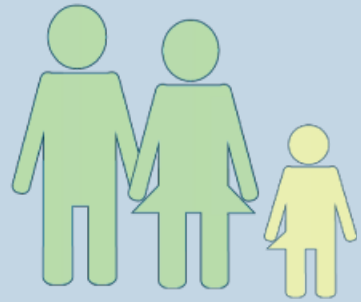
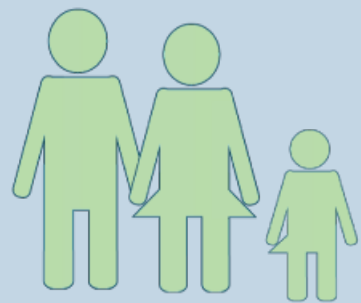


ERN GENTURIS – ścieżka pacjenta: wrodzony zespół niedoboru naprawy niesparowanych zasad DNA (CMMRD)

Rodzice oraz ich dziecko dotknięte chorobą nowotworową, u którego nie ustalono dotychczas podłoża genetycznego w kierunku CMMRD



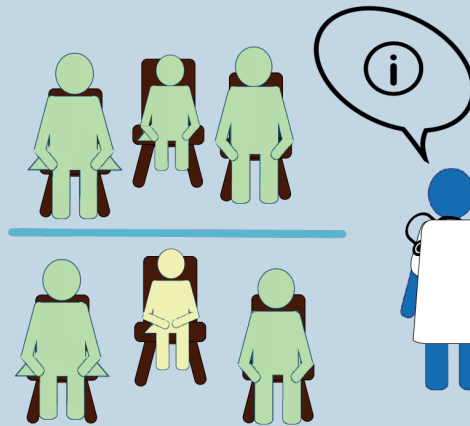
Rodzice oraz ich dziecko bez rozpoznanej choroby nowotworowej, z nieustalonym podłożem genetycznym w kierunku CMMRD



Podejrzenie zespołu CMMRD – kwalifikacja do konstytucjonalnych badań genetycznych



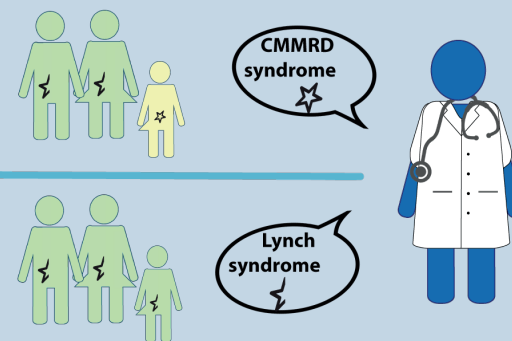
Poradnictwo genetyczne



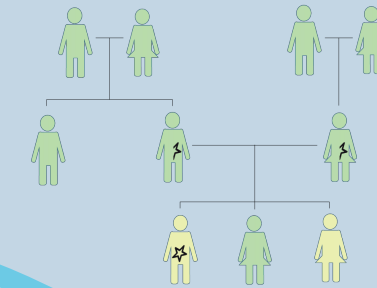
Konstytucjonalne badania genetyczne



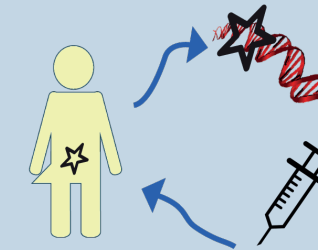
Przekazywanie wyników



Badania kaskadowe (badania krewnych biologicznych) w kierunku CMMRD i zespołu Lyncha*

