



WYTYCZNE DOTYCZĄCE NADZORU ONKOLOGICZNEGO DLA OSÓB Z ZESPOŁEM GUZÓW HAMARTOMATYCZNYCH ZWIĄZANYCH Z MUTACJAMI PTEN (PHTS)

Data publikacji 12 czerwca 2020 r.

Autorzy: Dr Marc Tischkowitz, Wielka Brytania, dr Chrystelle Colas, Francja, dr Sjaak Pouwels, Holandia, prof. Nicoline

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



KONTROLA WERSJI/HISTORIA DOKUMENTÓW

Data wydania	Wersja	Zmiany dokonane/uzasadnienie dla tego numeru
12.06.2020	Wersja opublikowana	Wersja opublikowana, publikacja w European Journal of Human Genetics online: https://doi.org/10.1038/s41431-020-0651-7
06.03.2020	Wersja końcowa	Wersja końcowa wprowadzona do nowego formatu szablonu wytycznych EC ERN

Dokument główny autor(-y):

Autor	Instytucja	Kraj
Dr Marc Tischkowitz	Wydział Genetyki Medycznej, Narodowy Instytut Badań Zdrowotnych Cambridge Biomedical Research Centre, Cambridge University Hospital NHS Foundation Trust	U.K.
Dr Chrystelle Colas	Institut Curie, Paryż	Francja
Dr Sjaak Pouwels	Haaglanden Medical Center, Haga	Holandia
Prof. Noline Hoogerbrugge	Radboud University Medical Center, Nijmegen	Holandia

Zrzeczenie się odpowiedzialności:

„Wsparcie Komisji Europejskiej dla sporządzenia niniejszej publikacji nie stanowi poparcia dla treści, która odzwierciedla jedynie poglądy autorów, a Komisja nie może ponosić odpowiedzialności za jakiegokolwiek wykorzystanie informacji w niej zawartych.”

Więcej informacji na temat Unii Europejskiej można znaleźć w Internecie (<http://europa.eu>).

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

STRESZCZENIE

Kontekst

Zespół *guzów hamartomatycznych PTEN* jest zróżnicowanym schorzeniem wieloustrojowym predysponującym do rozwoju guzów hamartomatycznych, zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi, tarczycy, endometrium, nerki oraz prawdopodobnie zwiększonego ryzyka raka jelita grubego oraz czerniaka złośliwego. Brak jest międzynarodowego konsensusu w sprawie opieki nad pacjentami z zespołem PHTS. Istnieją jednak wytyczne opierające się na opinii ekspertów.

Metody

Przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury i opracowano wytyczne w wyniku współpracy klinicystów posiadających wiedzę specjalistyczną z zakresu genetyki klinicznej, ginekologii, endokrynologii, dermatologii, radiologii, gastroenterologii i chirurgii ogólnej, oraz osób dotkniętych chorobą.

Wyniki analizy przedstawiono w formie zaleceń dotyczących postępowania z predyspozycją do raka piersi, tarczycy oraz raka nerki, oraz w mniejszym stopniu dla innych nowotworów w tym endometrium, jelita grubego i skóry.

Wniosek

Proponowane zalecenia dotyczące postępowania z nowotworami u pacjentów PHTS wymagają skoordynowanego podejścia multidyscyplinarnego i znacznego zaangażowania pacjentów. Dane naukowe, które posłużyły do opracowania niniejszych wytycznych oparto na dostępnych publikacjach. Konieczna jest ocena proponowanego skuteczności programu badań okresowych o osób z PHTS za pomocą badań prospektywnych.

PODSUMOWANIE WYTYCZNYCH: NADZÓR ONKOLOGICZNY PACJENTÓW Z ZESPOŁEM *GUZÓW HAMARTOMATYCZNYCH ZWIĄZANYCH Z MUT. PTEN (PHTS)*

Wytyczne te zostały oparte na najlepszych dostępnych dowodach i konsensusie ekspertów w tej dziedzinie i są regularnie aktualizowane. Oczekuje się, że klinicyści będą postępować zgodnie z wytycznymi, chyba że nie jest to możliwe z uwagi na szczególne objawy kliniczne u danego pacjenta.

Tabela 1. Streszczenie protokołu badań okresowych

	Nadzór onkologiczny	Interwał	Od wieku	Dowody naukowe
Rak piersi	REZONANS MAGNETYCZNY	Co roku	30	Silne
	Mammografia	Co 2 lata	40	Umiarkowane
	Profilaktyczna podskórna mastektomia	—	—	Umiarkowane
Rak tarczycy	USG	Co roku	18*	Silne
Rak nerki	USG	Co 2 lat.	40	Umiarkowane
Rak jelita grubego	Kolonoskopia	—	35-40	Umiarkowane
Czerniak	Badanie skóry **		30	Słabe
Rak endometrium***	Nie zaleca się badania	—	—	Słabe

* sugerowany wiek rozpoczęcia obserwacji

** w razie potrzeby należy rozważyć kolejne badania

*** Rozważ obserwację w ramach naukowych badań klinicznych.

Oprócz zaleceń wymienionych powyżej w wytycznych sugeruje się profilaktyczną mastektomię dla kobiet z PHTS.

SPIS TREŚCI

1.	WSTĘP	7
2.	SKŁAD GRUPY DS. ROZWOJU WYTYCZNYCH	9
3.	KONFLIKT INTERESÓW	10
4.	CEL I ZAKRES NINIEJSZYCH WYTYCZNYCH	10
4.1.	DLACZEGO OPRACOWANO WYTYCZNE?	10
4.2.	DLA KOGO SĄ WYTYCZNE?	10
4.3.	CZEGO DOTYCZĄ WYTYCZNE?	11
4.3.1	ZAKRES.....	11
4.3.2	POPULACJA	11
4.3.3	EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA	11
5.	KLUCZOWE USTALENIA I ZALECENIA	12
5.1.	ZALECENIA DOTYCZĄCE PIERSI	12
5.2.	ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE TARCZYCY	14
5.3.	ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE NEREK	16
5.4.	ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE JELITA GRUBEGO.....	18
5.5.	ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE DERMATOLOGI	19
5.6.	ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE ENDOMETRIUM	20
5.7.	POTRZEBY PSYCHOLOGICZNE	21
6.	METODY ROZWOJU WYTYCZNYCH.....	22
6.1.	UTWORZENIE GRUPY DS. ROZWOJU WYTYCZNYCH	22
6.2.	OCENA JAKOŚCI MATERIAŁU DOWODOWEGO DLA KAŻDEGO WYNIKU BADAŃ (ZGODNIE Z SYSTEMEM GRADE)	23
6.3.	FORMUŁOWANIE I KLASYFIKOWANIE ZALECEŃ	24
6.4.	PRZEGLĄD WEWNĘTRZNY I ZEWNĘTRZNY	25
6.5.	HARMONOGRAM I PROCEDURA AKTUALIZACJI WYTYCZNYCH	25
6.6.	FINANSOWANIE I WSPARCIE FINANSOWE	27
7.	DYSKUSJA	28
8.	JAKIE SĄ INNE WYTYCZNE?.....	30
9.	SUGESTIE DOTYCZĄCE PRZYSZŁYCH BADAŃ.....	32
	LITERATURA.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
	DODATEK - PODSUMOWANIE PROSTYM JĘZYKIEM	37
	WPROWADZENIE.....	37
	CELE WYTYCZNYCH.....	37
	ZAKRES WYTYCZNYCH	37
	KLUCZOWE ZALECENIA.....	37

1. WPROWADZENIE

Zespół guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN (PHTS), OMIM 158350, ORPHA: 306498 jest spowodowany przez patogenne warianty germinalne genu PTEN (homolog fosfatazy i tensyny) i obejmuje zespół Cowdena (CS), zespół BANNAYAN-Riley-Ruvalcaba (BRRS) i zespół podobny do Proteusa. Jest to zróżnicowana choroba wielosystemowa predysponująca do rozwoju zmian hamartomatycznych, zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory piersi, tarczycy, raka endometrium, raka nerki oraz prawdopodobnie zwiększonego ryzyka raka jelita grubego i czerniaka (Pilarski R. et al., 2019).

