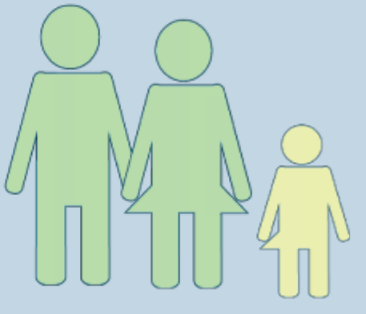
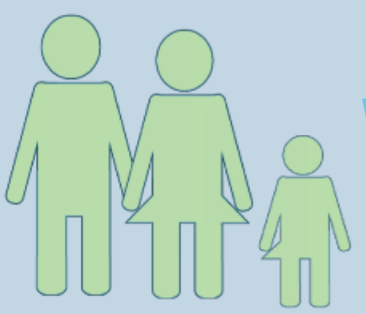


Starši in njihov otrok, ki je zbolel za rakom ter z neznanim genetskim statusom za CMMRD



Starši in njihov otrok, ki ni zbolel za rakom ter z neznanim genetskim statusom za CMMRD

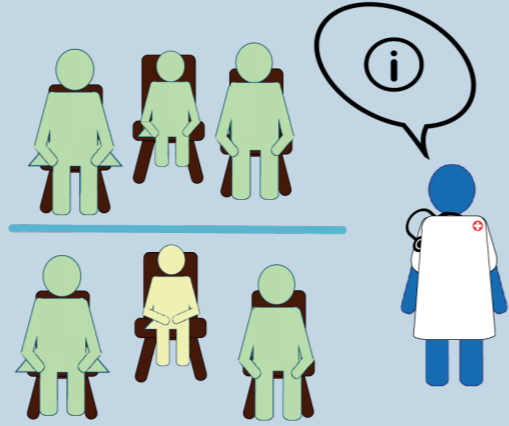


Sum na sindrom CMMRD – indikacije za genetsko testiranje za zarodne različice



Medvrstniška in čustvena podpora

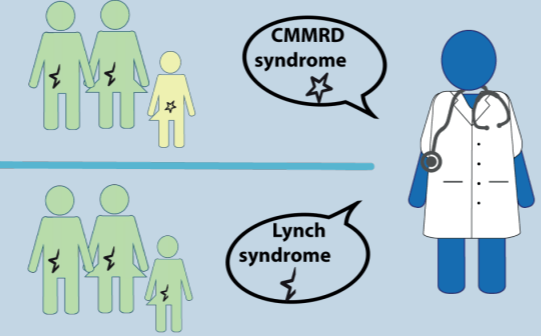
Genetsko svetovanje



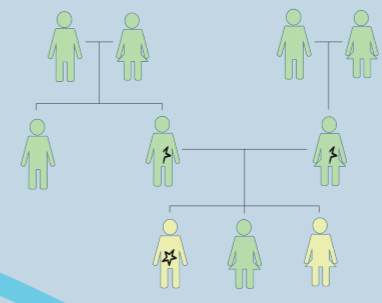
Genetsko testiranje za zarodne različice



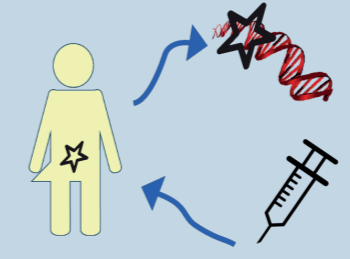
Seznanitev z rezultatom genetskega testiranja



Kaskadno testiranje (testiranje krvnih sorodnikov) za CMMRD in sindrom Lynch\*



Personalizirano zdravljenje raka

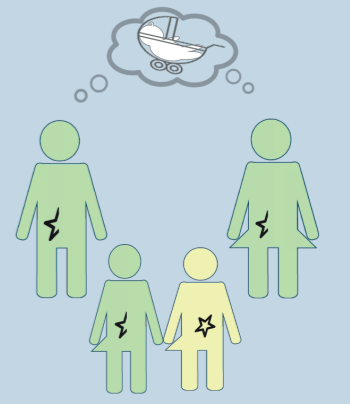


Diagnoza raka

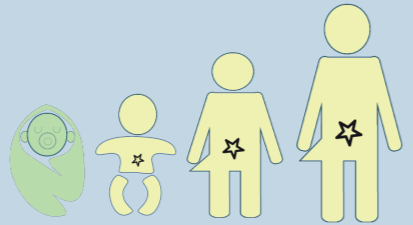
Onkološko spremljanje in preprečevanje raka pri bolnikih s CMMRD