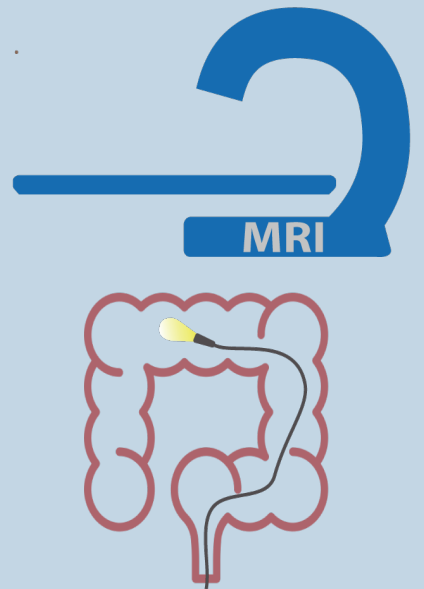


Spersonalizowane leczenie nowotworów

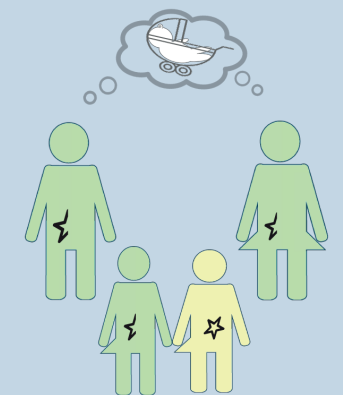


Rozpoznanie nowotworu

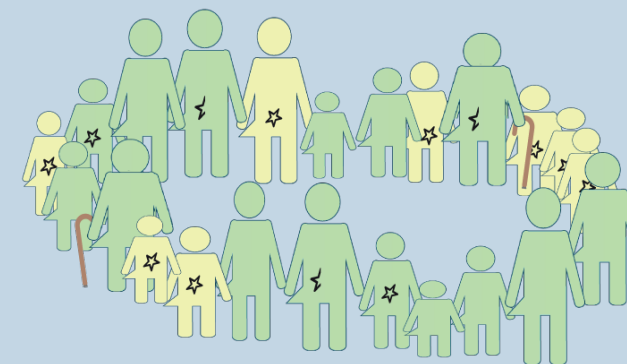
Nadzór onkologiczny i profilaktyka nowotworowa u pacjentów z CMMRD



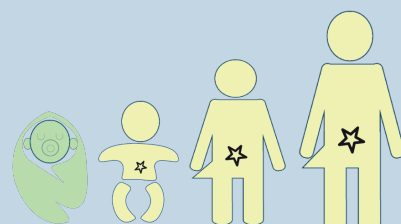
Podjęmowanie decyzji prokreacyjnych



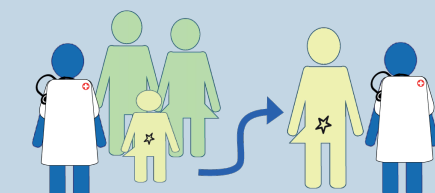
Wsparcie rówieśnicze i wsparcie emocjonalne



Opieka nad pacjentami z CMMRD na przestrzeni całego życia



ze szczególnym uwzględnieniem przejścia do opieki dla dorosłych



Rodzice oraz ich dziecko dotknięte chorobą nowotworową, u którego nie ustalono dotychczas podłoża genetycznego w kierunku CMMRD
Dziecko lub młody dorosły, u którego rozpoznano nowotwór i u którego — ze względu na podejrzenie CMMRD — należy przeprowadzić ocenę kwalifikacji do badań genetycznych.

Spektrum nowotworów związanych z CMMRD obejmuje przede wszystkim nowotwory układu krwiotwórczego, ośrodkowego układu nerwowego (mózgu) oraz przewodu pokarmowego, jednak w istocie każdy typ nowotworu może być potencjalnie związany z CMMRD.

Rodzice oraz ich dziecko bez rozpoznanej choroby nowotworowej, z nieustalonym podłożem genetycznym w kierunku CMMRD
Osoba bez rozpoznanego nowotworu, która może kwalifikować się do (predykcyjnych) badań genetycznych w kierunku CMMRD.

