

SINTESI IN LINGUAGGIO SEMPLICE DI ERN GENTURIS DELLE LINEE GUIDA CLINICHE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO, LA GESTIONE E LA SORVEGLIANZA DELLE PERSONE CON DEFICIT COSTITUZIONALE DEL MISMATCH REPAIR (CMMRD)

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

* Membri principali del gruppo di lavoro (in ordine alfabetico):

Autore	Specialità / Ruolo	Affiliazione
Éloïse Ayuso	Rappresentante dei pazienti	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Oncologo pediatra	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Genetista clinico (co-presidente)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Genetista molecolare	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Oncologo pediatra	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Oncologo pediatra	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Genetista clinico	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Genetista molecolare (co-presidente)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

*Altri membri (in ordine alfabetico)

Autore	Specialità / Ruolo	Affiliazione
Felipe Andreiuolo	Neuropatologo	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	Neuro-oncologo pediatrico	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	Neuropatologo	Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France Member of C4CMMRD
Birgit Burkhardt	Pediatra	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psicologo	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Neuroradiologo pediatrico	Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France Université de Paris, Paris, France Member of C4CMMRD
Youenn Drouet	Biostatistico	Centre Léon Bérard, Lyon, France Université de Lyon, Villeurbanne, France
Marjolijn C.J. Jongmans	Genetista clinico	Princess Máxima Center, Utrecht, The Netherlands University Medical Center Utrecht, The Netherlands Member of C4CMMRD
Mariëtte van Kouwen	Gastroenterologo	Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Clara Ruiz- Ponte	Genetista molecolare	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	Anatomopatologo	Sorbonne Université, APHP, Saint-Antoine hospital, Paris, France Member of C4CMMRD

Dichiarazione di responsabilità: Il contenuto di questo riassunto in linguaggio semplice si basa su "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

INTRODUZIONE

Il deficit costituzionale del mismatch repair (CMMRD) è una rara sindrome di predisposizione al cancro. Le persone affette presentano differenze nel loro DNA (le istruzioni che determinano il funzionamento delle cellule del corpo) rispetto alla popolazione generale. Queste differenze (o varianti) compromettono un meccanismo cellulare chiamato mismatch repair (MMR), che normalmente previene le mutazioni (cioè i cambiamenti nel DNA e nelle proteine della cellula). Le persone con CMMRD accumulano mutazioni nelle loro cellule più rapidamente rispetto alla popolazione generale, e tali mutazioni possono trasformare cellule normali e sane in cellule tumorali.

Il CMMRD è associato a un rischio molto elevato di sviluppare numerosi tipi di tumore fin dalla prima infanzia e per tutta la vita. I tumori più comuni riguardano l'intestino, il cervello e il sangue. Le persone con CMMRD presentano spesso anche altre caratteristiche fisiche, come macchie cutanee più scure o più chiare, oppure proliferazioni tumorali non ancora maligne, come i polipi intestinali. Alcune di queste caratteristiche sono presenti anche in altre sindromi di predisposizione al cancro, in particolare nella neurofibromatosi di tipo 1 (NF1). Per questo motivo, una diagnosi di CMMRD non può basarsi solo sul tipo di tumore o su caratteristiche fisiche, ma richiede un test del DNA per identificare le varianti patogenetiche che compromettono il sistema MMR. Purtroppo, questi test genetici talvolta forniscono risultati incerti, ma ciò può essere compensato da altri test "ancillari", volti a ricercare evidenze di deficit del MMR nei tessuti normali (non tumorali) del paziente, come il sangue periferico.

La varietà dei tumori e la precoce età di insorgenza nel CMMRD sono associate ad un'elevata morbilità e mortalità. Le persone con CMMRD traggono beneficio da programmi di sorveglianza oncologica, che permettono di individuare neoplasie in fase precoce e migliorano la sopravvivenza, poiché quanto più precocemente si diagnostica un tumore tanto è più facile da trattare. Ad esempio, la colonscopia (visualizzazione dell'intestino tramite una telecamera) può essere utilizzata per individuare e talvolta rimuovere tumori intestinali. Le persone con CMMRD possono anche beneficiare di strategie di prevenzione del cancro.

Il deficit del sistema MMR presente nei tumori associati a CMMRD ha importanti implicazioni terapeutiche. In particolare, il sistema MMR deve essere funzionante affinché alcuni farmaci chemioterapici siano efficaci. Inoltre, i tumori privi di un sistema MMR funzionante producono proteine mutate che possono stimolare una risposta immunitaria, in modo simile alle proteine virali o batteriche. Per questo motivo, una nuova classe di farmaci immunoterapici, chiamati inibitori dei checkpoint immunitari, si è recentemente dimostrata altamente efficace contro alcuni tumori associati a CMMRD.

