

ERN GENTURIS – A KONSTITUCIONÁLIS MISMATCH REPAIR HIÁNY (CMMRD) DIAGNOSZTIKÁJÁRA, KEZELÉSÉRE, MENEDZSMENTJÉRE ÉS MEGFIGYELÉSÉRE VONATKOZÓ KLINIKAI GYAKORLATI ÚTMUTATÓK KÖZÉRTHETŐ ÖSSZEFOGLALÓJA

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

*A fő munkacsoport tagjai (ábécérendben):

Szerző	Szakterület / Szerep	Intézmény
Éloïse Ayuso	Betegképviselő	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Gyermekekori onkológus	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Klinikai genetikus (társelnök)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Molekuláris genetikus	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Gyermekekori onkológus	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Gyermekekori onkológus	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Klinikai genetikus	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Molekuláris genetikus (társelnök)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

*További tagok (ábécérendben):

Szerző	Szakterület / Szerep	Intézmény
Felipe Andreiuolo	Neuropatológus	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	Gyermekekori onkológus	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	Neuropatológus	Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France Member of C4CMMRD
Birgit Burkhardt	Gyermekekori orvos	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Pszichológus	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Gyermekekori neuroradiológus	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	Klinikai genetikus	Princess Máxima Center, Utrecht, The Netherlands University Medical Center Utrecht, The Netherlands Member of C4CMMRD
Mariëtte van Kouwen	Gastroenterológus	Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Clara Ruiz- Ponte	Molekuláris genetikus	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	Patológus	Sorbonne Université, APHP, Saint-Antoine hospital, Paris, France Member of C4CMMRD

Jogi nyilatkozat: Ennek a közérthető összefoglalónak a tartalma a(z) "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

BEVEZETÉS

A konstitucionális mismatch repair hiány (CMMRD) egy ritka daganat predispozíciós szindróma. Az érintett személyek DNS-e – amely meghatározza, hogyan működnek a test sejtjei – eltér a lakosság többi részéhez képest. Ezek a különbségek (vagy variánsok) megzavarják a sejtekben működő mismatch repair (MMR) mechanizmust, amely normál esetben megakadályozza a mutációk (a DNS-ben és a sejtek fehérjeiben bekövetkező változások) kialakulását. A CMMRD-ben szenvedő emberek sejtjeiben a mutációk gyorsabban halmozódnak fel, és ezek a mutációk a normál, egészséges sejteket rákos sejtekké alakíthatják.

A CMMRD már kora gyermekkortól kezdve és egész életen át számos daganattípus magas kockázatával jár. A leggyakoribbak a bélrendszeri, agyi és vérképzőszervi daganatok. A CMMRD-ben szenvedőknél gyakran jelennek meg egyéb fizikai jellemzők is, például sötétebb vagy világosabb bőrfoltok, illetve nem rosszindulatú daganatok, például polipok a bélben. Ezek közül néhány más daganatszindrómákban is előfordul, különösen az 1-es típusú neurofibromatózisban (NF1). Ezért a CMMRD diagnózisa nem állapítható meg pusztán a daganat típusa vagy más fizikai jel alapján; a betegség kimutatásához DNS-vizsgálat szükséges, amely az MMR-t károsító variánsokat keresi. Sajnos ezek a DNS-vizsgálatok néha bizonytalan eredményt adnak, de ezt kiegészítő („ancilláris”) vizsgálatokkal lehet ellensúlyozni, amelyek az MMR-hiány jeleit keresik a beteg normál (nem daganatos) szöveteiben, például az egészséges vérben.

A CMMRD-ben előforduló különböző ráktípusok és a betegség korai kezdete jelentős betegségterhet és halálozási kockázatot jelentenek. A CMMRD-ben szenvedők számára a rendszeres daganatszűrés jelentős előnyt biztosít, amely képes a daganatokat még rosszindulatúvá válásuk előtt felismerni, és javítja a túlélést, mivel a korábban felfedezett rák könnyebben kezelhető. Például a kolonoszkópia (a bél kamerás vizsgálata) alkalmas a bélben lévő daganatok felismerésére és néha eltávolítására is. A CMMRD-ben szenvedők számára a daganatmegelőzési stratégiák is előnyösek lehetnek.

