

ERN GENTURIS SAMMENDRAG I KLARSPRÅK: KLINISKE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSE, BEHANDLING OG OPPFØLGING AV PERSONER MED KONSTITUSJONELL MISMATCH-REPARASJONSSVIKT

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

* Kjernegruppen – medlemmer i alfabetisk rekkefølge:

Forfatter	Spesialitet / Rolle	Tilknytning / arbeidssted
Éloïse Ayuso	Pasientrepresentant	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Barneonkolog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Klinisk genetiker (Nestleder)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Molekylærgenetiker	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Barneonkolog	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Barneonkolog	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Klinisk genetiker	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Molekylærgenetiker (Nestleder)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

*Øvrige medlemmer i alfabetisk rekkefølge:

Forfatter	Spesialitet / Rolle	Tilknytning / arbeidssted
Felipe Andreiuolo	Nevropatolog	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	Pediatrisk nevro-onkolog	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	Nevropatolog	Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France Member of C4CMMRD
Birgit Burkhardt	Barnelege	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psykolog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Pediatrisk neuroradiolog	Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France Université de Paris, Paris, France Member of C4CMMRD
Youenn Drouet	Biostatistiker	Centre Léon Bérard, Lyon, France Université de Lyon, Villeurbanne, France
Marjolijn C.J. Jongmans	Klinisk genetiker	Princess Máxima Center, Utrecht, The Netherlands University Medical Center Utrecht, The Netherlands Member of C4CMMRD
Mariëtte van Kouwen	Gastroenterolog	Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Clara Ruiz- Ponte	Molekylærgenetiker	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	Patolog	Sorbonne Université, APHP, Saint-Antoine hospital, Paris, France Member of C4CMMRD

INNLEDNING

Konstitusjonell mismatch-reparasjonsmangel (CMMRD) er et sjeldent kreftsyndrom. Personer som er rammet har enkelte forskjeller i DNA-et sitt (instruksjonene som bestemmer hvordan kroppens celler fungerer) sammenlignet med befolkningen generelt. Disse forskjellene (eller variantene) forstyrrer en mekanisme i cellene som kalles mismatch-reparasjon (MMR). MMR har normalt som oppgave å rette opp feil i DNA og hindre mutasjoner (endringer i DNA og i cellens proteiner). Hos personer med CMMRD fungerer ikke reparasjonsmekanismen som den skal. Det gjør at det oppstår raskere mutasjoner i cellene hos disse pasientene enn i den generelle befolkningen, og disse mutasjonene kan føre til at ellers normale, friske celler utvikler seg til kreftceller.

CMMRD er forbundet med høy risiko for mange typer kreft fra tidlig barndom og gjennom hele livet. De vanligste er kreft i tarmen, hjernen og blodet. Personer med CMMRD har ofte også andre fysiske kjennetegn, som mørke eller lyse hudflekker, samt godartede svulster som ennå ikke har blitt kreft, for eksempel polypper i tarmen. Noen av disse trekkene finnes også i andre tumorsyndromer, særlig neurofibromatose type 1 (NF1). Derfor kan ikke diagnosen CMMRD stilles basert på kreftdiagnosen eller andre fysiske trekk alene – det kreves DNA-testing for å identifisere sykdomsfremkallende varianter som forstyrrer MMR-systemet. Dessverre gir disse DNA-testene noen ganger usikre resultater, men dette kan kompenseres med andre «tilleggstester» som ser etter tegn på MMR-mangel i pasientens normale (ikke-tumor) vev, som for eksempel friskt blod.

De ulike krefttypene og den tidlige sykdomsdebuten ved CMMRD er forbundet med høy sykdomsbelastning og dødelighet. Personer med CMMRD har nytte av medisinsk oppfølging, som kan oppdage svulster før de blir til kreft og dermed øke sjansene for overlevelse, ettersom tidlig oppdagelse gjør behandlingen enklere. For eksempel kan koloskopi (undersøkelse av tarmen med kamera) brukes til å finne og noen ganger fjerne tarmsvulster. Personer med CMMRD kan også ha nytte av forebyggende tiltak for å redusere risikoen for kreft.

Forstyrrelsen av MMR-systemet som finnes i CMMRD-svulster har viktige konsekvenser for kreftbehandling. MMR-systemet må fungere for at enkelte cellegiftmedisiner skal ha effekt. I tillegg produserer kreftsvulster uten et fungerende MMR-system muterte proteiner som kan utløse en immunrespons på samme måte som virus- eller bakterieproteiner gjør. Derfor har en ny klasse immunterapi, såkalte immun-sjekkpunkthemmere, nylig vist seg å være svært effektive mot enkelte CMMRD-relaterte kreftformer.