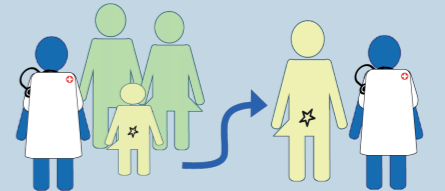
Reprodukativno odločanje



Doživljenjska zdravstvena oskrba bolnikov s CMMRD



in prehod v oskrbo odraslih



### Starši in njihov otrok, ki je zbolel za rakom ter z neznanim genetskim statusom za CMMRD

Pri otroku ali mladostniku, ki je zbolel za rakom, moramo opraviti oceno prisotnosti indikacij za genetsko testiranje za CMMRD. Spekter tumorjev, povezanih s CMMRD, vključuje predvsem hematološke, možganske in gastrointestinalne rake, vendar pa je lahko katerikoli rak povezan s CMMRD.

### Sum na sindrom CMMRD – indikacije za genetsko testiranje za zarodne različice

- Pri bolniku z rakom je treba posumiti na sindrom CMMRD, če:
- Bolnik izpolnjuje klinične kriterije in dosega najmanj 3 točke glede na posodobljene C4CMMRD kriterije ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](http://www.genturis.eu)) pri čemer se seštejejo točke za vrsto raka (obvezen kriterij) in točke za (netumorske) značilnosti pri bolniku ali v družini (pomožni kriteriji).
  - Bolnikov tumor ali normalno tkivo kaže značilnosti, ki nakazujejo na CMMRD; npr. visoko mutacijsko breme tumorja (TMB) ali izguba izražanja MMR beljakovin v netumorskih celicah.
  - Bolnik je mlajši od 18 let je znan nosilec heterozigotne (verjetno) patogene različice v enem izmed MMR genov, tudi če druga patogena različica v istem MMR genu ni bila dokazana.

Pomembno je, da s procesom genetske diagnostike pričnemo čim prej po postavitvi diagnoze raka, da se lahko, ko je to mogoče, zdravljenje prilagodi rezultatom genetske analize.

Oseba brez raka (zdrav posameznik) je upravičena do genetskega testiranja za CMMRD, če:

- Otrok ali mladostnik, pri katerem obstaja sum na novo nastalo neurofibromatozo tip 1 ali Legiusov sindrom (t. j. starši ne kažejo znakov teh sindromov), pri katerem po obsežnem testiranju ni bila odkrita (verjetno) patogena zarodna različica v genih *NF1* ali *SPRED1*, in izpolnjuje še eno značilnost, povezano s CMMRD glede na ERN smernice [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](http://www.genturis.eu).
- Testiranje za CMMRD je potrebno ponuditi vsem sorojencem posameznika s CMMRD, ne glede na njihov klinični status.
- Testiranje za CMMRD je potrebno ponuditi otrokom, če oba starša nosita patogeno varianto v istem genu MMR.

### Genetsko svetovanje

Pred genetskim testiranjem za zarodne različice. Posamezniki s sumom na CMMRD in njihove družine pred genetskim testiranjem za zarodne različice potrebujejo temeljite informacije o:

- kliničnih manifestacijah in naravnem poteku sindroma CMMRD (in sorodnih sindromov)
- postopku genetskega svetovanja ter pomenu genetskega testiranja za zarodne različice za posameznika in njegove krvne sorodnike
- možnih izidih genetskega testiranja
- možnostih onkološkega spremljanja in tarčnega zdravljenja pri CMMRD
- pravnih, socialnih, zavarovalnih in finančnih vidikih diagnoze
- čustveni podpori, vključno z [medvrstniško podporo](http://www.genturis.eu) ([www.genturis.eu](http://www.genturis.eu)).