A CMMRD-ben előforduló MMR-hiány fontos következményekkel jár a daganatok kezelésére nézve. Az MMR-rendszer működése szükséges bizonyos kemoterápiás gyógyszerek hatékonyságához. Emellett azok a daganatok, amelyekben az MMR nem működik, olyan mutáns fehérjéket termelnek, amelyek immunválaszt válthatnak ki, hasonlóan a vírusok vagy baktériumok fehérjeihez. Ezért egy új immunterápiás gyógyszerosztály, az úgynevezett immunellenőrzőpont-gátlók, nemrégiben rendkívül hatékonynak bizonyultak bizonyos CMMRD-hez kapcsolódó daganatok kezelésében.

A CMMRD-ben szenvedőknél gyakran fordul elő daganatos megbetegedésekben családi halmozódás. Minden ember két DNS-kópiával rendelkezik: egyet az anyától, egyet az apától örököl. CMMRD esetén mindkét DNS-kópia tartalmaz egy betegséget okozó variánst, amely károsítja az MMR-rendszert. Azok a családtagok, akik csak egy ilyen variánst örökölnek, egy másik daganatos betegséggel rendelkeznek, amelyet Lynch-szindrómának nevezünk. A Lynch-szindróma kevésbé súlyos, alacsonyabb rákkockázattal, felnőttkorban jelentkező első daganattal és kevesebb érintett daganattípussal. A legtöbb CMMRD-beteg szülője Lynch-szindrómás, és a család mindkét ágán előfordulhat mi fordulhat elő a család mindkét ágán?. Ugyanakkor nem minden Lynch-szindrómás embernél alakul ki tumor, és sok CMMRD-családban nincs kimutatható daganatos előzmény. A CMMRD-beteg testvérei lehetnek

CMMRD-sek, Lynch-szindrómások vagy teljesen egészségesek attól függően, hogy mindkét, csak egy vagy egyik betegséget okozó MMR-variánst sem örökölték.

A korábbi klinikai irányelvek meghatározott kritériumok alapján javasolták a CMMRD vizsgálatát rákos betegeknél. Léteznek ajánlások arra is, mikor kell CMMRD-t vizsgálni olyan NF1-gyanús, de rák nélküli betegeknél, akiknél átfogó vizsgálatokkal kizárták az NF1-et. Azonban a CMMRD jellemzőiről szerzett tudásunk bővült, és új kiegészítő vizsgálatok váltak elérhetővé a DNS-vizsgálatok támogatására, ezért a CMMRD diagnosztikai irányelveit frissíteni kell. Hasonlóképpen, új bizonyítékok állnak rendelkezésre a különböző daganatszűrési módszerek hatékonyságáról, így a korábbi szűrési és megelőzési irányelvek felülvizsgálatra szorulnak.

A genetikai tanácsadás – vagyis a betegség és az öröklődés magyarázata – segíti a CMMRD-betegeket és családjukat, különösen a szülőket, hogy megalapozott egészségügyi döntéseket hozzanak. Bár a genetikai tanácsadás a rákszindrómák esetében általános gyakorlat, eddig nem léteztek kifejezetten CMMRD-re vonatkozó irányelvek. Ugyanígy, a CMMRD daganatkezelésére sincsenek specifikus klinikai ajánlások, annak ellenére, hogy az MMR-hiány jelentősen befolyásolja a kezelést. A CMMRD életminőségre gyakorolt hatását korábban nem vizsgálták, ezért szükség van olyan irányelvekre, amelyek a CMMRD-betegék és családjuk pszichológiai támogatására is kitérnek.

AZ ÚTMUTATÓ CÉLJAI

Ennek az útmutatónak a célja, hogy a lehető legfrissebb ajánlásokat nyújtsa a CMMRD diagnosztikájára, megfigyelésére és klinikai ellátására vonatkozóan.

