

ERN GENTURIS POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING AV RIKTLINJER FÖR DIAGNOSTIK, BEHANDLING, UPPFÖLJNING OCH KONTROLLER AV PERSONER MED CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY (CMMRD)

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

* Medlemmar i huvud-arbetsgruppen i alfabetisk ordning:

Författare	Specialitet/roll	Affiliering
Éloïse Ayuso	Patientrepresentant	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Barnonkolog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Klinisk genetiker (Medordförande)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Sjukhusgenetiker	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Barnonkolog	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Barnonkolog	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	Sjukhusgenetiker (Medordförande)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

*Övriga medlemmar i alfabetisk ordning:

Författare	Specialitet/roll	Affiliering
Felipe Andreiuolo	Neuropatolog	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	Barn neuro-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	Neuropatolog	Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France Member of C4CMMRD
Birgit Burkhardt	Barnläkare	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psykolog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Barn 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	Sjukhusgenetiker	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

INTRODUKTION

Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) är ett sällsynt tumörrisksyndrom. Drabbade individer har förändringar i sitt DNA (instruktionerna som styr hur kroppens celler fungerar) jämfört med den allmänna befolkningen. Dessa förändringar (eller varianter) stör en process i cellerna som kallas för mismatch-reparation (MMR), vilken normalt förhindrar mutationer (förändringar i DNA och i cellens proteiner). Personer med CMMRD får mutationer i sina celler snabbare än den allmänna befolkningen, och dessa mutationer kan leda till att normala, friska celler utvecklas till cancerceller.

CMMRD är associerad med en hög risk för många olika typer av cancer, med start redan i tidig barndom och genom hela livet. De vanligaste cancerformerna är cancer i tarmen, hjärnan och blodet. Personer med CMMRD har ofta även andra fysiska kännetecken, såsom pigmentfläckar eller ljusa fläckar på huden samt tumörliknande förändringar som ännu inte blivit cancer, till exempel polyper i tarmen. Vissa av dessa kännetecken förekommer också vid andra tumörsyndrom, särskilt neurofibromatos typ 1 (NF1). Därför kan en CMMRD-diagnos inte ställas enbart utifrån cancerdiagnosen eller andra fysiska kännetecken, utan kräver DNA-testning för att upptäcka de sjukdomsorsakande varianter som stör MMR. Tyvärr ger dessa DNA-tester ibland osäkra resultat, men detta kan kompenseras med andra "tilläggstester" som letar efter tecken på MMR-brist i patientens normala (icke-tumör) vävnader, såsom blod.

De olika typerna av cancer och den tidiga sjukdomsdebuten vid CMMRD innebär en hög sjukdomsbelastning och ökad dödlighet. Personer med CMMRD har nytta av cancerscreening, som kan upptäcka tumörer innan de blir cancer och förbättra överlevnaden, eftersom tidig upptäckt gör behandlingen enklare. Till exempel kan koloskopi (visualisering av tarmen med kamera) användas för att hitta och ibland ta bort tarmpolyper och tumörer. Personer med CMMRD kan också ha nytta av implementering av hälsosamma levnadsvanor.

Påverkad funktion av MMR som finns i CMMRD-relaterade cancerformer har viktiga konsekvenser för cancerbehandling. MMR-systemet måste vara fungerande för att vissa typer av cytostatika ska ha effekt. Dessutom producerar cancerformer utan ett fungerande MMR-system muterade proteiner som kan utlösa ett immunsvaret på samma sätt som virus- eller bakterieproteiner gör. Därför har en ny klass av immunterapiläkemedel, så kallade checkpointhämmare, nyligen visat sig vara mycket effektiva mot vissa CMMRD-relaterade cancerformer.

Personer med CMMRD kan också ha en familjehistoria av cancer. Alla människor har två kopior av sitt DNA, en från modern och en från fadern. Vid CMMRD innehåller båda kopiorna sjukdomsorsakande varianter som stör MMR-systemet. Familjemedlemmar som endast har en av dessa sjukdomsorsakande MMR-varianter har också ett tumörrisksyndrom, kallat Lynch syndrom. Lynch syndrom är mindre allvarligt än CMMRD, med lägre cancerrisk, genomsnittlig debut i vuxen ålder och färre associerade cancerformer. De flesta föräldrar till personer med CMMRD har Lynch syndrom, liksom andra familjemedlemmar på både moderns och faderns sida. Men inte alla med Lynch syndrom utvecklar cancer, och i en stor andel av CMMRD-familjerna finns ingen tydlig cancerhistoria. Syskon till en person med CMMRD kan ha antingen CMMRD, Lynch syndrom eller inget tumörrisksyndrom alls, beroende på om de har ärvt båda, endast en eller ingen av de sjukdomsorsakande MMR-varianterna.

