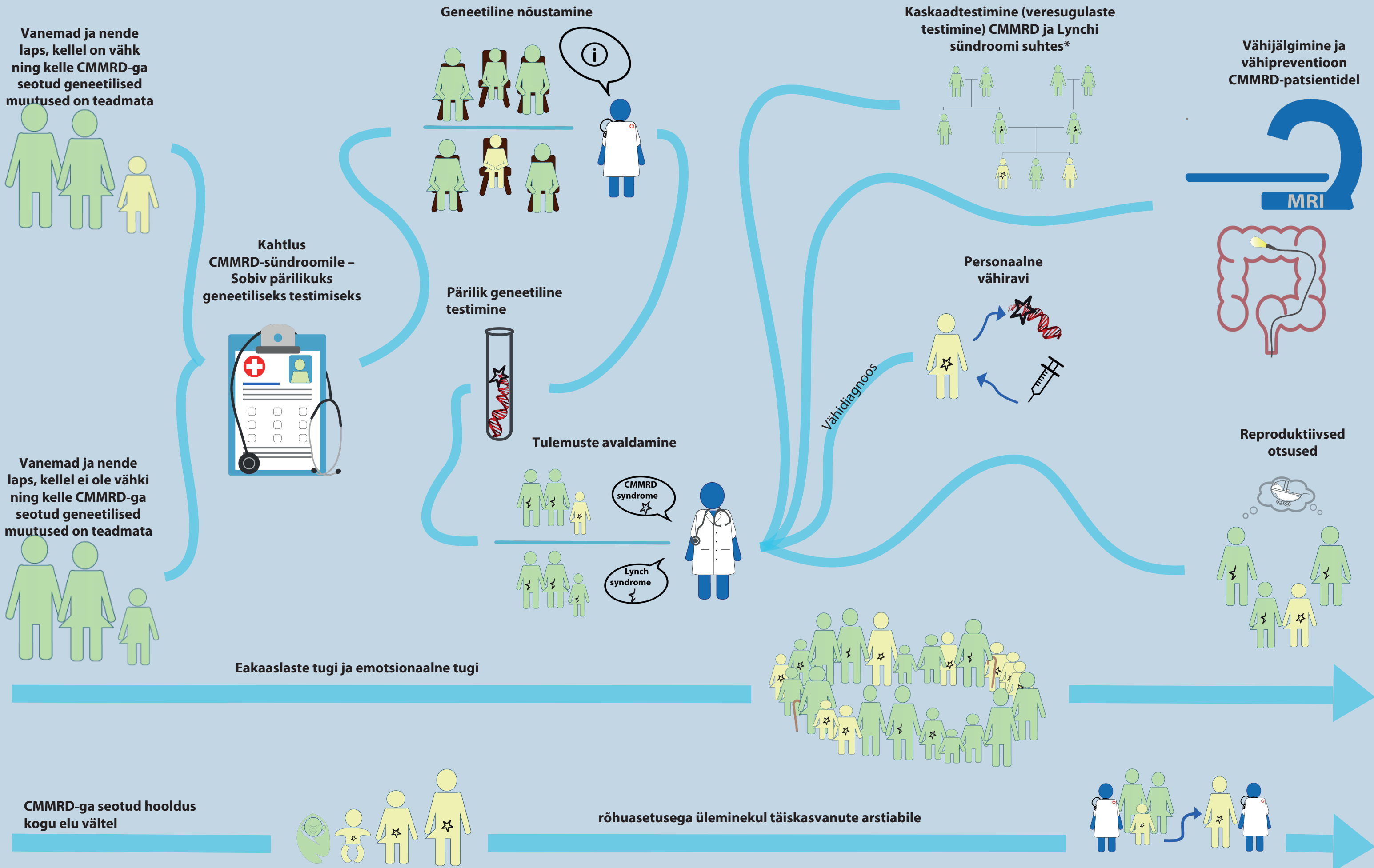


ERN GENTURISe koostatud patsienditeekond: Konstitutsiooniline Mismatch-Repair Defitsiitsuse (CMMRD) sündroom



Märkus: Käesolev patsienditeekond on mõeldud üldise ülevaatenähtena CMMRD või selle kahtluse korral kasutatavast kliinilisest ja diagnostilisest teekonnast. See ei asenda individuaalset kliinilist ja geneetilist nõustamist ekspertkeskuses. Samuti ei käsitle see kõiki CMMRD-ga seotud keeruka seisundi eripäraseid väljakutseid. Konkreetseid kliinilisi juhtumid, diagnostikakriteeriume ja terminoloogiat võidakse lühikese etteteatamisajaga ajakohastada ning seetõttu viidatakse neile siin vaid üldisel tasandil.