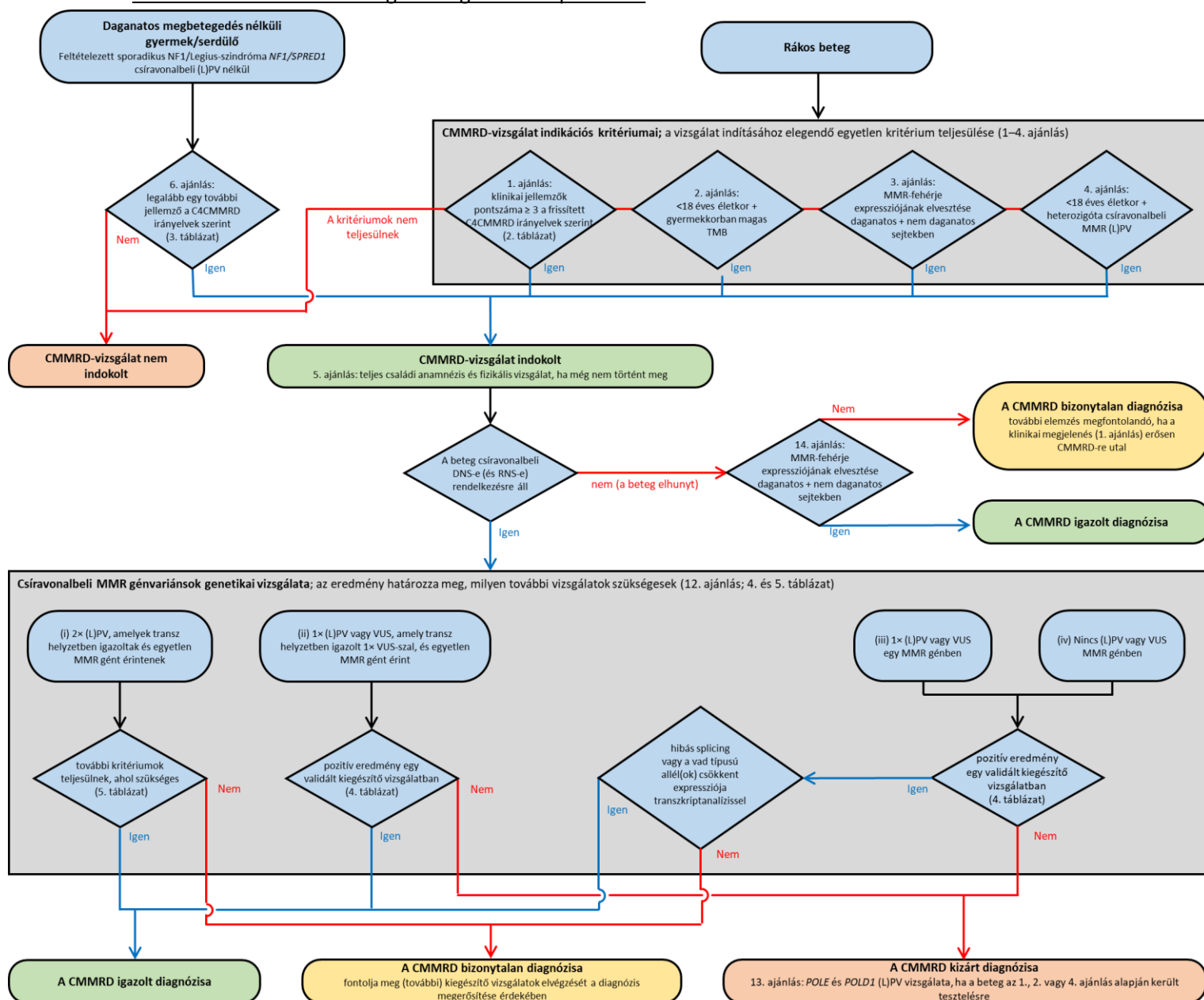
AZ ÚTMUTATÓ HATÓKÖRE ÉS CÉLJA

Ezen útmutató előtt különböző és korlátozott ajánlások álltak rendelkezésre a CMMRD diagnózisára és kezelésére, és a klinikai gyakorlatban jelentős eltérések voltak. Az útmutató lefedi a CMMRD diagnosztikáját, genetikai tanácsadását, megfigyelését, klinikai menedzsmentjét és az életminőséggel kapcsolatos kérdéseket, hogy átfogó ajánlásokat biztosítson az egészségügyi szakemberek számára a CMMRD optimális felismeréséhez és kezeléséhez, valamint a gyakorlat egységesítéséhez. A genetikai tanácsadásra vonatkozó rész a CMMRD-ben érintett személyek hozzátartozóira vonatkozó ajánlásokat is tartalmazza. Ez az útmutató nem foglalkozik a Lynch-szindróma diagnózisával és kezelésével.

A klinikai irányelvek olyan állásfoglalások, amelyek a döntéshozatalt támogatják, és egy adott klinikai helyzetre vonatkozóan rendszerezett bizonyítékokon alapulnak. Bár ezek az irányelvek a legfrissebb publikált bizonyítékokra épülnek, az egyes betegek ellátása továbbra is elsősorban a kezelőorvos felelőssége. A kezelési döntéseket mindig a beteg szükségleteihez, preferenciáihoz és körülményeihez kell igazítani. A klinikai irányelvek támogatják a döntéshozatalt, de soha nem helyettesítik az egészségügyi szakembereket. Az irányelvek szakértői véleményen és publikált bizonyítékokon alapuló ajánlásokat tartalmaznak, és nem kötelező érvényűek. Ezek az irányelvek nem jelentenek és nem is kívánnak jelenteni jogilag kötelező érvényű ellátási standardot.

IRÁNYELV-ÖSSZEFOGLALÓ

CMMRD felismerésére szolgáló diagnosztikai protokoll



CMMRD-ben diagnosztizált személyek megfigyelési protokollja

