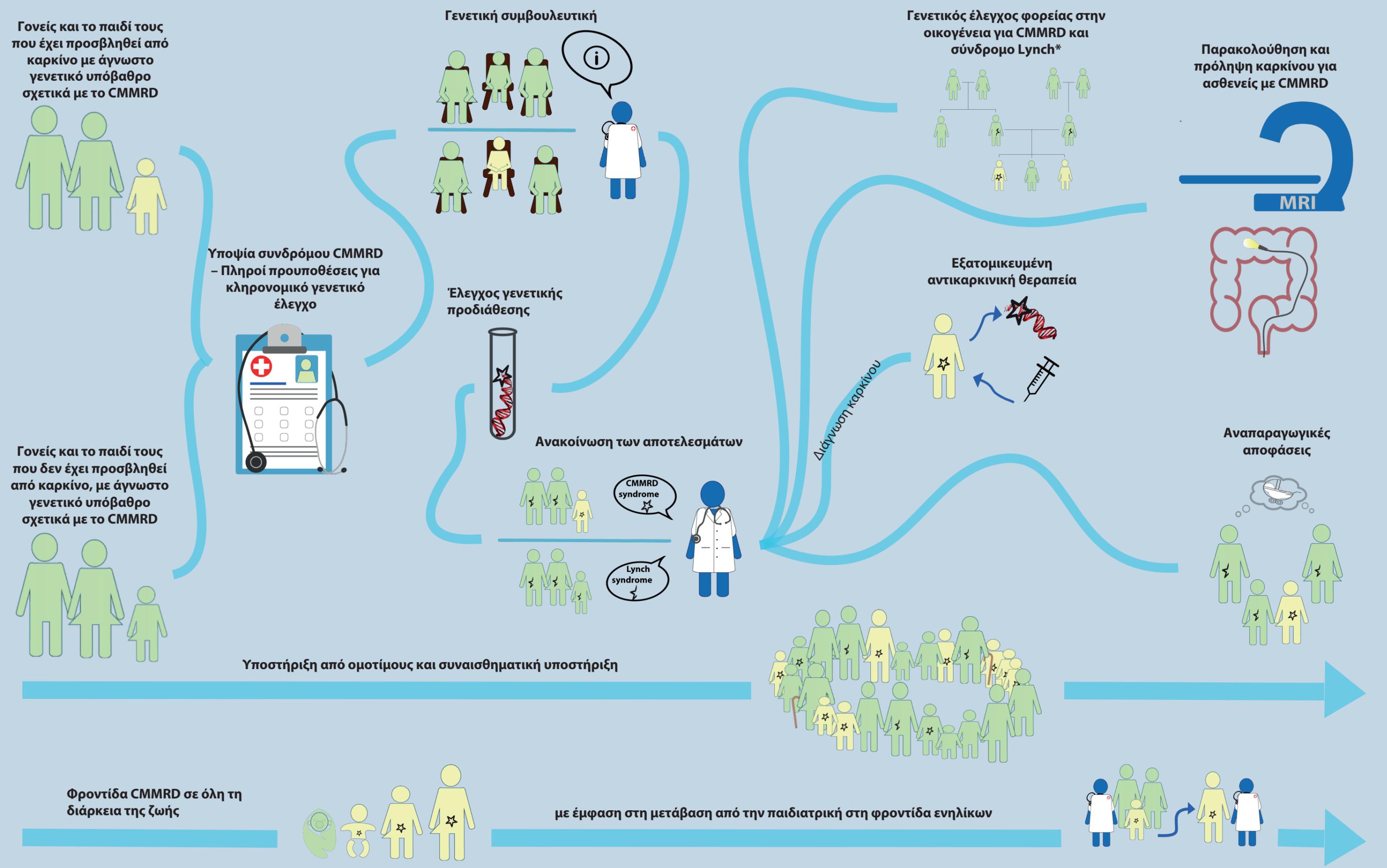


Διαδρομή ασθενούς ERN GENTURIS: Σύνδρομο Συγγενούς Ανεπάρκειας Επιδιόρθωσης Ασυμφωνίας (CMMRD)



Αποποίηση ευθύνης: Το παρόν patient journey προορίζεται ως μια γενική επισκόπηση της κλινικής και διαγνωστικής πορείας για το CMMRD ή την υποψία του. Δεν πρέπει να αντικαθιστά την εξατομικευμένη κλινική και γενετική συμβουλευτική σε εξειδικευμένο κέντρο. Δεν αποσκοπεί επίσης στο να καλύψει όλες τις ειδικές προκλήσεις της πολύπλοκης κατάστασης του CMMRD. Οι ειδικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, τα διαγνωστικά κριτήρια και η ονοματολογία ενδέχεται να αλλάξουν σε σύντομο χρονικό διάστημα και, ως εκ τούτου, γίνεται μόνο αναφορά σε αυτά στο παρόν patient journey.

Γονείς και το παιδί τους που έχει προσβληθεί από καρκίνο με άγνωστο γενετικό υπόβαθρο σχετικά με το CMMRD

Ένα παιδί ή νεαρός ενήλικας στον οποίο διαγνωστήκε καρκίνος θα πρέπει να υποβληθεί σε αξιολόγηση της καταλληλότητάς του για γενετικό έλεγχο λόγω υποψίας CMMRD.