Podejrzenie zespołu CMMRD – kwalifikacja do konstytucjonalnych badań genetycznych
U pacjenta z chorobą nowotworową podejrzenie zespołu CMMRD należy rozważyć, jeżeli spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków:

- Pacjent spełnia kryteria kliniczne, uzyskując minimum 3 punkty według aktualnych kryteriów C4CMMRD ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#)) poprzez sumowanie punktów za typ nowotworu (punkty obligatoryjne) oraz punktów za cechy (nienowotworowe) stwierdzane u pacjenta lub w jego rodzinie (punkty opcjonalne).
- Guz pacjenta lub jego prawidłowa tkanka wykazują charakterystyczne cechy sugerujące CMMRD, w tym wysokie obciążenie mutacyjne guza (dla wieku dziecięcego) lub utratę ekspresji białek systemu naprawy niesparowanych zasad (MMR) w komórkach prawidłowych.
- Pacjent ma mniej niż 18 lat i stwierdzono u niego heterozygotyczny (prawdopodobnie) patogenny wariant w jednym z genów MMR, nawet jeśli nie wykryto drugiego wariantu patogennego w tym samym genie MMR.

Niezwykle istotne jest jak najszybsze rozpoczęcie diagnostyki genetycznej po rozpoznaniu nowotworu, aby o ile to możliwe dostosować strategię leczenia do wyników analizy genetycznej.

Osoba bez rozpoznanego nowotworu (osoba nieobciążona chorobą) kwalifikuje się do badań genetycznych w kierunku zespołu CMMRD, jeżeli spełniony jest jeden z poniższych warunków:

- Jest to dziecko lub nastolatek, u którego podejrzewa się nerwiakowłókniakowość typu 1 lub zespół Legiusa o charakterze de novo (tj. gdy u rodziców nie występują cechy tych zespołów), u którego w wyniku kompleksowych badań genetycznych nie wykryto (prawdopodobnie) patogennego wariantu germinального w genach *NF1* ani *SPRED1*, oraz który spełnia co najmniej jedną dodatkową cechę kliniczną związaną z CMMRD, zgodnie z wytycznymi [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#).
- Badanie w kierunku CMMRD powinno być zaoferowane rodzeństwu pacjenta z potwierdzonym rozpoznaniem CMMRD, niezależnie od obrazu klinicznego.
- Badania w kierunku CMMRD powinny być oferowane dzieciom, jeśli oboje rodzice są nosicielami patogennego wariantu w tym samym genie MMR.

Poradnictwo genetyczne
Osoby z podejrzeniem zespołu CMMRD oraz ich rodziny wymagają kompleksowej informacji przed i po wykonaniu konstytucjonalnych badań genetycznych, obejmującej w szczególności:

- obraz kliniczny oraz naturalny przebieg zespołu CMMRD lub zespołów pokrewnych,
- przebieg poradnictwa genetycznego oraz konsekwencje konstytucjonalnych badań genetycznych dla osoby konsultowanej oraz jej krewnych,
- możliwe wyniki badań genetycznych i ich znaczenie kliniczne,
- dostępne opcje nadzoru onkologicznego oraz leczenia celowanego w CMMRD,
- aspekty prawne, społeczne, ubezpieczeniowe oraz finansowe związane z postawieniem rozpoznania,
- wsparcie emocjonalne, w tym możliwość skorzystania ze [wsparcia rówieśniczego \(www.genturis.eu\)](#).

Konstytucjonalne badania genetyczne i przekazywanie wyników
Ogólne informacje dotyczące konstytucjonalnych badań genetycznych można znaleźć na stronie: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>

Konstytucjonalne badania genetyczne wykonywane w celu rozpoznania CMMRD powinny obejmować kompleksową analizę genów systemu naprawy niesparowanych zasad DNA (MMR), tj. *PMS2*, *MSH6*, *MLH1* oraz *MSH2*, z uwzględnieniem dużych rearanżacji genowych oraz w razie potrzeby analizy transkryptów. Diagnostyka może również wymagać oznaczenia konstytucjonalnej (germinalnej) niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) we krwi, która stanowi cechę charakterystyczną CMMRD. Jest to istotne dla postawienia jednoznacznego rozpoznania, pozwalającego potwierdzić lub wykluczyć CMMRD u pacjenta, a także dla identyfikacji chorobotwórczych wariantów w odpowiednim genie MMR.