Vizsgálat		Gyakoriság	Időszak	Ajánlás erőssége*
Klinikai vizsgálat		Hat havonta	A diagnózistól kezdve	Erős
Agyi MRI		Hat havonta	2–20 éves kor között	Erős
		Évente	20 éves kortól	Mérsékelt
Kolonoszkópia		Évente**	6 éves kortól	Erős
Felső gasztrointesztinális endoszkópia		Évente**	Kolonoszkópiával egy időben vagy legalább 10 éves kortól	Gyenge
Videokapszulás endoszkópia		Évente	10 éves kortól	Mérsékelt
Nőgyógyászati	Megfigyelés (klinikai vizsgálat és transzvaginális ultrahang)	Évente	20 éves kortól	Erős
	Megelőző műtét	Nem alkalmazható	Megbeszélendő a családtervezés befejezése után	Mérsékelt
Hasi-kismedencei ultrahang nőgyógyászati és húgyúti daganatok szűrésére		Évente	20 éves kortól	Erős
Teljes test MRI		Legalább egyszer	A diagnóziskor vagy amikor már nincs szükség altatásra	Erős
		Megbeszélendő az opcionális éves képalkotás		Mérsékelt

* A besorolás publikált cikkeken és szakértői konszenzuson alapul.

** A vizsgálati intervallumot 6 havonkéntire kell növelni, amint polipok kerülnek felismerésre.

FŐ AJÁNLÁSOK

Ajánlások a diagnózishoz

A CMMRD-vizsgálat felajánlásáról szóló döntés rákos betegeknél a Care for CMMRD konzorcium (C4CMMRD) által kidolgozott klinikai kritériumok frissített változatán alapul. Ezek a kritériumok figyelembe veszik a beteg életkorát diagnózis felállításakor és a daganat típusát, a nem daganatos jellegű tünetek jelenlétét – például az NF1-ben is látható sötétebb vagy világosabb bőrfoltokat –, valamint a családi rákos előzményeket.

CMMRD-vizsgálatot életkoruk és a daganat molekuláris jellemzői alapján is fel kell ajánlani rákos betegeknél, illetve akkor is, ha a beteg DNS-ében egyetlen, betegséget okozó MMR-variáns található.

