram, innebär en låg eller måttlig kostnad per hälsoeffekt ([QALY](#)), jämfört med att inte testa.

Översiktens modellanalys, gjord för förhållanden i Storbritannien, visar att de olika strategierna med [analys av MSI, IHC och BRAF](#) ger snarlika kostnader per hälsoeffekt. Den mest fördelaktiga strategin i termer av ökad kostnad per QALY startade med IHC, följt av MSI, analys av *BRAF*-genen och molekylär-genetisk analys (strategi 7). Genetisk analys direkt, med de metoder som används i Storbritannien, medförde en hög kostnad på drygt en miljon kronor per QALY jämfört med den mest fördelaktiga.

Identifiering av familjemedlemmar som har den genetiska förändringen möjliggör sjukdomsförebyggande åtgärder. Livslängden för patient och familjemedlemmar ökade med upp till 1,6 år med testning. Antalet koloskopier ökade samtidigt som antalet nya fall av tjock- och ändtarmscancer minskade.

#### SBU:s kommentarer

- ▶ I Sverige följer principerna för testning de strategier med MSI, IHC, BRAF som omfattas av rapporten. Dock saknas tydliga svenska rekommendationer om teststrategi hos patienter med tjock- och ändtarmscancer före 50 års ålder.
- ▶ Den metodologiska utvecklingen inom DNA-sekvensering har gjort att man i ökande omfattning frångår den strategi som beskrivs i rapporten, det vill säga analys av en eller ett fåtal gener. Istället erbjuds genpaneler där man samtidigt kan analysera ett större antal tjocktarmscancerrelaterade gener. Testning med så kallade genpaneler eller genlistor erbjuds idag

endast för de patienter som på basis av misstanke om ärftlighet söker genetisk rådgivning och befinns uppfylla [utredningskriterierna](#).

- ▶ Rapportens författare grundar sig på antagandet att kvinnor efter menopaus som opererat bort livmoder och äggstockar inte får nedsatt livskvalitet på lång sikt. Detta har betydelse för rapportens slutsatser. Om istället livskvaliteten antas sjunka blir ingen testning den mest fördelaktiga strategin.

## Sammanfattning av originalrapporten

### Om studierna i originalrapporten

#### Diagnostisk tillförlitlighet

Den systematiska översikten baseras på en tidigare systematisk översikt från amerikanska Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2007 [2] med tillägg av senare studier identifierade vid en uppdaterad sökning utförd till och med februari 2012. Sammantaget inkluderades 10 studier med varierande studieupplägg från den tidigare översikten (n=606) samt ytterligare 9 studier (n=1 355) av senare datum som utvärderat diagnostisk tillförlitlighet av Lynch syndrom. Majoriteten av studierna var utförda i Europa (11 studier) medan övriga var utförda i USA (5 studier), Australien (2 studier), Kanada (1 studie) samt en internationell studie (USA, Kanada och Australien). De inkluderade studierna är publicerade mellan 1998 och 2012.

Sammanlagt ingick cirka 1 800 personer under 50 år med diagnostiserad tjocktarmscancer samt personer som enligt kliniska bedömningskriterier bedömdes ha hög risk för ärftlig tjock- och ändtarmscancer.

I studierna jämfördes indextesten immunohistokemisk analys (IHC) och/eller mikrosatellit stabilitetsanalys (MSI) med referensmetoden genetisk sekvensering. IHC och MSI undersöktes i 14 respektive 12 studier. Rapportens primära utfallsmått var testernas sensitivitet och specificitet.

De flesta inkluderade studier innehöll få deltagare och rapporterades ha olika typer av kvalitetsbrister. Få studier fokuserade på oselektade patienter med tjock- och ändtarmstarmscancer. Referenstesten utfördes oftast bara på patienter där indextesten gett indikation om Lynch syndrom. Samtidigt rapporterades det endast i få fall om indextesternas reproducerbarhet, om bedömningarna gjordes anonymiserat

samt om indextesternas resultat (IHC) verifierades av ytterligare en bedömare.

