

POVZETEK KLINIČNIH SMERNIC ERN GENTURIS V POLJUDNEM JEZIKU ZA DIAGNOSTIKO, ZDRAVLJENJE, OBRAVNAVO IN SPREMLJANJE POSAMEZNIKOV S SINDROMOM PRIROJENE POMANJKLJIVOSTI POPRAVLJANJA NEUJEMANJ (CMMRD)

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

*Osrednji člani delovne skupine (po abecednem vrstnem redu):

Avtor	Specialnost / Vloga	Institucija
Éloïse Ayuso	Predstavniki pacientov	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Pediatrični onkolog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Klinični genetik (sopredsdujoči)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Molekularni genetik	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Pediatrični onkolog	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Pediatrični onkolog	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Klinični genetik	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Molekularni genetik (sopredsdujoči)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

*Drugi člani (po abecednem vrstnem redu):

Avtor	Specialnost / Vloga	Institucija
Felipe Andreiuolo	Nevropatolog	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	Pediatrični nevro-onkolog	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	Nevropatolog	Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France Member of C4CMMRD
Birgit Burkhardt	Pediater	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psiholog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Pediatrični nevro-radiolog	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	Klinični 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	Molekularni genetik	Fundacion Publica Galega de Medicina Xenomica, Instituto de Investigación 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

UVOD

Prirojena pomanjkljivost popraviljanja neujemanj (CMMRD) je redek sindrom, povezan s povečanim tveganjem za razvoj raka. Posamezniki s tem sindromom imajo prisotno okvaro v dednem zapisu (v molekuli DNK, ki je nosilka navodil za pravilno delovanje naših celic). Bolj natančno, okvare pri sindromu CMMRD so prisotne v genih, pomembnih za pravilno delovanje mehanizma popraviljanja neujemanj (MMR) DNK, ki običajno preprečujejo nastanek novih, pridobljenih okvar DNK. Posamezniki s CMMRD tako pridobivajo okvare v DNK hitreje in pogosteje kot ostali. Zaradi pridobljenih okvar pa se lahko zdrave celice spremenijo v rakave.

Sindrom CMMRD je povezan s povečanim tveganjem za razvoj različnih rakov tekom življenja, zbolevalo pa lahko tudi že v otroštvu. Najpogosteje so to raki prebavne cevi, možganov in krvni raki. Posamezniki s CMMRD imajo lahko tudi druge, nerakave spremembe po telesu, kot so pigmentni madeži po koži ali polipi črevesa. Ti znaki se lahko pojavijo tudi v sklopu drugih dednih sindromov (npr. pri neurofibromatozi tip 1 – NF1), zato diagnozo CMMRD ne moremo postaviti zgolj ob diagnozi raka ali telesnih značilnosti. Za postavitve diagnoze sindroma CMMRD je potrebno opraviti genetsko testiranje – opravimo analizo genov, ki so vključeni v mehanizem popraviljanja neujemanj (MMR) DNK. V primerih, ko je izvid genetskega testiranja nejasen, pa se lahko opravijo dodatna testiranja zdravih, nerakavih tkiv (npr. krvi), za dokazovanje okvar mehanizma MMR.

Zaradi pojavljanja različnih vrst rakov, tudi že v otroštvu, imajo posamezniki s CMMRD veliko breme rakavih bolezni in umirajo mlajši. Posameznike s CMMRD je zato potrebno redno spremljati, saj zgodnje odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb ugodno vpliva na kakovost življenja, preživetje in potek zdravljenja. Na primer, s kolonoskopijami (pregled črevesja s kamero) lahko zgodaj odkrivamo in odstranjujemo tumorje črevesa. Posamezniki s CMMRD imajo lahko koristi tudi od drugih ukrepov za preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka.