Personer med CMMRD kan også ha familiehistorie med kreft. Alle mennesker har to kopier av DNA – én arvet fra mor og én fra far. Ved CMMRD inneholder begge kopiene sykdomsfremkallende varianter som forstyrrer MMR-systemet. Familiemedlemmer som bare har én av disse variantene har også et kreftsyndrom, kalt Lynch syndrom. Lynch syndrom er mindre alvorlig enn CMMRD, med lavere kreftrisiko, gjennomsnittlig debut i voksen alder og færre tilknyttede krefttyper. De fleste foreldre til CMMRD-pasienter har Lynch syndrom, og det kan også forekomme hos andre slektninger på både mors og fars side. Likevel får ikke alle med Lynch syndrom kreft, og i en stor andel av CMMRD-familier finnes det ingen kjent kreft i slekten. Søsken til en CMMRD-pasient kan ha enten CMMRD, Lynch syndrom eller ingen av delene, avhengig av om de har arvet begge, én eller ingen av de sykdomsfremkallende MMR-variantene.

Tidligere kliniske retningslinjer anbefalte testing for CMMRD hos kreftpasienter som oppfylte spesifikke kriterier basert på kjente trekk ved CMMRD. Det finnes også retningslinjer for når man bør teste for CMMRD hos pasienter som mistenkes for å ha NF1, som ikke har kreft, og som har fått NF1 utelukket gjennom omfattende testing. Imidlertid har vår forståelse av CMMRD utviklet seg, og nye tilleggsanalyser som supplerer DNA-testing er nå tilgjengelige. Derfor må retningslinjene for CMMRD-diagnostikk oppdateres. På samme måte har ny kunnskap om effekten av ulike strategier for kreftovervåking gjort det nødvendig å revidere tidligere retningslinjer for oppfølging og forebygging ved CMMRD.

Genetisk veiledning – forklaringen av sykdommen og hvordan den kan arves i en familie – gjør det mulig for CMMRD-pasienter og deres familier, særlig foreldrene, å ta informerte beslutninger om helsehjelp. Selv om genetisk veiledning er standard praksis for kreftsyndromer, har det tidligere ikke eksistert CMMRD-spesifikke retningslinjer. Det finnes heller ingen CMMRD-spesifikke kliniske retningslinjer for kreftbehandling, til tross for at MMR-mangel har stor betydning for behandling av sykdommen. Virkningen av CMMRD på livskvalitet har heller ikke vært adressert tidligere, og derfor er det behov for retningslinjer om psykologisk støtte til CMMRD-pasienter og deres familier.

RETNINGSLINJENES MÅL

Denne retningslinjen har som mål å gi de mest oppdaterte anbefalingene for diagnostikk, oppfølging og klinisk behandling av personer med CMMRD.

