

ERN GENTURISE POOLT KOOSTATUD LIHTSUSTATUD KEELES KOKKUVÕTE KLIINILISEST JUHENDIST KONSTITUTSIOONILISE *MISMATCH-REPAIR* DEFITSIITSUSE (CMMRD) SÜNDROOMI DIAGNOOSIMISEKS, RAVIMISEKS, KÄSITLUSEKS JA JÄLGIMISEKS

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

* Tuumiktöörühma liikmed (tähestikulisel järjekorras):

Autor	Eriala/roll	Ametikoht
Éloïse Ayuso	Patsiendiesindaja	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Pediaatriline onkoloog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Kliiniline geneetik (Kaasesimees)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Molekulaarne geneetik	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Pediaatriline onkoloog	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Pediaatriline onkoloog	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Kliiniline geneetik	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Molekulaarne geneetik (Kaasesimees)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

* Teised liikmed (tähestikulisel järjekorras):

Autor	Eriala/roll	Ametikoht
Felipe Andreiuolo	Neuropatoloog	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	Pediaatriline neuro-onkoloog	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	Neuropatoloog	Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France Member of C4CMMRD
Birgit Burkhardt	Pediaater	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psühholoog	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Pediaatriline neuroradioloog	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	Kliiniline geneetik	Princess Máxima Center, Utrecht, The Netherlands University Medical Center Utrecht, The Netherlands Member of C4CMMRD
Mariëtte van Kouwen	Gastroenteroloog	Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Clara Ruiz- Ponte	Molekulaarne geneetik	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	Patoloog	Sorbonne Université, APHP, Saint-Antoine hospital, Paris, France Member of C4CMMRD

Märkus: Selle lihtsustatud keeles kokkuvõtte sisu põhineb dokumendil "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

SISSEJUHATUS

Konstitutsiooniline *mismatch-repair* defitsiitsus (CMMRD) on haruldane kasvaja sündroom. Selle seisundiga inimestel esinevad nende DNAs muutused, mida üldpopulatsioonis ei esine. DNAs sisaldub informatsioon, mis määrab, kuidas keha rakud toimivad. Need erinevused (või variandid) häirivad rakkudes mehhanismi, mida nimetatakse *mismatch*-paranduseks (MMR) ja mis tavaliselt hoiab ära muutuste tekke DNAs ja valkudes. CMMRD-ga inimestel tekivad muutused rakkudes kiiremini kui tavaliselt üldpopulatsioonis ning need muutused võivad põhjustada normaalsete, tervete rakkude muutumise vähirakkudeks.

CMMRD on seotud kõrge riskiga haigestuda paljudesse vähivormidesse juba varasest lapsepõlvest alates ja kogu elu jooksul. Kõige sagedasemad on soole-, aju- ja verevähid. CMMRD-ga inimestel võivad esineda ka muud füüsilised tunnused, näiteks tumedamad või heledamad nahalaigud, samuti kasvajalised moodustised, mis ei ole veel pahaloomulised, nagu soolepolüübid. Mõned neist tunnustest esinevad ka teistes kasvaja sündroomides, eriti neurofibromatoos tüüp 1 (NF1) korral. Seetõttu ei saa CMMRD diagnoosi panna üksnes vähitüübi või muude füüsiliste tunnuste põhjal — diagnoosimiseks on vaja DNA-analüüsi, et tuvastada MMR-parandussüsteemi häirivad haigust põhjustavad variandid. Kahjuks võivad DNA-testid mõnikord anda ebaselgeid tulemusi, kuid seda saab täiendada muude „lisatestidega“, mis otsivad tõendeid MMR-defitsiitsuse kohta patsiendi normaalses (mitte-kasvaja) koes, näiteks terves veres.

Erinevad vähitüübid ja haiguse varajane algus CMMRD korral põhjustavad suurt haiguskoormust ja suremust. CMMRD-ga inimesed saavad kasu regulaarsetest vähiseire uuringutest, mis võimaldavad avastada kasvajaid enne nende pahaloomuliseks muutumist ning parandada ellujäämist, sest mida varem vähk avastatakse, seda lihtsam on seda ravida. Näiteks võib koloskoopia (soole vaatlus kaameraga) aidata avastada ja mõnikord eemaldada soolekasvajaid. CMMRD-ga inimesed võivad kasu saada ka vähiennetusstrateegiatest.

