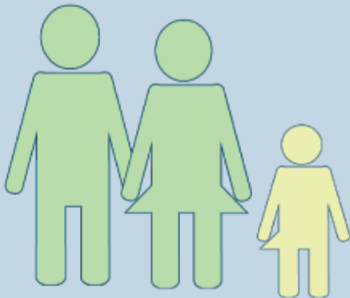


ERN GENTURIS patiëntenreis: Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD)-syndroom

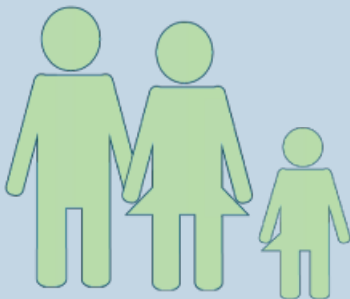
Ouders en hun kind dat getroffen is door kanker en bij wie nog geen genetische diagnostiek naar CMMRD heeft plaatsgevonden



Vermoeden van CMMRD-syndroom – Criteria om in aanmerking te komen voor genetische diagnostiek

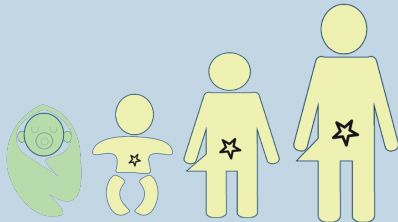


Ouders en hun kind bij wie het kind geen kanker heeft en bij wie nog geen diagnostiek naar CMMRD gedaan is

