

ERN GENTURIS – SAMENVATTING IN EENVOUDIGE TAAL VAN DE RICHTLIJNEN VOOR DE DIAGNOSE, BEHANDELING, ZORG EN FOLLOW-UP VAN MENSEN MET CONSTITUTIONELE MISMATCH REPAIR-DEFICIËNTIE

Richtlijnauteurs: Chrystelle Colas, Léa Guerrini-Rousseau, Manon Suerink, Richard Gallon, Christian P. Kratz, Éloïse Ayuso, CMMRD Guideline Group*, Laurence Brugières, Katharina Wimmer

*Kernwerkgroepleden (in alfabetische volgorde):

Auteur	Specialisme/Rol	Affiliatie
Éloïse Ayuso	Patiëntenvertegenwoordiger	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Pediatisch oncoloog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Klinisch geneticus (cochair)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Moleculair geneticus	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Pediatisch oncoloog	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Pediatisch oncoloog	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Klinisch geneticus	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Moleculair geneticus (cochair)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

* Overige leden (in alfabetische volgorde):

Auteur	Specialisme/Rol	Affiliatie
Felipe Andreiuolo	Neuropatholoog	Department of Pathology Rede D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brazil D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brazil Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil Member of C4CMMRD
Amedeo A. Azizi	Pediatisch neuro-oncoloog	Division of Neonatology, Pediatric Intensive Care and Neuropediatrics, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Kevin Beccaria	Neuropatholoog	Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France Member of C4CMMRD
Birgit Burkhardt	Kinderarts	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psycholoog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Pediatisch neuroradioloog	Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France Université de Paris, Paris, France Member of C4CMMRD
Youenn Drouet	Biostatisticus	Centre Léon Bérard, Lyon, France Université de Lyon, Villeurbanne, France
Marjolijn C.J. Jongmans	Klinisch geneticus	Princess Máxima Center, Utrecht, The Netherlands University Medical Center Utrecht, The Netherlands Member of C4CMMRD
Mariëtte van Kouwen	MDL-arts	Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Clara Ruiz- Ponte	Moleculair geneticus	Fundacion Publica Galega de Medicina Xenomica, Instituto de Investigacion Sanitaria de Santiago, Grupo de Medicina Xenomica-USC, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Santiago de Compostela, Spain Member of C4CMMRD
Magali Svrcek	Patholoog	Sorbonne Université, APHP, Saint-Antoine hospital, Paris, France Member of C4CMMRD

INLEIDING

Constitutionele mismatch-reparatiedeficiëntie (CMMRD) is een zeldzaam kankersyndroom. Personen met CMMRD hebben varianten in hun DNA (de instructies die bepalen hoe de cellen in hun lichaam functioneren) vergeleken met de algemene bevolking. Deze verschillen (of varianten) verstoren een mechanisme in hun cellen dat mismatch-reparatie (MMR) wordt genoemd en dat normaal gesproken mutaties (veranderingen in het DNA en in de eiwitten van de cel) voorkomt. Mensen met CMMRD krijgen sneller mutaties in hun cellen dan de algemene bevolking, en deze mutaties kunnen ervoor zorgen dat normale, gezonde cellen veranderen in kankercellen.

CMMRD gaat gepaard met een hoog risico op vele soorten kanker vanaf de vroege kinderjaren en gedurende het hele leven. De meest voorkomende zijn kankers van de darmen, de hersenen en het bloed. Mensen met CMMRD hebben vaak ook andere lichamelijke kenmerken, zoals donkere of lichte huidvlekken, evenals tumorgroei die nog niet kwaadaardig is geworden, zoals poliepen in de darm. Sommige van deze kenmerken komen ook voor bij andere tumorsyndromen, met name neurofibromatose type 1 (NF1). Daarom kan een diagnose van CMMRD niet worden gesteld op basis van de kankersoort of andere lichamelijke kenmerken alleen; DNA-onderzoek is nodig om de ziekteveroorzakende varianten op te sporen die de MMR-functie verstoren. Helaas geven deze DNA-testen soms onduidelijke resultaten, maar dit kan worden aangevuld met andere “aanvullende” testen die zoeken naar aanwijzingen voor MMR-deficiëntie in normaal (niet-tumor) weefsel van de patiënt, zoals gezond bloed.