Ryzyko wystąpienia raków u pacjentów z zespołem PHTS wynosi 85-89 % (dla wszystkich raków), 67-85% w przypadku raka piersi u kobiet, 6-38 % w przypadku raka tarczycy, 19-28 % w przypadku raka endometrium, 2-34 % w przypadku raka nerki, 9-20 % w przypadku raka jelita grubego i 0-6 % w przypadku czerniaka (Riegert-Johnson DL i wsp., 2010; Bubien V i wsp., 2013; Tan MH i wsp., 2012; Starink TM i wsp., 1986; Nieuwenhuis MH et al. 2014 R.). Powyższe dane, które podano w tabeli 1 prawdopodobnie znajdują się na górnej granicy wartości rzeczywistych. Dalsze badania większych grup pacjentów, w tym osób zdiagnozowanych w dzieciństwie z powodu problemów rozwojowych oraz bezobjawowych krewnych osób z mutacją *PTEN*, umożliwią dokładniejsze określenia ryzyka.

Rak	Obecne szacunki ryzyka	Publikacje
Piersi	Rak - ryzyko w ciągu życia - do 85 % Średni wiek w diagnozie 38-46 lat Duża częstość dysplazji piersi	81 % (Riegert-Johnson et al., 2010) 85,2 % (Tan et al., 2012) 77 % (Bubien et al., 2013)
Tarczyca	Rak - ryzyko w ciągu życia 35 % (zwykle pęcherzykowy, rzadko brodawaty, nigdy rdzeniasty) Mediana wieku przy rozpoznaniu 37 lat Do 75 % ryzyka zachorowania na wole guzkowe oraz gruczolaki	21 % (Riegert-Johnson et al., 2010) 35,2 % (Tan et al., 2012) 38 % (Bubien et al., 2013)
Endometrium	Rak - ryzyko w ciągu życia - do 28 % Ryzyko zaczyna się na przełomie 30-ego i 40-ego roku życia Mięśniaki macicy - bardzo często.	19 % (Riegert-Johnson et al., 2010) 28,2 % (Tan et al., 2012) 2,0 % (Bubien V, 2013)
Nerki	Rak — ryzyko w ciągu życia do 35 % (głównie brodawkowaty) Ryzyko zaczyna się od 40 roku życia.	15 % (Riegert-Johnson et al., 2010) 33,6 % (Tan et al., 2012) 2,0 % (Bubien V, 2013)
Jelita grubego	Rak - ryzyko w ciągu życia do 9 % Ryzyko zaczyna się od wieku 30 lat. U ponad 90 % pacjentów występują polipy jelita grubego, które mogą być objawowe	16 % (Riegert-Johnson et al., 2010) 9,0 % (Tan et al., 2012) 3,0 % (Bubien V, 2013) 13 % (Heald et al., 2010)

Skóra i układ naczyniowy	Czerniak - ~5 % Wiele nowotworów łagodnych	6,0 % (Tan et al., 2012)
Mózg	Choroba Lhermitte-Duclosa - do 32 %	Choroba Lhermitte-Duclosa 32 % (Riegert-Johnson et al., 2010)

Tabela 1: Szacowane ryzyko wystąpienia nowotworów przez całe życie u osób z PHTS

Zespół PHTS występuje rzadko, a jego diagnoza kliniczna opiera się stwierdzeniu charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych o zmiennej ekspresji (nasileniu) oraz potwierdzeniu przez badanie genetyczne. Wczesna identyfikacja osób i odpowiedni nadzór są kluczem do wczesnego wykrywania zmian u pacjentów z PHTS i może wyprzedzać diagnozę nowotworów w wysokim stopniu zaawansowania o wiele lat (Molvi, Sharma i Dash, 2015).

2. SKŁAD GRUPY DS. ROZWOJU WYTTCZYNYCH

Niniejsze wytyczne w sprawie nadzoru nad pacjentami z PHTS zostały opracowane przez klinicystów, ekspertów z zakresu genetyki klinicznej, ginekologii, endokrynologii, dermatologii, radiologii, gastroenterologii, chirurgii ogólnej oraz przy udziale osób chorych i ich przedstawicieli.

Grupa ds. rozwoju niniejszych wytycznych była nadzorowana przez Core Writing Group of ERN GENTURIS HCP w której skład wchodzi członkowie GENTURIS z różnych państw, którzy są uznanymi ekspertami w zakresie praktyki klinicznej, w zakresie diagnostyki i prowadzenia pacjentów z PHTS.

Postępowanie mające na celu ustalenie zaleceń zgodnie z poglądami oraz preferencjami populacji docelowej (pacjentów z PHTS)

Grupa GENTURIS opracowująca kryteria dla PHTS była wspierana przez Grupę Doradczą Pacjentów (Patient Advisory Group, PAG) składała się z czterech przedstawicieli pacjentów lub ich rodziców z doświadczeniem w leczeniu PHTS. Grupa Doradcza wytypowała ze swojego grona jednego członka, który wszedł w skład członka grupy ds. opracowania niniejszych wytycznych i pełnił rolę pomostu między obiema grupami.

Zaangażowanie przedstawicieli pacjentów w opracowywanie tych wytycznych oraz w Grupę ds. Rozwoju Wytycznych pomogło zapewnić, że:

- poruszane pytania mają dla nich znaczenie i będą miały pozytywny wpływ na zindywidualizowaną opiekę;
- brane są pod uwagę ważne aspekty postrzegane przez pacjentów z PHTS;
- zidentyfikowano i nadano priorytet dla danych istotnych klinicznie dla pacjentów;
- zachowana jest równowaga pomiędzy korzyściami i szkodami wynikającymi z interwencji wynikających z wytycznych poprzez formułowanie zaleceń z uwzględnieniem wartości i preferencji poszczególnych pacjentów.

Grupa Doradczą Pacjentów udzielała konsultacji w kwestii charakterystyki populacji docelowej i kwestii zaleceń klinicznych, opracowania optymalnych dla pacjentów wytycznych.

Przedstawiciele grupy określili potrzeby dzieci i dorosłych z PHTS w ciągu życia (nazwane „Podróżą Pacjenta”), które zostały wykorzystane do opracowania wytycznych. Grupa dokonała również przeglądu

literatury oraz opracowała podsumowanie w zrozumiałym języku wytycznych („Podsumowanie Prosty Językiem”).

3. KONFLIKT INTERESÓW

Wszyscy opracowujący niniejsze zalecenia przedstawili oświadczenia o ujawnieniu wszystkich swoich relacji, które mogą być postrzegane jako potencjalne źródło konfliktu interesów. Informacje te są publicznie dostępne na stronie internetowej ERN GENTURIS.

4. CEL I ZAKRES NINIEJSZYCH WYTYCZNYCH

4.1. DLACZEGO OPRACOWANO WYTYCZNE ?

Niniejsze wytyczne dotyczą opracowania programu badań profilaktyczno-diagnostycznych dla osób z PHTS z uwagi na wysokie ryzyko raków. Dotyczą one opracowania programu badań profilaktyczno-diagnostycznych w zależności od lokalizacji narządowej nowotworów, ustalenia metod i zasad opieki, wieku kiedy należy rozpocząć opiekę (w zależności od typu raka) oraz częstości z jaką należy powtarzać badania kontrolne.

4.2. DLA KOGO SĄ WYTYCZNE?

Grupa ds. rozwoju wytycznych PTEN Hamartoma (PHTS) przygotowała niniejszy dokument w oparciu o dowody naukowe, aby ułatwić pracownikom służby zdrowia objęcie opieką pacjentów z zespołem PHTS potwierdzonym identyfikacją mutacji genu PTEN.