Prepoznavanje okvare mehanizma MMR v rakavih celicah pri posameznikih s CMMRD ima lahko velik pomen pri načrtovanju zdravljenja. Za učinkovanje določenih kemoterapevtskih zdravil mora mehanizem MMR v celicah pravilno delovati. Raki, ki nimajo delujočega mehanizma MMR, proizvajajo okvarjene beljakovine, ki lahko aktivirajo imunski odziv, podobno kot se ta aktivira pri virusni ali bakterijski okužbi. Nekatera nova zdravila, imenovana zaviralci imunskih kontrolnih točk, to uporabijo v svoj prid, zato se je zdravljenje nekaterih rakov pri posameznikih s CMMRD z njimi izkazalo za zelo učinkovito.

Posamezniki s CMMRD imajo lahko tudi družinsko anamnezo rakov. Vsi ljudje imamo dve kopiji DNK – eno podedujemo od mame in drugo od očeta. Posameznik s CMMRD ima na obeh kopijah DNK okvare v istem genu, pomembnim za pravilno delovanje mehanizma MMR. Družinski člani, ki imajo okvarjeno eno kopijo DNK, imajo sindrom Lynch – t. j. sindrom, povezan s povečano ogroženostjo za določene rake, predvsem rak črevesa in rak telesa maternice. Vendar pa je pri sindromu Lynch, v primerjavi s CMMRD, posamezniki zbolevalo z manj vrstami raka, ogroženost za razvoj raka je nižja, za rakom ne zbolijo vsi, posamezniki pa zbolevalo kasneje, v odrasli dobi. Večina staršev otrok s CMMRD ima sindrom Lynch, imajo pa ga lahko tudi drugi sorodniki. Nekateri posamezniki s CMMRD pa nimajo družinske anamneze raka. Sorojenci posameznika s CMMRD imajo lahko tudi CMMRD, sindrom Lynch ali pa nobenega od njiju (so zdravi, brez prirojene predispozicije za razvoj raka) – odvisno od tega, ali so podedovali obe, eno ali nobeno okvaro v genu, pomembnim za pravilno delovanje mehanizma MMR.

Predhodne klinične smernice so genetsko testiranje za CMMRD priporočala v primerih, ko je posameznik izpolnjeval specifične kriterije glede na znane značilnosti sindroma. Obstajajo tudi smernice za testiranje za CMMRD pri bolnikih s sumom na NF1, ki niso zboleli za rakom in pri katerih je bila NF1 že izključena z obsežnim testiranjem. Ker se je sčasoma naše poznavanje in razumevanje CMMRD izboljšalo, na voljo pa so tudi novi testi, ki dopolnjujejo analizo DNK, je bilo potrebno smernice za diagnostiko CMMRD posodobiti. Prav tako imamo nove dokaze glede učinkovitosti različnih programov spremljanja, zato je bilo potrebno posodobiti tudi smernice glede spremljanja in preprečevanju razvoja raka pri posameznikih s CMMRD.

Genetsko svetovanje (t. j. razlaga bolezni in načina dedovanja) omogoča posameznikom s CMMRD in njihovim družinam, zlasti staršem, da sprejemajo informirane odločitve o zdravstveni oskrbi. Čeprav je genetsko svetovanje standardni del obravnave pri sindromih, povezanih z ogroženostjo za razvoj raka, do zdaj ni bilo objavljenih specifičnih smernic svetovanja pri CMMRD. Prav tako ni bilo objavljenih kliničnih smernic glede zdravljenja rakov pri posameznikih s CMMRD, kljub poznavanju pomena okvarjenega mehanizma MMR v rakavih celicah. Nobene smernice do sedaj tudi niso obravnavale vpliv CMMRD na kakovost življenja in pomen psihološke podpore bolnikom s CMMRD ter njihovim družinam.

CILJI SMERNIC

Namen teh smernic je zagotoviti najnovejša priporočila za diagnostiko, spremljanje in klinično obravnavo posameznikov s CMMRD.