Vanemad ja nende laps, kellel on vähk ning kelle CMMRD-ga seotud geneetilised muutused on teadmata

Kõik lapsed või noored täiskasvanud, kellel diagnoositakse vähk, tuleks hinnata geneetilise testimise vajaduse osas kui kahtlustatakse CMMRD sündroomi.

CMMRD-ga seotud kasvajate spekter hõlmab peamiselt hematoloogilisi, aju- ja seedetrakti pahaloolumulisi kasvajaid, kuid põhimõtteliselt võib iga pahaloolumuline kasvaja olla CMMRD-ga seotud.

Vanemad ja nende laps, kellel ei ole vähki ning kelle CMMRD-ga seotud geneetilised muutused on teadmata

Isikul, kellel ei ole vähki, võib olla vajadus (prediktivseks) geneetiliseks testimiseks CMMRD suhtes.

Kahtlus CMMRD-sündroomile – Sobiv pärilikuks geneetiliseks testimiseks

CMMRD-sündroomi tuleks kahtlustada vähiga patsiendil, kui:

- Patsient täidab kliinilised kriteeriumid, saavutades vähemalt 3 punkti vastavalt uuendatud C4CMMRD näidustuskriteeriumidele ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#)) liites kohustuslikud punktid kasvaja tüübi eest ja valikulised punktid patsiendi või perekonna (mittepahaloolumuliste) kasvajate tunnuste eest.
- Patsiendi kasvaja- või normaalne kude näitab CMMRD-le iseloomulikke tunnuseid, sealhulgas lapseas esinevat kõrget kasvaja mutatsioonikoormust või MMR-valgu ekspressiooni kadu normaalses rakkudes.
- Patsient on alla 18. aasta vana ja tal on teadaolevalt heterosügootne (tõenäoliselt) patogeenne variant mõnes MMR-geenis, isegi kui sama geeni teist patogeenset varianti ei ole leitud.

On oluline alustada geneetilist testimist nii kiiresti kui võimalik pärast vähidiagnoosi, et võimalusel kohandada ravi geneetilise analüüsi tulemuste põhjal.

Vähita inimene on sobiv CMMRD-sündroomi geneetiliseks testimiseks, kui:

- Tegemist on lapse või noorukiga, kellel kahtlustatakse de novo neurofibromatoosi tüüp 1 või Legiuse sündroomi (st vanematel puuduvad nende sündroomide tunnused) ja kellel põhjaliku testimise järel ei ole leitud ühtegi (tõenäoliselt) patogeenset iduliini varianti geenides *NF1* või *SPRED1*, ning kes vastab ühele muule CMMRD-ga seotud tunnusele vastavalt [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#).
- CMMRD-testimist tuleks pakkuda kõigile diagnoositud CMMRD-patsiendi õdedele-vendadele, sõltumata nende kliinilisest seisundist.
- CMMRD-testimist tuleks pakkuda lastele, kui mõlemad vanemad kannavad sama MMR-geeni patogeenset varianti.

Geneetiline nõustamine

CMMRD-sündroomi kahtlusega inimestel ja nende pereliikmetel on enne ja pärast pärilikku geneetilist testimist vaja põhjalikku teavet järgmiste teemade kohta:

- CMMRD-sündroomi või sellega seotud sündroomide kliinilised avaldumisvormid ja loomulik kulg
- geneetilise nõustamise protsess ning päriliku geneetilise testimise mõju patsiendile ja tema veresugulastele
- geneetilise testimise võimalikud tulemused
- võimalused kasvaja jälgimise ja sihtmärgistatud ravi osas CMMRD korral
- diagnoosiga seotud õiguslikud, sotsiaalsed, kindlustus- ja finantsküsimused
- emotsionaalne tugi, sealhulgas tugigrupid ja [kogemusnõustamine \(www.genturis.eu\)](#).

