

ERN GENTURIS – STRESZCZENIE WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ DOTYCZĄCYCH DIAGNOSTYKI, LECZENIA, POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO ORAZ NADZORU NAD OSOBAMI Z KONSTITUCJONALNYM (WRODZONYM) NIEDOBREM NAPRAWY NIESPAROWANYCH ZASAD DNA (CMMRD). STRESZCZENIE PRZYGOTOWANO W PRZYSTĘPNYM JĘZYKU, ZROZUMIAŁYM DLA KAŻDEGO ODBIORCY.

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

*Główni członkowie zespołu roboczego (w porządku alfabetycznym):

Autor	Specjalizacja / Rola	Afiliacja
Éloïse Ayuso	Przedstawiciel pacjentów	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Onkolog dziecięcy	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Genetyk kliniczny (Współprzewodniczący)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Genetyk molekularny	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Onkolog dziecięcy	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Onkolog dziecięcy	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Genetyk kliniczny	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Genetyk molekularny (Współprzewodniczący)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

*Pozostali członkowie (w porządku alfabetycznym):

Autor	Specjalizacja / Rola	Afiliacja
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	Neuroonkolog dziecięcy	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	Pediatra	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psycholog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Neuroradiolog dziecięcy	Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France Université de Paris, Paris, France Member of C4CMMRD
Youenn Drouet	Biostatystyk	Centre Léon Bérard, Lyon, France Université de Lyon, Villeurbanne, France
Marjolijn C.J. Jongmans	Genetyk kliniczny	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	Genetyk molekularny	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

Zastrzeżenie: Treść niniejszego streszczenia w języku łatwym do zrozumienia opiera się na "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

WPROWADZENIE

Konstytucjonalny niedobór naprawy niesparowanych zasad DNA (CMMRD) jest rzadkim zespołem predyspozycji do nowotworów. U osób dotkniętych tym schorzeniem występują zmiany w DNA (czyli w materiale genetycznym zawierającym instrukcje wskazujące na funkcjonowanie komórek organizmu) w porównaniu z populacją ogólną. Różnice te (warianty) zaburzają działanie mechanizmu komórkowego określanego jako naprawa niesparowanych zasad (mismatch repair, MMR), którego prawidłową rolą jest zapobieganie powstawaniu mutacji (zmian w DNA oraz w białkach komórkowych). W konsekwencji u osób z CMMRD mutacje w komórkach gromadzą się szybciej niż w populacji ogólnej, a ich nagromadzenie może prowadzić do przekształcenia prawidłowych, zdrowych komórek w komórki nowotworowe.

CMMRD wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem rozwoju wielu typów nowotworów, które mogą występować już od wczesnego dzieciństwa i utrzymywać się przez całe życie. Najczęściej obserwuje się nowotwory przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego (w szczególności mózgu) oraz układu krwiotwórczego. U osób z CMMRD często stwierdza się również inne cechy fenotypowe, takie jak plamy barwnikowe o jaśniejszym lub ciemniejszym zabarwieniu skóry, a także zmiany nienowotworowe, na przykład polipy jelitowe. Część tych objawów występuje także w innych zespołach predyspozycji do nowotworów, w szczególności w nerwiakowłókniałości typu 1 (NF1). Z tego względu rozpoznanie CMMRD nie może opierać się wyłącznie na występowaniu nowotworu ani na obecności określonych cech fizycznych. Kluczowe znaczenie ma badanie genetyczne DNA w celu identyfikacji wariantów prowadzących do zaburzeń funkcji systemu naprawy niesparowanych zasad (MMR). Należy jednak podkreślić, że wyniki takich badań mogą być niejednoznaczne. W takich przypadkach diagnostykę można uzupełnić o dodatkowe testy funkcjonalne, które wykrywają cechy niedoboru MMR w zdrowych (nienowotworowych) tkankach pacjenta, na przykład w komórkach krwi.

Różnorodność nowotworów oraz bardzo wczesny wiek ich występowania u osób z CMMRD wiążą się z dużym obciążeniem chorobowym oraz wysoką śmiertelnością. Pacjenci z CMMRD odnoszą istotne korzyści z objęcia ich programami nadzoru onkologicznego, które umożliwiają wykrywanie zmian nowotworowych na wczesnym etapie, a niekiedy jeszcze przed wystąpieniem pełnoobjawowego nowotworu złośliwego. Wczesne rozpoznanie nowotworu istotnie poprawia rokowanie, ponieważ leczenie jest wówczas skuteczniejsze i mniej obciążające. Przykładowo kolonoskopia (czyli endoskopowa ocena jelita grubego z użyciem kamery) pozwala na wykrycie, a w niektórych przypadkach także usunięcie, zmian nowotworowych lub przednowotworowych jelita. Osoby z CMMRD mogą więc odnieść korzyści z wdrożenia strategii profilaktyki przeciwnowotworowej.

