

ERN GENTURIS – SROZUMITELNÉ SHRNUTÍ KLINICKÝCH DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU, LÉČBU, ŘÍZENÍ A SLEDOVÁNÍ OSOB S KONSTITUČNÍM DEFICITEM „MISMATCH“ OPRAVNÉHO SYSTÉMU (CMMRD)

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

* Hlavní pracovní skupina (v abecedním pořadí):

Autor	Specializace / role	Institute
Éloïse Ayuso	Zástupce pacientů	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Dětský onkolog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Klinický genetik (Spolupředseda)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Molekulární genetik	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Dětský onkolog	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Dětský onkolog	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Klinický genetik	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Molekulární genetik (Spolupředseda)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

*Other members in alphabetical order:

Autor	Specializace / role	Institute
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	Dětský neuroonkolog	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	Pediatr	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psycholog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Dětský neuroradiolog	Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France Université de Paris, Paris, France Member of C4CMMRD
Youenn Drouet	Biostatistik	Centre Léon Bérard, Lyon, France Université de Lyon, Villeurbanne, France
Marjolijn C.J. Jongmans	Klinický genetik	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	Molekulární genetik	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

Upozornění: Obsah tohoto shrnutí v běžném jazyce vychází z dokumentu "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

ÚVOD

Konstituční deficit mismatch („mismatch“) opravného systému (CMMRD) je vzácný nádorový syndrom. Postižení jedinci mají ve své DNA (v instrukcích určujících, jak buňky jejich těla fungují) odlišnosti oproti běžné populaci. Tyto odlišnosti (neboli varianty) narušují mechanismus v buňkách nazývaný oprava mismatch (MMR), který za normálních okolností brání vzniku mutací (změn DNA a buněčných proteinů). Lidé s CMMRD získávají mutace ve svých buňkách rychleji než běžná populace a tyto mutace mohou způsobit, že se normální, zdravé buňky, změni v rakovinné.

CMMRD je spojena s vysokým rizikem mnoha typů nádorů již od raného dětství a po celý život. Nejčastěji se jedná o nádory střeva, mozku a krve. Lidé s CMMRD mívají také další fyzické znaky, například tmavé nebo světlé skvrny na kůži, a také nezhoubné nádory, jako jsou polypy ve střevě. Některé z těchto znaků se vyskytují i u jiných nádorových syndromů, zejména u neurofibromatózy typu 1 (NF1). Proto nelze diagnózu CMMRD stanovit pouze na základě nádorového onemocnění nebo jiných fyzických znaků – je nutné genetické testování k odhalení variant narušujících MMR. Bohužel mohou být výsledky těchto testů někdy nejasné, ale lze je doplnit dalšími „pomocnými“ testy, které hledají známky poruchy MMR v normálních (nenádorových) tkáních pacienta, například ve zdravé krvi.

Různé typy nádorů a jejich časný vznik u CMMRD jsou spojeny s vysokou nemocností a úmrtností. Jedinci s CMMRD mají prospěch z pravidelného sledování, které může odhalit nádory dříve, než se stanou zhoubnými, a tím zlepšit šance na přežití – čím dříve je nádor odhalen, tím snazší je jeho léčba. Například kolonoskopie (zobrazení střeva kamerou) může odhalit a někdy i odstranit střevní nádory. Jedinci s CMMRD mohou mít prospěch také z preventivních strategií proti vzniku nádorů.

Narušení MMR, které se vyskytuje u nádorů u CMMRD, má zásadní dopad na léčbu. MMR systém musí být funkční, aby některé chemoterapeutické léky účinkovaly. Navíc nádory bez funkčního MMR systému produkují mutantní proteiny, které mohou vyvolat imunitní odpověď podobně jako virové nebo bakteriální proteiny. Proto byla nová třída imunoterapeutických léků – inhibitory kontrolních bodů imunity – nedávno prokázána jako vysoce účinná u některých nádorů spojených s CMMRD.

