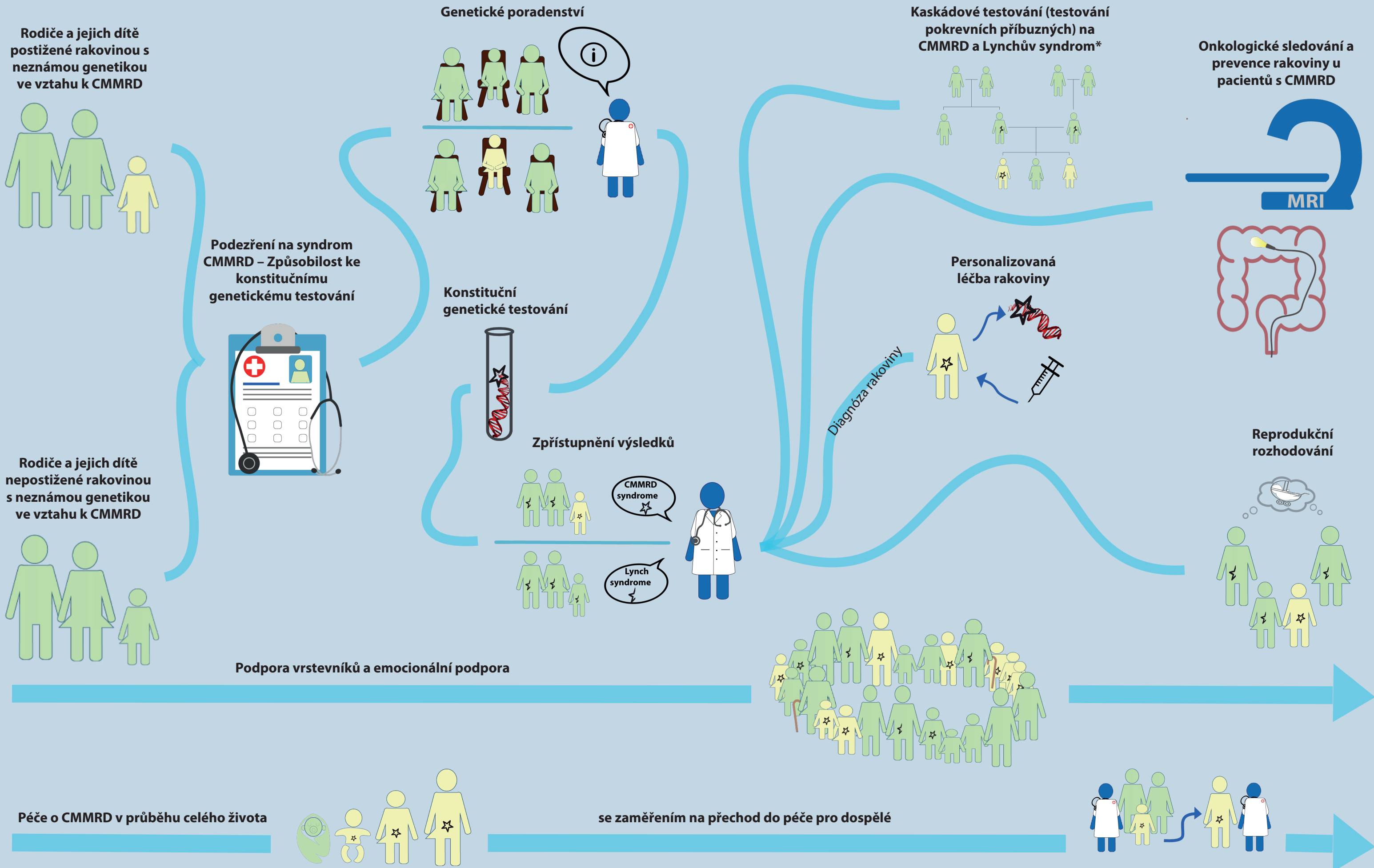


ERN GENTURIS – cesta pacienta: Syndrom konstitučního deficitu “mismatch” opravy DNA (CMMRD)



Upozornění: Tato pacientská cesta slouží jako obecný přehled klinického a diagnostického postupu u CMMRD nebo při podezření na něj. Nemá nahrazovat individuální klinické a genetické poradenství v odborném centru. Neřeší ani všechny specifické výzvy spojené s komplexní povahou CMMRD. Konkrétní klinická doporučení, diagnostická kritéria a terminologie se mohou rychle měnit, a proto jsou v této pacientské cestě uváděny pouze odkazem.