Wytyczne kliniczne są wskazówkami, opartymi na systematycznie ocenianych dowodach naukowych. Mają one na celu ułatwienie podejmowania decyzji w określonych okolicznościach klinicznych. Wytyczne kliniczne opierają się na najnowszych opublikowanych danych literaturowych, a opieka i leczenie chorych opierają się przede wszystkim na wiedzy klinicznej specjalisty. Wobec tego wytyczne powinny wspierać podejmowanie decyzji w praktyce klinicznej. Postępowanie medyczne powinno być dostosowane również do indywidualnych potrzeb i osobistych preferencji każdego pacjenta. Wytyczne przedstawiają zalecenia opracowane w oparciu o opinie ekspertów oraz opublikowane dane lecz nie są obowiązkowe. Nie są też prawnym standardem opieki.

4.3. CZEGO DOTYCZĄ WYTYCZNE?

4.3.1 ZAKRES

Zakres niniejszych wytycznych obejmuje aktualne dane i wiedzę na temat skuteczności, częstości i potencjalnych metod opieki nad pacjentami z PHTS z uwagi na obecność u nich predyspozycję do zachorowania na raki piersi, tarczycy, nerki, endometrium oraz jelita grubego. W przypadku czerniaka ryzyko nie jest w wystarczającym stopniu ustalone, aby obecnie do programu badań włączyć ten nowotwór. Istnieje wyraźnie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów w PHTS i niniejsze opracowanie przedstawia ryzyko rozwoju poszczególnych raków, ma na celu osiągnięcie potencjalnych korzyściami wynikających z wczesnej identyfikacji nowotworów i zminimalizowanie szkód wynikających z *cancer overdiagnosis* (nadrozpozawalności).

4.3.2 POPULACJA

Docelową populacją dla wytycznych są wszystkie osoby z PHTS.

4.3.3 EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA

Epidemiologia: Częstość występowania PHTS szacowana jest na 1 na 200 250 000, ale (Eng, 2000; Gammon et al., 2016) obecnie uważa się, że zespół ten występuje częściej.

Etiologia: w 1997 roku mutacje genu *PTEN*, zlokalizowanego na chromosomie 10q23,3, zostały po raz pierwszy opisane jako przyczyna zespołu Cowdena (Nelen et al. 1997 R.). *PTEN* (homolog fosfatazy i tensyny) jest genem supresorowym, którego inaktywacja (utrata funkcji) prowadzi do zwiększonej proliferacji komórek i transformacji nowotworowej (Hansen-Kiss et al., 2017; Gammon, Jasperson i Champine, 2016; Bubien et al., 2013; ENG, 2000). Około 80 % przypadków PHTS wynika z mutacji chorobotwórczych w genie *PTEN*, w tym prawie 45 % mutacji to zmiany de novo lub mutacje mozaikowe (Mester J et al., Genet Med 2012; Mester J et al., Handb Neurol 2015; Gammon et al., 2013).

5. KLUCZOWE USTALENIA I ZALECENIA

5.1. ZALECENIA DOTYCZĄCE PIERSI

Istnieją bezpośrednie dowody na częstsze występowanie raka piersi u kobiet z mutacją PTEN (Bubien et al., 2013; Nieuwenhuis et al., 2014; Tan et al., 2012). Nie istnieją jednak żadne bezpośrednie dowody na to, które metody należy stosować w badaniach przesiewowych, czy można zidentyfikować wczesnego raka piersi dzięki badaniom przesiewowym kobiet z PHTS oraz czy istnieją korzyści wynikające z jego wczesnej identyfikacji. Ograniczone dane wskazują, że ryzyko raka piersi w PHTS jest podobne do ryzyka u kobiet z mutacją genów BRCA1/BRCA2, więc wiele z sugerowanych zaleceń zaczerpnięto z programu zaleceń dla tych zespołów dziedzicznej predyspozycji do raka piersi.

Nie ma dowodów na korzyści z wykonywania mammografii częściej niż co dwa lata, przy czym w okresach pomiędzy wykonywaniem mammografii sugeruje się wykonywanie rezonansu magnetycznego piersi.

Pierś		Dowody
Zalecenie 1	Kobiety powinny być badane w kierunku raka piersi.	Silne
Zalecenie 2	W badaniach kobiet z mutacją PTEN powinno się zastosować MRI. (MRI należy przeprowadzić między 5. a 12. dniem cyklu miesięczkowego).	Silne
Zalecenie 3	Badania za pomocą rezonansu magnetycznego prawdopodobnie powinno się rozpocząć w wieku 30 lat.	Silne
Zalecenie 4	Kobiety powinny być badane pod kątem raka piersi corocznie.	Silne
Zalecenie 5	Jeśli stosuje się dodatkowo mammografię, nie powinno się jej częściej wykonywać niż co 2 lata.	Umiarkowane
Zalecenie 6	Jeśli stosuje się mammografię, badanie to prawdopodobnie powinno się wykonywać od wieku 40 lat	Umiarkowane

Zalecenie 7	Profilaktyczna mastektomia powinna być oferowana z zastosowaniem tych samych zasad, co u kobiet z mutacją BRCA1/BRCA2.		Umiarkowane
Praca	Metoda	Jakość danych	Badanie
(Nieuwenhuis et al., 2014)	Obserwacja	Duża próba (180),	Bezpośrednie
(Bubien et al., 2013)	Obserwacja	Duża próba (154),	Bezpośrednie
(Tan et al., 2012)	Obserwacja	Duża próba (368),	Bezpośrednie
(Riegert-Johnson et al., 2010)	Obserwacja	Duża próba (211),	Pośrednie (zawiera mutacje innych genów niż <i>-PTEN</i>)
(Mann et al., 2019)	Praca przeglądowa	11 badań	MRI w raku piersi
(Vreemann et al., 2018)	Obserwacja	Duża próba (2026)	MRI w raku piersi (± BRCA)

5.2. ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE TARCZYCY

Istnieją bezpośrednie dowody na częstsze występowanie raka tarczycy u pacjentów z PHTS, szczególnie w relatywnie młodym wieku (Bubien et al., 2013; Nieuwenhuis et al., 2014; Plamper et al., 2018; Riegert-Johnson et al., 2010; Smith et al., 2011; Smpokou et al., 2015; Tan et al., 2012), jednakże nie istnieją żadne bezpośrednie dowody na to, które metody należy stosować w badaniach przesiewowych, czy można zidentyfikować wczesnego raka tarczycy dzięki badaniom przesiewowym pacjentów z PHTS oraz czy istnieją korzyści wynikające z jego wczesnej identyfikacji. Chociaż istnieją sporadyczne przypadki dzieci z PHTS z rozpoznaniem rakiem tarczycy (Plamper et al., 2018; Smith et al., 2011), w związku z rzadkością tego stanu, nie ma dowodów wskazujących na celowość screeningu w dzieciństwie.

Istnieją dowody na to, że rozpoznanie raka tarczycy we wczesnym stadium w innych populacjach prowadzi do lepszych wyników (Riegert-Johnson et al., 2010). W innych populacjach istnieją dowody na to, że USG jest odpowiednim sposobem badania przesiewowego w kierunku raka tarczycy.

Tarczyca		Dowody	
Zalecenie 1	Pacjentom powinno się zaproponować obserwację w kierunku raka tarczycy.	Silne	
Zalecenie 2	Badania powinny być przeprowadzane za pomocą USG.	Silne	
Zalecenie 3	Nadzór prawdopodobnie powinno się rozpocząć w wieku 18 lat, oceniając tarczycę wg kryteriów TiRADS. ¹²	Umiarkowane	
Zalecenie 4	Pacjenci prawdopodobnie powinni być badani pod kątem raka tarczycy corocznie.	Umiarkowane	
Papier	Projektowanie	Jakość	Bezpośredniość
(Smpokou et al., 2015)	Obserwacja	Mała próba(34), jednośrodkowe	Bezpośrednie
(Plamper et al., 2018)	Obserwacja	Mała próba(16), jednośrodkowe	Bezpośrednie

¹J Am Coll Radiol.2015 grudnia;12 (12 Pt A):1272-9. doi:10.1016/j.jacr.2015.07.011.EPUB 2015 wrz 26 r.Leksykon zgłaszający ultradźwięki tarczycy:Biela księga Komitetu ds. Obrazowania, Sprawozdawczości i Systemu Danych ACR (TIRADS). Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Desser TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA.