Le persone con CMMRD possono anche avere una storia familiare di tumori. Tutti gli esseri umani possiedono due copie del proprio DNA, una ereditata dalla madre e una dal padre. Nel CMMRD, entrambe le copie contengono una variante patogenetica che compromette il sistema MMR. I familiari che possiedono solo una di queste varianti patogenetiche presentano un'altra sindrome tumorale, chiamata sindrome di Lynch. La sindrome di Lynch è meno grave del CMMRD: comporta un rischio di tumore inferiore, un'età media di insorgenza in età adulta e un numero minore di tipi tumorali associati. La maggior parte dei genitori dei pazienti con CMMRD ha la sindrome di Lynch, così come altri familiari da entrambi i lati della famiglia. Tuttavia, non tutte le persone con sindrome di Lynch sviluppano un tumore e, in molte famiglie con CMMRD, non vi è alcuna storia familiare oncologica. I fratelli di un

paziente con CMMRD possono avere la CMMRD, la sindrome di Lynch o nessuna sindrome di predisposizione al cancro, a seconda che abbiano ereditato entrambe, una sola o nessuna delle varianti patogenetiche MMR.

Le precedenti linee guida cliniche raccomandavano il test per CMMRD nei pazienti oncologici che soddisfacevano criteri specifici basati sulle caratteristiche note della sindrome. Esistono anche linee guida su quando eseguire il test per la CMMRD in pazienti con sospetto di NF1 che non hanno tumori e nei quali la NF1 è stata esclusa tramite indagini genetiche complete. Tuttavia, la nostra comprensione delle caratteristiche della CMMRD è progredita e sono ora disponibili nuovi test ancillari che integrano il test genetico, rendendo necessario un aggiornamento delle linee guida diagnostiche. Allo stesso modo, nuove evidenze sull'efficacia delle diverse strategie di sorveglianza oncologica richiedono una revisione delle precedenti raccomandazioni sulla sorveglianza e prevenzione nel CMMRD.

La consulenza genetica, ovvero la spiegazione della condizione e del suo modello di trasmissione all'interno della famiglia, permette ai pazienti con CMMRD e ai loro familiari, in particolare ai genitori, di prendere decisioni informate sulla propria salute. Tuttavia, sebbene la consulenza genetica sia una pratica standard per molte sindromi di predisposizione al cancro, non erano mai state pubblicate linee guida specifiche per la CMMRD. Allo stesso modo, non esistono linee guida cliniche specifiche per il trattamento dei tumori nei pazienti con CMMRD, nonostante l'importanza del deficit MMR nella gestione della malattia. Anche l'impatto della CMMRD sulla qualità della vita non era stato precedentemente affrontato, rendendo necessarie linee guida relative al supporto psicologico per i pazienti e le loro famiglie.

OBIETTIVI DELLE LINEE GUIDA

Queste linee guida hanno l'obiettivo di fornire le raccomandazioni più aggiornate per la diagnosi, la sorveglianza e la gestione clinica delle persone affette da CMMRD.