Najbardziej aktualne kryteria diagnostyczne zespołu CMMRD są dostępne na [stronie ERN GENTURIS \(www.genturis.eu\)](#), w sekcji CMMRD → wytyczne praktyki klinicznej → kieszonkowy przewodnik: tabela podsumowująca wytyczne [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

Przekazywanie wyników badań genetycznych powinno zawsze odbywać się w ramach poradnictwa genetycznego. Ze względu na sporadyczność występowania CMMRD, gromadzenie danych dotyczących wyników nadzoru i leczenia wszystkich pacjentów z rozpoznaniem CMMRD ma kluczowe znaczenie. Lekarz prowadzący może zaproponować rejestrację danych pacjenta w odpowiednim rejestrze, zgodnie z obowiązującymi w kraju pochodzenia pacjenta przepisami prawnymi.

Badania kaskadowe (badania krewnych biologicznych) w kierunku CMMRD i zespołu Lynch*
Badania kaskadowe polegają na przeprowadzeniu poradnictwa genetycznego oraz konstytucjonalnych badań genetycznych u krewnych biologicznych obciążonych ryzykiem dziedziczenia zespołu CMMRD oraz zespołu Lynch*. Lekarz genetyk określa, u których członków rodziny wykonanie konstytucjonalnych badań genetycznych jest zasadne, i zaprasza ich na poradę genetyczną lub przekazuje tzw. list rodzinny, który może zostać rozpowszechniony przez pacjenta indeksowego. **Wykonanie badań u tych osób oraz objęcie nosicieli odpowiednim postępowaniem klinicznym tam, gdzie jest to wskazane, może ratować życie i poprawiać jakość życia.**

Rodzeństwo pacjenta z CMMRD ma 25% ryzyko wystąpienia zespołu CMMRD oraz 50% ryzyko wystąpienia zespołu Lynch. → Konstytucjonalne badania genetyczne w kierunku CMMRD powinny być zaoferowane każdemu z rodzeństwa pacjenta z CMMRD, niezależnie od wieku i obrazu klinicznego.

* Rodzice pacjenta z CMMRD mają niemal 100% ryzyko wystąpienia zespołu Lynch. Bardziej odlegli krewni również są obciążeni ryzykiem zespołu Lynch, a jego wielkość zależy od stopnia pokrewieństwa i pozycji w rodowodzie. → Badania kaskadowe w kierunku zespołu Lynch powinny być zaoferowane rodzicom oraz wszystkim dorosłym krewnym w obu liniach rodzicielskich. Dodatkowe informacje na temat zespołu Lynch są dostępne na [stronie ERN GENTURIS](#).



Nadzór onkologiczny i profilaktyka nowotworowa u pacjentów z CMMRD
Programy nadzoru w zespołach dziedzicznych predyspozycji do nowotworów mają na celu wczesne wykrywanie choroby nowotworowej. Wczesne rozpoznanie nowotworu zazwyczaj umożliwia szybsze wdrożenie leczenia i wiąże się z lepszym rokowaniem. Z tego względu regularne uczestnictwo w zalecanych programach nadzoru ma kluczowe znaczenie.

Dla pacjentów z CMMRD opracowano specyficzne programy nadzoru, w szczególności w odniesieniu do nowotworów przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego (mózgu). Programy te mogą różnić się w zależności od kraju.

Zmiany przednowotworowe powinny być, o ile to możliwe, usuwane chirurgicznie.

Skuteczność farmakologicznych metod zmniejszania ryzyka rozwoju nowotworów u pacjentów z CMMRD nie została dotychczas potwierdzona.

Pacjenci i/lub ich rodzice powinni zasięgać informacji u lekarzy prowadzących lub [kontaktować się z wyspecjalizowanymi ośrodkami referencyjnymi](#) w celu uzyskania aktualnych zaleceń obowiązujących w danym kraju. Aktualne rekomendacje na poziomie europejskim są dostępne na [stronie ERN GENTURIS: www.genturis.eu](#) w zakładce “Guidelines and pathways” .