De verschillende soorten kanker en de vroege leeftijd waarop de ziekte begint bij CMMRD, leiden tot een hoge ziektelast en sterfte. Personen met CMMRD hebben baat bij surveillance, waarmee tumoren kunnen worden opgespoord voordat zij kwaadaardig worden. Dit kan de overleving verbeteren, omdat vroege detectie de behandeling vergemakkelijkt. Zo kan een coloscopie (het bekijken van de darm met een camera) worden gebruikt om darmpoliepen of tumoren op te sporen en soms te verwijderen. Personen met CMMRD kunnen ook profiteren van strategieën voor kankerpreventie.

De verstoring van MMR die wordt aangetroffen in CMMRD-gerelateerde kankers heeft belangrijke gevolgen voor de behandeling. Het MMR-systeem moet namelijk functioneren om bepaalde chemotherapieën effectief te laten zijn. Daarnaast produceren kankers zonder een werkend MMR-systeem gemuteerde eiwitten die een immuunreactie kunnen opwekken, vergelijkbaar met de reactie op virale of bacteriële eiwitten. Daarom is een nieuwe klasse immunotherapieën, zogenaamde immune checkpoint-remmers, recent zeer effectief gebleken tegen sommige CMMRD-gerelateerde kankers.

Personen met CMMRD kunnen ook een familiegeschiedenis van kanker hebben. Alle mensen hebben twee kopieën van hun DNA, één geërfd van hun moeder en één van hun vader. Bij CMMRD bevatten beide kopieën een ziekteveroorzakende variant die het MMR-systeem verstoort. Familieleden die slechts één van deze ziekteveroorzakende MMR-varianten dragen, hebben een ander kankersyndroom, genaamd Lynch-syndroom. Lynch-syndroom is minder ernstig dan CMMRD, met een lager kankerrisico, een gemiddelde leeftijd van eerste kankerdiagnose op volwassen leeftijd en minder geassocieerde kankertypes. De meeste ouders van CMMRD-patiënten hebben Lynch-syndroom, evenals mogelijk andere familieleden aan zowel de moederlijke als vaderlijke kant.

Niet iedereen met Lynch-syndroom ontwikkelt echter kanker, en in een groot deel van de CMMRD-families is geen duidelijke familiegeschiedenis van kanker aanwezig. Broers en zussen van een CMMRD-patiënt kunnen CMMRD, Lynch-syndroom of geen erfelijk kankersyndroom hebben, afhankelijk van of zij respectievelijk beide, één of geen ziekteveroorzakende MMR-varianten van de ouders hebben geërfd.

Eerdere klinische richtlijnen adviseerden om te testen op CMMRD bij kankerpatiënten die voldoen aan specifieke criteria gebaseerd op bekende kenmerken van CMMRD. Er bestaan ook richtlijnen voor wanneer getest moet worden op CMMRD bij patiënten met een vermoeden van NF1 die geen kanker hebben en bij wie NF1 door uitgebreid onderzoek is uitgesloten. Onze kennis over CMMRD is echter toegenomen en nieuwe aanvullende testen om DNA-onderzoek te ondersteunen zijn nu beschikbaar, waardoor de richtlijnen voor CMMRD-diagnostiek moesten worden bijgewerkt. Evenzo is er nieuwe bewijsvoering over de effectiviteit van verschillende strategieën voor kankerbewaking, waardoor eerdere richtlijnen voor surveillance en preventie bij CMMRD moesten worden herzien.

Genetische counseling — de uitleg van de ziekte en de mogelijke overerving binnen een familie — stelt CMMRD-patiënten en hun familie, met name de ouders, in staat om weloverwogen beslissingen te nemen over hun zorg. Hoewel genetische counseling standaard is bij erfelijke kankersyndromen, zijn er tot nu toe geen CMMRD-specifieke richtlijnen gepubliceerd. Evenmin bestaan er CMMRD-specifieke klinische richtlijnen voor kankerbehandeling, ondanks de belangrijke rol van MMR-deficiëntie in het ziektebeheer. De impact van CMMRD op de kwaliteit van leven is eerder niet behandeld, waardoor richtlijnen voor psychologische ondersteuning van CMMRD-patiënten en hun families noodzakelijk zijn.