Zaburzenie funkcji systemu naprawy niesparowanych zasad DNA (MMR), charakterystyczne dla nowotworów związanych z CMMRD, ma istotne znaczenie dla wyboru i skuteczności leczenia onkologicznego. Prawidłowo funkcjonujący system MMR jest bowiem niezbędny do działania niektórych leków chemioterapeutycznych. Ponadto nowotwory pozbawione sprawnego systemu MMR wytwarzają liczne zmienione białka, które mogą indukować odpowiedź immunologiczną w sposób podobny do białek pochodzących od wirusów lub bakterii. Nowa grupa leków immunoterapeutycznych, określanych jako inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego, wykazała w ostatnich latach wysoką skuteczność w leczeniu wybranych nowotworów związanych z CMMRD.

U osób z CMMRD może również występować obciążający wywiad rodzinny w kierunku nowotworów. Każdy człowiek posiada dwie kopie DNA — jedną odziedziczoną po matce i jedną po ojcu. W przypadku CMMRD obie kopie DNA zawierają wariant chorobotwórczy, który zaburza funkcjonowanie systemu

naprawy niesparowanych zasad (MMR). Członkowie rodziny, u których obecny jest tylko jeden taki chorobotwórczy wariant w genach MMR, również są obciążeni zespołem predyspozycji do nowotworów, określanym jako zespół Lyncha. Zespół Lyncha ma zazwyczaj łagodniejszy przebieg niż CMMRD — charakteryzuje się niższym ryzykiem zachorowania na nowotwory, średnim wiekiem rozpoznania pierwszego nowotworu w wieku dorosłym oraz mniejszą liczbą typów nowotworów związanych z chorobą. U większości pacjentów z CMMRD oboje rodzice chorują na zespół Lyncha; dotyczy to także innych członków rodziny zarówno ze strony matki, jak i ojca. Należy jednak podkreślić, że nie u wszystkich osób z zespołem Lyncha dochodzi do rozwoju nowotworu. Rodzeństwo osoby z CMMRD może mieć CMMRD, zespół Lyncha lub nie mieć żadnego zespołu predyspozycji nowotworowej — w zależności od tego, czy odziedziczyło odpowiednio dwie, jedną lub żadnej chorobotwórczej wersji genów MMR od rodziców.

Poprzednie wytyczne praktyki klinicznej zalecały wykonywanie badań w kierunku CMMRD u pacjentów onkologicznych spełniających określone kryteria, oparte na znanych cechach klinicznych tego zespołu. Istniały również zalecenia dotyczące diagnostyki CMMRD u pacjentów z podejrzeniem nerwiakowłókniakowości typu 1 (NF1), którzy nie chorowali na nowotwór i u których, na podstawie kompleksowych badań, wykluczono rozpoznanie NF1. Jednakże wraz z postępem wiedzy na temat obrazu klinicznego CMMRD oraz pojawieniem się nowych testów, które mogą uzupełniać klasyczne badania DNA, zaistniała potrzeba aktualizacji zasad diagnostyki CMMRD. Dostępne są także obecnie nowe dane naukowe dotyczące skuteczności różnych strategii nadzoru onkologicznego, co uzasadnia rewizję wcześniejszych wytycznych klinicznych w zakresie nadzoru i profilaktyki nowotworowej u osób z CMMRD.

Poradnictwo genetyczne, czyli wyjaśnienie istoty choroby oraz sposobu jej dziedziczenia w rodzinie, umożliwia pacjentom z CMMRD oraz ich bliskim — w szczególności rodzicom — podejmowanie świadomych decyzji dotyczących opieki zdrowotnej. Chociaż poradnictwo genetyczne stanowi standard postępowania w zespołach predyspozycji do nowotworów, dotychczas nie opracowano wytycznych specyficznych dla CMMRD. Podobnie, mimo istotnego znaczenia niedoboru systemu naprawy niesparowanych zasad (MMR) dla prowadzenia leczenia onkologicznego, nie istnieją obecnie odrębne, dedykowane CMMRD wytyczne kliniczne dotyczące terapii nowotworów. Wpływ wystąpienia CMMRD na jakość życia pacjentów i ich rodzin nie był dotychczas systematycznie analizowany, w związku z czym istnieje potrzeba opracowania zaleceń dotyczących wsparcia psychologicznego dla osób z CMMRD oraz ich bliskich.