Rodiče a jejich dítě postižené rakovinou s neznámou genetikou ve vztahu k CMMRD

Dítě nebo mladý dospělý, u kterého byla diagnostikována rakovina, by měl být vyšetřen z hlediska způsobilosti k genetickému testování při podezření na CMMRD.

Spektrum nádorů spojených s CMMRD zahrnuje především hematologické malignity, nádory mozku a nádory gastrointestinálního traktu, ale v zásadě jakýkoli maligní nádor může být s CMMRD spojen.

Rodiče a jejich dítě nepostižené rakovinou s neznámou genetikou ve vztahu k CMMRD

Osoba, která není postižena rakovinou, může být způsobilá k (prediktivnímu) genetickému testování na CMMRD.

Podezření na syndrom CMMRD – Způsobilost ke konstitučnímu genetickému testování
U pacienta s rakovinou by měl být syndrom CMMRD zvažován, pokud:

- Pacient splňuje klinická kritéria dosažením minimálně 3 bodů podle revidovaných indikačních kritérií C4CMMRD ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#)) Body se sčítají podle typu nádoru (povinné body) a podle (nezhoubných) znaků u pacienta nebo v rodině (volitelné body).
- Nádorová nebo normální tkáň pacienta vykazuje charakteristické znaky svědčící pro CMMRD, včetně vysoké nádorové mutační zátěže v dětství nebo ztráty exprese MMR proteinů v normálních buňkách.
- Pacient je mladší než 18 let a je u něj známa heterozygotní (pravděpodobně) patogenní varianta v genu MMR, i když nebyla nalezena druhá patogenní varianta ve stejném genu MMR.

Je důležité zahájit genetické testování co nejdříve po stanovení diagnózy rakoviny, aby bylo možné přizpůsobit léčbu výsledkům genetické analýzy, kdykoli je to možné.

Jedinec bez rakoviny (nepostižená osoba) je způsobilý k genetickému testování na CMMRD, pokud:

- Jedná se o dítě/dospívajícího s podezřením na neurofibromatózu typu 1 nebo Legiusův syndrom vzniklý de novo (tj. rodiče nemají známky těchto syndromů), u kterého nebyla po komplexním testování nalezena (pravděpodobně) patogenní germinální varianta v genech *NF1* nebo *SPRED1*, a zároveň splňuje kritéria dle [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#).
- Testování na CMMRD by mělo být nabídnuto sourozencům pacienta s diagnostikovaným CMMRD bez ohledu na jejich klinické projevy.
- Testování CMMRD by mělo být nabídnuto dětem, pokud oba rodiče nesou patogenní variantu ve stejném genu MMR.

Genetické poradenství

Jedinci s podezřením na syndrom CMMRD a jejich rodiny potřebují před konstitučním genetickým testováním i po něm důkladné informace týkající se:

- klinických projevů a přirozeného průběhu syndromu CMMRD nebo příbuzných syndromů
- procesu genetického poradenství a dopadů konstitučního genetického testování na pacienta a jeho pokrevní příbuzné
- možných výsledků genetického testování
- možností onkologického sledování a cílené léčby u CMMRD
- právních, sociálních, pojistných a finančních aspektů diagnózy
- emocionální podpory včetně [podpory vrstevníků \(www.genturis.eu\)](#).