Tidigare kliniska riktlinjer rekommenderar testning för CMMRD hos cancerpatienter som uppfyller specifika kriterier baserade på kända kännetecken för CMMRD. Det finns även riktlinjer för när man bör testa för CMMRD hos patienter med misstänkt NF1 som inte har cancer och där man genom omfattande genetisk testning har uteslutit NF1. Vår förståelse för de kliniska kännetecknen vid CMMRD har dock utvecklats, och nya kompletterande analyser som kan användas tillsammans med DNA-testning finns nu tillgängliga. Därför behöver riktlinjerna för diagnostik av CMMRD uppdateras. På motsvarande sätt har ny evidens tillkommit kring effektiviteten av olika strategier för tumörscreening, och tidigare kliniska riktlinjer för uppföljning och prevention vid CMMRD behöver därför revideras. Genetisk vägledning, det vill säga information om sjukdomen och hur den kan nedärvas inom en familj, gör det möjligt för patienter med CMMRD och deras familjer, särskilt föräldrarna, att fatta välgrundade beslut kring hälso- och sjukvård. Även om genetisk vägledning är en rutin del av omhändertagande av patienter med tumörrisksyndrom har det tidigare inte publicerats några specifika riktlinjer för CMMRD.. På samma sätt saknas det CMMRD-specifika kliniska riktlinjer för cancerbehandling, trots att MMR-brist har stor betydelse för sjukdomshanteringen CMMRD påverkan på livskvaliteten har inte tidigare uppmärksamats och det finns därför behov av riktlinjer avseende psykologiskt stöd till patienter med CMMRD och deras familjer

RIKTLINJERNAS MÅL

Riktlinjerna har skapats för att ge de mest uppdaterade rekommendationerna för diagnostik, behandling, uppföljning och kliniska kontroller av personer med CMMRD.