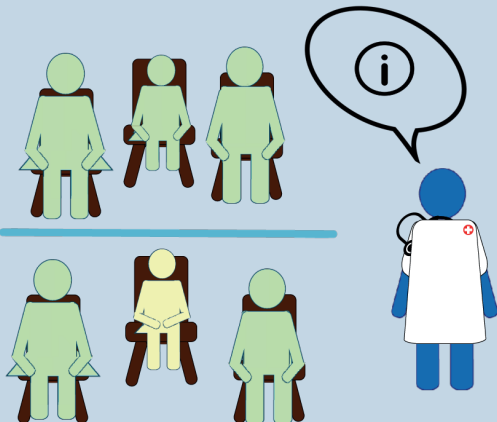


Lotgenotencontact en emotionele ondersteuning

CMMRD-zorg gedurende het hele leven



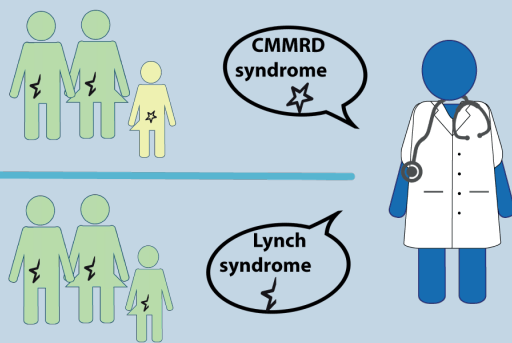
Genetische counselling



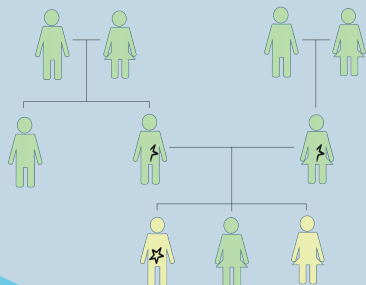
Genetische diagnostiek in de kiembaan



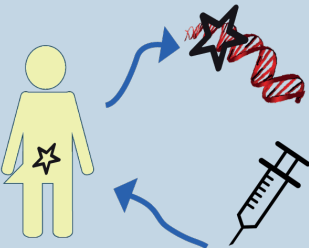
Bekendmaking van de resultaten



Cascade screening (testen van bloedverwanten) voor CMMRD en Lynch-syndroom*

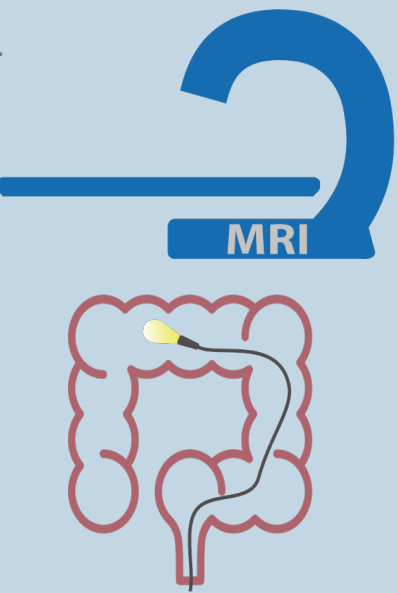


Gepersonaliseerde kankerbehandeling

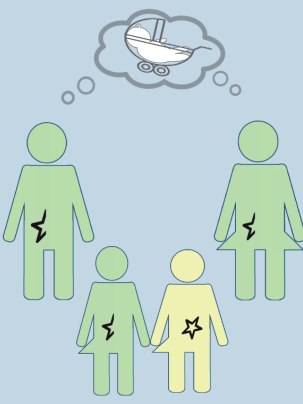


Kankerdiagnose

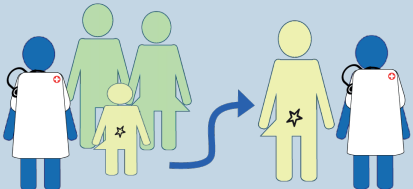
Kanker suverillance en kankerpreventie voor CMMRD-patiënten



Reproductieve besluitvorming



met nadruk op de overgang naar volwassenenzorg



Disclaimer: Deze patiëntenreis is bedoeld als een algemeen overzicht van het klinische en diagnostische traject bij CMMRD of een vermoeden daarvan. Het mag geen individuele klinische en genetische counseling in een expertisecentrum vervangen. Het is ook niet bedoeld om alle specifieke uitdagingen van de complexe aandoening CMMRD te behandelen. Specifieke klinische richtlijnen, diagnostische criteria en terminologie kunnen op korte termijn veranderen en worden daarom alleen als verwijzing genoemd in deze patiëntenreis.

Ouders en hun kind dat getroffen is door kanker en bij wie nog geen genetische diagnostiek naar CMMRD heeft plaatsgevonden

A child or young adult who is diagnosed with cancer and should undergo evaluation of eligibility for genetic testing because of CMMRD suspicion. The CMMRD-associated tumour spectrum includes primarily hematologic, brain and gastrointestinal tract malignancies, but in essence any malignancy may be a CMMRD-associated one.

Ouders en hun kind bij wie het kind geen kanker heeft en bij wie nog geen diagnostiek naar CMMRD gedaan is

Een persoon zonder kanker die mogelijk in aanmerking komt voor (predictieve) genetische testing voor CMMRD.

Vermoeden van CMMRD-syndroom – Criteria om in aanmerking te komen voor genetische diagnostiek

Bij een patiënt met kanker moet aan CMMRD-syndroom worden gedacht als:

- De patiënt voldoet aan de klinische criteria door minimaal 3 scorepunten te behalen volgens de herziene C4CMMRD-indicatiecriteria ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#) ([www.genturis.eu](#))) door punten toe te kennen op basis van het type kanker (verplichte punten) en punten voor (niet-maligne) kenmerken bij de patiënt of in de familie (optionele punten).
- Het tumorweefsel of normaal weefsel van de patiënt kenmerken vertoont die wijzen op CMMRD, zoals een pediatrische hoge tumormutatiebelasting of verlies van MMR-eiwitexpressie in normale cellen.
- De patiënt jonger is dan 18 jaar en bekend is met een heterozygote (waarschijnlijk) pathogene variant in een MMR-gen, zelfs wanneer geen tweede pathogene variant in hetzelfde MMR-gen is gevonden.

Het is belangrijk om genetische onderzoek zo snel mogelijk na de kankerdiagnose te starten, zodat de behandeling waar mogelijk kan worden aangepast op basis van de resultaten van de genetische analyse.

Een persoon zonder kanker komt in aanmerking voor genetische diagnostiek naar CMMRD-syndroom als:

- Het gaat om een kind of adolescent bij wie een de novo neurofibromatose type 1 of Legius-syndroom wordt vermoed (d.w.z. de ouders vertonen geen tekenen van deze syndromen), bij wie na uitgebreid onderzoek geen (waarschijnlijk) pathogene kiembaanvariant in *NF1* of *SPRED1* is gevonden, en die voldoet aan één ander CMMRD-gerelateerd kenmerk volgens de [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#) ([www.genturis.eu](#)).
- CMMRD-testing moet worden aangeboden aan broers en zussen van een patiënt met een vastgestelde CMMRD-diagnose, ongeacht hun klinische presentatie.
- CMMRD testing moet worden aangeboden aan kinderen, als beide ouders een pathogene variant in hetzelfde MMR-gen hebben.

Genetische counselling

Personen bij wie CMMRD-syndroom wordt vermoed en hun familie hebben vóór en na constitutionele genetische testing uitgebreide informatie nodig over:

- klinische manifestaties en het natuurlijke beloop van het CMMRD-syndroom of verwante syndromen
- het proces van genetische counseling en de implicaties van constitutionele genetische diagnostiek voor de betrokkene en diens bloedverwanten
- mogelijke uitkomsten van genetische diagnostiek
- opties voor kanker surveillance en gerichte behandeling bij CMMRD
- juridische, sociale, verzekerings- en financiële aspecten van de diagnose
- emotionele ondersteuning, inclusief [steun van lotgenoten](#) ([www.genturis.eu](#)).