#### Kostnadseffektivitet

Rapportens hälsoekonomiska analys består av en litteraturoversikt av hälsoekonomiska studier och av en hälsoekonomisk modellstudie för att spegla förhållanden i Storbritannien. Analysen inkluderade både diagnostiken av Lynch syndrom bland personer med tjocktarm- och ändtarmscancer och deras anhöriga och det efterföljande kontrollprogrammet. För personerna med Lynch syndrom studerades kontrollprogram för tidig upptäckt av tjock- och ändtarmstarmscancer samt endometriecancer (cancer i livmoderslemhinnan).

I översikten hittades 32 kostnadseffektivitetsanalyser och fyra översikter. Av dessa studerade 15 enbart identifiering av Lynch syndrom, fyra studerade enbart kontrollprogram för personer med Lynch syndrom och 13 studier studerade båda aspekterna. De flesta av dessa studier var modellanalyser. Studiernas kvalitet bedömdes med en checklista och generellt bedömdes kvalitetskriterierna vara uppfylla. De fyra översiktterna användes för att kontrollera att alla relevanta primärstudier hade identifierats i litteratursökningen.

Den hälsoekonomiska modellanalysen innefattade teststrategi respektive effekten av förebyggande åtgärder. En kortsiktig modell över teststrategier av Lynch syndrom bland personer med tjock- och ändtarmscancer före 50 års ålder och deras nära anhöriga gav data som användes i en långsiktig modell som belyste behandling av tjock- och ändtarmscancer och endometriecancer och kontrollprogram i ett livstidsperspektiv.

Totalt analyserades 8 möjliga teststrategier. Strategi 1 innebar ingen testning, strategi 2–7 var olika varianter av testsekvenser som startade med en analys av tumörvävnaden med IHC (strategi 2, 3, 7) eller MSI (strategi 4, 5, 6) och alla avslutades med genetisk analys, medan strategi 8 var genetisk analys direkt. Den genetiska analysen antogs i rapporten göras i två steg; först med en test för tre mutationer (MLH1, MSH2, MSH6), och om det var normalt ett test för en annan mutation (PMS2). Modellen antog att varje person under 50 år med nydiagnosticerad tjocktarmscancer som även diagnostiseras med Lynch syndrom har fem nära anhöriga som även de testas för Lynch syndrom.

Denna kommentar fokuserar på att besvara två frågeställningar, baserade på resultat som hämtas ur översikten:

- Är testning för Lynch syndrom hos patienter med tjock- och ändtarmscancer och deras anhöriga kostnadseffektivt jämfört med ingen testning?
- Är testning med genetisk analys för Lynch syndrom hos patienter med tjock- och ändtarmscancer och deras anhöriga (strategi 8) kostnadseffektivt jämfört med andra teststrategier?

## Resultat

### Diagnostisk tillförlitlighet

Eftersom flertalet studier inte var direkt jämförbara på grund av olika studieupplägg kunde inga sammanvägda analyser redovisas. Studierna har använt olika markörer vid testning av MSI och analyserat olika MMR-proteiner vid IHC-testning.

Den tidigare översikten från AHRQ redovisade följande resultat avseende variation i sensitivitet och specificitet mellan de olika studierna [2]. Som referenstest användes genetisk sekvensering.

**Tabell 1** Diagnostisk tillförlitlighet (AHRQ rapport).

	Metod	Antal studier	Sensitivitet	Specificitet
AHRQ	MSI	8	83–100%	25–88%
	IHC	6	18–94%	13–100%

Sammantaget visar de nytillkomna studierna följande resultat avseende variation i sensitivitet och specificitet. Som referenstest användes genetisk sekvensering.

**Tabell 2** Diagnostisk tillförlitlighet (nya studier).

	Metod	Antal studier	Sensitivitet	Specificitet
Nya studier	MSI	4	8–100%	68–84%
	IHC	8	73–100%	12–96%

### Kostnadseffektivitet

Litteraturöversikten drog slutsatsen att det är kostnadseffektivt att testa för Lynch syndrom jämfört med att inte göra det. Däremot var det bristande samsstämmighet över vilken strategi eller individuella test som är de mest kostnadseffektiva att använda.

Även den hälsoekonomiska modellenanalysen visade att kostnaden är låg eller måttlig med att testa

för Lynch syndrom jämfört med att inte att testa, se Tabell 3. Kostnadseffektivitetskvoten (ICER), se **Faktaruta 5**, för olika teststrategier låg mellan cirka 75 000 och 135 000 kronor per QALY jämfört med att inte testa alls (strategi 1). Den högsta kostnaden per QALY gällde genetisk analys (strategi 8).