CELE WYTYCZNYCH

Celem niniejszych wytycznych jest przedstawienie najbardziej aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki, nadzoru onkologicznego oraz postępowania klinicznego u osób z konstytucjonalnym niedoborem naprawy niesparowanych zasad DNA (CMMRD).

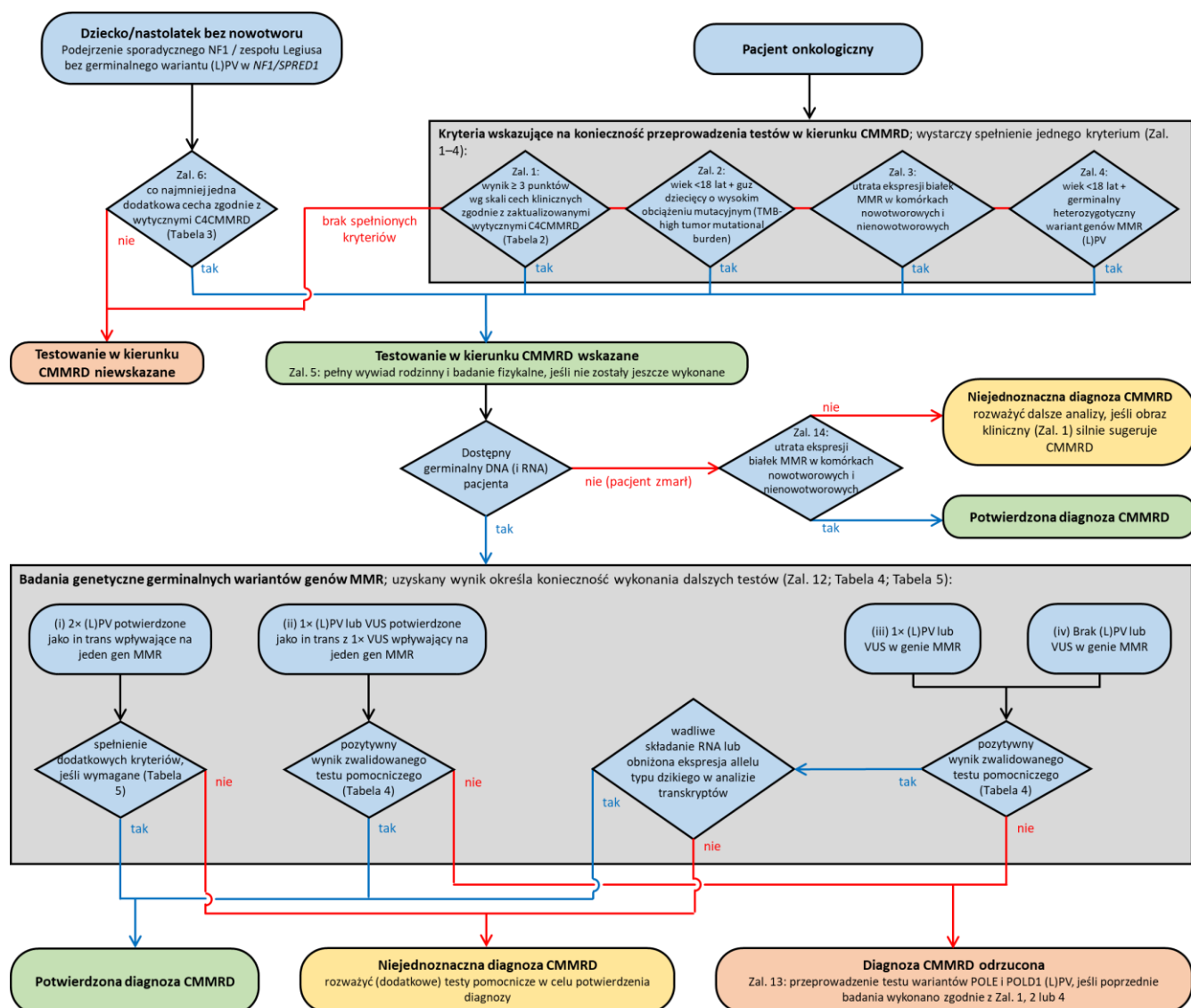
ZAKRES I CEL WYTYCZNYCH

Przed opracowaniem niniejszych wytycznych istniały różne, ograniczone zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania w CMMRD. Niniejszy dokument obejmuje zagadnienia związane z diagnostyką, poradnictwem genetycznym, nadzorem onkologicznym, postępowaniem klinicznym oraz jakością życia osób z CMMRD, dostarczając pracownikom ochrony zdrowia kompleksowego zestawu rekomendacji mających na celu optymalizację i ujednolicenie rozpoznawania i leczenia CMMRD. Część poświęcona poradnictwu genetycznemu zawiera również zalecenia dotyczące krewnych osób z CMMRD. Wytyczne te nie obejmują rozpoznawania ani postępowania w zespole Lyncha.