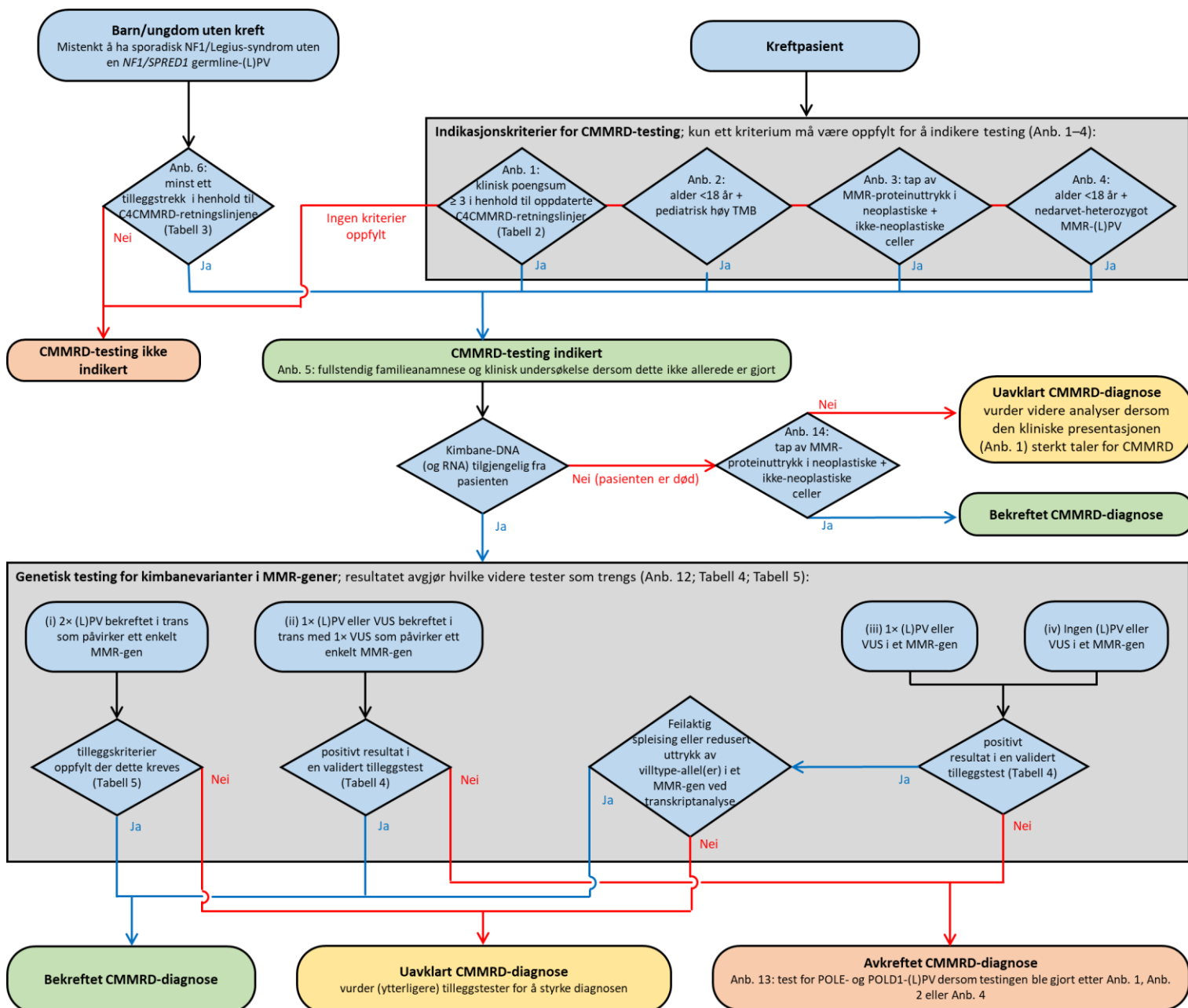
RETNINGSLINJENS OMFANG OG FORMÅL

Før denne retningslinjen ble tilgjengelig, var anbefalingene for diagnostikk og behandling av CMMRD både varierende og begrensede, noe som førte til betydelig variasjon i klinisk praksis. Denne retningslinjen omfatter diagnostikk, genetisk veiledning, oppfølging, klinisk behandling og livskvalitet for personer med CMMRD, og gir helsepersonell et helhetlig sett med anbefalinger som skal bidra til optimal diagnostikk og behandling samt en mer standardisert praksis. Delen om “genetisk veiledning” inkluderer også anbefalinger som gjelder for pårørende til personer med CMMRD. Denne retningslinjen omfatter ikke diagnostikk eller behandling av Lynch syndrom.

Kliniske retningslinjer er faglige anbefalinger som skal støtte beslutningstaking, basert på systematisk vurdering av kunnskap for en spesifikk klinisk situasjon. Selv om disse retningslinjene bygger på den nyeste publiserte kunnskapen, er omsorgen for hver enkelt pasient først og fremst behandlende helsepersonells ansvar. Beslutninger om behandling skal alltid baseres på pasientens behov, preferanser og individuelle forhold. Kliniske retningslinjer skal støtte kliniske beslutninger, men aldri erstatte helsepersonell. Retningslinjer gir anbefalinger basert på ekspertuttalelser og publisert evidens, men er ikke påbud og er heller ikke ment å fungere som juridiske standarder for behandling.

SAMMENDRAG AV RETNINGSLINJEN

Diagnostisk protokoll for påvisning av CMMRD



Kontrollopplegg for personer diagnostisert med CMMRD

Undersøkelse		Hypighet	Periode	Styrke på anbefalingen*
Klinisk undersøkelse		Hver 6. måned	Fra diagnosetidspunktet	Sterk
MR av hjernen		Hver 6. måned	2–20 år	Sterk
		Årlig	Fra 20 års alder	Moderat
Koloskopi		Årlig**	Fra 6 års alder	Sterk
Øvre gastrointestinal endoskopi		Årlig**	Samtidig med koloskopi eller minst fra 10 års alder	Svak
Videokapsel-endoskopi		Årlig	Fra 10 års alder	Moderat
Gynekologisk	Oppfølging (klinisk undersøkelse og transvaginal ultralyd)	Årlig	Fra 20 års alder	Sterk
	Forebyggende kirurgi	Ikke aktuelt	Diskuteres når familieplanlegging er fullført	Moderat
Abdominopelvisk ultralyd for screening av gynekologisk og urinveiskreft		Årlig	Fra 20 års alder	Sterk
MR av hele kroppen		Minst én gang	Ved diagnose eller når anestesi ikke lenger er nødvendig	Sterk
		Diskuter eventuell årlig bilde-diagnostikk		Moderat

* Denne graderingen er basert på publiserte artikler og ekspertkonsensus.