²Nuklearmedizin.2015;54(3):144-50. doi:10.3413/Nukmed-0712-14-12.EPUB 2015 Kwi 13.TIRADS for Sonographic Assessment of Hypofunctioning and Indifferent Thyroid Nodules.Schenke S1, Rink T, Zimny M.

(Smith et al., 2011)	Obserwacja	Mała próba jednośrodkowe (7),	Bezpośrednie
(Nieuwenhuis et al., 2014)	Obserwacja	Duża próba jednośrodkowe (180),	Bezpośrednie
(Bubien et al., 2013)	Obserwacja	Duża próba jednośrodkowe (154),	Bezpośrednie
(Tan et al., 2012)	Obserwacja	Duża próba jednośrodkowe (368),	Bezpośrednie
(Riegert-Johnson et al., 2010)	Obserwacja	Duża próbka jednośrodkowe (211),	Pośrednie (zawiera przewidywane warianty <i>patogenne nie-PTEN</i>)

5.3. ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE NEREK

Istnieją bezpośrednie dowody na częstsze występowanie raka nerkowokomórkowego (RCC) u osób z PHTS, jednakże nie istnieją żadne bezpośrednie dowody na to, które metody należy stosować w badaniach przesiewowych, czy można zidentyfikować wczesnego RCC dzięki badaniom przesiewowym pacjentów z PHTS oraz czy istnieją korzyści wynikające z jego wczesnej identyfikacji. Istnieją mocne dowody na to, że identyfikacja RCC na wczesnym etapie w innych populacjach prowadzi do znacznie lepszych wyników leczenia (Fiori et al., 2016). W innych populacjach istnieją dowody na to, że USG jest odpowiednim sposobem przeprowadzania badań przesiewowych dla RCC (Chiarello et al., 2018; Vogel et al., 2018). Nie ma dowodów sugerujących różnice między RCC w PHTS a sporadycznym RCC.

Nerki		Dowody	
Zalecenie 1	Pacjentom powinno się zapewnić obserwację w kierunku RCC.	Umiarkowane	
Zalecenie 2	Badania w kierunku RCC w PTEN powinny być prowadzone za pomocą USG.	Umiarkowane	
Zalecenie 3	Obserwacja prawdopodobnie powinna rozpocząć się w wieku 40 lat.	Umiarkowane	
Zalecenie 4	Badania kontrolne powinny odbywać się co najmniej co 2 lata.	Umiarkowane	
Papier	Projektowanie	Jakość	Bezpośredniość
(Mester et al., 2012)	Obserwacja	Umiarkowana próba Niewielki rozmiar efektu	Bezpośrednie
(Smpokou et al., 2015)	Obserwacja	Mała próba	Bezpośrednie
(Choyke et al., 1990)	Obserwacja	Mała próba	Pośredni (VHL)
(Mihara et al., 1999)	Obserwacja	Ogromna kohorta	Pośrednie (General Popn)
(Filipas et al., 2003)	Obserwacja	Brak poważnych ograniczeń	Pośrednie (General Popn)

(Fiori et al., 2016)	Obserwacja	Brak poważnych ograniczeń	Pośrednio (Podstawowy RCC)
(Ishikawa et al., 2004)	Obserwacja	Brak poważnych ograniczeń	Pośrednio (RCC - Dializa)
(Malaeb et al., 2005)	Obserwacja	Brak poważnych ograniczeń	Pośrednie (Starszy Popn)
(Chiarello et al., 2018)	Przegląd systematyczny	13 Badania	Pośrednio (Dokładność diagnostyczna)
(Vogel et al., 2018)	Przegląd systematyczny	40 Badania	Pośrednio (Dokładność diagnostyczna)

5.4. ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE JELITA GRUBEGO

Istnieją sprzeczne dowody dotyczące ryzyka raka jelita grubego u pacjentów z PHTS (Pilarski R. et al. 2019). W związku z tym powinno się korzystać z zaleceń dotyczących badań przesiewowych dla populacji ogólnej.

Jelita grubego		Dowody	
Zalecenie 1	Pacjenci prawdopodobnie nie powinni być badani pod kątem raka jelita grubego z większą częstością lub wcześniej niż populacja ogólna.	Umiarkowane	
Zalecenie 2	Wyjściowa kolonoskopia powinna być wykonywana w wieku 35-40 lat w celu oceny występowania polipów.	Umiarkowane	
Papier	Projektowanie	Jakość	Bezpośredniość
(Nieuwenhuis et al., 2014)	Obserwacja	Duża próba (180)	Bezpośrednie
(Bubien et al., 2013)	Obserwacja	Duża próba (154)	Bezpośrednie
(Tan et al., 2012)	Obserwacja	Duża próba (368)	Bezpośrednie
(Riegert-Johnson et al., 2010)	Obserwacja	Duża próba (211)	Pośrednie (zawiera przewidywane warianty <i>patogenne nie-PTEN</i>)
(Yurgelun et al., 2015)	Obserwacja	Próba (457)	Pośredni (uwzględnia wszystkie nowotwory jelita grubego, 6 z potencjalnym PTEN)

5.5. ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE DERMATOLOGI

Istnieją sprzeczne dowody dotyczące ryzyka wystąpienia raka skóry u pacjentów z PHTS. W związku z tym powinno się korzystać z zaleceń dotyczących badań przesiewowych dla populacji ogólnej.

Dermatologia		Dowody	
Zalecenie 1	Prawdopodobnie powinno się dokonać wstępnej oceny dermatologicznej w wieku 30 lat, dalszy nadzór w zależności od potrzeb (rozważ co 2 lata).		Słaby
Papier	Projektowanie	Jakość	Bezpośredniość
(Tan et al., 2012)	Obserwacja	Duża próba (368)	Bezpośrednie
(Bubien et al., 2012)	Obserwacja	Duża próba (546)	Bezpośrednie

5.6. ZALECENIA I DOWODY DOTYCZĄCE ENDOMETRIUM

Istnieją sprzeczne dowody dotyczące ryzyka raka endometrium u pacjentek z PHTS. Ograniczone dowody sugerują, że rak endometrium w PHTS zachowuje się podobnie do raka endometrium w innych zespołach nowotworowych. W związku z powyższym wskazane jest zindywidualizowane, zależne od osobistych czynników ryzyka rozważenie stosownych badań przesiewowo-diagnostycznych i profilaktycznej histerektomii z przydatkami u każdej pacjentki z osobna.

Endometrium			Dowody
Zalecenie 1	Kobiety prawdopodobnie nie powinny być badane pod kątem raka endometrium.		Umiarkowane
Zalecenie 2*	W ramach badania klinicznego obserwacja w kierunku raka endometrium u pacjentek z PTEN powinna być prowadzona z użyciem USG.		Silne
Zalecenie 3*	Decydując się na obserwację, prawdopodobnie powinna ona rozpocząć się w wieku 40 lat.		Słaby
Zalecenie 4*	W przypadku badań przesiewowych kobiety powinny być badane co najmniej raz w roku.		Słaby
Zalecenie 5*	Nie ma klinicznych wskazań do profilaktycznej histerektomii.		Słaby
Papier	Projektowanie	Jakość	Bezpośredniość
(Nieuwenhuis et al., 2014)	Obserwacja	Duża próba (180),	Bezpośrednie
(Bubien et al., 2013)	Obserwacja	Duża próba (154),	Bezpośrednie
(Tan et al., 2012)	Obserwacja	Duża próba (368),	Bezpośrednie
(Riegert-Johnson et al., 2010)	Obserwacja	Duża próba (211),	Pośrednie (zawiera przewidywane warianty <i>patogenne nie-PTEN</i>)
(Moller et al., 2018)	Obserwacja	Ogromna próba (3119)	Pośredni (zespół chłonny, PMS2 przewidywane warianty <i>patogenne</i> uważane za analogiczne)

(Moller et al., 2017)	Obserwacja	Ogromna próba (1942)	Pośredni (zespół chłonny, przewidywane patogene uważane za analogiczne) PMS2 warianty
(Moller et al., 2017)	Obserwacja	Ogromna próba (1273)	Pośredni (zespół chłonny, przewidywane patogene uważane za analogiczne) PMS2 warianty

*NB: Zalecenia 2-5 powinny być mieć zastosowanie w przypadku badań klinicznych.