Jedinci s CMMRD mohou mít také rodinnou anamnézu nádorových onemocnění. Každý člověk má dvě kopie DNA – jednu od matky a jednu od otce. U CMMRD obsahují obě kopie DNA variantu narušující MMR systém. Rodinní příslušníci, kteří mají pouze jednu z těchto variant, mají jiný nádorový syndrom – Lynchův syndrom. Lynchův syndrom je méně závažný než CMMRD, s nižším rizikem nádorů, průměrným věkem prvního nádoru v dospělosti a s menším počtem typů nádorů. Většina rodičů pacientů s CMMRD má Lynchův syndrom, stejně jako někteří další příbuzní z matčiny i otcovy strany. Ne všichni lidé s Lynchovým syndromem však onemocní rakovinou a u mnoha rodin s CMMRD se žádná nádorová anamnéza nevyskytuje. Sourozenci pacienta s CMMRD mohou mít CMMRD, Lynchův syndrom nebo žádný syndrom – podle toho, zda zdělili obě, jednu nebo žádnou z patogenních variant MMR.

Dřívější klinická doporučení uváděla, kdy testovat na CMMRD u pacientů s nádory splňujícími specifická kritéria. Existují také doporučení pro testování CMMRD u pacientů s podezřením na NF1, kteří nemají nádor a u nichž bylo NF1 vyloučeno komplexním testováním. Naše znalosti o projevech CMMRD se však rozšířily a nové pomocné testy doplňující genetické testování jsou nyní dostupné, takže je třeba aktualizovat diagnostická doporučení. Stejně tak máme nové důkazy o účinnosti různých strategií sledování nádorů, a proto je nutné revidovat i dřívější doporučení pro sledování a prevenci u CMMRD.

Genetické poradenství – tedy vysvětlení onemocnění a způsobu jeho dědičnosti v rodině – umožňuje pacientům s CMMRD a jejich rodinám, zejména rodičům, činit informovaná rozhodnutí o zdravotní péči. Ačkoli je genetické poradenství standardem u nádorových syndromů, dosud nebyla publikována žádná doporučení specifická pro CMMRD. Stejně tak neexistují doporučení týkající se léčby nádorů specifická pro CMMRD, přestože porucha MMR má zásadní význam pro volbu léčby. Dopad CMMRD na kvalitu života nebyl dosud řešen, a proto jsou zapotřebí doporučení týkající se psychologické podpory pacientů s CMMRD a jejich rodin.

CÍLE DOPORUČENÍ

Tato doporučení si kladou za cíl poskytnout nejaktuálnější doporučení pro diagnostiku, sledování a klinické řízení osob s CMMRD.