Wytyczne kliniczne stanowią opracowania wspierające podejmowanie decyzji medycznych, oparte na systematycznie ocenionych dowodach naukowych w odniesieniu do określonych sytuacji klinicznych. Chociaż niniejsze wytyczne bazują na najnowszych dostępnych danych naukowych, odpowiedzialność za opiekę nad każdym pacjentem spoczywa przede wszystkim na lekarzu. Decyzje terapeutyczne powinny być zawsze podejmowane z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb, preferencji oraz uwarunkowań klinicznych pacjenta. Wytyczne mają wspierać proces decyzyjny w praktyce klinicznej, lecz nie mogą i nie powinny zastępować profesjonalnego osądu klinicznego. Zawarte w nich rekomendacje odzwierciedlają opinię ekspertów oraz dostępne piśmiennictwo i nie mają charakteru nakazowego. Dokument ten nie stanowi i nie ma na celu ustanowienia prawnego standardu postępowania medycznego.

PODSUMOWANIE WYTYCZNYCH

Protokół diagnostyczny wykrywania CMMRD



Objaśnienie skrótów: **L)PV** to wariant (prawdopodobnie) patogeny (*likely pathogenic variant / pathogenic variant*), **VUS** to wariant o nieokreślonym znaczeniu klinicznym (*variant of uncertain significance*), **in trans** oznacza, że dwa warianty znajdują się na różnych allelach, czyli jeden został odziedziczony od matki, a drugi od ojca.

Zastrzeżenie: Treść niniejszego streszczenia w języku łatwym do zrozumienia opiera się na "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

Protokół nadzoru dla osób z rozpoznaniem CMMRD

Badanie		Częstotliwość	Okres	Siła rekomendacji*
Badanie kliniczne		Co 6 miesięcy	Od momentu diagnozy	Silna
Rezonans magnetyczny mózgu		Co 6 miesięcy	Od 2 do 20 roku życia	Silna
		Corocznie	Od 20. roku życia	Umiarkowana
Kolonoskopia		Corocznie**	Od 6. roku życia	Silna
Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego		Corocznie**	Równocześnie z kolonoskopią lub co najmniej od 10. roku życia	Słaba
Endoskopia kapsułkowa		Corocznie	Od 10. roku życia	Umiarkowana
Postępowanie ginekologiczne	Nadzór (badanie kliniczne i USG przezpochwowe)	Corocznie	Od 20. roku życia	Silna
	Chirurgia profilaktyczna	Nie dotyczy	Decyzja po zakończeniu planowania rodziny	Umiarkowana
USG jamy brzusznej i miednicy w kierunku nowotworów ginekologicznych i układu moczowego		Corocznie	Od 20. roku życia	Silna
Rezonans magnetyczny całego ciała		Przynajmniej raz	Przy diagnozie lub gdy znieczulenie nie jest już wymagane	Silna
		Coroczne	Decyzja opcjonalna	Umiarkowana

* Klasyfikacja oparta na publikacjach naukowych i konsensusie ekspertów.

** Po wykryciu polipów odstęp między badaniami powinien zostać skrócony do jednego badania co 6 miesięcy.

KLUCZOWE ZALECENIA

Zalecenia dotyczące diagnostyki

Decyzja o zaoferowaniu badania w kierunku CMMRD pacjentowi z chorobą nowotworową powinna opierać się na zaktualizowanych kryteriach klinicznych opracowanych przez konsorcjum *Care for CMMRD* (C4CMMRD). Kryteria te uwzględniają wiek w chwili rozpoznania oraz typ nowotworu, obecność cech niezwiązanych bezpośrednio z chorobą nowotworową — takich jak jaśniejsze lub ciemniejsze plamy skórne przypominające zmiany obserwowane w nerwiakowłóknakowości typu 1 (NF1), a także rodzinny wywiad nowotworowy.

Badanie w kierunku CMMRD powinno być również rozważone u pacjentów onkologicznych na podstawie wieku zachorowania, w połączeniu z określonymi cechami molekularnymi nowotworu lub obecnością pojedynczego chorobotwórczego wariantu w jednym z genów systemu naprawy niesparowanych zasad DNA (MMR) w materiale genetycznym pacjenta.

