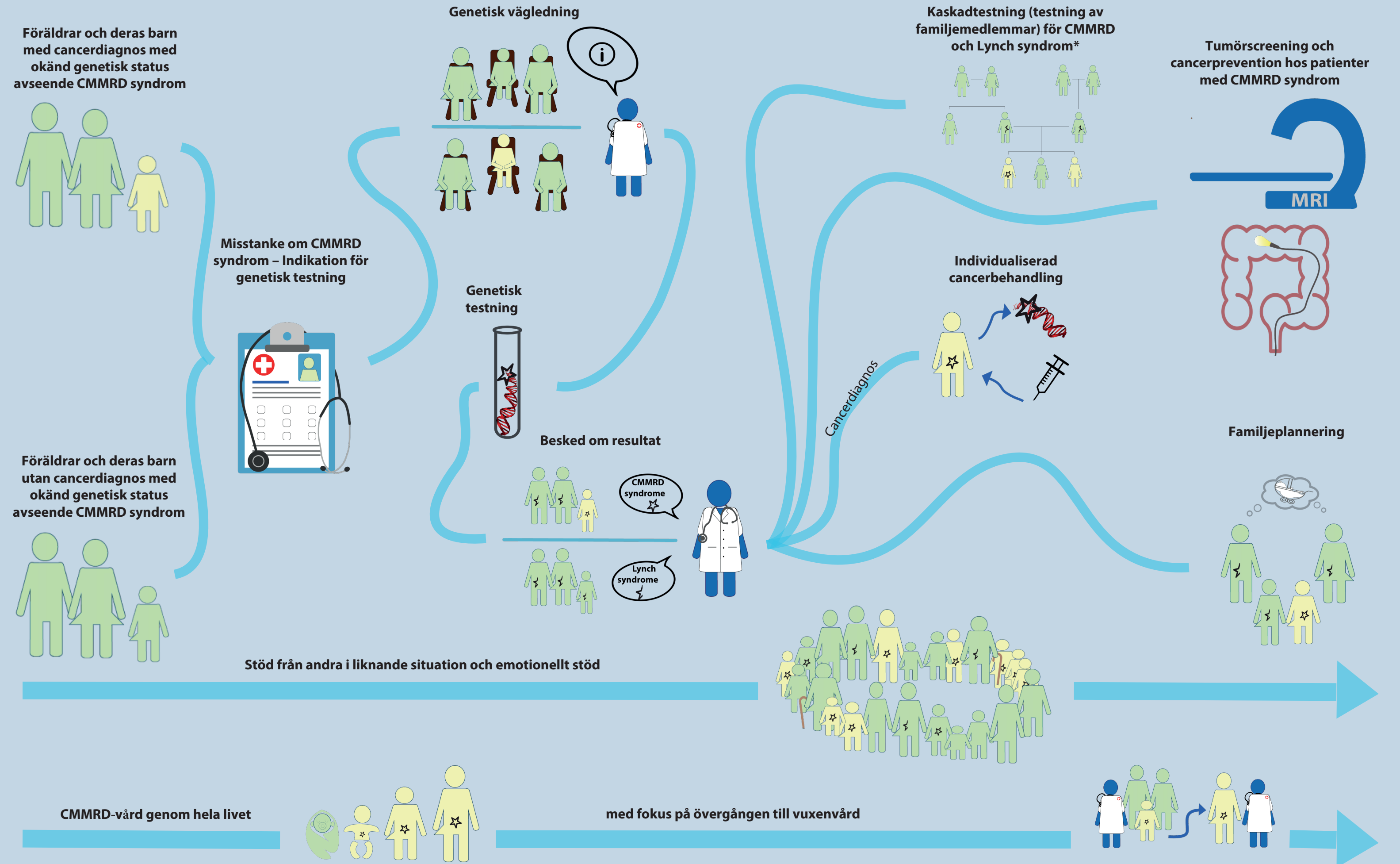


ERN GENTURIS patientresa: Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrom



Friskrivning: Denna patientresa är avsedd som en generell översikt över den kliniska och diagnostiska processen vid CMMRD eller misstanke om CMMRD. Den ska inte ersätta individuell kontakt med ett expertcenter för klinisk och genetisk bedömning och vägledning. Den är inte heller avsedd att täcka alla specifika utmaningar kopplade till det komplexa sjukdomen som CMMRD syndrom är. Specifika kliniska riktlinjer, diagnostiska kriterier och nomenklatur kan ändras med kort varsel och hänvisas därför endast till i denna patientresa.