När de olika teststrategierna jämfördes med varandra visades fyra strategier vara de bästa i termer av QALYs och kostnader, se andra delen av Tabell 3. Det mest fördelaktiga valet ur kostnadseffektivitetssynpunkt enligt kunskapsöversikten var IHC följt av MSI, BRAF och genetisk analys (strategi 7), med en måttlig kostnad på cirka 360 000 per QALY jämfört med strategi 5 (MSI följt av BRAF och genetisk analys). Genetisk analys direkt (strategi 8) gav en högre kostnad men även något fler QALYs jämfört med den mest fördelaktiga strategin (strategi 7), med en mycket hög kostnad på strax över en miljon kronor per QALY.

Kostnadseffektiviteten i de olika strategierna beror på flera faktorer:

- kostnader för testerna,
- kostnader för att behandla tjock- och ändtarmscancer och endometrie-cancer,
- kostnader för ingreppen koloskopi och borttagande av livmoder/äggstockar i kontrollprogrammet och förluster av livskvalitet på grund av ingreppen,
- andelen med Lynch syndrom bland de testade med tjocktarmscancer och deras anhöriga,
- den övre åldersgränsen för när testningen för Lynch syndrom bland insjuknade i tjocktarmscancer startar.

Dessa och andra faktorer studeras noggrant i flera alternativa analyser, så kallade känslighetsanalyser.

Kostnaderna för de olika testerna låg mellan 4 200 och 11 000 kronor per person med tjocktarmscancer, med den högsta kostnaden för genetisk analys (strategi 8). En halvering av testkostnaderna visade sig i känslighetsanalyserna inte påverka kostnadseffektiviteten av genetisk analys. Faktorn med störst påverkan på kostnadseffektiviteten var livskvaliteten efter borttagande av livmoder och äggstockar. Grundanalysen antar att operationen inte påverkar kvinnornas livskvalitet alls på lång sikt, eftersom kvinnorna är över 45 år och i eller nära klimakteriet

**Tabell 3** Utvalda kostnadseffektivitetsresultat. Kostnader och QALYs beräknade ur livstidsperspektiv för den engelska befolkningen (cirka 56 miljoner invånare), och diskonterade 3 procent. I svenska kronor år 2015.

Jämfört med strategi 1					
1 (inget test)	508 219 732	151 793			
2	522 659 829	151 953	14 440 097	160	90 251
5	522 031 719	151 973	13 811 988	180	76 733
7	529 644 903	151 994	21 425 171	201	106 593
8	535 922 486	152 000	27 702 754	207	133 830
Strategierna jämförda med varandra, stegvis efter antalet QALYs					
1 (inget test)	508 219 732	151 793			
5	522 031 719	151 973	13 811 988	180	76 733
7	529 644 903	151 994	7 613 183	21	362 533
8	535 922 486	152 000	6 277 583	6	1 046 264

då operationen genomförs. Om istället livskvaliteten antas sjunka med 0,1 (till exempel från 0,8 till 0,7) blir ingen testning (strategi 1) den mest fördelaktiga strategin.

En annan känslighetsanalys studerade hur åldersgränsen för start av testning av personer med nydiagnostiserad tjocktarmscancer påverkar resultaten. Om åldersgränsen höjs från 50 år till 60 år ökar antalet som testas avsevärt, eftersom förekomsten av tjocktarmscancer ökar. Då stiger ICER för alla strategier, och kostnaden per QALY för genetisk analys direkt (strategi 8) jämfört med ingen testning ökar till cirka 215 000 kronor, dock fortfarande en måttlig kostnad i Sverige.

### SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter som kallas AMSTAR [3]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt.

Den hälsoekonomiska analysen kvalitetsgranskades med hjälp av SBU:s mall för hälsoekonomiska modellstudier. Analysens ekonomiska aspekter bedöms hålla en hög kvalitet. Överförbarheten av resultaten till Sverige bedöms hålla en medelhög kvalitet eftersom den är gjord för brittiska förhållanden och ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv snarare än ur ett samhällsperspektiv. Diagnostiktillförlitligheten (specificitet och sensitivitet) i de modellerade strategierna påverkas av att testerna som ingår i strategierna enbart har testats enskilt, så tillförlitligheten i strategierna har inte studerats.