Badania w kierunku CMMRD można także rozważyć u dzieci i młodzieży bez rozpoznanego nowotworu, u których podejrzewano nerwiakowłókniakowość typu 1 (NF1), lecz rozpoznanie to zostało wykluczone, a u których występują cechy kliniczne sugerujące CMMRD.

Każda strategia diagnostyczna powinna dążyć do postawienia jednoznacznego rozpoznania, które pozwala potwierdzić lub wykluczyć CMMRD, a także do identyfikacji chorobotwórczych wariantów w genach MMR w DNA pacjenta. Szczegółowe kryteria rozpoznania CMMRD, oparte na wynikach badań genetycznych DNA, badań pomocniczych oraz innych testów diagnostycznych, zostały przedstawione w wytycznych.

Zalecenia dotyczące poradnictwa genetycznego

Poradnictwo genetyczne powinno być oferowane rodzicom oraz rodzeństwu pacjenta z potwierdzonym rozpoznaniem CMMRD, najlepiej przez zespół wielodyscyplinarny posiadający doświadczenie w zakresie tego zespołu, w skład którego wchodzi lekarz genetyk kliniczny, onkolog dziecięcy oraz psycholog.

Badanie w kierunku CMMRD powinno być zaproponowane rodzeństwu pacjenta z CMMRD, natomiast dorosłym krewnym należy zaoferować badania w kierunku zespołu Lyncha.

W szczególnych sytuacjach, w których istnieje istotne ryzyko urodzenia dziecka z CMMRD, należy rozważyć możliwość zastosowania diagnostyki preimplantacyjnej.

Zalecenia dotyczące nadzoru

Pacjenci z CMMRD i/lub ich rodzice powinni zostać poinformowani o ryzyku nowotworów związanych z CMMRD, a także o objawach mogących sugerować rozwój najczęściej występujących nowotworów.

Korzyści i ograniczenia nadzoru onkologicznego powinny być omówione wspólnie z pacjentem z CMMRD i/lub jego rodzicami oraz lekarzem prowadzącym, w celu podjęcia wspólnej, świadomej decyzji o udziale w programie nadzoru.

Badanie kliniczne powinno być przeprowadzane co 6 miesięcy. Nadzór w kierunku nowotworów układu krwiotwórczego prawdopodobnie nie powinien być rutynowo prowadzony ze względu na ograniczoną skuteczność.

Zaleca się natomiast prowadzenie nadzoru w kierunku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (mózgu), przewodu pokarmowego, żeńskich narządów rozrodczych oraz układu moczowego.

Zalecenia dotyczące jakości życia

Wsparcie psychologiczne powinno być oferowane pacjentowi z CMMRD oraz jego rodzinie.

Zalecenia dotyczące postępowania klinicznego

Dla wielu typów nowotworów nie istnieją zalecenia terapeutyczne swoiste dla CMMRD. Z tego względu leczenie pacjentów onkologicznych z CMMRD powinno być omawiane w ramach wielodyscyplinarnego zespołu (konsylium), z udziałem lekarza prowadzącego, specjalisty w zakresie danego typu nowotworu oraz eksperta posiadającego doświadczenie w CMMRD.

Immunoterapia powinna być rozważana i rekomendowana w wyspecjalizowanym ośrodku w przypadku każdego nowotworu związanego z CMMRD, na dowolnym etapie leczenia (zarówno w momencie rozpoznania, jak i w przypadku nawrotu choroby), zwłaszcza gdy standardowe wytyczne terapeutyczne oferują jedynie niewielkie szanse na wyleczenie.

Stosowania temozolomidu u pacjentów z CMMRD chorujących na nowotwory mózgu prawdopodobnie należy unikać.

POTRZEBY PSYCHOLOGICZNE

Pracownicy ochrony zdrowia powinni rozumieć i uwzględniać psychospołeczne konsekwencje diagnostyki w kierunku CMMRD, aby móc zapewnić pacjentowi i jego rodzinie adekwatne wsparcie psychologiczne oraz ograniczyć ryzyko rezygnacji z opieki medycznej. W tym celu wsparcie psychologiczne powinno być oferowane pacjentowi i jego bliskim przez cały proces diagnostyczny.

Rodzina powinna być świadoma znaczenia możliwych wyników badań oraz bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia wielu nowotworów u osoby z CMMRD. Ponadto należy podkreślić, że nadzór onkologiczny nie gwarantuje całkowitego zapobieżenia rozwojowi kolejnych nowotworów, co może stanowić istotne obciążenie psychiczne zarówno dla pacjenta, jak i jego rodziny.