MMR-defitsiitsus, mida täheldatakse CMMRD-ga seotud kasvaja ravis, omab olulist mõju vähiravile. Eelkõige peab MMR-parandussüsteem toimima, et teatud keemiaravimid oleksid tõhusad. Lisaks toodavad kasvajad, millel puudub toimiv MMR-parandussüsteem, muteerunud valke, mis võivad esile kutsuda immuunvastuse sarnaselt viiruslike või bakteriaalsete valkudega. Seetõttu on uus immunoteeraapia ravimite klass — immuunkontrollpunkti inhibiitorid — osutunud väga tõhusaks mõnede CMMRD-ga seotud kasvaja ravis.

CMMRD-ga inimestel võib esineda ka perekondlikku vähiajalugu. Kõigil inimestel on kaks DNA koopiat — üks päritud emalt ja üks isalt. CMMRD korral sisaldavad mõlemad koopiad haigust põhjustavat varianti, mis häirib MMR-parandussüsteemi. Perekonnaliikmed, kellel on ainult üks haigustpõhjustav variant, põevad teist vähisündroomi, mida nimetatakse Lynch'i sündroomiks. Lynch'i sündroom on CMMRD-st kergem, madalama vähiriskiga, esimese vähi diagnoosimise keskmine vanus on täiskasvanueas ning sellega kaasneb vähem vähitüüpe. Enamik CMMRD-ga patsientide vanemaid põevad Lynch'i sündroomi, samuti võivad seda põdeda teised sugulased nii ema kui ka isa poolt. Siiski ei haigestu kõik Lynch'i sündroomiga inimesed vähki ning paljudes CMMRD-ga peredes puudub vähiajalugu täielikult. CMMRD-ga patsiendi õdedel-vendadel võib olla CMMRD, Lynch'i sündroom või puududa igasugune vähisündroom — sõltuvalt sellest, kas nad on pärinud mõlemad, ühe või mitte ühtegi haigust põhjustavat MMR-geenivarianti.

Varasemad kliinilised ravijuhendid soovitasid testida CMMRD-d vähiga patsientidel, kes vastasid kindlatele kriteeriumidele, mis põhinesid teadaolevatel CMMRD tunnustel. Samuti on olemas juhised selle kohta, millal testida CMMRD-d NF1 kahtlusega patsientidel, kellel vähki ei ole ja kellel NF1 on põhjaliku testimisega välistatud. Meie arusaam CMMRD tunnustest on aga arenenud ning saadaval on uued lisatestid DNA-analüüsi täiendamiseks, mistõttu tuleb CMMRD diagnoosimise juhiseid ajakohastada. Samuti on saadud uut tõendusmaterjali erinevate vähiseire strateegiate tõhususe kohta, mistõttu tuleb uuendada varasemaid juhiseid CMMRD-ga seotud seire ja ennetuse kohta.

Geneetiline nõustamine — haiguse ja selle pärandumise selgitamine perekonnas — aitab CMMRD-ga patsientidel ja nende peredel, eriti vanematel, teha teadlikke terviseotsuseid. Kuigi geneetiline nõustamine on vähisündroomide puhul tavapraktika, ei ole seni avaldatud CMMRD-spetsiifilisi juhiseid. Samuti puuduvad CMMRD-spetsiifilised kliinilised ravijuhised vähiravi kohta, kuigi MMR-puudulikkus mõjutab oluliselt ravivalikuid. CMMRD mõju elukvaliteedile ei ole varem käsitletud, mistõttu on vaja juhiseid psühholoogilise toe pakkumiseks CMMRD-ga patsientidele ja nende peredele.

JUHENDI EESMÄRK

Antud juhendi eesmärk on anda kõige ajakohasemad soovitused diagnostikaks, jälgimiseks ja kliiniliseks käsitluseks CMMRD isikutele.