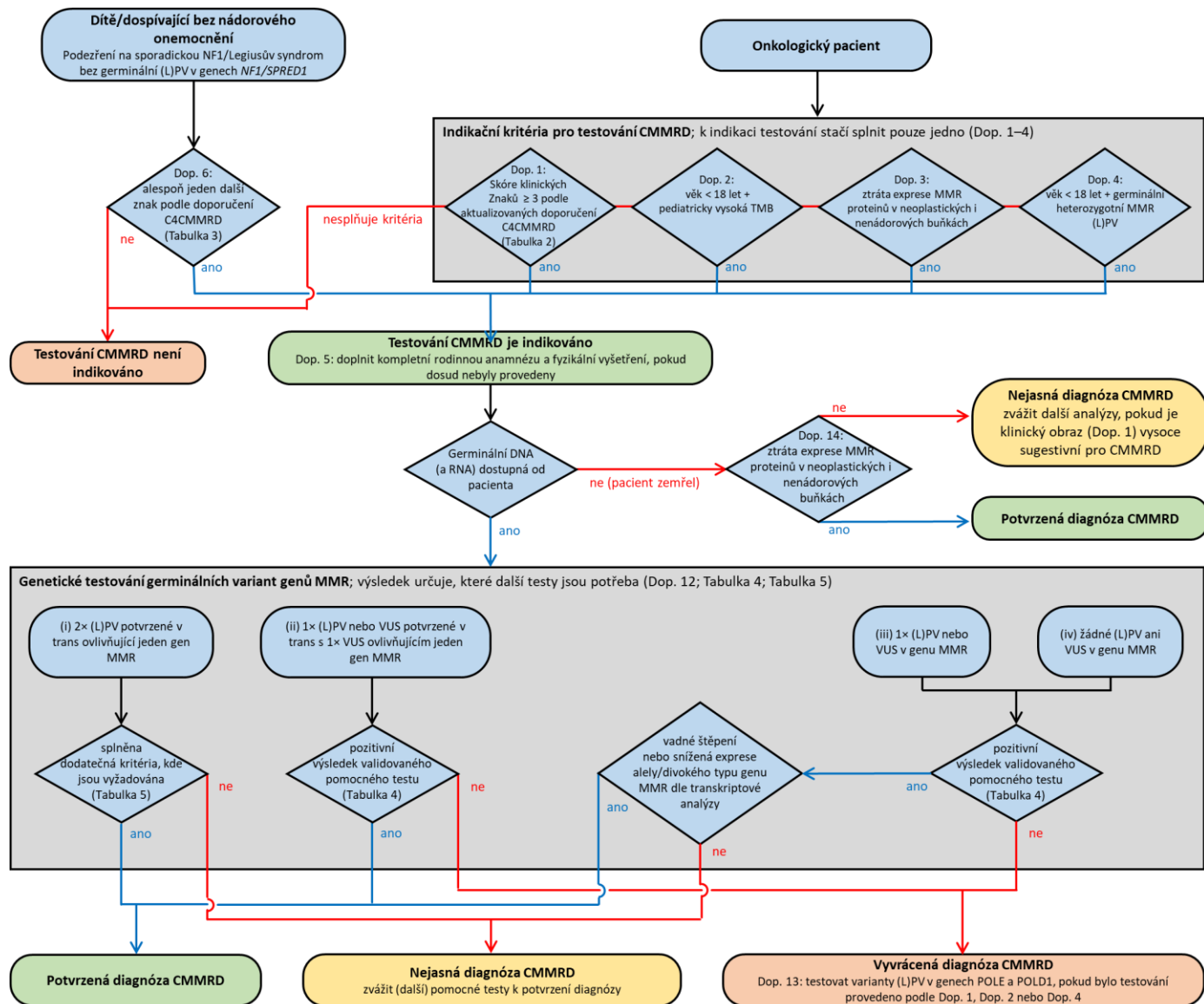
ROZSAH A ÚČEL DOPORUČENÍ

Před vytvořením tohoto doporučení existovala různá a omezená doporučení týkající se diagnostiky a léčby CMMRD a v klinické praxi panovala značná variabilita. Toto doporučení zahrnuje diagnostiku, genetické poradenství, sledování, klinické řízení a kvalitu života osob s CMMRD, aby poskytlo zdravotnickým pracovníkům ucelený soubor doporučení pro optimální diagnostiku a péči o CMMRD a pomohlo sjednotit klinickou praxi. Část věnovaná genetickému poradenství se rovněž zabývá doporučeními pro příbuzné osoby s CMMRD. Toto doporučení se nezabývá diagnostikou ani léčbou Lynchova syndromu.

Klinická doporučení jsou stanoviska určená k podpoře rozhodování, založená na systematicky vyhodnocených důkazech pro konkrétní klinickou situaci. Ačkoli jsou tato klinická doporučení založena na nejnovějších publikovaných důkazech, péče o každého jednotlivce zůstává především odpovědností jeho ošetřujících lékařů. Rozhodnutí o péči by měla být vždy založena na potřebách, preferencích a okolnostech každého pacienta. Klinická doporučení mají podporovat klinické rozhodování, nikoli nahrazovat zdravotnické profesionály. Doporučení představují stanoviska založená na odborném názoru a publikovaných důkazech a nejsou závaznými nařízeními. Tato doporučení nepředstavují ani nemají představovat právní standard péče.

SHRnutí DOPORUČENÍ

Diagnostický protokol pro odhalení CMMRD



Protokol sledování pro osoby s diagnostikovanou CMMRD

Typ vyšetření		Frekvence	Věkové rozmezí / načasování	Síla doporučení*
Klinické vyšetření		Každých 6 měsíců	Od diagnózy	Silné
MRI mozku		Každých 6 měsíců	Ve věku 2–20 let	Silné
		Ročně	Od 20 let	Střední
Kolonoskopie		Ročně**	Od 6 let	Silné
Endoskopie horní části trávicího traktu		Ročně**	Od 10 let nebo při kolonoskopii	Slabé
Video kapslová endoskopie		Ročně	Od 10 let	Střední
Gynekologický	Sledování (klinické vyšetření a transvaginální ultrazvuk)	Ročně	Od 20 let	Silné
	Profylaktická operace	Diskuze po ukončení plánování rodiny	Diskutujte po dokončení plánování rodiny	Střední
Abdominopelvický ultrazvuk pro screening gynekologických a nádorů močových cest		Ročně	Od 20 let	Silné
Celotělové MRI		Alespoň jednou	Při stanovení diagnózy nebo když již není potřeba anestezie	Silné
		Diskuze o volitelném každoročním zobrazování		Střední

* Toto hodnocení je založeno na publikovaných člancích a odborném konsenzu.