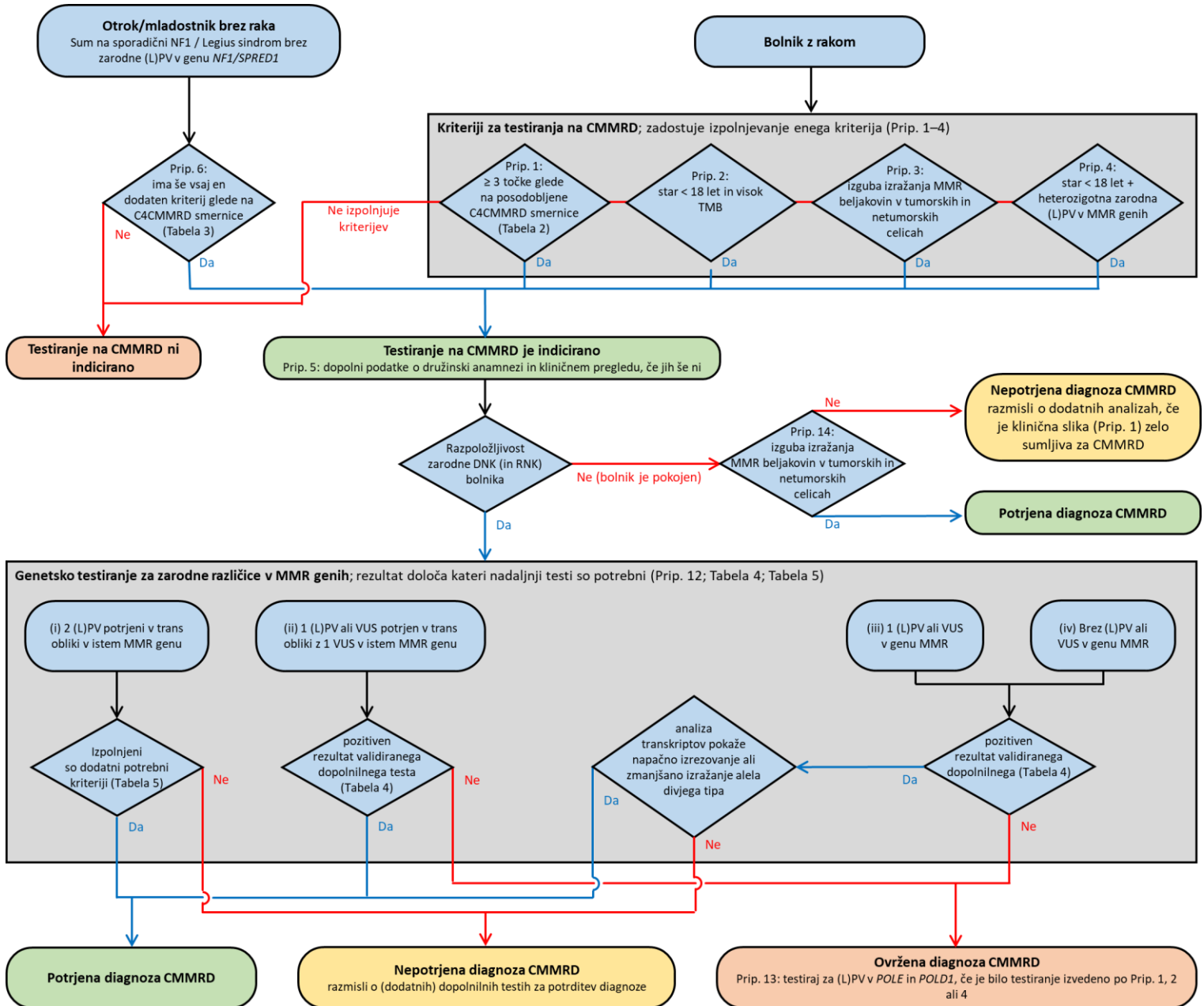
OBSEG IN NAMEN SMERNIC

Pred uvedbo teh smernic so bila priporočila za diagnostiko in obravnavo posameznikov s CMMRD različna in omejena, klinična obravnava posameznikov pa med različnimi ustanovami nepoenotena. Te smernice združujejo priporočila za diagnostiko, genetsko svetovanje, spremljanje, klinično obravnavo in vpliv na kakovost življenja oseb s CMMRD. S celovitim naborom priporočil, namenjenim zdravstvenim delavcem, lahko poenotimo klinično delo in tako zagotovimo optimalne diagnostične postopke in obravnavo posameznikov s CMMRD ne glede na to, kje v Evropi je tak posameznik obravnavan. Poglavje, ki obravnava področje genetskega svetovanja, vključuje tudi priporočila za sorodnike oseb s CMMRD, vendar pa te smernice ne vsebujejo priporočil za diagnostiko in obravnavo sindroma Lynch.

Klinične smernice so priporočila, ki usmerjajo pri odločanju, in temeljijo na sistematično podprtih dokazih v določenih kliničnih situacijah. Čeprav so te smernice zasnovane na najnovejših dokazih, obravnava posameznega bolnika ostaja primarno odgovornost lečečega zdravnika. Odločitve o obravnavi morajo vedno upoštevati potrebe, želje in okoliščine posameznega bolnika. Smernice vsebujejo priporočila, ki temeljijo na mnenju strokovnjakov in z dokazi podprtim znanjem ter so namenjene usmerjanju pri odločanju. Smernice niso namenjene nadomestitvi znanja strokovnjakov oziroma zdravnikov specialistov in niso zavezujoča ter niso namenjena uvedbi pravno zavezujočega standarda oskrbe.

POVZETEK SMERNIC

Diagnostični protokol odkrivanje CMMRD



Protokol spremljanja za posameznike z diagnozo CMMRD