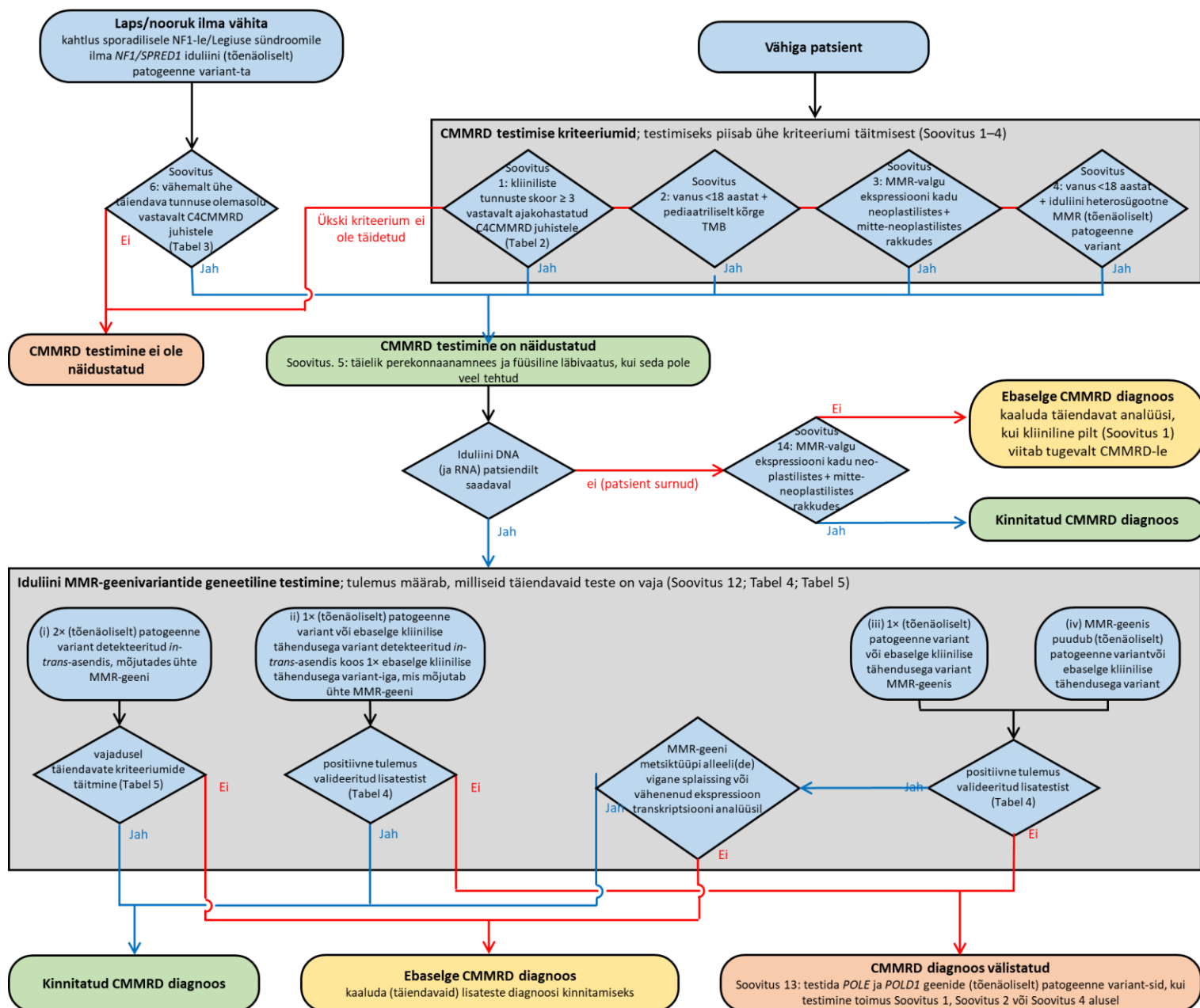
JUHENDI ULATUS JA EESMÄRK

Enne käesolevat ravijuhendit olid CMMRD diagnoosimise ja käsitluse soovitused erinevad ja piiratud ning kliinilises praktikas esines märkimisväärt varieeruvust. See juhend hõlmab CMMRD diagnoosimist, geneetilist nõustamist, jälgimist, kliinilist käsitlust ja elukvaliteeti, et pakkuda tervishoiutöötajatele põhjalikku soovituste kogumit CMMRD optimaalseks diagnoosimiseks ja raviks ning aidata ühtlustada kliinilist praktikat. Geneetilise nõustamise osa sisaldab ka soovitusi CMMRD-ga inimeste sugulastele. Käesolev juhend ei käsitle Lynchi sündroomi diagnoosimist ega ravi.

Kliinilised ravijuhendid on otsustamist toetavad dokumendid, mis põhinevad süstemaatiliselt hinnatud teaduslikel tõenditel kindlas kliinilises kontekstis. Kuigi need juhised tuginevad uusimatele avaldatud tõenditele, jääb iga patsiendi ravi eest vastutamine eelkõige tema raviarsti ülesandeks. Raviotsused peavad alati põhinema patsiendi vajadustel, eelistustel ja individuaalsetel asjaoludel. Kliinilised juhised peaksid toetama otsustamist, kuid mitte kunagi asendama tervishoiutöötaja professionaalset hinnangut. Juhised esitavad soovitusi ekspertarvamuse ja avaldatud tõendite põhjal ega ole käsud. Need juhised ei kujuta endast ega ole mõeldud kujutama õiguslikku ravistandardit.

JUHENDI KOKKUVÕTE

CMMRD tuvastamise diagnostiline protokoll



Märkus: Selle lihtsustatud keeles kokkuvõtte sisu põhineb dokumendil "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

CMMRD diagnoosiga inimeste jälgimisprotokoll

Uuring		Sagedus	Periood	Tugevus*