** Intervallet bør økes til én gang hver 6. måned når polypper er påvist.

HOVEDANBEFALINGER

Anbefalinger for diagnostikk

Beslutningen om hvorvidt CMMRD-testing skal tilbys en kreftpasient bygger på en oppdatert versjon av de kliniske kriteriene etablert av "Care for CMMRD-konsortiet" (C4CMMRD). Disse kriteriene omfatter alder ved diagnose og type kreft, tilstedeværelse av ikke-kreftrelaterte trekk som mørkere eller lysere hudflekker, lik dem som sees ved NF1, samt familiehistorie med kreft.

CMMRD-testing bør også tilbys kreftpasienter basert på alder kombinert med molekulære egenskaper ved svulsten eller tilstedeværelse av én sykdomsgivende MMR-variant i DNA-et.

CMMRD-testing kan også tilbys barn/ungdom uten kreft der NF1 tidligere var mistenkt, men avkreftet, og som viser kliniske trekk som kan tyde på CMMRD.

Enhver teststrategi bør ha som mål å komme frem til en tydelig diagnose som enten bekrefter eller avkrefter CMMRD hos pasienten, og å identifisere sykdomsfremkallende MMR-varianter i pasientens DNA. Omfattende kriterier for CMMRD-diagnose basert på DNA-testresultater, tilleggsanalyser og andre undersøkelser er gitt.

Anbefalinger for genetisk veiledning

Genetisk veiledning bør tilbys foreldre og søsken til en pasient med bekreftet CMMRD, helst av et tverrfaglig team med kompetanse på CMMRD bestående av en medisinsk genetiker, en pediatrik onkolog og en psykolog.

Testing for CMMRD bør tilbys søsken av pasienten, og testing for Lynch syndrom bør tilbys voksne slektninger.

Preimplantasjonsdiagnostikk bør vurderes i spesifikke situasjoner der det er betydelig risiko for at barnet kan få CMMRD.

Anbefalinger for oppfølging

CMMRD-pasienter og/eller deres foreldre bør få opplæring om tumorrisikoer forbundet med CMMRD og om symptomer knyttet til de viktigste svulsttypene.

Fordeler og ulemper ved kontroller bør diskuteres med pasienten og/eller foreldrene og behandlende kliniker, for å ta en felles beslutning om deltakelse i et kontrollopplegg.

En klinisk undersøkelse bør utføres hver 6. måned.

Kontroller for å oppdage kreft i blodceller bør sannsynligvis ikke utføres på grunn av begrenset effekt av disse kontrollene.

Overvåking for kreft i hjernen, fordøyelsessystemet, kvinnelige reproduksjonsorganer og urinveiene anbefales.

Anbefalinger for livskvalitet

Psykologisk støtte bør tilbys CMMRD-pasienten og deres familie.

Anbefalinger for klinisk behandling

For flere krefttyper finnes det ingen spesifikke behandlingsanbefalinger for CMMRD. Behandling av kreftpasienter med CMMRD bør derfor diskuteres i et tverrfaglig team med behandlende lege, en ekspert på den aktuelle krefttypen og en CMMRD-ekspert.

Immunterapi bør diskuteres og oppmuntres ved et spesialisert senter for enhver CMMRD-assosiert svulst, når som helst i behandlingsforløpet (ved diagnose eller tilbakefall), spesielt dersom standard behandlingsretningslinjer gir lav sannsynlighet for helbredelse.

Temozolomid bør sannsynligvis unngås hos CMMRD-pasienter med hjernesvulst.

PSYKOLOGISKE BEHOV

Helsepersonell må forstå og håndtere de psykososiale konsekvensene av CMMRD-testing for å kunne gi best mulig psykologisk støtte til pasienten og familien, og for å øke sannsynligheten for at pasienten /gjennomfører medisinsk oppfølging. Psykologisk støtte bør tilbys pasienten og familien gjennom hele den diagnostiske prosessen.

Familien må være klar over konsekvensene av testresultatet og den høye risikoen for flere kreftformer hos en CMMRD-pasient. I tillegg kan kontrollene, som ikke garanterer forebygging av ny kreft, medføre en betydelig psykisk belastning for pasienten og familien.