Preiskava		Interval	Obdobje	Moč priporočila *
Klinični pregled		Vsaki 6 mesecev	Od postavitve diagnoze	Močno
MR slikanje glave		Vsaki 6 mesecev	Od 2. do 20. leta	Močno
		Letno	Od 20. leta dalje	Zmerno
Kolonoskopija		Letno **	Od 6. leta dalje	Močno
Endoskopija zgornjih prebavil		Letno **	Sočasno s kolonoskopijo ali vsaj od 10. leta starosti	Šibko
Kapsulna endoskopija		Letno	Od 10. leta dalje	Zmerno
Ginekološko	Spremljanje (klinični pregled in transvaginalni ultrazvok)	Letno	Od 20. leta dalje	Močno
	Profilaktična operacija	Ne pride v poštev	Razmisli o tej možnosti po zaključenem rodnem obdobju	Zmerno
Ultrazvok trebuha in medenice za presejanje ginekoloških rakov in rakov sečil		Letno	Od 20. leta dalje	Močno
MR slikanje celotnega telesa		Vsaj enkrat	Ob diagnozi oziroma ko anestezija ni več potrebna	Močno
		Razmisli o možnosti letnega slikanja		Zmerno

* Ta interval je določen glede na objavljene članke in mnenje strokovnjakov.

** Če ima posameznik polipe, je potrebno interval skrajšati na 6 mesecev.

KLJUČNA PRIPOROČILA

Priporočila za diagnostiko

Priporočila za odločitev kdaj bolniku z rakom ponudimo genetsko testiranje za CMMRD temelji na posodobljenih kliničnih kriterijih, ki jih je oblikoval konzorcij Care for CMMRD (C4CMMRD). Klinični kriteriji vključujejo vrsto in starost ob diagnozi raka, prisotnost drugih znakov (npr. pigmentnih madežev), ki se lahko pojavljajo v sklopu CMMRD, in družinske anamneze rakavih bolezni.

Testiranje za CMMRD je potrebno ponuditi bolnikom z rakom glede na njihovo starost in molekularne značilnosti tumorja oziroma znani prisotnosti ene zarodne okvare v MMR genu.