#### Faktaruta 1 Definition Lynch syndrom.

Lynch syndrom är den vanligast förekommande formen av ärftlig tjock- och ändtarmscancer (kolo- rektal cancer). Syndromet är ett dominant ärftligt cancersyndrom som även ger förhöjd risk för cancer i livmoderslemhinna (endometrium), magsäck, tunn- tarm, äggstockar och övre urinvägar. Lynch syndrom orsakas av ärftliga mutationer i DNA-reparations- gener, så kallade MMR gener (Faktaruta 4).

### **Faktaruta 2** Om Lynch syndrom.

Omkring 6 000 fall av kolorektalcancer diagnostiseras varje år i Sverige och cirka 75 procent är sporadisk, det vill säga familjehistoria saknas för cancerformen. Lynch syndrom anses orsaka 2–4 procent av kolorektalcancer i Sverige. Livstidsrisken för att insjukna i kolorektalcancer anges till cirka 5 procent men vid Lynch syndrom anges livstidsriskerna kopplade till kolorektalcancer och endometrie-cancer vara 38 respektive 31 procent. Generellt innebär fler släktingar med kolorektal cancer en högre risk att själv få koloncancer om man har Lynch syndrom.

Debutåldern för kolorektal cancer vid Lynch syndrom är lägre än annars vid koloncancer. Om kolorektalcancer eller endometrie-cancer förekommer före 50 års ålder ska Lynch syndrom uteslutas.

Individer med sjukdomspredisponerande mutationer i någon av dessa MMR-gener (se ovan) rekommenderas kontrollprogram, innefattande koloskopier med två års intervaller från 20–25 års ålder, gynekologiska kontroller och i vissa fall också kontroller för andra tumörformer.

### **Faktaruta 3** Bedömningskriterier vid Lynch syndrom.

Vem ska remitteras för onkogenetisk bedömning?

- Individ/familj där någon insjuknat i kolorektal eller endometrie-cancer före 50 års ålder
- Individ/familj med två eller flera personer med kolorektal cancer
- Individ/familj med två eller flera personer med maligna tumörer\* associerade till ärftlig kolorektal cancer
- Individ med flera tumörer efter varandra, dvs recidiv (metakron tumör\*) eller flera tumörer samtidigt (synkron tumör\*) associerad till ärftlig kolorektal cancer
- Individ med tio eller fler kolorektala polyper

\* Främst kolon, rektum, endometrium, ovarier, tunntarm, ventrikel, övre urinvägar och hjärntumör

### **Faktaruta 4** Strategier för genetisk diagnostik.

Tumörer kopplade till Lynch syndrom karakteriseras av en felaktig DNA-reparation av typen mismatch-reparation (MMR). Denna felaktiga MMR kan påvisas med hjälp av immunhistokemi (IHC) för de fyra MMR-proteinerna MLH1, PMS, MSH3 och MSH6 och/eller med hjälp av så kallad mikrosatellitinstabilitet (MSI) analys. Både immunhistokemisk MMR-färgning och MSI analyseras i tumörvävnad.

Felaktig MMR är karakteristiskt för Lynch syndrom, men finns också i cirka 15 procent av icke-ärftliga fall. För att skilja mellan ärftlig och icke-ärftlig bakgrund kan man ta hjälp av ytterligare en analys i tumörvävnaden, nämligen testning för en specifik mutation i BRAF-genen. BRAF-mutationer saknas vid Lynch syndrom, men återfinns i cirka hälften av icke-ärftliga tumörer.

Mutationsanalys (eller genetisk diagnostik) innebär att man i ett blodprov från patienten med hjälp av DNA-sekvensering identifierar sjukdomsorsakande mutationer i någon av MMR-generna. Om en MMR-genmutation som betraktas som sjukdomsorsakande påvisas har patienten Lynch syndrom. Ett sådant fynd medger testning av familjemedlemmar för att avgöra om dessa ärvt mutationen och därmed den ökade risken för cancer.