** Interval by měl být po zjištění polypů zkrácen na jednou za 6 měsíců.

KLÍČOVÁ DOPORUČENÍ

Doporučení pro diagnostiku

Rozhodnutí, zda nabídnout testování CMMRD onkologickému pacientovi, vychází z aktualizovaných klinických kritérií stanovených konsorciem Care for CMMRD (C4CMMRD). Tato kritéria zahrnují věk při stanovení diagnózy a typ nádoru, přítomnost nenádorových znaků, jako jsou tmavší či světlejší kožní skvrny podobné těm, které se vyskytují u NF1, a rodinnou anamnézu nádorových onemocnění.

Testování CMMRD by mělo být nabídnuto také onkologickým pacientům na základě jejich věku spolu s molekulárními charakteristikami nádoru nebo při přítomnosti jediné patogenní varianty MMR v jejich DNA.

Testování CMMRD může být nabídnuto i dětem/dospívajícím bez nádorového onemocnění, u nichž bylo podezření na NF1, které však bylo vyvráceno, a kteří vykazují klinické znaky naznačující CMMRD.

Každá testovací strategie by měla směřovat k jednoznačné diagnóze, která buď potvrdí, nebo vyvrátí CMMRD u pacienta, a měla by identifikovat patogenní varianty MMR v pacientově DNA. Jsou uvedena

komplexní kritéria pro diagnózu CMMRD založená na výsledcích DNA testů, pomocných testů a dalších vyšetření.

Doporučení pro genetické poradenství

Genetické poradenství by mělo být nabídnuto rodičům a sourozencům pacienta s potvrzenou diagnózou CMMRD, nejlépe multidisciplinárním týmem se znalostí CMMRD, který zahrnuje lékařského genetika, dětského onkologa a psychologa.

Testování na CMMRD by mělo být nabídnuto sourozencům pacienta s CMMRD a testování na Lynchův syndrom by mělo být nabídnuto dospělým příbuzným.

Nabídnutí preimplantační genetické diagnostiky by mělo být zváženo ve specifických situacích, kdy existuje významné riziko, že potomci budou mít CMMRD.

Doporučení pro sledování

Pacienti s CMMRD a/nebo jejich rodiče by měli být poučeni o nádorových rizicích spojených s CMMRD a o příznacích souvisejících s hlavními typy nádorů.

Výhody a nevýhody sledování by měly být prodiskutovány mezi pacientem s CMMRD a/nebo jeho rodiči a ošetřujícím lékařem, aby bylo možné společně rozhodnout o účasti v programu sledování.

Klinické vyšetření by mělo být prováděno každých 6 měsíců.

Sledování nádorů krvetvorných buněk by se pravděpodobně nemělo provádět vzhledem k omezené účinnosti.

Sledování nádorů mozku, trávicího traktu, ženských reprodukčních orgánů a močového traktu je doporučeno.

Doporučení pro kvalitu života

Psychologická podpora by měla být nabídnuta pacientovi s CMMRD i jeho rodině.

Doporučení pro klinické řízení

U několika typů nádorů neexistují specifická doporučení pro léčbu CMMRD. Léčba onkologických pacientů s CMMRD by proto měla být projednána v multidisciplinárním týmu zahrnujícím ošetřujícího lékaře, odborníka na daný typ nádoru a specialistu na CMMRD.

Imunoterapie by měla být zvážena a doporučována ve specializovaném centru u jakéhokoli nádoru spojeného s CMMRD, a to kdykoli během léčby (při diagnóze nebo relapsu), zejména pokud standardní terapeutické postupy nabízejí jen malou šanci na vyléčení.

Temozolomid by měl být pravděpodobně u pacientů s CMMRD a nádorem mozku **vyloučen**.

PSYCHOLOGICKÉ POTŘEBY

Zdravotníci musí rozumět psychosociálním dopadům testování na CMMRD, aby mohli pacientovi a jeho rodině nabídnout co nejlepší psychologickou podporu a předejít odmítání zdravotní péče. Z tohoto důvodu by měla být psychologická podpora poskytována pacientovi i rodině během celého procesu diagnostického vyšetřování. Rodina musí být informována o důsledcích výsledku testu a o vysokém riziku vzniku vícečetných nádorů u pacienta s CMMRD. Kromě toho, protože sledování nezaručuje prevenci nového nádoru, může představovat značnou psychickou zátěž pro pacienta i jeho rodinu.