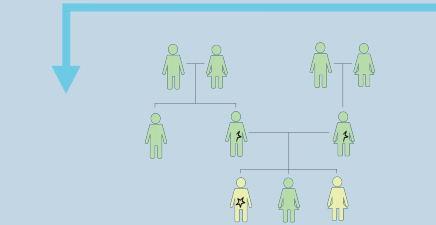
Konstituční genetické testování a sdělení výsledků

Obecné informace o konstitučním genetickém testování jsou dostupné na: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>
Konstituční genetické testování pro diagnostiku CMMRD by mělo zahrnovat komplexní analýzu genů MMR (PMS2, MSH6, MLH1 a MSH2), včetně velkých přestaveb a případně i transkriptové analýzy. Může být také nutné provést testování konstituční (germinální) mikrosatelitové nestability (v krvi), která je charakteristickým znakem CMMRD. Je důležité dospět k jednoznačné diagnóze, která CMMRD buď potvrdí, nebo vyloučí. Stejně tak je zásadní identifikovat kauzální varianty v příslušném genu MMR.

Nejnovější diagnostická kritéria pro syndrom CMMRD jsou dostupná na [webu ERN GENTURIS \(www.genturis.eu\)](#), sekce CMMRD, klinická doporučení, kapesní průvodce: Souhrnná tabulka doporučení [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

Sdělení výsledků testování by mělo být vždy doprovázeno genetickým poradenstvím.

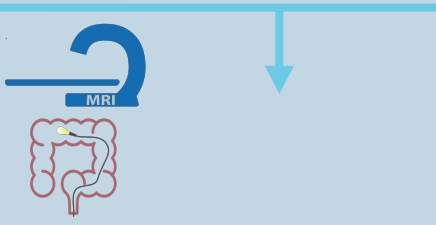
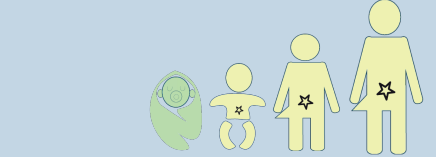
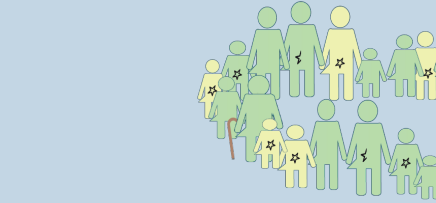
Vzhledem k raritě CMMRD je zásadní shromažďovat data o výsledcích sledování a léčby u všech pacientů s touto diagnózou. Váš lékař vám navrhne, aby byly vaše údaje zaznamenány v registru v souladu s právním rámcem platným ve vaší zemi.



Kaskádové testování (testování pokrevních příbuzných) na CMMRD a Lynchův syndrom*
Kaskádové testování je proces genetického poradenství a konstitučního genetického testování pokrevních příbuzných, kteří jsou ohroženi dědičným výskytem syndromu CMMRD a Lynchova syndromu*. Genetik určí, u kterých členů rodiny je konstituční genetické testování relevantní, a pozve je na genetické poradenství, případně poskytne rodinný dopis, který může indexový pacient rozeslat. **Testování těchto rodinných příslušníků a následná péče o nosiče patogenních variant pomocí vhodných klinických opatření může zachraňovat životy a zlepšovat kvalitu života.**

Sourozenci pacienta s CMMRD mají 25% riziko, že budou mít syndrom CMMRD, a 50% riziko Lynchova syndromu.
→ Konstituční genetické testování na CMMRD by mělo být nabídnuto každému sourozenci pacienta s CMMRD bez ohledu na jeho věk a klinické projevy.

* Rodiče pacienta s CMMRD mají téměř 100% riziko Lynchova syndromu. Riziko u vzdálenějších příbuzných závisí na jejich postavení v rodokmenu.
→ Kaskádové testování na Lynchův syndrom by mělo být nabídnuto rodičům a všem dospělým příbuzným v obou rodičovských liniích. Další informace o Lynchově syndromu jsou dostupné na [webu ERN GENTURIS](#).

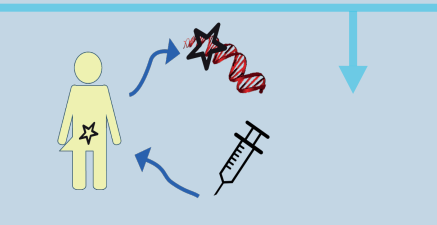


Onkologické sledování a prevence rakoviny u pacientů s CMMRD

Programy sledování u dědičných nádorových syndromů mají za cíl včasné odhalení rakoviny. Včasná detekce obvykle umožňuje zahájit léčbu dříve a zlepšuje prognózu. Proto je důležité pravidelně se účastnit doporučených sledovacích programů.

