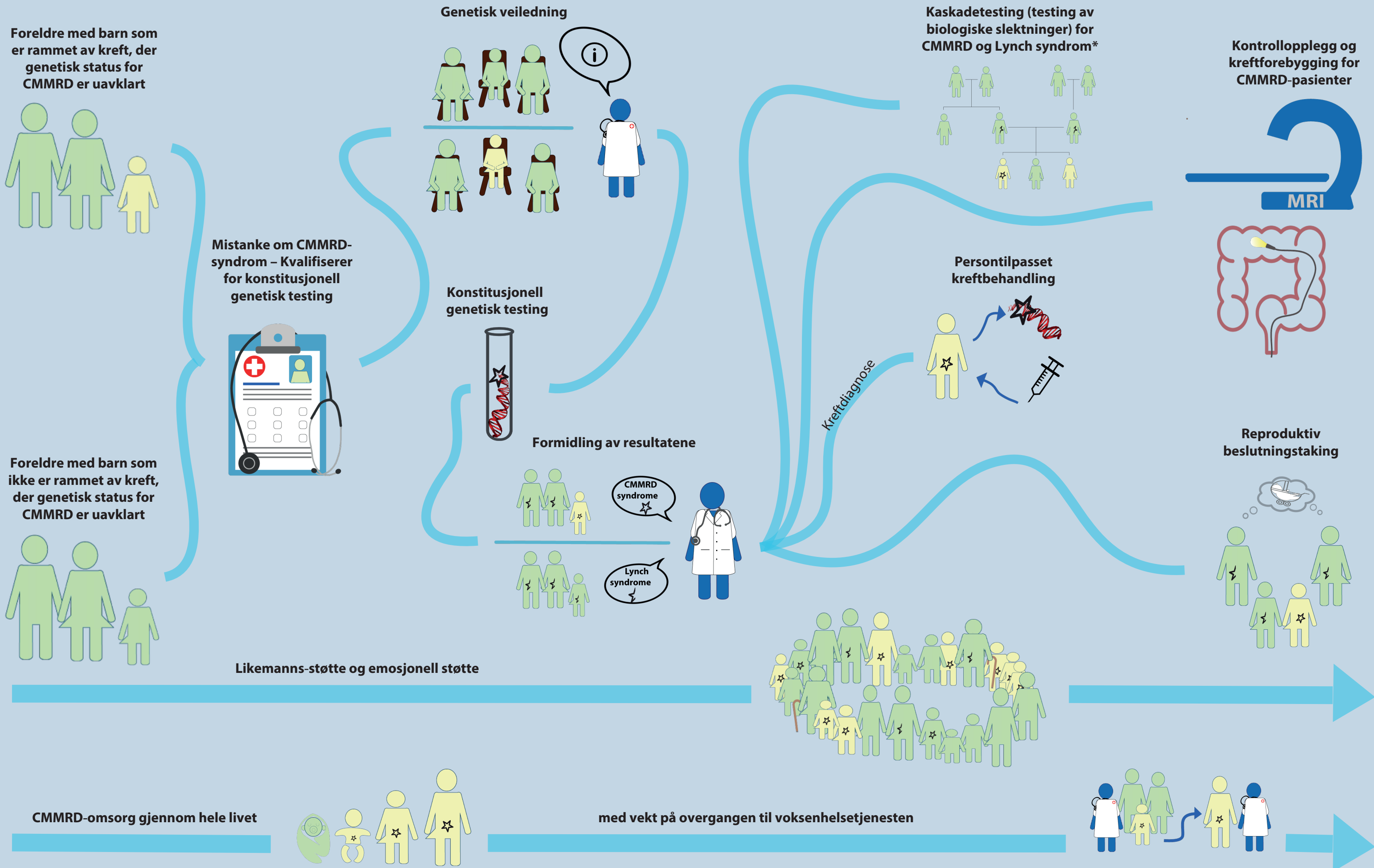


ERN GENTURIS pasientforløp: Konstitusjonell mismatch-reparasjonsdefekt (CMMRD) syndrom



Forbehold: Dette pasientforløpet er ment som en generell oversikt over det kliniske og diagnostiske forløpet ved CMMRD eller mistanke om dette. Det skal ikke erstatte individuell klinisk og genetisk veiledning ved et spesialisenter. Det er heller ikke ment å dekke alle spesifikke utfordringer knyttet til den komplekse tilstanden CMMRD. Spesifikke kliniske retningslinjer, diagnostiske kriterier og nomenklatur kan endres på kort varsel og omtales derfor kun som referanser i dette pasientforløpet.