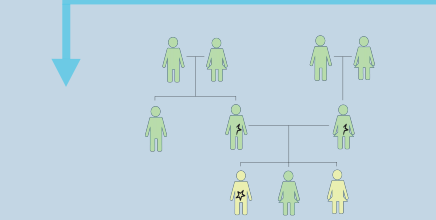
Genetische diagnostiek en bekendmaking van de resultaten

Algemene informatie over constitutionele genetische diagnostiek is te vinden op: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes> Genetische diagnostiek in de kiembaan voor de diagnose van CMMRD moet een uitgebreide analyse omvatten van de MMR-genen (*PMS2*, *MSH6*, *MLH1* en *MSH2*), inclusief deleties en duplicaties en, indien nodig, transcriptenanalyse. Mogelijk moet aanvullend getest worden op constitutionele (kiembaan) microsatellietinstabiliteit (in bloed), een kenmerk van CMMRD, omdat het belangrijk is om tot een definitieve conclusie te komen die CMMRD bij de patiënt bevestigt of uitsluit. Het is eveneens belangrijk om de veroorzakende varianten in het relevante MMR-gen te identificeren.

De meest recente diagnostische criteria voor het CMMRD-syndroom zijn te vinden op de [ERN GENTURIS website](#) ([www.genturis.eu](#)), onder de sectie CMMRD, klinische praktijkrichtlijnen, pocket guide: Guideline summary table of the [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

De bekendmaking van de testresultaten moet altijd gepaard gaan met genetische counseling.

Gezien de zeldzaamheid van CMMRD is het essentieel om gegevens te verzamelen over de uitkomsten van surveillance en behandeling bij alle patiënten met een CMMRD-diagnose. Uw arts zal voorstellen om uw gegevens op te nemen in een register, in overeenstemming met het wettelijke kader dat geldt in uw land van herkomst.

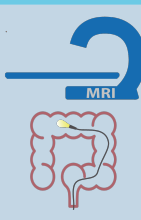
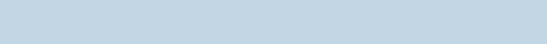
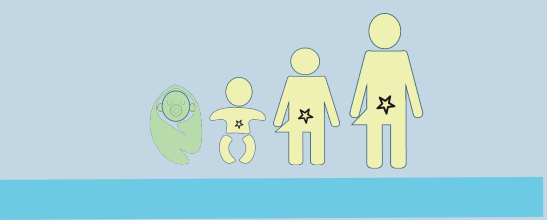
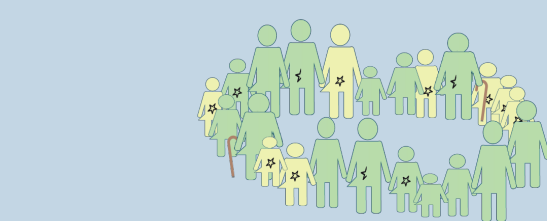


Cascade screening (testen van bloedverwanten) voor CMMRD en Lynch-syndroom*

Cascade screening is het proces waarbij genetische counseling en genetische diagnostiek worden uitgevoerd bij bloedverwanten die risico lopen om het CMMRD-syndroom en het Lynch-syndroom* te erven. De geneticus bepaalt voor welke familieleden constitutionele genetische diagnostiek relevant is en nodigt hen uit voor genetische counseling, of verstrekt een familiebrief die door de indexpatiënt kan worden doorgegeven. **Het testen van deze familieleden en de passende surveillance van dragers waar nodig kan levens redden en de kwaliteit van leven verbeteren.**

Broers en zussen van een CMMRD-patiënt hebben 25% kans om zelf het CMMRD-syndroom te hebben en 50% kans op Lynch-syndroom. → Genetische diagnostiek voor CMMRD moet worden aangeboden aan elke broer of zus van een CMMRD-patiënt, ongeacht hun leeftijd of klinische presentatie.

* Ouders van een CMMRD-patiënt hebben bijna 100% kans om Lynch-syndroom te hebben. Meer verre familieleden lopen eveneens risico op Lynch-syndroom. Hun risico hangt af van hun positie in de stamboom. → Cascade screening voor Lynch-syndroom moet worden aangeboden aan de ouders en alle volwassen familieleden in beide ouderlijke takken. Meer informatie over Lynch-syndroom is te vinden op de [ERN GENTURIS website](#).