Kliiniline läbivaatus		Iga 6 kuu järel	Alates diagnoosist	Tugev
Aju MRT		Iga 6 kuu järel	2–20 aastat	Tugev
		Aastas korra	Alates 20. eluaastast	Mõõdukas
Kolonoskoopia		Aastas korra**	Alates 6. eluaastast	Tugev
Ülemise seedetrakti endoskoopia		Aastas korra**	Samaaegselt kolonoskoopiaga või vähemalt alates 10. eluaastast	Nõrk
Videokapsel-endoskoopia		Aastas korra	Alates 10. eluaastast	Mõõdukas
Günekoloogiline	Jälgimine (kliiniline läbivaatus ja transvaginaalne ultraheli)	Aastas korra	Alates 20. eluaastast	Tugev
	Profülaktiline operatsioon	Ei kohaldata	Arutage pärast pereplaneerimise lõpetamist	Mõõdukas
Kõhuvaagna ultraheli günekoloogilise ja kuseteede vähi sõeluuringuks		Aastas korra	Alates 20. eluaastast	Tugev
Kogu keha MRT		Vähemalt üks kord	Diagnoosimisel või kui narkoosi pole enam vaja	Tugev
		Arutage valikulist iga-aastast kuvamist		Mõõdukas

* See hindamine põhineb avaldatud artiklidel ja ekspertide konsensusel.

*kui polüübid on avastatud, tuleb kontrolli tihendada ning kontroll teostada 1 kord kuue kuu järel

PÕHISOOVITUSED

Soovitused diagnoosimiseks

Otsus pakkuda CMMRD-testimist vähiga patsiendile põhineb ajakohastatud kliinistel kriteeriumidel, mille on välja töötanud Care for CMMRD konsortsium (C4CMMRD). Need kriteeriumid hõlmavad diagnoosimise vanust ja vähitüüpi, vähiväliste tunnuste olemasolu (näiteks tumedamad või heledamad nahalaigud, mis sarnanevad NF1-ga), ning perekondlikku vähiajalugu.

CMMRD-testimist tuleks pakkuda ka vähiga patsientidele nende vanuse, kasvaja molekulaarsete tunnuste või ühe haigust põhjustava MMR-variandi olemasolu põhjal nende DNA-s.