Foreldre med barn som er rammet av kreft, der genetisk status for CMMRD er uavklart

Et barn eller en ung voksen som får diagnosen kreft, bør vurderes for om de er aktuelle for genetisk testing på grunn av mistanke om CMMRD.

Tumorspekteret assosiert med CMMRD omfatter primært hematologiske, cerebrale og gastrointestinale maligniteter, men i prinsippet kan enhver malignitet være CMMRD-assosiert.

Foreldre med barn som ikke er rammet av kreft, der genetisk status for CMMRD er uavklart

En person som ikke er rammet av kreft, kan være aktuell for (prediktiv) genetisk testing for CMMRD.

Mistanke om CMMRD-syndrom – Kvalifiserer for konstitusjonell genetisk testing

For en kreftpasient bør CMMRD-syndrom mistenkes dersom:

- Pasienten oppfyller kliniske kriterier ved å oppnå minst 3 poeng i henhold til de reviderte C4CMMRD-indikasjonskriteriene ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#)) ved å legge sammen poeng for krefttypen (obligatoriske poeng) og poeng for (ikke-maligne) trekk hos pasienten eller familien (valgfrie poeng).
- Pasientens tumor eller normale vev viser karakteristiske trekk som indikerer CMMRD, inkludert høy tumor-mutasjonsbyrde hos barn eller tap av MMR-proteinekspresjon i normale celler.
- Pasienten er under 18 år og kjent med å ha en heterozygot (sannsynlig) patogen variant i et MMR-gen, selv om ingen andre patogene varianter er funnet i samme MMR-gen.

Det er viktig å starte genetisk testing så snart som mulig etter kreftdiagnosen for å kunne tilpasse behandlingen til resultatene av den genetiske analysen når det er mulig.

En person uten kreft er kvalifisert til genetisk testing for CMMRD-syndrom dersom:

- Personen er et barn/ungdom som mistenkes å ha nevrofibromatose type 1 (NF1) eller Legius syndrom de novo (dvs. foreldrene har ingen tegn til disse syndromene), uten at det er påvist noen (sannsynlig) patogen kimbanemutasjon i *NF1* eller *SPRED1* etter omfattende testing, og som oppfyller ett annet CMMRD-relatert trekk i henhold til [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#).
- CMMRD-testing bør tilbys til søsken av en pasient med diagnostisert CMMRD, uavhengig av deres kliniske bilde.
- CMMRD-testing bør tilbys til barn dersom begge foreldrene bærer en patogen variant i det samme MMR-genet.

Genetisk veiledning

Personer med mistanke om CMMRD-syndrom og deres familie trenger grundig informasjon før og etter konstitusjonell genetisk testing om:

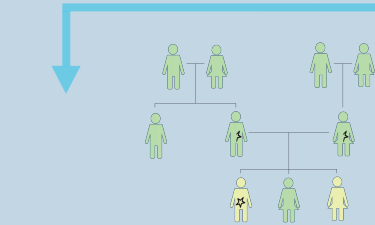
- kliniske manifestasjoner og det naturlige forløpet ved CMMRD-syndrom eller beslektede syndromer
- prosessen rundt genetisk veiledning og konsekvenser av konstitusjonell genetisk testing for pasienten og biologiske slektninger
- mulige utfall av genetisk testing
- muligheter for kontrollopplegg og målrettet behandling ved CMMRD
- juridiske, sosiale, forsikringsmessige og økonomiske aspekter ved diagnosen
- emosjonell støtte, inkludert [likemanns-støtte\(www.genturis.eu\)](#).