Föräldrar och deras barn med cancerdiagnos med okänd genetisk status avseende CMMRD syndrom

Barn eller unga vuxna som diagnostiserats med cancer och som bör genomgå bedömning avseende indikation för genetisk testning för CMMRD syndrom. CMMRD associerat tumörspektrum omfattar främst hematologiska maligniteter, hjärntumörer och tumörer i mag-tarmkanalen, men i princip kan vilken malignitet som helst vara associerad med CMMRD syndrom.

Föräldrar och deras barn utan cancerdiagnos med okänd genetisk status avseende CMMRD syndrom

En person utan cancerdiagnos och som kan vara aktuell för (prediktiv) genetisk testning för CMMRD syndrom.

Misstanke om CMMRD syndrom – Indikation för genetisk testning

Hos en cancerpatient bör CMMRD syndrom misstänkas om :

- Patienten uppfyller kliniska kriterier genom att uppnå minst 3 poäng enligt de reviderade C4CMMRD-indikationskriterierna ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#)) beräknat genom summering av poäng för certyp (obligatoriska poäng) och poäng för icke-maligna symtom hos patienten eller i familjen (valfria poäng).
- Patientens tumör eller normala vävnad uppvisar karakteristiska fynd som talar för CMMRD, inklusive hög tumörmutationsbörda i barncancer eller förlust av MMR-proteinexpression i normala celler.
- Patienten är yngre än 18 år och är påvisad heterozygot bärare av en (troligen) patogen variant i en MMR-gen, även om ingen ytterligare patogen variant har identifierats i samma MMR-gen.

Det är viktigt att initiera genetisk testning så snart som möjligt efter cancerdiagnosen för att, när det är möjligt, kunna anpassa behandlingen utifrån resultaten av den genetiska analysen.

Hos en individ utan cancerdiagnos kan genetisk testning för CMMRD syndrom vara aktuell om:

- Personen är ett barn eller en ungdom som misstänks ha neurofibromatos typ 1 eller Legius syndrom de novo (dvs. föräldrarna uppvisar inga tecken på dessa syndrom), utan att någon (trolig) patogen germline-variant i *NF1* eller *SPRED1* har identifierats [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#).
- Syskon till en patient diagnostiserad med CMMRD syndrom bör erbjudas CMMRD-testning , oavsett klinisk presentation.
- CMMRD-testning bör erbjudas till barn om båda föräldrarna bär på en patogen variant i samma MMR-gen.

Genetisk vägledning

Individer som misstänks ha CMMRD syndrom och deras familj behöver omfattande information före och efter genetisk testning om:

- kliniska manifestationer och sjukdomsförloppet vid CMMRD eller närliggande syndrom
- processen för genetisk vägledning och konsekvenserna av genetisk testning för individen och för familjemedlemmar
- möjliga resultat av genetisk testning
- alternativ för kontroller för tumörskrening och riktad behandling vid CMMRD syndrom
- juridiska, sociala, försäkringsmässiga och ekonomiska aspekter av diagnosen
- emotionellt stöd, inklusive [stöd från andra i liknande situation \(www.genturis.eu\)](#).

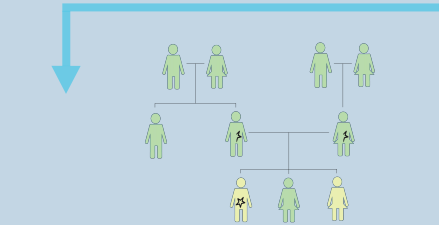
Genetisk testning och besked om resultat

Allmän information om genetisk testning finns på: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes> Genetisk testning för CMMRD syndrom bör omfatta en fullständig analys av MMR-generna (*PMS2*, *MSH6*, *MLH1* och *MSH2*), inklusive analys av större rearangemang och transkriptanalys vid behov. Testningen kan vid behov även inkludera analys av konstitutionell (germline) mikrosatellitinstabilitet i blod, vilket är ett kännetecken för CMMRD. Syftet är att fastställa en definitiv diagnos som antingen bekräftar eller utesluter CMMRD hos patienten. Det är också viktigt att identifiera de sjukdomsorsakande varianterna i den relevanta MMR-genen.