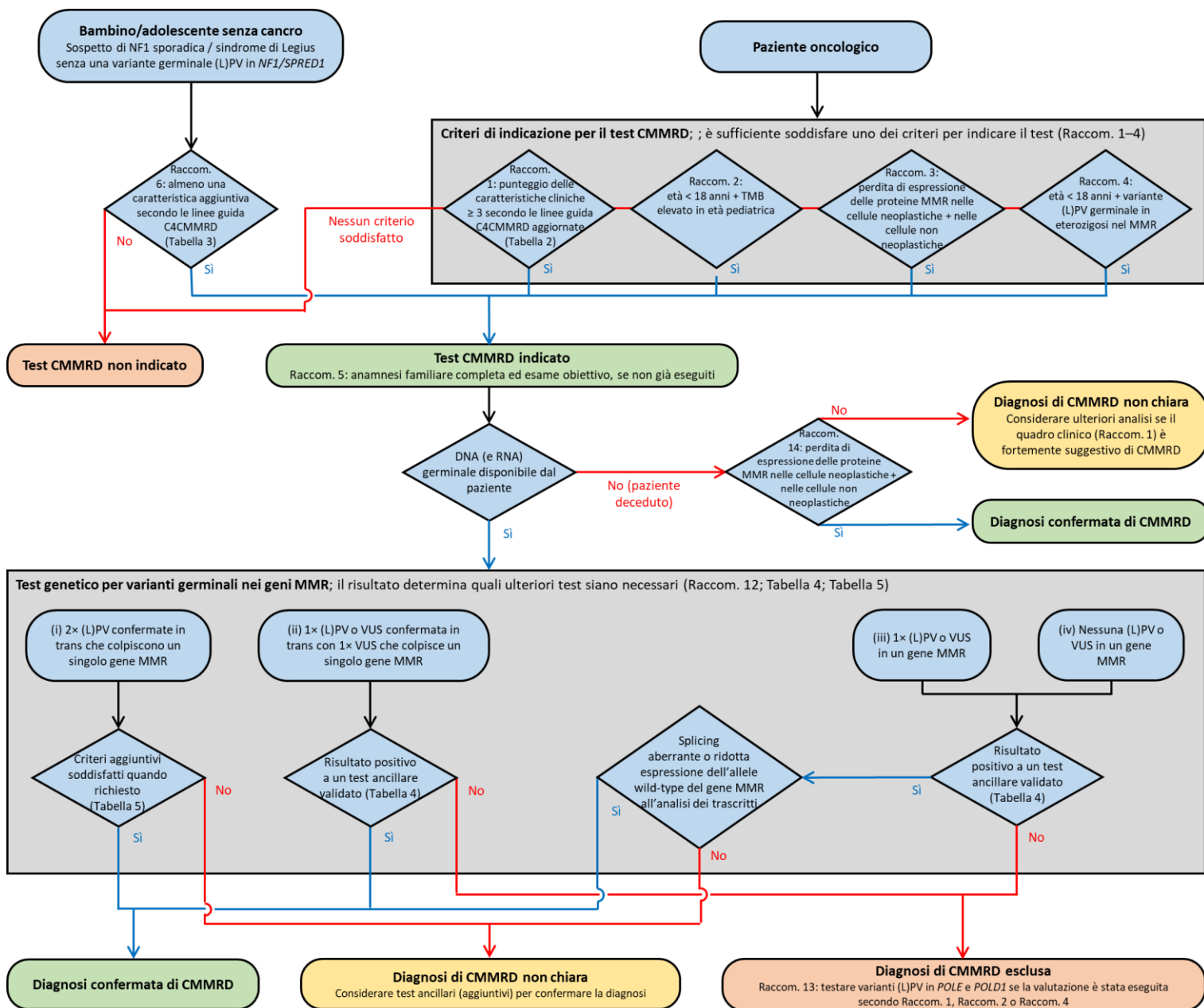
AMBITO E SCOPO DELLE LINEE GUIDA

Prima di queste linee guida, esistevano raccomandazioni diverse e limitate per la diagnosi e la gestione del CMMRD, con una notevole variabilità nella pratica clinica. Le linee guida affrontano la diagnosi, la consulenza genetica, la sorveglianza, la gestione clinica e la qualità della vita delle persone con CMMRD, con l'obiettivo di fornire agli operatori sanitari un insieme completo di raccomandazioni per una diagnosi e una gestione ottimali della CMMRD e per contribuire alla standardizzazione della pratica clinica. La sezione dedicata alla consulenza genetica include anche raccomandazioni per i familiari delle persone con CMMRD. Queste linee guida non trattano la diagnosi e la gestione della sindrome di Lynch.

Le linee guida cliniche sono strumenti che supportano il processo decisionale, basati su prove scientifiche valutate in modo sistematico per uno specifico contesto clinico. Sebbene queste linee guida si basino sulle evidenze più recenti, la cura di ogni individuo rimane principalmente responsabilità dei professionisti sanitari che lo seguono. Le decisioni assistenziali devono sempre basarsi sui bisogni, sulle preferenze e sulle circostanze di ciascun paziente. Le linee guida devono sostenere il processo decisionale clinico, ma non sostituire mai il giudizio dei professionisti. Esse presentano raccomandazioni basate sull'opinione degli esperti e sulle evidenze pubblicate, e non costituiscono obblighi. Queste linee guida non rappresentano né intendono rappresentare uno standard legale di cura.

SINTESI DELLA LINEA GUIDA

Protocollo diagnostico per l'identificazione del CMMRD



Protocollo di sorveglianza per persone con diagnosi di CMMRD

Esame		Frequenza	Intervallo	Forza*
Esame clinico		Ogni 6 mesi	Dalla diagnosi	Forte
Risonanza magnetica encefalo		Ogni 6 mesi	Da 2 a 20 anni	Forte
		Annualmente	Dai 20 anni	Moderata
Colonscopia		Annualmente**	Dai 6 anni	Forte
Endoscopia del tratto gastrointestinale superiore		Annualmente**	In concomitanza alla colonscopia o almeno dai 10 anni	Debole
Endoscopia con videocapsula		Annualmente	Dai 10 anni	Moderata
Ginecologico	Sorveglianza (esame clinico e ecografia transvaginale)	Annualmente	Dai 20 anni	Forte
	Chirurgia preventiva	Non applicabile	Da discutere una volta completato un progetto riproduttivo	Moderata
Ecografia addomino-pelvica per lo screening dei tumori ginecologici e delle vie urinarie		Annualmente	Dai 20 anni	Forte
Risonanza magnetica total body		Almeno una volta	Alla diagnosi o quando non è più necessaria l'anestesia	Forte
		Discutere l'esecuzione opzionale di un imaging annuale		Moderata

* Questa classificazione si basa su articoli pubblicati e sul consenso degli esperti.