Konstitusjonell genetisk testing og formidling av resultatene

Generell informasjon om konstitusjonell genetisk testing finnes på: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>
Konstitusjonell genetisk testing for diagnostisering av CMMRD bør omfatte en omfattende analyse av MMR-genene (*PMS2*, *MSH6*, *MLH1* og *MSH2*), inkludert store rearrangement og transkriptanalyse dersom nødvendig. Det kan også være nødvendig å teste for konstitusjonell (kimbanebasert) mikrosatellitt-instabilitet (i blod), som er et kjennetegn ved CMMRD, da dette er viktig for å kunne stille en endelig diagnose som enten bekrefter eller avkrefter CMMRD hos pasienten. Det er også viktig å identifisere de sykdomsfremkallende variantene i det aktuelle MMR-genet.

De nyeste diagnostiske kriteriene for CMMRD-syndrom finnes på nettsidene til e [ERN GENTURIS \(www.genturis.eu\)](#), under kapittelet om CMMRD, kliniske retningslinjer, lommeguide: Guideline summary table of the [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

Formidlingen av testresultatene skal ledsages av genetisk veiledning. Gitt sjeldenheten av CMMRD er det avgjørende å samle inn data om resultater av kontroller og behandling hos alle pasienter diagnostisert med CMMRD. Legen din vil foreslå at informasjonen registreres i et register i samsvar med det juridiske rammeverket som gjelder i ditt hjemland.



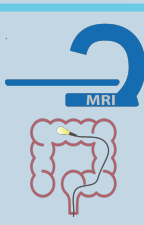
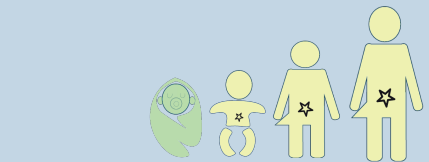
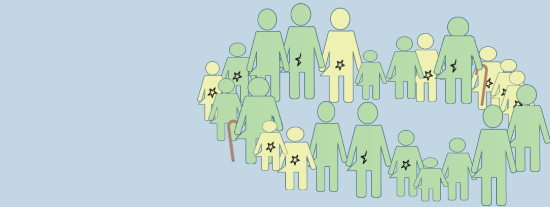
Kaskadetesting (testing av biologiske slektninger) for CMMRD og Lynch syndrom*

Kaskadetesting er prosessen der man gjennomfører genetisk veiledning og konstitusjonell genetisk testing av biologiske slektninger som har risiko for å arve CMMRD-syndrom og Lynch syndrom*. Genetikeren vil vurdere hvilke familiemedlemmer som er relevante for konstitusjonell genetisk testing og invitere dem til genetisk veiledning, eller gi et informasjonsskriv som indeks-pasientene kan dele ut til aktuelle familiemedlemmer. **Testing av disse familiemedlemmene og oppfølging av bærere med nødvendige kliniske tiltak, kan redde liv og forbedre livskvaliteten.**

Søsken til en CMMRD-pasient har 25 % risiko for å ha CMMRD-syndrom og 50 % risiko for å ha Lynch syndrom. → Konstitusjonell genetisk testing for CMMRD bør tilbys alle søsken av en CMMRD-pasient, uavhengig av alder og klinisk presentasjon.

* Foreldre til en CMMRD-pasient har nesten 100 % risiko for å ha Lynch syndrom. Mer fjerne familiemedlemmer kan også være i risiko for Lynch syndrom. Risikoen avhenger av deres plassering i slektstreet.

→ Kaskadetesting for Lynch syndrom bør tilbys foreldre og voksne slektninger i begge foreldres slektsgrener. Mer informasjon om Lynch syndrom finnes på nettsidene til [ERN GENTURIS](#).



Kontrollopplegg og kreftforebygging for CMMRD-pasienter

Kontrollprogrammer for arvelige kreftsyndromer har som mål å oppdage kreft tidlig. Tidlig påvisning av kreft gir som regel mulighet for tidligere behandling og bedre prognose. Derfor er det viktig å delta regelmessig i de kontrollprogrammene som tilbys.