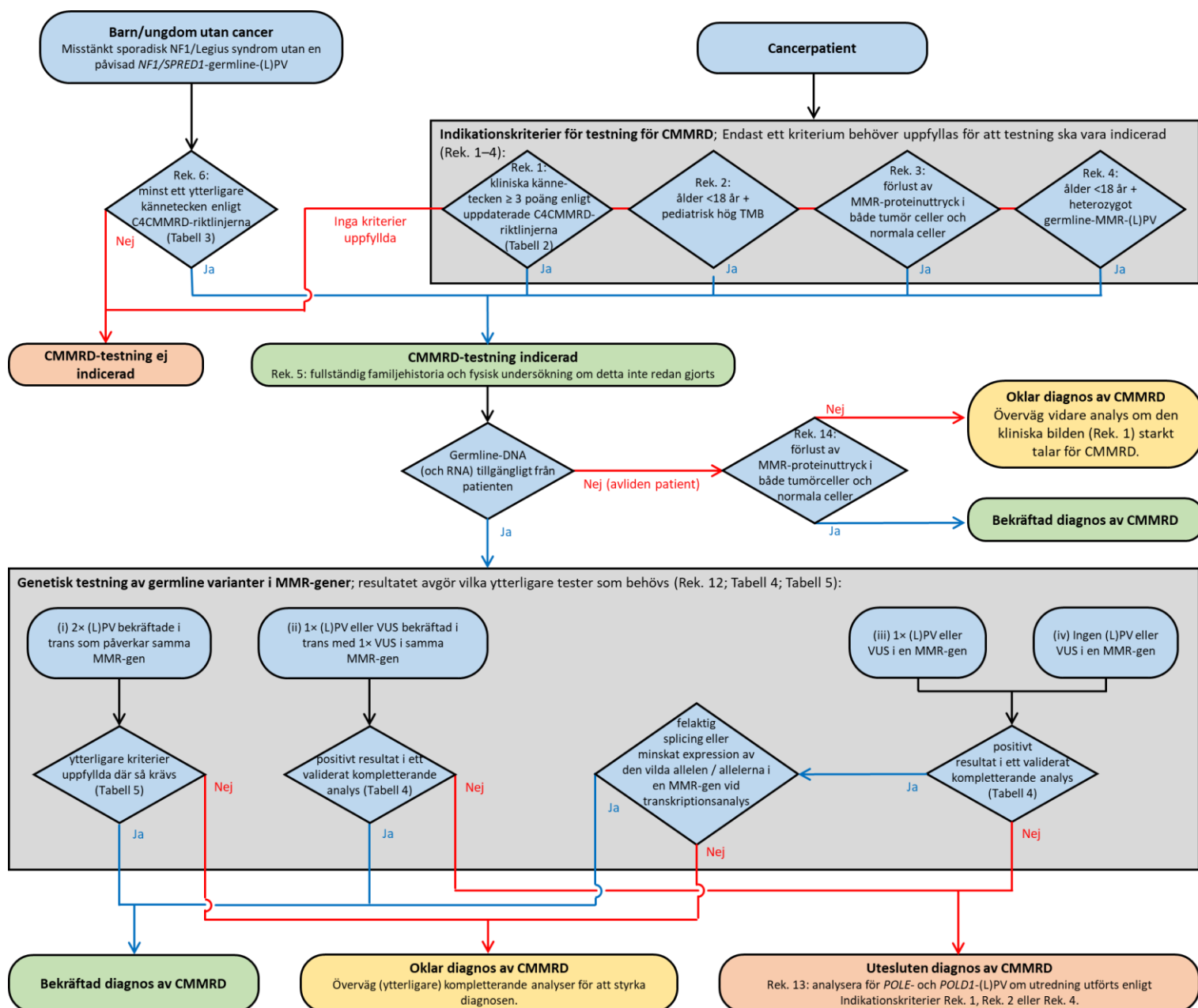
RIKTLINJERNAS OMFATTNING OCH SYFTE

Före dessa riktlinjer fanns det olika och begränsade rekommendationer för diagnostik och handläggning av CMMRD, och den kliniska praxis har varierat avsevärt. Riktlinjerna omfattar diagnostik, genetisk vägledning, uppföljning, klinisk handläggning och livskvalitet för personer med CMMRD. Syftet är att ge vårdspersonal ett heltäckande underlag med rekommendationer för optimal diagnostik och handläggning av CMMRD samt att bidra till mer standardiserad vård. Avsnittet om genetisk vägledning innehåller även rekommendationer för anhöriga till personer med CMMRD. Dessa riktlinjer behandlar inte diagnostik och handläggning av Lynch syndrom.

Kliniska riktlinjer är uttalanden som stödjer beslutsfattande och baseras på systematiskt utvärderad evidens för en specifik klinisk situation. Även om dessa riktlinjer bygger på den senaste publicerade evidensen är vården av varje enskild individ i första hand den behandlande läkares ansvar. Beslut om vård ska alltid baseras på patientens behov, preferenser och individuella omständigheter. Kliniska riktlinjer ska stödja det kliniska beslutsfattandet, men aldrig ersätta professionell medicinsk bedömning. Riktlinjerna innehåller rekommendationer baserade på expertutlåtanden och publicerad evidens och är inte bindande. De utgör inte och är inte avsedda att utgöra en juridisk standard för vård.

SAMMANFATTNING AV RIKTLINJERNA

Diagnosprotokoll för att upptäcka CMMRD



Övervakningsprotokoll för personer diagnostiserade med CMMRD

Undersökning		Frekvens	Ålder	Styrka*
Klinisk undersökning		Var 6:e månad	Från diagnos	Stark
MR hjärna		Var 6:e månad	2–20 år	Stark
		Årligen	Från 20 års ålder	Måttlig
Koloskopi		Årligen **	Från 6 års ålder	Stark
Övre gastrointestinal endoskopi		Årligen **	Samtidigt med koloskopi eller senast från 10 års ålder	Svag
Kapselendoskopi		Årligen	Från 10 års ålder	Måttlig
Gynekologiskt	Kontroller (klinisk undersökning och transvaginalt ultraljud)	Årligen	Från 20 års ålder	Stark
	Profylaktisk kirurgi	Ej tillämpligt	Diskuteras när familjeplaneringen är avslutad	Måttlig
Ultraljud buk och lilla bäckenet för screening av gynekologisk cancer och urinvägscancer.		Årligen	Från 20 års ålder	Stark
Helkropps-MR		Minst en gång	Vid diagnos eller när anestesi inte längre behövs	Stark
		Diskutera valfri årlig bilddiagnostik		Måttlig

* Denna evidensgradering är baserad på publicerade artiklar och expertkonsensus.