De senaste diagnostiska kriterierna för CMMRD-syndrom finns på [ERN GENTURIS webbplats \(www.genturis.eu\)](#), under avsnittet CMMRD, kliniska riktlinjer, fickguide: Guideline summary table of the [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

Besked om resultat bör alltid åtföljas av genetisk vägledning.

Med tanke på att CMMRD syndrom är sällsynt är det avgörande att samla in data om resultaten av tumörskrening och behandling hos alla patienter som diagnostiserats med CMMRD syndrom. Din läkare kommer att föreslå att dina uppgifter registreras i ett register i enlighet med det rättsliga ramverk som gäller i ditt hemland.



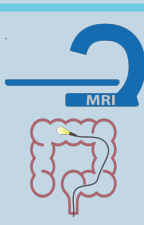
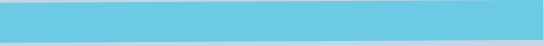
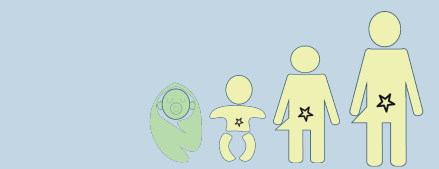
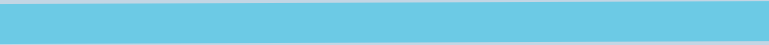
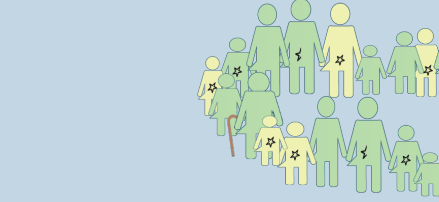
Kaskadtestning (testning av familjemedlemmar) för CMMRD och Lynch syndrom*

Kaskadtestning innebär att genetisk vägledning och genetisk testning erbjuds familjemedlemmar som har risk att arva CMMRD-syndrom och Lynch syndrom*. Läkare på klinisk genetik eller genetisk vägledare avgör vilka familjemedlemmar som är aktuella för genetisk testning och erbjuder de genetisk vägledning Alternativt tillhandahålls ett familjebrev som sedan kan delas ut av indexpersonen. **Testning av dessa familjemedlemmar och uppföljning av bärare med lämpliga kliniska åtgärder vid behov kan rädda liv och förbättra livskvaliteten.**

Syskon till en individ med CMMRD syndrom har 25 % risk att själva ha CMMRD syndrom och 50 % risk att ha Lynch syndrom.
→ Konstitutionell genetisk testning för CMMRD bör erbjudas alla syskon till en CMMRD-patient, oavsett ålder eller kliniska symtom.

* Föräldrar till en CMMRD-patient har nästan 100 % risk att ha Lynch syndrom. Även mer avlägsna släktingar kan vara i riskzonen för Lynch syndrom. Risken beror på hur nära släkt de är med indexindividen.

→ Kaskadtestning för Lynch syndrom bör erbjudas föräldrar och alla vuxna släktingar i båda föräldrarnas släktgrenar. Mer information om Lynch syndrom finns på [ERN GENTURIS webbplats](#).



Tumörskrening och cancerprevention hos patienter med CMMRD syndrom

Kontrollprogram för ärftliga tumörrisksyndrom syftar till att upptäcka cancer i ett tidigt skede. Tidig upptäckt bidrar till tidigare behandling och bättre prognos. Därför är det viktigt att gå på de regelbundna kontroller som erbjuds.

Det finns specifika kontrollprogram för patienter med CMMRD syndrom (särskilt för tumörer i mag-tarmkanalen och hjärnan). Dessa kan skilja sig mellan olika länder. Premaligna lesioner bör sannolikt avlägsnas när det är möjligt. Effekten av läkemedel som syftar till att minska tumörrisken hos patienter med CMMRD syndrom är inte validerad.