Pro pacienty s CMMRD existují specifické programy sledování (zejména pro nádory gastrointestinálního traktu a mozku). Tyto programy se mohou mezi jednotlivými zeměmi lišit. Premaligní léze by měly být, pokud je to možné, odstraněny. Účinnost léků zaměřených na snížení rizika nádorů u pacientů s CMMRD není ověřena.

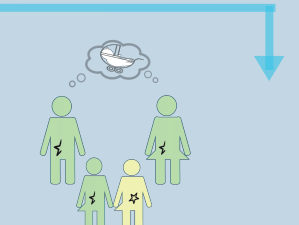
Pacienti a/nebo jejich rodiče by se měli obrátit na své lékaře nebo na [specializovaná centra](#) aby získali doporučení platná v jejich zemi. Aktuální doporučení na evropské úrovni jsou dostupná na [webu ERN GENTURIS: www.genturis.eu](#) v sekci “Guidelines and pathways”.



Personalizovaná léčba rakoviny

Existují specifická doporučení pro léčbu nádorů u CMMRD. Ta se mohou mezi jednotlivými zeměmi lišit. Pacienti by se měli obrátit na svého lékaře nebo na [specializovaná centra](#) aby získali doporučení platná v jejich zemi. Aktuální doporučení na evropské úrovni jsou dostupná na [webu ERN GENTURIS: www.genturis.eu](#) v sekci “Guidelines and pathways”.

Doporučuje se zapojení multidisciplinárního týmu pokrývajícího široké spektrum odborností, protože některé léčebné postupy by měly být pravděpodobně preferovány (např. blokáda imunitních kontrolních bodů), zatímco jiným by se mělo vyhnout (např. temozolomid u pacientů s CMMRD-asociovaným gliomem vysokého stupně malignity). Diskuse o léčbě rakoviny by měly zohlednit možnost opakovaných léčebných cyklů v důsledku postupně vznikajících maligních nádorů. Může být také možné zapojit se do klinických studií. U pacientů s CMMRD by při podezření na relaps měla být vždy zvažována možnost druhého primárního nádoru. Pokud s tím pacient a/nebo jeho rodina souhlasí, měly by být kdykoli je to možné odebrány čerstvé nádorové vzorky a uchovány (nebo přímo molekulárně analyzovány).



Reprodukční rozhodování

Vzhledem k tomu, že CMMRD je charakterizován vysokým rizikem malignit již od prvních let života, je vhodné vést diskusi o prenatálním nebo preimplantačním genetickém testování u budoucích těhotenství: - s rodiči pacienta s CMMRD, kteří jsou v reprodukčním věku - s pacientem s CMMRD, který je v reprodukčním věku.

Podpora vrstevníků a emocionální podpora

Pacienti a jejich rodiny mohou opakovaně vyhledávat podporu vrstevníků i emocionální podporu, a to v různých obdobích, například:

- během sledování (surveillance)
- při stanovení diagnózy nového nádoru
- při rozhodování o možnostech léčby
- během probíhající onkologické terapie
- při rozhodování o genetickém testování, včetně genetického testování nezletilých
- při informování rodinných příslušníků o jejich genetickém riziku a o možnosti podstoupit (prediktivní) konstituční genetické testování
- při zvládání zvýšeného rizika nádorů
- při vyrovnávání se s diagnózou CMMRD u postiženého dítěte nebo sourozence
- při plánování rodiny

Podrobnosti o pacientských organizacích lze nalézt na: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

Péče o CMMRD v průběhu celého života se zaměřením na přechod do péče pro dospělé

Jedinci s CMMRD mají vysoké riziko vzniku nádorů a potřebují intenzivní zdravotní péči po celý život.

Pro efektivní přechod dospívajících a mladých dospělých s CMMRD z pediatrického do dospělého modelu péče jsou nezbytní specializovaný klinický pracovník a strukturovaný program zdravotnického přechodu (Healthcare Transition programme). Hlavním cílem je podpora samostatnosti, zlepšení kvality života a snížení rizika souvisejících zdravotních komplikací.