### Genetsko testiranje za zarodne različice in seznanitev z rezultatom genetskega testiranja

Splošne informacije o genetskem testiranju za zarodne različice so dostopne na: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>

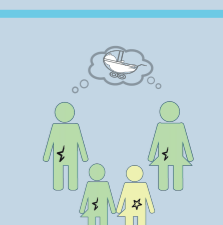
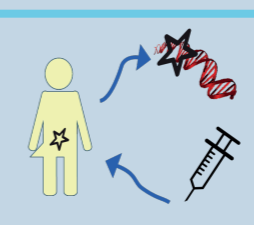
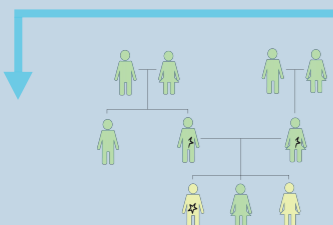
Genetsko testiranje za zarodne različice pri sumu na CMMRD mora vključevati celovito analizo MMR genov (*PMS2*, *MSH6*, *MLH1* in *MSH2*), vključno z večjimi preureditvami in po potrebi analizo transkriptov. Za dokončno postavitvev oziroma izključitev diagnoze CMMRD je občasno potrebno opraviti tudi testiranje za prirojeno mikrosatelitno nestabilnost na netumorskem tkivi (npr. vzorcu krvi), ki je značilna za CMMRD. Pomembno je, da dokažemo vzročne različice v ustreznem MMR genu.

Najnovejši diagnostični kriteriji za CMMRD dostopni na [spletni strani ERN GENTURIS](http://www.genturis.eu) ([www.genturis.eu](http://www.genturis.eu)), razdelek CMMRD → "Clinical practice guidelines" → "Pocket guide" → povzetek smernic spremljanja [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](http://www.genturis.eu).

Seznanitev z rezultatom genetskega testiranja mora biti opravljena v okviru genetskega posveta. Zaradi same redkosti CMMRD je zbiranje podatkov o izidih spremljanja in zdravljenja pri vseh bolnikih z diagnosticiranim CMMRD izredno pomembno. Vaš zdravnik vam bo predlagal, da se vaši podatki zabeležijo v register, skladnim s pravnimi okviri v Sloveniji.

### Starši in njihov otrok, ki ni zbolel za rakom ter z neznanim genetskim statusom za CMMRD

Oseba, ki nima raka, je lahko upravičena do (prediktivnega) genetskega testiranja za CMMRD.



### Kaskadno testiranje (testiranje krvnih sorodnikov) za CMMRD in sindrom Lynch\*

Kaskadno testiranje je postopek, ki vključuje genetsko svetovanje in genetsko testiranje za zarodne različice krvnih sorodnikov, pri katerih obstaja tveganje, da imajo CMMRD ali sindrom Lynch\*. Genetik bo na posvetu določil, katere družinske člane je smiselno obvestiti o genetskem tveganju in pri njih opraviti genetsko testiranje. Ter bo posredoval informativno gradivo in se dogovoril glede obveščanja sorodnikov. **Testiranje družinskih članov in spremljanje nosilcev z ustreznimi ukrepi, lahko reši življenja in izboljša kakovost življenja.**

Sorojenci bolnika s CMMRD imajo 25 % verjetnost za CMMRD in 50 % verjetnost za sindrom Lynch. → Genetsko testiranje za CMMRD je treba ponuditi vsem sorojencem posameznika s CMMRD, ne glede na starost ali klinični status.

\* Starši bolnika s CMMRD imajo skoraj 100 % verjetnost za sindrom Lynch. Tudi drugi družinski člani so bolj ogroženi, da imajo sindrom Lynch, sama verjetnost pa je odvisna od sorodstvene vezi.

→ Kaskadno testiranje za sindrom Lynch je treba ponuditi staršem in vsem polnoletnim sorodnikom v njihovih družinah. Več informacij o sindromu Lynch je dostopnih na [spletni strani ERN GENTURIS](http://www.genturis.eu).

### Onkološko spremljanje in preprečevanje raka pri bolnikih s CMMRD

Programi spremljanja pri dednih predispozicijah za razvoj raka so namenjeni zgodnjemu odkrivanju raka. Zgodnje odkritje raka običajno omogoči hitrejši pričetek zdravljenja in boljšo prognozo, zato se je pomembno redno udeležiti priporočenih preventivnih pregledov.