** Intervallet bör förkortas (till var 6:e månad) när polyper påvisas.

VIKTIGA REKOMMENDATIONER

Rekommendationer för diagnostik

Beslutet om huruvida CMMRD-testning ska erbjudas en individ med cancer diagnos baseras på en uppdatering av de kliniska kriterierna som fastställts av Care for CMMRD-konsortiet (C4CMMRD). Dessa kriterier omfattar förekomst av cancer i familjen, cancerform, ålder vid diagnos samt förekomst av andra symtom såsom mörkare eller ljusare hudfläckar liknande dem som ses vid NF1.

CMMRD-testning bör också erbjudas individer med cancerdiagnos baserat på deras ålder vid insjuknande, i kombination med resultat från en molekylärpatologisk bedömning eller förekomst av en särskild sjukdomsorsakande MMR-variant i tumör-DNA.

CMMRD-testning kan även erbjudas barn/ungdomar utan cancerdiagnos där en NF1-diagnos misstänkts men inte bekräftats, och där kliniska symtom talar för CMMRD.

Diagnostiska algoritmer bör syfta till att nå en tydlig diagnos som antingen bekräftar eller utesluter CMMRD hos patienten, samt att identifiera sjukdomsorsakande MMR-varianter i patientens DNA. Omfattande kriterier för CMMRD-diagnos, baserade på DNA-testresultat, kompletterande analyser och andra undersökningar, tillhandahålls

Rekommendationer för genetisk vägledning

Genetisk vägledning bör erbjudas föräldrar och syskon till en patient med bekräftad CMMRD, helst av ett multidisciplinärt team med kunskap om CMMRD, bestående av en klinisk genetiker, en barnonkolog och en psykolog.

Syskon till patient diagnostiserad med CMMRD bör erbjudas testning för CMMRD, föräldrar och vuxna släktingar bör erbjudas anlagsbärartestning för Lynch syndrom.

I särskilda situationer där det finns en betydande risk att barnet får CMMRD bör man överväga att erbjuda familjen preimplantatorisk genetisk diagnostik.

Rekommendationer för kontrollprogram för tumörscreening.

CMMRD-patienter och/eller deras föräldrar bör få information om en risk för tumörer kopplade till CMMRD samt om symptom associerade med de vanligaste tumörtyperna.

För- och nackdelar med uppföljning bör diskuteras mellan CMMRD-patienter och/eller deras föräldrar och patient ansvarig läkare för att fatta ett gemensamt beslut om deltagande i ett kontrollprogram för tumörscreening .

En klinisk undersökning bör utföras var 6:e månad.

Kontroller för hematologiska maligniteter bör troligen inte utföras på grund av begränsad effektivitet.

Kontroller för hjärntumörer samt tumörer i mag-tarmkanalen, de kvinnliga reproduktionsorganen och urinvägarna rekommenderas.

Rekommendationer för livskvalitet

CMMRD-patient och dennes familj bör erbjudas psykologiskt stöd.

Rekommendationer för behandling

För flera cancerformer finns inga specifika CMMRD-anpassade behandlingsrekommendationer. Behandling av cancerpatienter med CMMRD bör därför diskuteras vid en multidisciplinär konferens med behandlande läkare, en expert på patientens cancertyp samt en CMMRD-expert..

Immunterapi bör uppmuntras för alla CMMRD-associerade tumörer när som helst under behandlingsförloppet (vid diagnos eller återfall) och diskuteras vid ett barnonkologiskt

referenscentrum, särskilt om standardiserade behandlingsprotokoll endast erbjuder en låg chans till bot.

Temozolomid bör troligen undvikas hos CMMRD-patienter med hjärntumör.

PSYKOLOGISKA ASPEKTER

Hälso- och sjukvårdspersonal behöver förstå och kunna hantera de psykosociala konsekvenserna av testning för CMMRD för att erbjuda bästa möjliga psykologiska stöd till patienten och deras familj samt för att undvika att vård avböjs. Därför bör patienten och familjen erbjudas psykologiskt stöd under hela diagnostiska processen. Familjen behöver vara medveten om testresultatets konsekvenser och om den höga risken för multipla cancerformer hos en individ med CMMRD. Dessutom, eftersom uppföljning inte garanterar att ny cancer förebyggs, kan detta innebära en stor psykologisk belastning för patienter och deras familj.