DOELEN VAN DE RICHTLIJN

Deze richtlijn heeft tot doel de meest actuele aanbevelingen te geven voor de diagnose, surveillance en klinische behandeling van mensen met CMMRD.

REIKWIJDTE EN DOEL VAN DE RICHTLIJN

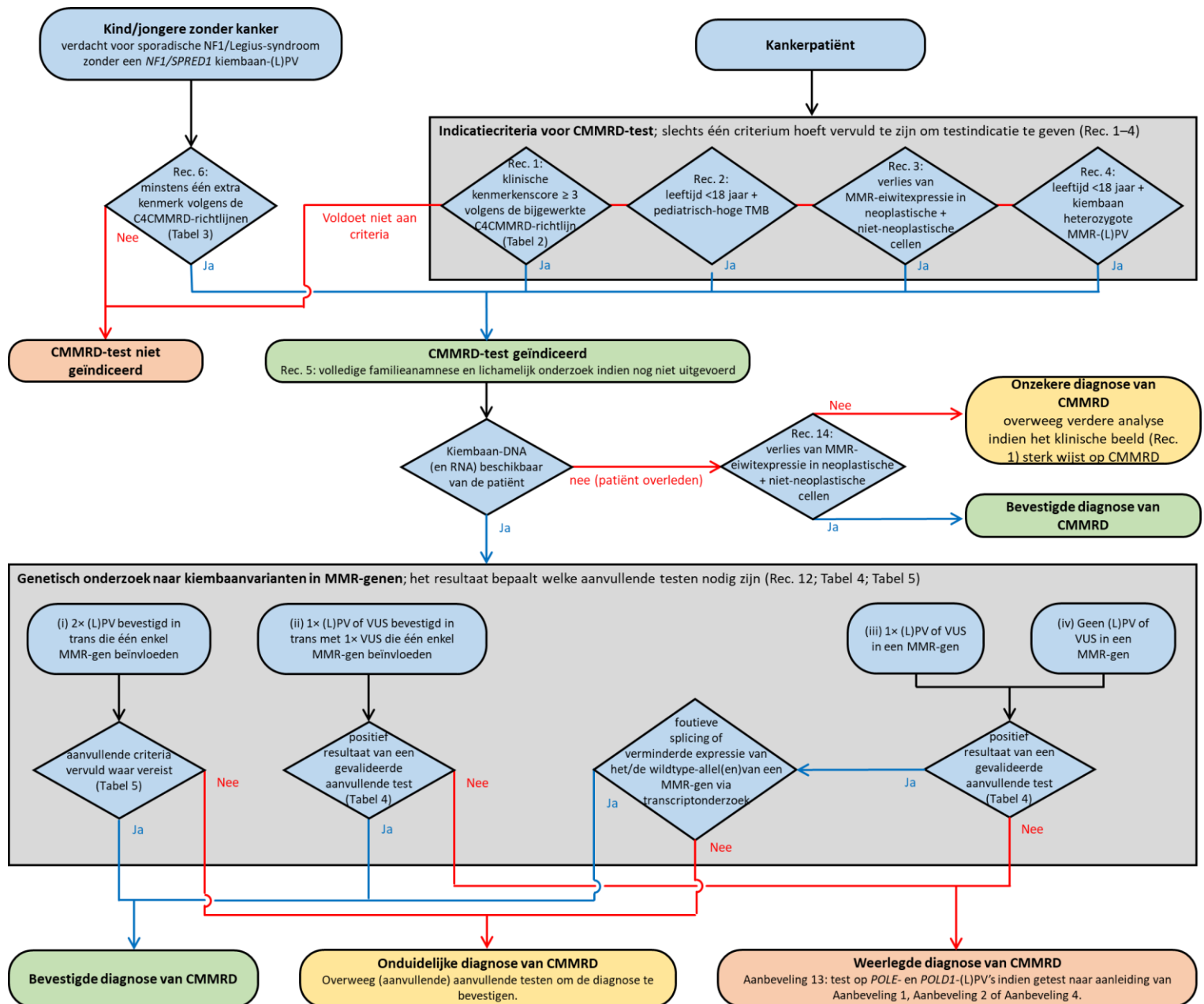
Voorafgaand aan deze richtlijn bestonden er verschillende, maar beperkte aanbevelingen voor de diagnose en behandeling van CMMRD, en er was aanzienlijke variatie in de klinische praktijk. Deze richtlijn omvat de diagnose, genetische counseling, surveillance, klinische behandeling en kwaliteit van leven van mensen met CMMRD, om zorgverleners een uitgebreid geheel van aanbevelingen te bieden voor optimale diagnostiek en behandeling van CMMRD en om de praktijk te helpen standaardiseren. Het onderdeel genetische counseling bevat daarnaast aanbevelingen voor familieleden van mensen met CMMRD. Deze richtlijn behandelt niet de diagnose en behandeling van Lynch-syndroom.