5.7. POTRZEBY PSYCHOLOGICZNE

Kontaktując się z pacjentami onkologicznymi podczas diagnostyki w kierunku zespołu predysponującego do nowotworów jak i jak analizując wskazania do badań profilaktycznych, należy zwracać uwagę nie tylko na kwestie techniczne. Taka diagnoza, perspektywa życia z nią i wizja badań kontrolnych stanowią obciążenie psychologiczne. U osób zdiagnozowanych z genetycznym zespołem predysponującym do nowotworów (bez względu na to, czy mają nowotwór w momencie diagnozy) występują objawy podobne do depresji przez 6-12 miesięcy zanim powróci wyjściowy stan psychiczny. Pacjenci i ich rodziny potrzebują dostępu do informacji i wsparcia w chorobie. Ponieważ wydaje się, że najlepiej jest im sprostać poprzez interwencje wzajemnej pomocy (tzw. peer-support), grupy wsparcia i zabezpieczone grupy online, a nie poprzez formalną interwencję psychologiczną, wskazane jest by poradnie specjalistyczne zachęcały do tworzenia i podtrzymywania działania grup wsparcia, zarówno tych osobistych, jak i online.

6. METODY ROZWOJU WYTYCZNYCH

6.1. Utworzenie grupy ds. rozwoju wytycznych

Grupa ds. Rozwoju Wytycznych PHTS ERN GENTURIS została utworzona w celu zapewnienia wsparcia i stworzenia ogólnych wytycznych przez następujących specjalistów- honorowych członków Grupy Rozwoju Wytycznych PHTS:

Imię i nazwisko	Specjalność/rola	Szpital, państwo członkowskie
Dr Marc Tischkowitz	Genetyka kliniczna	Cambridge University Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, Wielka Brytania
Prof. Nicoline Hoogerbrugge	Genetyka kliniczna	Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holandia
Dr Chrystelle Colas	Genetyka kliniczna	Institut Curie, Paryż, Francja
Dr Janet Vos	Genetyka kliniczna	Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holandia
Prof. Nathalie Chabbert-Buffet	Ginekolog i endokrynolog	Hôpital Tenon, APHP, Paryż, Francja
Prof. Frederic CAUX	Dermatologia	Hôpital Avicenne, APHP, Bobigny Francja
Dr Virginie Bubien i dr Michel Longy	Genetyka - kliniczna i molekularna/lab	Dział Genetyki Raka, Institut Bergonié Bordeaux, Francja
Prof. dr Leo Schultze Kool	Radiologia	Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holandia
Dr Marleen Kets	Genetyka kliniczna	Holenderski Instytut Raka, Amsterdam, Holandia
Prof. Dr. Thera Links	Endokrynologia	University Medical Center Groningen, Holandia
Dr Ritse Mann	Radiologia i medycyna jądrowa	Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holandia
Prof. dr Martin Gotthardt	Radiologia	Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holandia
Dr Tanya Bisseling	Gastroenterologia	Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holandia
Dr Katherine Lachlan	Genetyka kliniczna	University Hospitals Southampton, Wielka Brytania
Prof. Rob Semple	Endokrynologia	Uniwersytet w Edynburgu, Zjednoczone Królestwo
Pan Ian Stock	Przedstawiciel pacjenta	PTEN UK

Sophie Da Mota Gomes	Przedstawiciel pacjenta	Francja
Dr Sjaak Pouwels	Chirurgia i przedstawiciel pacjenta	Haaglanden Medical Center, Haga, Holandia

6.2. OCENA JAKOŚCI MATERIAŁU DOWODOWEGO DLA KAŻDEGO WYNIKU BADAŃ (ZGODNIE Z SYSTEMEM GRADE)

Grupa ds. rozwoju wytycznych ERN GENTURIS PTEN zastosowała system GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), służący do oceny jakości dowodów i ustalenia siły zaleceń. Ocena jakości GRADE, stosowana do zdefiniowania jakości danych naukowych, pozwala na zhierarchizowanie ich na czterech poziomach - wysoki, umiarkowany, niski i bardzo niski - w celu odzwierciedlenia poziomu zaufania i pewności opublikowanych dowodów. Ostateczna klasyfikacja jakości dowodów zależała od następujących obszarów:

- ograniczenia w projektowaniu lub realizacji badań (ryzyko stronniczości)
- nieprecyzyjność oszacowań (szerokie przedziały ufności)
- niespójność (zmienność wyników)
- pośredniość dowodów
- stronniczość publikacji.

System GRADE nie jest odpowiedni do formułowania wytycznych w przypadku, gdy istnieją ograniczone, niskiej jakości i sprzeczne dane, w takich sytuacjach odpowiedniejszy jest konsensus ekspertów.

W codziennej praktyce, klinicyści nie będą mieli czasu, aby analizować dowody naukowe tak dokładnie, jak panel ekspertów, ani poświęcić tyle uwagi na wpracowanie kompromisów, lub uwzględnienie leżących u podstaw wartości i preferencji pacjentów. Dlatego też Core Writing Group wydała zalecenia nawet wtedy, gdy szacowana skuteczność działań jest niska i/lub gdy pożądane i negatywne efekty zdają się równoważyć. Zalecenia te zostały sklasyfikowane jako „słabe” i są uwzględnione w niniejszych wytycznych. Zostały one ocenione w odniesieniu do jakości dowodów; równowagę korzyści i szkody; uwzględniają wartości i preferencje pacjentów; uwzględniają również wykonalność, rzetelność oraz możliwości wdrożenia i ich stosowania w praktyce.

Siła zalecenia jest wypadkową konsensusu ekspertów oraz aktywnego zaangażowania osób dotkniętych chorobą i przedstawicieli rodziców, w szczególności równoważąc pożądane i niepożądane skutki

strategii nadzoru i opieki alternatywnej, jakość dowodów oraz wartości i preferencje przedstawicieli pacjentów.

6.3. FORMUŁOWANIE I KLASYFIKOWANIE ZALECEŃ

Wytyczne opracowano na podstawie przeglądu 131 opublikowanych artykułów dostępnych w bazie Pubmed, wykorzystując następujące kryteria: (screening[title/abstract] OR surveillance[title/abstract]) AND (PTEN[title] OR Cowden[Title]) AND "humans"[MeSH Terms].

Uwzględniono również doniesienia z dodatkowych artykułów, o których dostarczenie zostali poproszeni eksperci w stosownych dziedzinach. Typowo dla chorób rzadkich, do stworzenia niniejszych wytycznych dostępny był skąpy recenzowany materiał, pochodzący z ograniczonej liczby badań, opartych na małych grupach badawczych lub seriach przypadków. By uwzględnić zarówno opublikowane dane jak i bogactwo doświadczenia i wiedzy ekspertów, do oceny jakości wyników wykorzystano następującą skalę: I) mocne dowody: spójne dowody i nowe dowody, które prawdopodobnie nie zmienią zaleceń i konsensusu ekspertów; II) umiarkowane dowody: konsensus ekspertów lub decyzja większościowa, ale z niespójnymi dowodami lub istotnymi nowymi, oczekiwanymi dowodami oraz (iii) słabymi dowodami: niespójne dowody i zgoda ekspertów.

Określanie wiarygodności danych użytych do stworzenia zaleceń jest balansowaniem pomiędzy nadgorliwością a zaniechaniem. Jako zasadę dla niniejszych wytycznych przyjęto, że szkody jakim ma za zadanie zapobiec dane zalecenie są jednoznaczne, natomiast korzyści z danych procedur nie zawsze są pewne. Co więcej zalecenia mogą być sklasyfikowane jako "słabe" pomimo przekonania ekspertów o ich słuszności.