Pärilik geneetiline testimine ja tulemuste avaldamine

Üldist teavet päriliku geneetilise testimise kohta leiab aadressilt:

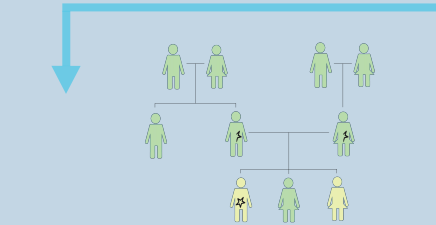
<https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>

CMMRD diagnoosimiseks tehtav pärilik geneetiline testimine peaks hõlmama põhjalikku MMR-geenide (PMS2, MSH6, MLH1, MSH2) analüüsi, sealhulgas suurte ümberkorralduste ja vajadusel transkriptsioonianalüüsi hindamist. Vajalik võib olla ka päriliku (e. iduliini) mikrosatelliitide ebastabiilsuse testimine (verest), mis on CMMRD tunnus. See on oluline, et jõuda lõpliku diagnoosini, mis kas kinnitab või välistab CMMRD patsiendil. Samuti on tähtis tuvastada vastavas MMR-geenis esinevad haigusseoselised variandid.

CMMRD-sündroomi kõige uuemad diagnostilised kriteeriumid on leitavad [ERN GENTURIS veebilehel \(www.genturis.eu\)](#), rubriigis CMMRD, kliinilise praktika juhend, taskujuhend: Guideline summary table of the [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

Testitulemuste avaldamine peab alati toimuma koos geneetilise nõustamisega.

Arvestades CMMRD haruldust, on ülioluline koguda andmeid kõigi diagnoositud patsientide jälgimise ja ravi tulemuste kohta. Teie arst võib teha ettepaneku lisada teie andmed registrisse vastavalt teie päritoluriigis kehtivale õigusraamistikule.

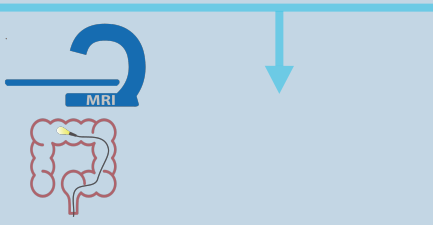
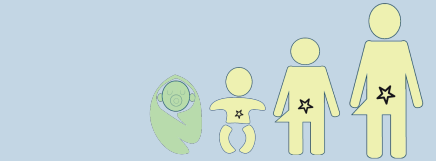
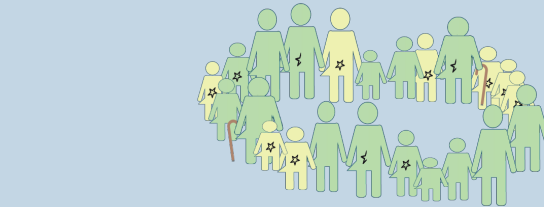


Kaskaadtestimine (veresugulaste testimine) CMMRD ja Lynchi sündroomi suhtes*

Kaskaadtestimine tähendab geneetilise nõustamise ja päriliku geneetilise testimise pakkumist veresugulastele, kellel on risk pärida CMMRD-sündroom või Lynchi sündroom*. Geneetik määrab, milliste pereliikmetele testimine on asjakohane, ning kutsub nad geneetilisele nõustamisele või annab kaasa kirjaliku selgituse perekonnale, mida patsient saab sugulastele edastada. **Nende pereliikmete testimine ja kandjate jälgimine sobivate kliiniliste meetmetega võib päästa elusid ja parandada elukvaliteeti.**

CMMRD-patsiendi õdedel-vendadel on 25% risk haigestuda CMMRD-sündroom ja 50% risk Lynchi sündroomi tekkeks. → Pärilikku geneetilist testimist CMMRD suhtes tuleks pakkuda kõigile CMMRD-patsiendi õdedele-vendadele, sõltumata nende vanusest või kliinilisest seisundist.

* CMMRD-patsiendi vanematel on peaaegu 100% risk põdeda Lynchi sündroomi. Ka kaugemad sugulased võivad olla ohustatud. Nende risk sõltub nende positsioonist sugupuus. → Lynchi sündroomi kaskaadtestimist tuleks pakkuda vanematele ja kõigile täiskasvanud sugulastele mõlemate vanemate suguvõsades. Lisateavet Lynchi sündroomi kohta leiab [ERN GENTURIS veebilehel](#).



Vähijälgimine ja vähipreventioon CMMRD-patsientidel

Pärilike vähisündroomide jälgimisprogrammid on suunatud vähi varajasele avastamisele. Varajane avastamine võimaldab tavaliselt varasemat ravi ja paremat prognoosi. Seetõttu on oluline regulaarselt osaleda pakutavates jälgimisprogrammides.

CMMRD-patsientidele on olemas konkreetsed jälgimisprogrammid (eriti seedetrakti ja ajukasvajate osas). Need võivad riigiti erineda. Premaliigsed kolded tuleks võimaluse korral eemaldada. Ravimite tohusus, mille eesmärk on vähendada kasvajariski CMMRD-patsientidel, ei ole tõendatud.