Za bolnike s CMMRD obstajajo specifični programi spremljanja (zlasti za tumorje prebavil in možganske tumorje). Ti programi se med državami lahko razlikujejo.

Predrakave tvorbe je potrebno odstraniti, če je to le mogoče. Učinkovitost zdravil za zmanjšanje tveganja za razvoj tumorjev pri bolnikih s CMMRD ni potrjena.

Bolniki in/ali njihovi starši naj se z lečečim zdravnikom posvetujejo glede nacionalnih priporočil oziroma naj [kontaktirajo specializiran center](http://www.genturis.eu). Trenutna evropska priporočila so na voljo na [spletni strani ERN GENTURIS](http://www.genturis.eu); [www.genturis.eu](http://www.genturis.eu) pod razdelkom "Guidelines and pathways".

### Personalizirano zdravljenje raka

Za tumorje, povezane s CMMRD, obstajajo specifična priporočila za zdravljenje. Ta priporočila se lahko med državami razlikujejo. Bolniki in/ali njihovi starši naj se o državnih priporočilih posvetujejo z lečečim zdravnikom oziroma naj [kontaktirajo specializiran center](http://www.genturis.eu). Trenutna evropska priporočila so na voljo na [spletni strani ERN GENTURIS](http://www.genturis.eu); [www.genturis.eu](http://www.genturis.eu) pod razdelkom "Guidelines and pathways".

Priporočeno je zdravljenje v okviru multidisciplinarnega tima, ki zajema širok nabor specialistov, tudi ker so nekatere oblike zdravljenja (npr. npr. imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk) zaželeni, nekaterim pa se je smiselno izogniti (npr. temozolomid pri bolnikih s CMMRD z visoko-rizičnim gliomom).

Pri odločevanju glede poteka zdravljenja je potrebno upoštevati možnost ponovnega zdravljenja v primeru novega raka. Morda obstaja možnost sodelovanja v kliničnih raziskavah.

Pri bolnikih s CMMRD moramo ob sumu na ponovitev bolezni pomisliti tudi na možnost novega primerne tumorja. Vzorce tumorskega tkiva je smiselno zbrati in shraniti (ali na njih neposredno opraviti molekularno analizo), če se bolnik s CMMRD in/ali njegova družina s tem strinja.

### Reprodukтивно odločanje

Za CMMRD je značilno visoko tveganje za razvoj malignih bolezni v prvih letih življenja, zato se je priporočljivo posvetovati glede možnosti predrojstvenega ali predimplantacijskega genetskega testiranja v primeru načrtovanja prihodnjih nosečnosti:

- s starši bolnika s CMMRD, ki so v rodni dobi,
- z bolnikom s CMMRD, ki je v rodni dobi.

### Medvrstniška in čustvena podpora

Bolniki in njihove družine lahko iščejo medvrstniško in čustveno podporo v različnih obdobjih, na primer: - med preventivnim spremljanjem, - ob postavitvi diagnoze novega raka, - pri odločanju o možnostih zdravljenja, - med potekajočim onkološkim zdravljenjem, - pri odločanju o genetskem testiranju, vključno z genetskim testiranjem mladostnika, - pri obveščanju družinskih članov o njihovem genetskem tveganju in možnosti (prediktivnega) genetskega testiranja, - pri soočanju s povišanim tveganjem za razvoj tumorjev, - pri soočanju z diagnozo CMMRD pri obolem otroku ali sorojencu, - pri načrtovanju družine

Podrobnosti o združenih bolnikih so na voljo na: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

### Doživljenjska zdravstvena oskrba bolnikov s CMMRD in prehod v oskrbo odraslih

Posamezniki s CMMRD imajo visoko tveganje za nastanek raka in potrebujejo intenzivno zdravstveno oskrbo skozi vse življenje. Za učinkovit prehod mladostnikov in mladih odraslih s CMMRD iz pediatrične obravnave v oskrbo odraslih je izrednega pomena sistemsko organizirano povezovanje zdravnikov specialistov v obstoječi zdravstveni infrastrukturi. Glavni cilj je spodbujanje samostojnosti, izboljšanje kakovosti življenja in zmanjševanje zdravstvenih zapletov.