Märkus: Selle lihtsustatud keeles kokkuvõtte sisu põhineb dokumendil "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

CMMRD-testimist võib pakkuda ka vähita lastele/noorukitele, kellel kahtlustati NF1-t, kuid kellel see on välistatud, ning kellel esinevad kliinilised tunnused, mis viitavad CMMRD-le.

Iga testimisstrateegia eesmärk peab olema jõuda selge diagnoosini, mis kas kinnitab või lükkab ümber CMMRD diagnoosi, ning tuvastab haigusseoselised MMR-geenivariandid patsiendi DNA-s. Juhendis on esitatud põhjalikud kriteeriumid CMMRD diagnoosimiseks DNA-testide, lisatestide ja muude uuringute põhjal.

Soovitused geneetiliseks nõustamiseks

Geneetilist nõustamist tuleks pakkuda kinnitatud CMMRD-diagnoosiga patsiendi vanematele ja õdedele-vendadele, eelistatult multidistsiplinaarse meeskonna poolt, kuhu kuuluvad kliiniline geneetik, lasteonkoloog ja psühholoog.

CMMRD-testimist tuleks pakkuda CMMRD-patsiendi õdedele-vendadele ning Lynchi sündroomi testimist täiskasvanud sugulastele.

Preimplantatsiooni geneetilise diagnostika pakkumist tuleks kaaluda olukordades, kus järglastel on märkimisväärne risk CMMRD tekkeks.

Soovitused jälgimiseks

CMMRD-ga patsiente ja/või nende vanemaid tuleks teavitada CMMRD-ga seotud kasvajariski ning peamiste kasvajate sümptomite kohta.

Jälgimise plusse ja miinuseid tuleks arutada CMMRD-patsiendi ja/või nende vanemate ning raviarsti vahel, et teha ühine otsus jälgimisprogrammis osalemise kohta.

Kliiniline läbivaatus tuleks teha iga 6 kuu järel.

Verevähi jälgimist ei soovitata, kuna selle tõhusus on piiratud.

Jälgimine on soovitatav aju-, seedetrakti-, naiste suguelundite ja kuseteede vähkide osas.

Soovitused elukvaliteedi toetamiseks

Psühholoogilist tuge tuleks pakkuda nii CMMRD-patsiendile kui ka tema perele.

Soovitused kliiniliseks käsitlemiseks

Mitme vähitüübi puhul puuduvad CMMRD-spetsiifilised ravisoovitused. Seetõttu tuleks CMMRD-ga vähipatsientide ravi arutada multidistsiplinaarses meeskonnas, kuhu kuuluvad raviarst, vastava vähi erialaspetsialist ning CMMRD-ekspert.

Immunoteraapiat tuleks arutada ja julgustada kasutama spetsialiseeritud keskuses mis tahes CMMRD-ga seotud kasvaja korral, olenemata ravi etapist (algkolle või retsidiiv), eriti kui standardravi pakub vähest paranemisvõimalust.

Märkus: Selle lihtsustatud keeles kokkuvõtte sisu põhineb dokumendil "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT_public_v1".

CMMRD-ga patsientidel, kellel on ajukasvaja tuleks temosolomiidi kasutamist tõenäoliselt vältida.

PSÜHHOLOOGILISED VAJADUSED

Tervishoiutöötajad peavad mõistma ja arvestama CMMRD-testimise psühhosotsiaalseid mõjusid, et pakkuda patsiendile ja tema perele parimat võimalikku psühholoogilist tuge ning nõustamist, et patsient ei keelduks meditsiinilisest abist. Seetõttu tuleks psühholoogilist tuge pakkuda patsiendile ja temaperele kogu diagnostilise protsessi vältel.

Pere peab olema teadlik testitulemuse mõjust ning CMMRD-ga patsiendi kõrgest riskist haigestuda mitmesse vähivormi. Lisaks võib jälgimine, mis ei taga uue vähi ennetamist, põhjustada patsiendile ja perele märkimisväärsed psühholoogilist koormust.