Kankerbewaking en kankerpreventie voor CMMRD-patiënten

Surveillance programma's voor erfelijke kankersyndromen zijn gericht op het vroegtijdig opsporen van kanker. Vroege detectie maakt doorgaans eerdere behandeling mogelijk en leidt tot een betere prognose. Daarom is het belangrijk om regelmatig deel te nemen aan de aangeboden surveillanceprogramma's.

Er bestaan specifieke surveillanceprogramma's voor CMMRD-patiënten (vooral voor tumoren in het maag-darmkanaal en de hersenen). Deze kunnen per land verschillen. Premaligne laesies moeten, waar mogelijk, worden verwijderd. De effectiviteit van medicatie die bedoeld is om het tumorrisico bij CMMRD-patiënten te verlagen, is niet aangetoond.

Patiënten en/of hun ouders wordt aangeraden hun arts te raadplegen of [contact op te nemen met expertisecentra](#) voor aanbevelingen in hun eigen land. De huidige aanbevelingen op Europees niveau zijn te vinden op de [ERN GENTURIS website](#); [www.genturis.eu](#) onder "Guidelines and pathways".

Lotgenotencontact en emotionele ondersteuning

Patiënten en hun familie kunnen op verschillende momenten behoefte hebben aan lotgenotencontact en emotionele ondersteuning, bijvoorbeeld:

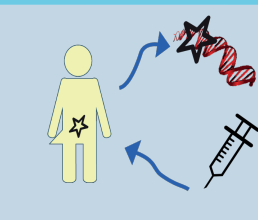
- tijdens surveillance, - bij de diagnose van een nieuwe kanker, - bij het nemen van beslissingen over behandelopties,
- tijdens lopende kankerbehandeling, - bij het nemen van beslissingen over genetische diagnostiek, inclusief genetische diagnostiek bij een minderjarige,
- bij de vraag hoe familieleden geïnformeerd kunnen worden over hun genetisch risico en de mogelijkheid tot (predictieve) constitutionele genetische diagnostiek, - bij het omgaan met een verhoogd tumorrisico, - bij het omgaan met de diagnose CMMRD bij het getroffen kind of bij een broer/zus
- bij gezinsplanning

Informatie over patiëntenorganisaties is te vinden op: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

CMMRD-zorg gedurende het hele leven, met nadruk op de overgang naar volwassenenzorg

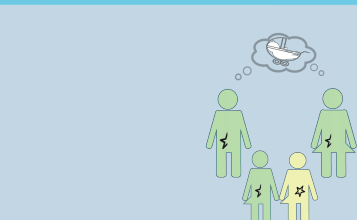
Personen met CMMRD hebben een hoog risico op kanker en hebben hun hele leven intensieve gezondheidszorg nodig.

Een coördinerend zorgverlener en een gestructureerd Healthcare Transition-programma zijn essentieel voor een effectieve overgang van adolescenten en jongvolwassenen met CMMRD van pediatrische naar volwassenenzorg. Het belangrijkste doel is het bevorderen van zelfstandigheid, het verbeteren van de kwaliteit van leven en het verminderen van medische complicaties.



Gepersonaliseerde kankerbehandeling

Er zijn specifieke behandeladviezen voor CMMRD-tumoren. Deze kunnen per land verschillen. Patiënten en/of hun ouders wordt aangeraden hun arts te raadplegen of [contact op te nemen met expertisecentra](#) voor aanbevelingen in hun eigen land. De huidige aanbevelingen op Europees niveau zijn te vinden op de [ERN GENTURIS website](#); [www.genturis.eu](#) onder "Guidelines and pathways". De betrokkenheid van een multidisciplinair team met een brede waaier aan specialismen wordt aanbevolen, aangezien bepaalde behandelingen waarschijnlijk moeten worden gestimuleerd (zoals immuun-checkpointremming) en andere moeten worden vermeden (zoals temozolomide bij patiënten met CMMRD-geassocieerde hooggradige glioom). Bij besprekingen over kankerbehandeling moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van herhaalde behandelingen vanwege opeenvolgende maligne tumoren. Deelname aan klinische studies kan mogelijk zijn. Bij patiënten met CMMRD moet een vermoedelijke terugval aanleiding geven om een tweede primaire maligniteit te overwegen. Waar mogelijk moeten verse tumorstalen worden verzameld en opgeslagen (of direct moleculair geanalyseerd), mits de CMMRD-patiënt en/of diens familie hiermee instemt.



Reproductieve besluitvorming

Omdat CMMRD wordt gekenmerkt door een hoog risico op maligniteiten vanaf de eerste levensjaren, is het aangewezen om prenatale of pre-implantatie genetische testing voor toekomstige zwangerschappen te bespreken:

- met ouders van een CMMRD-patiënt die in de reproductieve leeftijd zijn

- met een CMMRD-patiënt die in de reproductieve leeftijd is.