I den aktuella kunskapsöversikten utvärderas dessa olika diagnostiska metoder och kombinationer av dessa. Ingen testning (strategi 1) utgör referens till övriga strategier. Mutationsanalys ingår i alla strategierna, oftast efter tumöranalys (strategi 2–7) eller som enda analys (strategi 8). De olika tumöranalyserna kan ske enskilt eller i olika sekvenser:

- endast IHC (strategi 2)
- IHC efterföljt av BRAF (strategi 3)
- endast MSI (strategi 4)
- MSI efterföljt av BRAF testning (strategi 5)
- MSI följt av BRAF testning och sedan IHC (strategi 6)
- IHC efterföljt av mutationsanalys vid avvikande fynd och efterföljt av MSI-analys och BRAF-testning (strategi 7).

### **Faktaruta 5** Kostnadseffektivitet och QALYs.

För att avgöra vilken av två metoder som är kostnadseffektiv behövs uppgifter om både kostnader och effekter. Om en studerad metod har högre kostnad och lägre hälsoeffekt än jämförd metod kan metoden aldrig anses vara kostnadseffektiv. Om den studerade metoden har en högre kostnad men även en högre hälsoeffekt jämförs de ökade kostnaderna med de ökade hälsoeffekterna i en kvot, som ofta kallas ICER (från engelskans incremental cost-effectiveness ratio).

Den studerade metoden anses vara kostnadseffektiv om ICER är lägre än samhällets betalningsvilja för en extra hälsoeffekt, utifrån den etiska plattformen för hälso- och sjukvården. I Sverige används ofta Socialstyrelsens intervall för att bedöma ICER. En låg kostnad är under 100 000 kronor, en måttlig mellan 100 000 och 500 000 kronor, en hög mellan 500 000 och en miljon kronor, och en mycket hög är över en miljon kronor per extra hälsoeffekt.

I hälsoekonomiska analyser mäts ofta hälsoeffekter som kvalitetsjusterade levnadsår (QALY; från engelskans quality-adjusted life years). QALYs mäter hälsa genom både livslängd och hälsorelaterad livskvalitet. Ett år i full hälsa ger värdet 1, medan år med sjuklighet ger en lägre vikt. Exempelvis ger fem år med en livskvalitetsvikt på 0,7 (5 x 0,7) sammanlagt 3,5 QALY.

### **Lästips**

Svensk Förening för Medicinsk Genetik. Riktlinjer för ärftlig kolorektalcancer.

### **Referenser**

1. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. *Health Technol Assess* 2014;18:1-406.
2. Bonis PA, Trikalinos TA, Chung M, Chew P, DeVine DA, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;1-180.
3. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

### **Projektgrupp**

#### **Sakkunnig**

Mef Nilbert, professor, överläkare, Institutionen Kliniska Vetenskaper, Lunds universitet.  
Chef, Regionalt Cancercentrum Syd

#### **SBU**

Mikael Nilsson, projektledare  
Pia Johansson, hälsoekonom

#### **Granskare**

Ulf Kristoffersson, docent, överläkare,  
Genetiska kliniken, Labmedicin, Region Skåne

### **Bindningar och jäv**

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

### **SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder**

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

#### **Innehållsdeklaration**

- ✓ Relevansgranskning
- ✓ Kvalitetsgranskning
  - Sammanvägning av resultat
  - Evidensgradering gjord av SBU
- ✓ Evidensgradering gjord externt
- ✓ Baseras på en systematisk litteraturoversikt
  - Konsensusprocess
- ✓ Tas fram i samarbete med sakkunniga
  - Patienter/brukare medverkar
  - Etiska aspekter
- ✓ Ekonomiska aspekter
- ✓ Godkänd av SBU:s prioriterings- och kvalitetsgrupp
  - Godkänd av SBU:s nämnd

SBU Kommenterar nr 2016\_04

SBU:s rapporter finns i pdf på [www.sbu.se](http://www.sbu.se). Kontakta 08-779 96 85 eller [sbu@strd.se](mailto:sbu@strd.se) för beställning.

---

Ansvarig utgivare: Susanna Axelsson, tf GD SBU  
Programsamordnare: Mikael Nilsson, SBU  
Grafisk produktion: Anna Edling, SBU

---

SBU – Statens beredning för  
medicinsk och social utvärdering  
08-412 32 00 • [registrator@sbu.se](mailto:registrator@sbu.se) • [www.sbu.se](http://www.sbu.se)