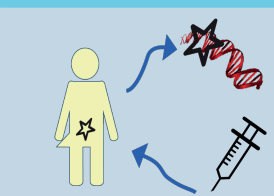
Wsparcie rówieśnicze i wsparcie emocjonalne

- Pacjenci oraz ich rodziny mogą wielokrotnie, na różnych etapach choroby i opieki, poszukiwać wsparcia rówieśniczego oraz emocjonalnego, w szczególności:
- w trakcie nadzoru onkologicznego
 - w momencie rozpoznania nowego nowotworu
 - podczas podejmowania decyzji dotyczących opcji leczenia
 - w trakcie trwającej terapii onkologicznej
 - przy podejmowaniu decyzji dotyczących badań genetycznych, w tym badań genetycznych u osób małoletnich
 - w zakresie informowania członków rodziny o ich ryzyku genetycznym oraz o możliwości wykonania (predykcyjnych) konstytucjonalnych badań genetycznych
 - w radzeniu sobie z podwyższonym ryzykiem rozwoju nowotworów
 - w adaptacji do rozpoznania CMMRD u chorego dziecka lub u rodzeństwa,
 - w kontekście planowania rodziny

Szczegółowe informacje dotyczące organizacji pacjenckich są dostępne na stronie: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

Opieka nad pacjentami z CMMRD na przestrzeni całego życia, ze szczególnym uwzględnieniem przejścia do opieki dla dorosłych

Osoby z CMMRD są obciążone wysokim ryzykiem rozwoju nowotworów i wymagają intensywnej, długoterminowej opieki medycznej przez całe życie. Kluczowe znaczenie dla skutecznego przejścia młodzieży i młodych dorosłych z CMMRD z modelu opieki pediatrycznej do opieki dla dorosłych ma wyznaczenie dedykowanego lekarza prowadzącego oraz wdrożenie ustrukturyzowanego programu opieki zdrowotnej. Nadrzędnym celem tego procesu jest wspieranie samodzielności pacjentów, poprawa jakości życia oraz ograniczenie ryzyka powikłań medycznych związanych z chorobą i jej leczeniem.



Spersonalizowane leczenie nowotworów
Dla nowotworów związanych z CMMRD istnieją szczególne zalecenia terapeutyczne, które mogą różnić się pomiędzy poszczególnymi krajami.

Pacjenci i/lub ich rodzice powinni zasięgać informacji u lekarzy prowadzących lub kontaktować się z wyspecjalizowanymi ośrodkami referencyjnymi [kontaktować się z wyspecjalizowanymi ośrodkami referencyjnymi](#) w celu uzyskania aktualnych zaleceń obowiązujących w danym kraju. Aktualne rekomendacje na poziomie europejskim są dostępne na [stronie ERN GENTURIS: www.genturis.eu](#) w zakładce “Guidelines and pathways”.

Zaleca się udział zespołu wielodyscyplinarnego obejmującego szeroki zakres specjalizacji, ponieważ niektóre metody leczenia powinny być szczególnie rozważane (np. immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego), natomiast inne prawdopodobnie należy unikać (np. temozolomid u pacjentów z CMMRD i glejakiem o wysokim stopniu złośliwości). Planowanie leczenia onkologicznego powinno uwzględniać możliwość konieczności wielokrotnych terapii z powodu kolejnych, niezależnych nowotworów złośliwych. W niektórych przypadkach możliwy jest udział pacjenta w badaniach klinicznych. U pacjentów z CMMRD podejrzenie nawrotu choroby nowotworowej powinno zawsze skłaniać do rozważenia wystąpienia drugiego, pierwotnego nowotworu. O ile pacjent z CMMRD i/lub jego rodzina wyraża na to zgodę, należy w miarę możliwości pobierać i przechowywać świeże próbki guza (lub poddawać je bezpośredniej analizie molekularnej).

Podejmowanie decyzji prokreacyjnych
Ze względu na fakt, że CMMRD charakteryzuje się bardzo wysokim ryzykiem rozwoju nowotworów już od pierwszych lat życia, zasadne jest podejmowanie rozmów na temat możliwości prenatalnych lub preimplantacyjnych badań genetycznych w odniesieniu do kolejnych ciąż:

- z rodzicami pacjenta z CMMRD, którzy znajdują się w wieku rozrodczym,
- z pacjentem z CMMRD będącym w wieku rozrodczym.