Testiranje na CMMRD se lahko ponudi tudi otrokom in mladostnikom brez raka, ki so imeli ovržen sum na NF1 in imajo klinične značilnosti, ki nakazujejo CMMRD.

Vsak diagnostični postopek naj bo namenjen postavitvi končne diagnoze, bodisi k potrditvi ali izključitvi diagnoze CMMRD, in detekciji vzročnih okvar v DNK. Ta priporočila vsebujejo celovite kriterije za diagnozo CMMRD glede na izvide genetskega testiranja DNK, dopolnilnih testov ter drugih preiskav.

Priporočila za genetsko svetovanje

Staršem in sorojencem posameznika s potrjeno diagnozo CMMRD ponudi možnost genetskega svetovanja, priporočljivo v okviru multidisciplinarnega tima, ki vsebuje specialista klinične genetike, specialista otroške onkologije in psihologa.

Starši in odrasli sorodniki otroka s CMMRD imajo možnost genetskega testiranja za sindrom Lynch, sorojenci pa možnost genetskega testiranja za CMMRD.

Potrebno je razmisliti o možnosti predimplantacijske genetske diagnostike v primeru, da obstaja verjetnost, da bo otrok podedoval CMMRD.

Priporočila za spremljanje

Bolniki s CMMRD in/ali njihovi starši naj bodo seznanjeni s tveganji za razvoj tumorjev, povezanih s CMMRD, in o simptomih, najpogostejših rakov.

Bolnike s CMMRD in/ali njihove starše je potrebno seznaniti s prednostmi in slabostmi priporočenih ukrepov spremljanja. Le tako lahko, skupaj z zdravnikom, sprejmejo informirano odločitev glede vključitve v predviden program spremljanja.

Potrebno je opraviti klinični pregled vsakih 6 mesecev.

Zaradi omejenih dokazov glede učinkovitosti spremljanje za krvne rake najverjetneje ni priporočljivo.

Priporočljivo je spremljanje za zgodnje odkrivanje rakov možganov, prebavil, ženskih reproduktivnih organov in sečil.

Priporočila za kakovost življenja

Bolnikom s CMMRD in njihovim družinam je potrebno ponuditi psihološko podporo.

Priporočila za klinično obravnavo

Za več vrst raka ni za CMMRD specifičnih priporočil za zdravljenje. Zato je potrebno zdravljenje raka pri bolniku s CMMRD načrtovati v okviru multidisciplinarnega tima, ki vključuje lečečega zdravnika, strokovnjaka za zdravljenje določene vrste raka in strokovnjaka za CMMRD.

Priporoča se razmislek in uvedba zdravljenja z imunoterapijo v specializirani ustanovi za vsak tumor, ki je povezan s CMMRD. Imunoterapijo se lahko uvede v katerikoli fazi zdravljenja, ob postavitvi diagnoze ali ponovitvi bolezni, zlasti če standardne smernice zdravljenja ponujajo majhno možnost ozdravitve.

Pri bolnikih s CMMRD in možganskim rakom se je zdravljenju s temozolomidom najverjetneje priporočljivo izogniti.

PSIHOLOŠKA PODPORA

Zdravstveni delavci morajo razumeti in nasloviti morebitne psihosocialne posledice testiranja za CMMRD, da lahko bolniku in njegovi družini zagotovijo ustrezno psihološko podporo ter preprečijo zavračanje zdravstvene oskrbe. Psihološka podpora mora biti na voljo bolniku in njegovi družini skozi celoten diagnostični proces.

Družina mora biti seznanjena s pomenom izvida genetskega testiranja in z visokim tveganjem za razvoj več rakov pri osebi s CMMRD. Ker spremljanje ne preprečuje razvoja novih rakov, zato lahko to predstavlja psihološko obremenitev za bolnika in njegovo družino.