Patienter och/eller deras föräldrar bör kontakta sina läkare eller [kontakta expertcentra](#) för att få information om vilka rekommendationer som gäller i deras land. De aktuella rekommendationerna på europeisk nivå finns på [ERN GENTURIS webbplats: www.genturis.eu](#) under “Guidelines and pathways”.

Stöd från andra i liknande situation och emotionellt stöd

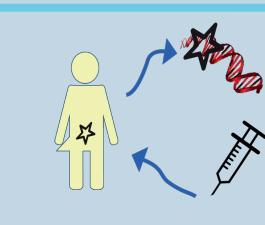
Patienter och deras familjer kan vid upprepade tillfällen och i olika situationer behöva stöd från personer i liknande situation samt emotionellt stöd, till exempel: - under uppföljning/kontrollprogram, - vid diagnos av en ny cancer, - vid beslut om behandlingalternativ, - under pågående cancerbehandling, - vid beslut om genetisk testning, inklusive genetisk testning av minderåriga, - vid spridning av information till familjemedlemmar om deras genetiska risk och möjligheten till (prediktiv) genetisk testning, - hur man kan hantera en förhöjd tumörrisk, - hur man kan förhålla sig till diagnosen CMMRD syndrom hos det drabbade barnet eller ett syskon, - vid familjeplanering.

Information om patientorganisationer finns på: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

CMMRD-vård genom hela livet med fokus på övergången till vuxenvård

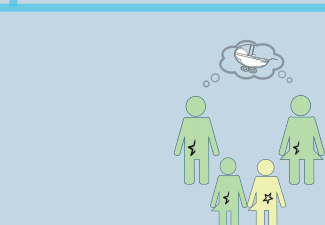
Personer med CMMRD har en hög risk att drabbas av cancer och behöver omfattande medicinsk vård under hela livet.

En dedikerad patient ansvarig läkare och ett strukturerat transition är avgörande för att på ett effektivt överföra ungdomar och unga vuxna med CMMRD syndrom från barn- till vuxenvård och stödja de i denna process. Det övergripande målet är att främja självständighet, förbättra livskvalitet och minska risken för medicinska komplikationer.



Individualiserad cancerbehandling

Det finns specifika behandlingsrekommendationer för behandling av tumörer associerade med CMMRD syndrom. Dessa kan skilja sig mellan olika länder. Patienter och/eller deras föräldrar bör kontakta sina läkare eller [kontakta expertcentra](#) för att få information om vilka rekommendationer som gäller i deras land. De aktuella rekommendationerna på europeisk nivå finns på [ERN GENTURIS webbplats: www.genturis.eu](#) under “Guidelines and pathways”. Medverkan av ett multidisciplinärt team som omfattar flera olika specialiteter i behandlingsplaneringen rekommenderas eftersom vissa typer av behandling sannolikt bör främjas (t.ex. immunterapiläkemedel, så kallade checkpointhämmare) medan andra bör undvikas (t.ex. temozolomid hos patienter med CMMRD-associerat högradigt gliom). Vid diskussioner kring cancerbehandling bör hänsyn tas till möjligheten att upprepade behandlingar kan behövas på grund av flera efterföljande cancerdiagnoser. Det kan också finnas möjlighet att delta i kliniska studier. Hos patienter med CMMRD syndrom bör misstanke om återfall även väcka misstanke om en eventuell ny primärtumör/cancer. När möjlighet finns och om CMMRD-patienten och/eller deras familj samtycker, bör prover från färsk tumörvävnad samlas i biobank (eller skickas direkt för molekylära analyser).



Familjeplanering

Eftersom CMMRD kännetecknas av en hög risk för cancer redan under de första levnadsåren är det motiverat att inkludera diskussion om prenatal eller preimplantatorisk genetisk testning inför framtida graviditeter i genetisk vägledning: - hos föräldrar till en CMMRD-patient som är i reproduktiv ålder - hos en patient med CMMRD syndrom som själv är i reproduktiv ålder.