Det finnes spesifikke kontrollprogrammer for CMMRD-pasienter (særlig for svulster i mage-tarm-kanalen og hjernen), disse kan variere mellom land. Premaligne lesjoner bør sannsynligvis fjernes når det er mulig. Effekten av medisiner som har som mål å redusere svulstrisiko hos CMMRD-pasienter er ikke dokumentert.

Pasienter og/eller deres foreldre bør spørre sine behandlende leger eller [kontakte ekspert-sentre](#) for anbefalinger i sitt eget land. Gjeldende anbefalinger på europeisk nivå finnes på nettsidene til [ERN GENTURIS: www.genturis.eu](#) under “Guidelines and pathways”.

Likemanns-støtte og emosjonell støtte

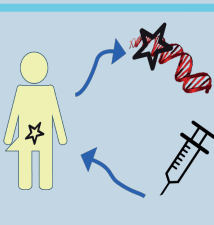
Pasienter og deres familie kan ha behov for likemanns- og emosjonell støtte gjentatte ganger, på ulike tidspunkter, for eksempel:
- under kontrollopplegget, - ved diagnosen av en ny kreftsykdom, - når man skal ta beslutninger om behandlingsalternativer, - under pågående kreftbehandling, - når man skal ta stilling til genetisk testing, inkludert genetisk testing av et barn, - når man skal informere familiemedlemmer om deres genetiske risiko og muligheten for å gjennomføre (prediktiv) konstitusjonell genetisk testing, - når man skal håndtere forhøyet svulstrisiko, - når man skal håndtere diagnosen CMMRD hos det rammede barnet eller hos et søsken, - i forbindelse med familieplanlegging.

Informasjon om pasientorganisasjoner finnes på: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

CMMRD-omsorg gjennom hele livet, med vekt på overgangen til voksenhelsetjenesten

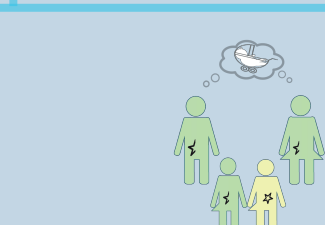
Personer med CMMRD har høy kreft risiko og trenger omfattende helsehjelp gjennom hele livet.

En dedikert kliniker og et strukturert “overgangsprogram” (Healthcare Transition-program) er avgjørende for en effektiv overgang for ungdom og unge voksne med CMMRD fra barne- til voksenhelsetjenesten. Det overordnede målet er å fremme selvstendighet, forbedre livskvalitet og redusere risikoen for medisinske komplikasjoner.



Persontilpasset kreftbehandling

Det finnes spesifikke behandlingsanbefalinger for CMMRD-svulster. Disse kan variere mellom land. Pasienter og/eller deres foreldre bør spørre sine behandlende leger eller [kontakte ekspert-sentre](#) afor anbefalinger i sitt eget land. Gjeldende anbefalinger på europeisk nivå finnes på nettsidene til [ERN GENTURIS: www.genturis.eu](#) under “Guidelines and pathways”. Det anbefales at et tverrfaglig team med bred fagkompetanse involveres, ettersom enkelte behandlinger sannsynligvis bør fremmes (for eksempel immun-sjekkpunkthemmere), mens andre bør unngås (som temozolomid hos pasienter med CMMRD-assosiert høygradig gliom). Diskusjoner om kreftbehandling bør ta hensyn til muligheten for gjentatte behandlinger på grunn av påfølgende maligne svulster. Det kan også være mulig å delta i kliniske studier. Hos pasienter med CMMRD bør mistanke om tilbakefall føre til vurdering av en ny primær malignitet. Ferske tumorprøver bør samles inn og lagres (eller analyseres molekylært direkte) når det er mulig, dersom CMMRD-pasienten og/eller familien samtykker.



Reproduktiv beslutningstaking

Siden CMMRD er preget av høy risiko for maligniteter allerede fra de første leveårene, er det aktuelt å diskutere prenatal eller preimplantasjons-genetisk testing ved fremtidige svangerskap:
- med foreldre til en CMMRD-pasient som er i reproduktiv alder.
- med en CMMRD-pasient som selv er i reproduktiv alder.