Klinische richtlijnen zijn hulpmiddelen ter ondersteuning van besluitvorming, gebaseerd op systematisch beoordeeld bewijs voor een specifieke klinische situatie. Hoewel deze richtlijnen gebaseerd zijn op de meest recente wetenschappelijke publicaties, blijft de zorg voor iedere individuele patiënt primair de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Beslissingen over zorg moeten altijd gebaseerd zijn op de behoeften, voorkeuren en omstandigheden van de patiënt. Klinische richtlijnen dienen de besluitvorming te ondersteunen, maar mogen nooit de klinische professional vervangen. Richtlijnen bevatten aanbevelingen gebaseerd op expertadvies en gepubliceerd bewijs en zijn geen

verplichtingen. Deze richtlijnen vormen geen juridische standaard voor zorg en zijn ook niet bedoeld als zodanig.

SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJN

Diagnoseprotocol voor het opsporen van CMMRD



Surveillanceprotocol voor mensen met een CMMRD-diagnose

Onderzoek		Frequentie	Periode	Sterkte*
Klinisch onderzoek		Elke 6 maanden	Vanaf diagnose	Sterk
MRI van de hersenen		Elke 6 maanden	2 – 20 jaar	Sterk
		Jaarlijks	Vanaf 20 jaar	Matig
Coloscopie		Jaarlijks**	Vanaf 6 jaar	Sterk
Gastroscoopie		Jaarlijks**	Gelijktijdig met coloscopie of ten minste vanaf 10 jaar	Zwak
Video-capsule-endoscopie		Jaarlijks	Vanaf 10 jaar	Matig
Gynaecologisch	Monitoring (klinisch onderzoek en transvaginale echografie)	Jaarlijks	From 20 years	Sterk
	Profylactische chirurgie	Niet van toepassing	Bespreek zodra gezinsplanning is afgerond	Matig
Abdominopelviene echografie voor screening op gynaecologische en urinewegkanker		Jaarlijks	From 20 years	Sterk
MRI van het hele lichaam		Minstens één keer	Bij diagnose of wanneer verdoving niet langer nodig is	Sterk
		Bespreek optionele jaarlijkse beeldvorming		Matig

* Deze classificatie is gebaseerd op gepubliceerde artikelen en expertconsensus.

**Het interval moet worden verhoogd naar eenmaal per 6 maanden zodra poliepen worden gedetecteerd.

BELANGRIJKSTE AANBEVELINGEN

Aanbevelingen voor diagnose

De beslissing om CMMRD-testen aan te bieden aan een kankerpatiënt is gebaseerd op een update van de klinische criteria die zijn vastgesteld door het Care for CMMRD-consortium (C4CMMRD). Deze criteria omvatten de leeftijd bij diagnose en het type kanker, de aanwezigheid van niet-kankergerelateerde kenmerken zoals donkere of lichte huidvlekken vergelijkbaar met die bij NF1, en een familiegeschiedenis van kanker.