Dostępne, brane pod uwagę doniesienia naukowe pochodziły z ograniczonej liczby badań, które zwykle przeprowadzano na małych próbach lub kohortach. By odpowiedzieć na postawione w wytycznych pytania kliniczne, często niezbędne było wykorzystanie pośrednich dowodów w analogicznych schorzeniach.

Dowody pośrednie były szczególnie potrzebne przy rozważaniu:

Którą metodę wykorzystać do badań przesiewowych w kierunku raka nerkowokomórkowego;

Korzyści z badań przesiewowych w kierunku raka nerkowokomórkowego; oraz

Rola operacji zmniejszających ryzyko raka piersi lub endometrium.

Metoda formułowania zaleceń.

Stworzenie wykazu artykułów rozpatrywanych w każdym temacie poruszonym w wytycznych:

Uwzględniono **projekt** każdego badania (RCT, obserwacyjne, systematyczny przegląd, opinia ekspercka)

Zwrócono uwagę na **jakość** każdego badania z uwzględnieniem ograniczeń względem tematu lub zaleceń

Odnotowano **związek** badania z tematem lub zaleceniami

Rekomendacje zostały określone na cztery różne sposoby: powinien, prawdopodobnie powinien, prawdopodobnie nie powinien, nie powinien

powinien i **nie powinien**, to stwierdzenia uśrednione — większość dobrze poinformowanych osób (tych, którzy przeanalizowali piśmiennictwo) podejmie takie działania

prawdopodobnie i **prawdopodobnie nie powinien**, to stwierdzenia uśrednione - większość świadomych osób podejmie takie działania, ale znacząca mniejszość odstąpiłaby od nich

6.4. PRZEGLĄD WEWNĘTRZNY I ZEWNĘTRZNY

ERN GENTURIS aktywnie angażowała ekspertów zewnętrznych z różnych dziedzin, istotnych z perspektywy tematyki wytycznych, celem przeglądu ustaleń i zaleceń opracowanych w niniejszych wytycznych.

Ponadto grupa ds. rozwoju wytycznych PHTS zaangażowała się w prace European Journal of Human Genetics jako niezależny przegląd wytycznych.

W 2019 r. ERN GENTURIS po raz pierwszy opublikowała wytyczne dotyczące nadzoru onkologicznego u osób z zespołem guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN (PHTS).

6.5. HARMONOGRAM I PROCEDURA AKTUALIZACJI WYTYCZNYCH

Wszelkie nowo opublikowane dowody, będą corocznie przedkładane zespołowi klinicznemu Network, a następnie analizowane podczas aktualizacji wytycznych. Nowe wersje wytycznych zostaną opublikowane na stronie internetowej Network i będą kolportowane do członków ERN GENTURIS.

6.6. FINANSOWANIE I WSPARCIE FINANSOWE

Wszyscy członkowie ERN GENTURIS *PTEN Core Writing Group* przedstawili oświadczenia o ujawnieniu wszystkich swoich relacji, które mogłyby być postrzegane jako potencjalne źródło konfliktu interesów. Informacje te są publicznie dostępne na stronie internetowej ERN GENTURIS.

Niniejsze wytyczne zostały opracowane przy wsparciu finansowym Komisji Europejskiej. Nie korzystano z żadnych zewnętrznych źródeł finansowania lub wsparcia. ERN GENTURIS jest jedną z 24 Europejskich Sieci Referencyjnych (ESR, ERN) zatwierdzonych przez Radę Państw Członkowskich ERN. ERN są współfinansowane przez Komisję Europejską. Finansowanie UE ogranicza się do pomocy administracyjnej oraz pokrycia kosztów podróży i spotkań. Nie zapewniono honorariów ani innych zwrotów kosztów. Więcej informacji na temat ERN i strategii UE w dziedzinie zdrowia można znaleźć na stronie <http://ec.europa.eu/health/ern>

Poniżej przedstawiono zestawienie organizacji finansujących członków *Core Writing Group*.

ZESPÓŁ	ROLA	ORGANIZACJA FINANSUJĄCA
Dr Marc Tischkowitz	Przewodniczący w Core Writing Group	Cancer Research UK (CanGene-CanVar Catalyst Award C61296/A27223) and <i>PTEN</i> Research
Dr Chrystelle Colas	Członek kliniczny w Core Writing Group	Institut Curie, Paryż, Francja
Dr Sjaak Pouwels	Przedstawiciel pacjentów w Core Writing Group	Dobrowolne wsparcie
Prof. Nicoline Hoogerbrugge	Członek kliniczny w Core Writing Group	Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holandia

7. DYSKUSJA

Celem nadzoru onkologicznego jest wykrycie nowotworu w bezobjawowym stadium, gdy skuteczność leczenia jest większa niż podczas fazy objawowej. Proponowane zalecenia dotyczące badań profilaktycznych u pacjentów z PHTS wymagają skoordynowanego podejścia multidyscyplinarnego i znacznego zaangażowania samych zainteresowanych. Ponieważ jest to bardzo rzadkie schorzenie, mało prawdopodobne jest, aby wdrożenie niniejszych wytycznych stanowiło duże obciążenie ekonomiczne dla ochrony zdrowia. Jednakże dobór badań profilaktycznych musi być spersonalizowany, w związku z czym może być konieczne przeznaczenie dodatkowych funduszy dla ośrodków planujących zapewnić opiekę na szczeblu lokalnym i regionalnym. Nowotwory złośliwe związane z PHTS występują głównie u dorosłych, dlatego nie przedstawiono tutaj szczegółowych zaleceń dotyczących nowotworów niezłośliwych u dorosłych ani nowotworów u dzieci i młodzieży z PHTS, których temat został poruszony w innej publikacji (Macken WL et al. 2019).

Dowody naukowe dotyczące nadzoru onkologicznego w niniejszych wytycznych są ograniczone. Jakość dowodów uwzględniających ryzyko wyjściowe została oceniona jako słaba, nie podlegająca randomizacji i oparta na niewielkich grupach. Lepsze zrozumienie penetracji związanej z wiekiem oraz stopnia wzrostu ryzyka zachorowania na raka ma kluczowe znaczenie dla poprawy doradztwa w zakresie ryzyka i zaleceń opartych na ocenie ryzyka dotyczących profilaktyki i leczenia nowotworów. W związku z tym zalecamy utworzenie rejestrów krajowych i międzynarodowych w celu gromadzenia prospektywnych danych na temat pacjentów z PHTS podlegających nadzorowi onkologicznemu.

Badania powinny koncentrować się na zrozumieniu czynników wpływających na ryzyko rozwoju określonych nowotworów i tym samym umożliwić dokładniejsze i bardziej spersonalizowane szacowanie ryzyka raka. Ponadto niezbędne są badania, analizujące leczenie onkologiczne i rokowania u pacjentów z PHTS. Obecnie leczenie onkologiczne u pacjentów z PHTS jest podobne do leczenia nowotworów o charakterze sporadycznym. Zrozumienie zależności pomiędzy pacjentem, nowotworem i sposobem leczenia byłoby pierwszym krokiem w stronę opracowania zindywidualizowanego leczenia dla pacjentów z PHTS. Ponieważ PHTS jest chorobą rzadką, by to osiągnąć kluczowa byłaby międzynarodowa współpraca i stworzenie powszechnego/centralnego rejestru PHT. Co więcej, rola profilaktycznych zabiegów chirurgicznych nie została zweryfikowana dla tego zespołu i wymaga dalszych badań.

Wczesne wykrywanie i nadzór nad nowotworami dziedzicznymi opiera się na ustalonych metodach obrazowania, takich jak USG i MRI. Konieczne jest opracowanie nowych technik nadzoru

onkologicznego, które nie tylko będą charakteryzowały się większą swoistością, ale także będą łatwiej dostępne i przystępne cenowo dla systemów opieki zdrowotnej. Wykorzystanie nieinwazyjnej technologii „płynnej biopsji” do identyfikacji materiału genetycznego komórek nowotworowych we krwi lub markerów molekularnych w moczu lub ślinie, pozwalających na rozpoznanie zmian prekursorowych lub raka w jego najwcześniejszych stadiach, jest nadal walidowane w badaniach naukowych, zaś pacjenci z PHTS byłiby dobrą populacją docelową do badań prospektywnych. Innym obszarem potencjalnego rozwoju jest identyfikacja i walidacja biomarkerów, które mogłyby odróżniać agresywne, zagrażające życiu nowotwory od bardziej indolentnych typów. Przede wszystkim ważne będzie, aby w przyszłości ocenić skuteczność badań przesiewowych w populacji pacjentów z PHTS oraz wspierać globalną współpracę, w tym dzielenie się danymi, w celu polepszenia opieki klinicznej i wsparcia rozwoju badań klinicznych dotyczących tejże populacji wysokiego ryzyka.