CMMRD-vizsgálat felajánlható olyan rák nélküli gyermekeknek/serdülőknek is, akiknél NF1 gyanúja merült fel, de a vizsgálatok ezt kizárták, és akiknél a CMMRD-re utaló klinikai jellemzők figyelhetők meg.

Bármely vizsgálati stratégia célja egy egyértelmű diagnózis felállítása, amely vagy megerősíti, vagy kizárja a CMMRD jelenlétét a betegnél, valamint a beteg DNS-ében található betegséget okozó MMR-variánsok azonosítása. A CMMRD diagnózisához szükséges átfogó kritériumok a DNS-vizsgálatok, a kiegészítő vizsgálatok és más diagnosztikai tesztek eredményein alapulnak.

Ajánlások a genetikai tanácsadáshoz

A genetikai tanácsadást fel kell ajánlani a CMMRD-ben szenvedő beteg szüleinek és testvéreinek, lehetőleg egy CMMRD-ben jártas multidiszciplináris csapat által, amely orvosi genetikusból, gyermekonkológusból és pszichológusból áll.

A CMMRD-vizsgálatot fel kell ajánlani a CMMRD-beteg testvéreinek, míg a Lynch-szindróma vizsgálatát a felnőtt rokonok számára kell biztosítani.

A preimplantációs genetikai diagnosztika lehetőségét mérlegelni kell azokban a különleges esetekben, amikor jelentős a kockázata annak, hogy az utód CMMRD-t örököl.

Ajánlások a megfigyeléshez

A CMMRD-ben szenvedő betegeket és/vagy szüleiket tájékoztatni kell a CMMRD következtében kialakuló daganatok kockázatairól, valamint a leggyakoribb daganatok tüneteiről.

A megfigyelés előnyeit és hátrányait a CMMRD-beteg és/vagy szülei, valamint a kezelőorvos közösen kell, hogy megvitassák, hogy közös döntést hozhassanak a megfigyelési programban való részvételről.

Klinikai vizsgálatot 6 havonta kell végezni.

A vérképzőszervi daganatok szűrése valószínűleg nem ajánlott, mert nem kellően hatékonyak.

A daganatok megjelenése miatt javasolt a központi idegrendszer, az emésztőrendszer, a női reproduktív szervek és a húgyúti rendszer megfigyelése.

Ajánlások az életminőség javítására

A CMMRD-ben szenvedő betegnek és családjának pszichológiai támogatást kell biztosítani.

Ajánlások a klinikai ellátáshoz

Számos daganattípus esetében nem állnak rendelkezésre kifejezetten CMMRD-re vonatkozó kezelési ajánlások. Ezért a CMMRD-ben szenvedő rákos betegek kezelését multidiszciplináris szakmai testületben kell megvitatni, amelyben részt vesz a kezelőorvos, a beteg daganattípusának szakértője, valamint egy CMMRD-szakértő.

Az immunterápiát minden CMMRD-hez társuló daganat esetében mérlegelni kell és speciális központokban ösztönözni kell a kezelés bármely szakaszában (diagnózis vagy kiújulás idején), különösen akkor, ha a standard terápiás irányelvek csak csekély gyógyulási esélyt kínálnak.

A temozolomid alkalmazását valószínűleg kerülni kell CMMRD-ben szenvedő, agydaganatos betegeknél.

PSZICHOLÓGIAI SZÜKSÉGLETEK

Az egészségügyi szakembereknek érteniük és kezelniük kell a CMMRD-vizsgálatok pszichoszociális következményeit annak érdekében, hogy megfelelő pszichés támogatást nyújtsanak a betegnek és családjának, valamint elkerüljék az orvosi ellátás visszautasítását. Ennek érdekében pszichológiai támogatást kell biztosítani a beteg és családja számára a teljes diagnosztikai folyamat során.

A családnak tisztában kell lennie a vizsgálati eredmények következményeivel, valamint azzal, hogy a CMMRD-ben szenvedő betegnél magas többféle daganat kialakulásának kockázata. Továbbá, mivel a megfigyelés nem garantálja az új daganat megelőzését, ez jelentős pszichés terhet róhat a betegre és családjára.