Patsiendid ja/või nende vanemad peaksid küsima soovitusi oma raviarstilt või [pöörduma ekspertkeskuste](#) poole. Euroopa tasandi kehtivad soovitusused on leitavad [ERN GENTURIS veebilehel: www.genturis.eu](#) rubriigis “Guidelines and pathways”.

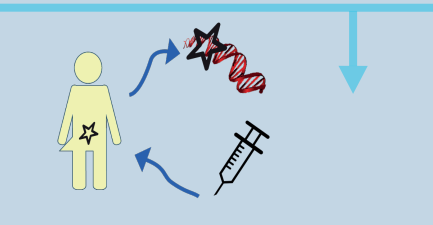
Eakaaslaste tugi ja emotsionaalne tugi

- Patsiendid ja nende pereliikmed võivad vajada eakaaslaste ja emotsionaalset tuge korduvalt ning erinevatel aegadel, näiteks:
- jälgimisprogrammi ajal, - uue vähi diagnoosimisel, - raviotsuste tegemisel, - käimasoleva vähiravi ajal, - geneetilise testimise üle otsustamisel, sh geneetiline testimine alaealisel,
 - kuidas teavitada pereliikmeid nende geneetilisest riskist ja võimalusest teha (prediktivset) pärilikku geneetilist testimist,
 - kuidas tulla toime suurenenud kasvajariskiga, - kuidas toime tulla CMMRD diagnoosiga haigestunud lapsel või õel/vennal, - pereplaneerimise küsimustes

Teavet patsientide organisatsioonide kohta leiab aadressilt: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

CMMRD-ga seotud hooldus kogu elu vältel, rõhuasetusega üleminekul täiskasvanute arstiabile

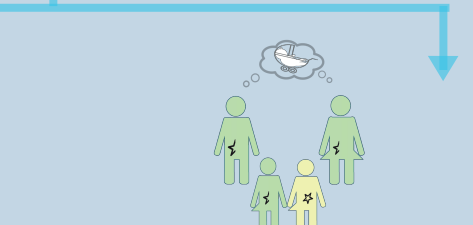
CMMRD-ga inimestel on väga kõrge vähirisk ning nad vajavad regulaarset ja sagedast meditsiiniabi kogu elu vältel. Tõhusaks üleminekuks pediatriliselt ravimudelilt täiskasvanute ravimudelile on hädavajalikud pühendunud raviarst ja struktureeritud tervishoiu ülemineku programm. Ülemineku peamine eesmärk on toetada iseseisvumist, parandada elukvaliteeti ja vähendada meditsiiniliste tüsistuste riski.



Personaalne vähiravi

CMMRD-kasvajate jaoks on olemas konkreetsed ravisoovitused. Need võivad riigiti erineda. Patsiendid ja/või nende vanemad peaksid küsima soovitusi oma raviarstilt või [pöörduma ekspertkeskuste](#) poole. Euroopa tasandi kehtivad soovitusused on leitavad [ERN GENTURIS veebilehel: www.genturis.eu](#) rubriigis “Guidelines and pathways”.

Soovitav on kaasata mitme eriala spetsialistidest koosnev multidistsiplinaarne meeskond, kuna teatud ravimeetodeid tuleks tõenäoliselt eelistada (näiteks immuunkontrollpunkti inhibiitorid) ning teisi vältida (näiteks temosolomiid CMMRD-ga seotud kõrge diferentseerunud *nn.high-grade* glioomiga patsientidel). Vähiravi aruteludes tuleb arvestada võimalusega, et patsient võib vajada korduvaid ravikuure järjestikuste pahaloolumuliste kasvajate tõttu. Võimalik, et patsient saab osaleda kliinilistes uuringutes. CMMRD-patsientidel tuleks kahtlustatava haiguse taastekke korral alati kaaluda teise primaarse pahaloolumulise kasvaja võimalust. Kui patsient ja/või tema perekond nõustub, tuleks võimaluse korral koguda ja säilitada värsked kasvajaproove (või analüüsida neid kohe molekulaarselt).



Reproduktiivsed otsused

Kuna CMMRD-d iseloomustab väga kõrge pahaloolumuliste kasvajate risk juba esimestest eluaastastest alates, on soovitatav arutada järgmiste raseduste puhul sünnieelset või preimplantatsioonilist geneetilist testimist: - CMMRD-patsiendi vanematega, kes on reproduktiivses eas - CMMRD-patsiendiga, kes ise on reproduktiivses eas.