8. JAKIE SĄ INNE WYTYCZNE?

Badania przesiewowe	Holandia	ZJEDNOCZONE KRÓLESTWO	NCCN
Piersi			
Badanie przedmiotowe piersi	Coroczne badanie od wieku 25 lat	Brak zaleceń	Coroczne badanie od wieku 25 lub 5-10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka piersi w rodzinie.
Mammografia i MRI piersi	Coroczne badanie MRI z kontrastem i mammografia rozpoczynające się w wieku 25 lat	Coroczne badanie MRI od wieku 30 lat mammografia od wieku 40 lat	Coroczne badanie od wieku 30-35 lat lub 5-10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka piersi w rodzinie.
Macica			
Biopsja endometrium	Coroczne biopsje macicy i/lub USG rozpoczynając w wieku 30 lat	Omówienie i wybór opcji profilaktyczno-diagnostycznych w wieku 35-40 lat podczas konsultacji ginekologicznej. Rozważ profilaktyczną histerektomię	Coroczne badanie od wieku 30-35 lat lub 5 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka endometrium w rodzinie aż do menopauzy
USG endometrium	Coroczne biopsje macicy i/lub USG rozpoczynając w wieku 30 lat	Brak zaleceń	Coroczne badanie po menopauzie
Nerki			
Badanie moczu	Brak zaleceń	Brak zaleceń	Coroczne
USG	Brak zaleceń	Coroczne USG/MRI nerki od wieku 40 lat	co 1-2 lata począwszy od wieku 40 lat
Tarczycyca			
USG tarczycy	Coroczne badanie rozpoczynając w wieku 18 lat	Coroczne badanie od wieku 16 lat Wcześniejsze rozpoczęcie obserwacji poparte	Coroczne badanie począwszy od wieku 18 lat

		historią rodzinną lub wynikające z rozmów z rodziną	
Jelito grube			
Kolonoskopia	co 5 lat rozpoczynając w wieku 40 lat	Kolonoskopia w wieku 35 i 55 lat W zależności od występowania polipów- stosownie częściej	Kolonoskopia co 5 lat od wieku 35 lat lub wcześniej na podstawie historii rodzinnej raka okrężnicy
Czerniak			
Ocena dermatologiczna	Brak zaleceń	Wstępna ocena dermatologiczna i odpowiedni follow up	Rozważ badanie co 12 miesięcy
Choroba Lhermitte-Duclosa			
MRI OUN	Brak zaleceń	tylko w przypadku występowania objawów	Brak zaleceń

9. SUGESTIE DOTYCZĄCE PRZYSZŁYCH BADAŃ

Baza dowodowa do badań przesiewowych i nadzoru nad systemami narządowymi w niniejszych wytycznych jest ograniczona. Jakość dowodów dotyczących ryzyka wyjściowego została oceniona równie słabo, jak nie randomizowana i oparta na niewielkiej liczbie. Zalecamy zatem utworzenie rejestrów krajowych i międzynarodowych w celu gromadzenia potencjalnych danych na temat osób z grupy PTH poddawanych nadzorowi.

Lepsze zrozumienie penetracji związanej z wiekiem oraz stopnia wzrostu ryzyka zachorowania na raka ma kluczowe znaczenie dla poprawy doradztwa w zakresie ryzyka i zaleceń opartych na ocenie ryzyka dotyczących profilaktyki i leczenia nowotworów. Badania powinny koncentrować się na zrozumieniu czynników wpływających na ryzyko każdego rodzaju raka i przełożyć to na dokładniejsze i bardziej spersonalizowane szacunki ryzyka raka. Ponadto potrzebne są badania, aby uzyskać wgląd w leczenie raka i rokowania pacjentów z PHTS. Obecnie leczenie raka u pacjentów z PHTS jest podobne do raka sporadycznego. Zrozumienie zależności pomiędzy pacjentami, nowotworem i charakterystyką leczenia byłoby pierwszym krokiem w kierunku opracowania odpowiedniego leczenia dla pacjentów z PHTS. Ponieważ PHTS jest rzadką chorobą, do realizacji tego celu niezbędna jest współpraca wspierana przez wspólną/centralną infrastrukturę rejestru PHTS.

Ponadto, rola chirurgii profilaktycznej nie została oceniona dla tego zespołu i wymaga dalszych badań.

LITERATURA

- Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hereditary cancer in clinical practice. 2010;8(1):6.
- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(2):400-7.
- Starink TM, Van der Veen JPW, Arwer tF, De Waal LP, De Lange GG, Gille JJP, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. Clinical genetics. 1986;29:222-33.
- Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Yntema HG, Evans DG, Colas C, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. Familial cancer. 2014;13(1):57-63.
- Bubien, V., Bonnet, F., Brouste, V., Hoppe, S., Barouk-Simonet, E., David, A., Edery, P., Bottani, A., Layet, V., Caron, O., Gilbert-Dussardier, B., Delnatte, C., Dugast, C., Fricker, J.-P., Bonneau, D., Sevenet, N., Longy, M., Caux, F., 2013. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. J. Med. Genet. 50, 255–263. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101339>
- Chiarello, M.A., Mali, R.D., Kang, S.K., 2018. Diagnostic Accuracy of MRI for Detection of Papillary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am. J. Roentgenol. 211, 812–821. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19462>
- Choyke, P.L., Filling-Katz, M.R., Shawker, T.H., Gorin, M.B., Travis, W.D., Chang, R., Seizinger, B.R., Dwyer, A.J., Linehan, W.M., 1990. von Hippel-Lindau disease: radiologic screening for visceral manifestations. Radiology 174, 815–820. <https://doi.org/10.1148/radiology.174.3.2305064>
- Eng, C., 2000. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J. Med. Genet. 37, 828–830.

- Filipas, D., Spix, C., Schulz-Lampel, D., Michaelis, J., Hohenfellner, R., Roth, S., Thuroff, J.W., 2003. Screening for renal cell carcinoma using ultrasonography: a feasibility study. *BJU Int.* 91, 595–599.
- Fiori, E., De Cesare, A., Crocetti, D., Ferraro, D., Barmann, C., V Sterpetti, A., De Toma, G., 2016. Good results of surgery for renal cell carcinoma depend on early diagnosis. The need for an extensive screening program. *Ann. Ital. Chir.* 87, 41–44.
- Gammon, A., Jaspersen, K., Champine, M., 2016. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl. Clin. Genet.* 9, 83–92. <https://doi.org/10.2147/TACG.S41947>
- Ishikawa, I., Honda, R., Yamada, Y., Kakuma, T., 2004. Renal cell carcinoma detected by screening shows better patient survival than that detected following symptoms in dialysis patients. *Ther. Apher. Dial. Off. Peer-Rev. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher. Jpn. Soc. Dial. Ther.* 8, 468–473. <https://doi.org/10.1111/j.1774-9987.2004.00192.x>
- Macken WL, Tischkowitz M, Lachlan KL: PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: A review of the clinical literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019; 181: 591-610.
- Malaeb, B.S., Martin, D.J., Littooy, F.N., Lotan, Y., Waters, W.B., Flanigan, R.C., Koeneman, K.S., 2005. The utility of screening renal ultrasonography: identifying renal cell carcinoma in an elderly asymptomatic population. *BJU Int.* 95, 977–981. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05451.x>
- Mann, R.M., Kuhl, C.K., Moy, L., 2019. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J. Magn. Reson. Imaging* 0. <https://doi.org/10.1002/jmri.26654>
- Mester, J.L., Zhou, M., Prescott, N., Eng, C., 2012. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology* 79, 1187.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.12.025>
- Mihara, S., Kuroda, K., Yoshioka, R., Koyama, W., 1999. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening--based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound Med. Biol.* 25, 1033–1039.