CMMRD-testen moeten ook worden aangeboden aan kankerpatiënten op basis van hun leeftijd in combinatie met moleculaire kenmerken van de tumor of de aanwezigheid van één ziekteveroorzakende MMR-variant in hun DNA.

Disclaimer: De inhoud van deze samenvatting in begrijpelijke taal is gebaseerd op "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

CMMRD-testen kunnen daarnaast worden aangeboden aan kinderen/jongeren zonder kanker bij wie een diagnose van NF1 werd vermoed maar is uitgesloten, en die klinische kenmerken vertonen die wijzen op CMMRD.

Elke teststrategie moet gericht zijn op het bereiken van een definitieve diagnose die CMMRD bij de patiënt bevestigt of uitsluit, en op het identificeren van de ziekteveroorzakende MMR-varianten in het DNA van de patiënt. Uitgebreide criteria voor een CMMRD-diagnose op basis van DNA-testresultaten, aanvullende testen en andere onderzoeken worden verstrekt.

Aanbevelingen voor genetische counseling.

Genetische counseling moet worden aangeboden aan de ouders en broers/zussen van een patiënt met een bevestigde CMMRD-diagnose, bij voorkeur door een multidisciplinair team met kennis van CMMRD, bestaande uit een klinisch geneticus, een pediatrisch oncoloog en een psycholoog.

Testen op CMMRD moet worden aangeboden aan de broers en zussen van de CMMRD-patiënt, en testen op Lynch-syndroom moet worden aangeboden aan volwassen familieleden.

Het aanbieden van pre-implantatie genetisch testen moet worden overwogen in specifieke situaties waarin er een aanzienlijk risico bestaat dat het nageslacht CMMRD zal hebben.

Aanbevelingen voor surveillance

Patiënten met CMMRD en/of hun ouders moeten worden geïnformeerd over de tumorrisico's die samenhangen met CMMRD, evenals over de symptomen die horen bij de belangrijkste tumortypes.

De voor- en nadelen van surveillance moeten worden besproken tussen de CMMRD-patiënt en/of hun ouders en de behandelend arts, zodat gezamenlijk kan worden besloten om al dan niet deel te nemen aan een surveillanceprogramma.

Een klinisch onderzoek moet elke 6 maanden worden uitgevoerd.

Surveillance voor kankers van de bloedcellen moet waarschijnlijk niet worden uitgevoerd vanwege de beperkte effectiviteit.

Surveillance voor kankers van de hersenen, het spijsverteringskanaal, de vrouwelijke voortplantingsorganen en de urinewegen wordt aanbevolen.

Aanbevelingen voor kwaliteit van leven

Psychologische ondersteuning moet worden aangeboden aan de CMMRD-patiënt en hun familie.

Aanbevelingen voor klinisch management

Voor verschillende kankertypes bestaan geen specifieke CMMRD-behandelingsaanbevelingen. De behandeling van kankerpatiënten met CMMRD moet daarom worden besproken in een multidisciplinair team met de behandelend arts, een expert in het betreffende kankertype en een CMMRD-expert.

Immunotherapie moet worden besproken binnen een gespecialiseerd centrum voor elke CMMRD-geassocieerde tumor, op elk moment tijdens het behandeltraject (bij diagnose of terugval), vooral wanneer standaard therapeutische richtlijnen slechts een geringe kans op genezing bieden.

Temozolomide moet waarschijnlijk worden vermeden bij CMMRD-patiënten met hersenkanker.

PSYCHOLOGISCHE BEHOEFTE

Zorgprofessionals moeten de psychosociale gevolgen van het testen op CMMRD begrijpen en aanpakken om de patiënt en hun familie optimaal psychologische ondersteuning te kunnen bieden en om te voorkomen dat medische zorg wordt geweigerd. Daarom moet psychologische ondersteuning worden aangeboden aan de patiënt en de familie gedurende het gehele proces van diagnostische evaluatie.

De familie moet zich bewust zijn van de implicaties van het testresultaat en van het hoge risico op meerdere kankers bij een CMMRD-patiënt. Bovendien kan surveillance, die geen garantie biedt op het voorkomen van nieuwe kanker, een grote psychologische belasting vormen voor zowel de patiënt als de familie.