** L'intervallo deve essere aumentato a una volta ogni 6 mesi dopo il riscontro di polipi.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

Raccomandazioni per la diagnosi

La decisione di proporre un test per la CMMRD a un paziente oncologico si basa su un aggiornamento dei criteri clinici stabiliti dal consorzio Care for CMMRD (C4CMMRD). Questi criteri considerano l'età alla diagnosi e il tipo di tumore, la presenza di caratteristiche non tumorali come macchie cutanee più scure o più chiare simili a quelle osservate nella NF1, e la storia familiare al cancro.

Il test per il CMMRD dovrebbe essere offerto anche ai pazienti oncologici in base alla loro età, alle caratteristiche molecolari del tumore o alla presenza di una singola variante patogenetica del sistema MMR nel loro DNA.

Il test per il CMMRD può essere offerto anche a bambini o adolescenti senza tumore nei quali era stato sospettato un quadro di NF1 poi escluso, e che presentano caratteristiche cliniche suggestive di CMMRD.

Qualsiasi strategia diagnostica dovrebbe mirare a ottenere una diagnosi definitiva che confermi o escluda il CMMRD nel paziente e a identificare le varianti patogenetiche di MMR nel suo DNA. Sono forniti criteri completi per la diagnosi di CMMRD basati sui risultati dei test genetici, dei test ancillari e di altre indagini.

Raccomandazioni per la consulenza genetica

La consulenza genetica dovrebbe essere offerta ai genitori e ai fratelli/sorelle di un paziente con diagnosi confermata di CMMRD, preferibilmente da un team multidisciplinare esperto in CMMRD, composto da un genetista medico, un oncologo pediatrico e uno psicologo.

Il test per il CMMRD dovrebbe essere offerta ai fratelli/sorelle del paziente, mentre il test per la sindrome di Lynch dovrebbe essere proposta ai familiari adulti.

La diagnosi genetica preimpianto dovrebbe essere considerata in circostanze specifiche in cui esiste un rischio significativo che un figlio possa nascere con CMMRD.

Raccomandazioni per la sorveglianza

I pazienti con CMMRD e/o i loro genitori dovrebbero essere informati sui rischi tumorali associati al CMMRD e sui sintomi correlati ai principali tumori.

I vantaggi e gli svantaggi della sorveglianza dovrebbero essere discussi tra il paziente con CMMRD e/o i genitori e il clinico, per prendere una decisione condivisa sulla partecipazione a un programma di sorveglianza.

Un esame clinico dovrebbe essere eseguito ogni 6 mesi.

La sorveglianza per tumori delle cellule del sangue probabilmente non dovrebbe essere effettuata, a causa della sua efficacia limitata.

È raccomandata la sorveglianza per i tumori del cervello, dell'apparato digerente, degli organi riproduttivi femminili e delle vie urinarie.

Raccomandazioni per la qualità della vita

Un supporto psicologico dovrebbe essere offerto al paziente con CMMRD e alla sua famiglia.

Raccomandazioni per la gestione clinica

Per diversi tipi di tumore non esistono raccomandazioni terapeutiche specifiche per il CMMRD. La gestione dei pazienti oncologici con CMMRD dovrebbe quindi essere discussa in un team multidisciplinare composto dal medico curante, da un esperto del tipo di tumore del paziente e da un esperto di CMMRD.

L'immunoterapia dovrebbe essere discussa e incoraggiata in un centro specializzato per qualsiasi tumore associato al CMMRD, in qualsiasi fase del trattamento (diagnosi o recidiva), soprattutto quando le linee guida terapeutiche standard offrono scarse probabilità di guarigione.

La temozolomide dovrebbe probabilmente essere evitata nei pazienti con CMMRD affetti da tumori cerebrali.

BISOGNI PSICOLOGICI

Gli operatori sanitari devono comprendere e affrontare le implicazioni psicosociali dei test per il CMMRD, al fine di offrire il miglior supporto psicologico possibile al paziente e alla sua famiglia e di evitare il rifiuto delle cure mediche. Per questo motivo, un supporto psicologico dovrebbe essere fornito al paziente e alla famiglia durante l'intero processo di valutazione diagnostica. La famiglia deve essere consapevole delle implicazioni del risultato del test e dell'elevato rischio di sviluppare tumori multipli in un paziente con CMMRD. Inoltre, poiché la sorveglianza non garantisce la prevenzione di nuovi tumori, essa può rappresentare un notevole carico psicologico per il paziente e per la sua famiglia.