- Moller, P., Seppala, T., Bernstein, I., Holinski-Feder, E., Sala, P., Evans, D.G., Lindblom, A., Macrae, F., Blanco, I., Sijmons, R., Jeffries, J., Vasen, H., Burn, J., Nakken, S., Hovig, E., Rodland, E.A., Tharmaratnam, K., de Vos Tot Nederveen Cappel, W.H., Hill, J., Wijnen, J., Green, K., Lalloo, F., Sunde, L., Mints, M., Bertario, L., Pineda, M., Navarro, M., Morak, M., Renkonen-Sinisalo, L., Frayling, I.M., Plazzer, J.-P., Pylvanainen, K., Sampson, J.R., Capella, G., Mecklin, J.-P., Moslein, G., 2017. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 66, 464–472. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309675>
- Moller, P., Seppala, T.T., Bernstein, I., Holinski-Feder, E., Sala, P., Gareth Evans, D., Lindblom, A., Macrae, F., Blanco, I., Sijmons, R.H., Jeffries, J., Vasen, H.F.A., Burn, J., Nakken, S., Hovig, E., Rodland, E.A., Tharmaratnam, K., de Vos Tot Nederveen Cappel, W.H., Hill, J., Wijnen, J.T., Jenkins, M.A., Green, K., Lalloo, F., Sunde, L., Mints, M., Bertario, L., Pineda, M., Navarro, M., Morak, M., Renkonen-Sinisalo, L., Valentin, M.D., Frayling, I.M., Plazzer, J.-P., Pylvanainen, K., Genuardi, M., Mecklin, J.-P., Moeslein, G., Sampson, J.R., Capella, G., 2018. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 67, 1306–1316. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057>
- Nieuwenhuis, M.H., Kets, C.M., Murphy-Ryan, M., Yntema, H.G., Evans, D.G., Colas, C., Moller, P., Hes, F.J., Hodgson, S.V., Olderode-Berends, M.J.W., Aretz, S., Heinimann, K., Gomez Garcia, E.B., Douglas, F., Spigelman, A., Timshel, S., Lindor, N.M., Vasen, H.F.A., 2014. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam. Cancer* 13, 57–63. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9674-3>
- Pilarski R. PTEN Hamartoma Tumour Syndrome: A Clinical Overview. *Cancers (Basel)* 2019 Jun 18; 11(6), E844; doi:10.3390/cancers11060844
- Plamper, M., Schreiner, F., Gohlke, B., Kionke, J., Korsch, E., Kirkpatrick, J., Born, M., Aretz, S., Woelfle, J., 2018. Thyroid disease in children and adolescents with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). *Eur. J. Pediatr.* 177, 429–435. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3067-9>

- Riegert-Johnson, D.L., Gleeson, F.C., Roberts, M., Tholen, K., Youngborg, L., Bullock, M., Boardman, L.A., 2010. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 8, 6. <https://doi.org/10.1186/1897-4287-8-6>
- Smith, J.R., Marqusee, E., Webb, S., Nose, V., Fishman, S.J., Shamberger, R.C., Frates, M.C., Huang, S.A., 2011. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 34–37. <https://doi.org/10.1210/jcem.96.3.zeg34a>
- Smpokou, P., Fox, V.L., Tan, W.-H., 2015. PTEN hamartoma tumour syndrome: early tumour development in children. *Arch. Dis. Child.* 100, 34–37. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-305997>
- Tan, M.-H., Mester, J.L., Ngeow, J., Rybicki, L.A., Orloff, M.S., Eng, C., 2012. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 18, 400–407. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>
- Vogel, C., Ziegelmuller, B., Ljungberg, B., Bensalah, K., Bex, A., Canfield, S., Giles, R.H., Hora, M., Kuczyk, M.A., Merseburger, A.S., Powles, T., Albiges, L., Stewart, F., Volpe, A., Graser, A., Schlemmer, M., Yuan, C., Lam, T., Staehler, M., 2018. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin. Genitourin. Cancer.* <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.024>
- Vreemann, S., van Zelst, J.C.M., Schlooz-Vries, M., Bult, P., Hoogerbrugge, N., Karssemeijer, N., Gubern-Merida, A., Mann, R.M., 2018. The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI. *Breast Cancer Res. BCR* 20, 84. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1019-6>
- Yurgelun, M.B., Masciari, S., Joshi, V.A., Mercado, R.C., Lindor, N.M., Gallinger, S., Hopper, J.L., Jenkins, M.A., Buchanan, D.D., Newcomb, P.A., Potter, J.D., Haile, R.W., Kucherlapati, R., Syngal, S., 2015. Germline TP53 Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. *JAMA Oncol.* 1, 214–221. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0197>

DODATEK - PODSUMOWANIE PROSTYM JĘZYKIEM

ERN GENTURIS Podsumowanie prostym językiem:

WYTYCZNE DOTYCZĄCE NADZORU ONKOLOGICZNEGO DLA OSÓB Z ZESPOŁEM GUZÓW HAMARTOMATYCZNYCH ZWIĄZANYCH Z MUTACJAMI PTEN (PHTS)

(Na podstawie wersji końcowej - 01.11.2019)

WPROWADZENIE

Zespół guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN (PHTS) jest spowodowany zmianą genu PTEN (homolog fosfatazy i tensyny). PHTS zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi, tarczycy, endometrium, nerek i jelita grubego. PHTS jest rzadki, a jego diagnoza opiera się na testach genetycznych. Badania profilaktyczno- diagnostyczne są uważane za kluczowe do wykrywania wczesnych nowotworów i odpowiedniego leczenia pacjentów.

CELE WYTYCZNYCH

Wytyczne dotyczące zespołu guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN (PHTS) zostały opracowane w celu pomocy pracownikom ochrony zdrowia w zapewnieniu najbardziej odpowiedniego nadzoru onkologicznego nad pacjentami z PHTS. Wytyczne te zostały oparte na najlepszych dostępnych dowodach i konsensusie ekspertów w zakresie opieki nad osobami z PHTS i są regularnie aktualizowane w celu odzwierciedlenia aktualnego stanu wiedzy. Oczekuje się, że klinicyści będą postępować zgodnie z niniejszymi wytycznymi, chyba że nie jest to możliwe z uwagi na szczególne sytuację kliniczną danego pacjenta.

ZAKRES WYTYCZNYCH

Wytyczne są przeznaczone do nadzoru onkologicznego pacjentów z PHTS. W odniesieniu do każdego typu nowotworów wytyczne określają, jakie badania należy stosować jako profilaktykę, w jakim wieku należy rozpocząć nadzór i jak często powtarzać badania.

KLUCZOWE ZALECENIA

	Jakie badanie	Jak często	Zaczynając od:
Rak tarczycy	USG	Co roku	18 lat.
Rak piersi	REZONANS MAGNETYCZNY Mammografia	Co roku Co 2 lat.	30 lat.
Rak nerki	USG	Co 2 lat.	40 lat.
Rak endometrium	Nie zaleca się	*w przypadku badań klinicznych: USG: co roku	(40)*

Rak jelita grubego	Postępuj zgodnie z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi badań przesiewowych populacji	—	—
--------------------	--	---	---

Oprócz badań wymienionych powyżej w wytycznych zaleca się zaproponowanie mastektomii profilaktycznej kobietom z PHTS.

Zrzeczenie się odpowiedzialności: Treść niniejszego podsumowania oparta jest na wytycznych GENTURIS Cancer dla osób z PTEN w wersji 14 (05.09.2019)



https://ec.europa.eu/health/ern_en



European
Reference
Network
for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Genetic Tumour Risk
Syndromes (ERN GENTURIS)

<https://genturis.eu>

Co-funded by the European Union



DOI

: [number]