Το φάσμα των όγκων που σχετίζονται με το CMMRD περιλαμβάνει κυρίως αιματολογικές κακοήθειες, όγκους του εγκεφάλου και κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά στην ουσία οποιαδήποτε κακοήθεια μπορεί να σχετίζεται με το CMMRD.

Γονείς και το παιδί τους που δεν έχει προσβληθεί από καρκίνο, με άγνωστο γενετικό υπόβαθρο σχετικά με το CMMRD

Ένα άτομο που δεν έχει προσβληθεί από καρκίνο μπορεί να είναι κατάλληλο για (προγνωστικό) γενετικό έλεγχο για το CMMRD.

Υποψία συνδρόμου CMMRD – Πληροί προϋποθέσεις για κληρονομικό γενετικό έλεγχο

Για έναν ασθενή με καρκίνο, θα πρέπει να υπάρχει υποψία για σύνδρομο CMMRD εάν:

- Ο ασθενής πληροί τα κλινικά κριτήρια συγκεντρώνοντας τουλάχιστον 3 βαθμούς σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια ένδειξης C4CMMRD ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#)) προσθέτοντας τους βαθμούς που αντιστοιχούν στον τύπο καρκίνου (υποχρεωτικοί βαθμοί) και τους βαθμούς από μη κακοήγη χαρακτηριστικά στον ασθενή ή στην οικογένεια (προαιρετικοί βαθμοί).
- Ο όγκος ή ο φυσιολογικός ιστός του ασθενούς παρουσιάζει χαρακτηριστικά ευρήματα ενδεικτικά του CMMRD, όπως υψηλό φορτίο μεταλλάξεων σε παιδιατρικούς όγκους ή απώλεια έκφρασης των πρωτεϊνών MMR σε φυσιολογικά κύτταρα.
- Ο ασθενής είναι ηλικίας κάτω των 18 ετών και είναι γνωστό ότι φέρει μία ετεροζυγωτική (πιθανώς) παθολογία παραλλαγή σε ένα γονίδιο MMR, ακόμη και όταν δεν έχει εντοπιστεί δεύτερη παθολογία στο ίδιο γονίδιο MMR.

Είναι σημαντικό να ξεκινά ο γενετικός έλεγχος το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση του καρκίνου, ώστε η θεραπεία να προσαρμόζεται στα αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης όποτε αυτό είναι εφικτό.

Ένα άτομο χωρίς καρκίνο (μη προσβεβλημένο) είναι επιλέξιμο για γενετικό έλεγχο για το σύνδρομο CMMRD εάν:

- Το άτομο είναι παιδί/έφηβος με υποψία νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 ή συνδρόμου Legius de novo (δηλαδή οι γονείς δεν παρουσιάζουν σημεία αυτών των συνδρόμων), χωρίς ανίχνευση (πιθανώς) παθολογία βλαστικής παραλλαγής στα γονίδια *NF1* ή *SPRED1* μετά από εκτεταμένο γενετικό έλεγχο, και πληροί ένα ακόμη χαρακτηριστικό σχετιζόμενο με το CMMRD σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#).
- Ο γενετικός έλεγχος για CMMRD πρέπει να προσφέρεται στα αδέρφια ενός διαγνωσμένου ασθενούς με CMMRD, ανεξάρτητα από την κλινική τους εικόνα.
- Ο έλεγχος για CMMRD πρέπει να προσφέρεται σε παιδιά, εάν και οι δύο γονείς φέρουν μια παθολογία παραλλαγή στο ίδιο γονίδιο MMR.

Γενετική συμβουλευτική

Τα άτομα με υποψία συνδρόμου CMMRD και οι οικογένειές τους χρειάζονται αναλυτική ενημέρωση πριν και μετά τον γενετικό έλεγχο γαμετικής σειράς σχετικά με:

- τις κλινικές εκδηλώσεις και τη φυσική πορεία του συνδρόμου CMMRD ή συναφών συνδρόμων
- τη διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής και τις επιπτώσεις του συνταγματικού γενετικού ελέγχου για τον εξεταζόμενο και τους συγγενείς εξ αίματος
- τα πιθανά αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου
- τις επιλογές παρακολούθησης για καρκίνο και τις στοχευμένες θεραπευτικές δυνατότητες στο CMMRD
- τις νομικές, κοινωνικές, ασφαλιστικές και οικονομικές πτυχές της διάγνωσης
- την ψυχολογική υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένης της [υποστήριξης από συννοσούστες \(www.genturis.eu\)](#).

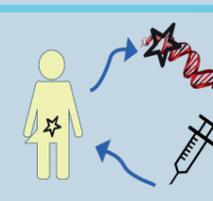
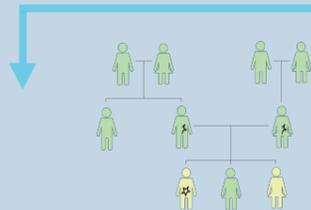
Έλεγχος γενετικής προδιάθεσης και ανακοίνωση των αποτελεσμάτων

Γενικές πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο γενετικής προδιάθεσης μπορούν να βρεθούν στο <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes> Ο συνταγματικός έλεγχος γενετικής προδιάθεσης για τη διάγνωση του CMMRD θα πρέπει να περιλαμβάνει μια ολοκληρωμένη ανάλυση των γονιδίων MMR (*PMS2*, *MSH6*, *MLH1* και *MSH2*), συμπεριλαμβανομένων μεγάλων χρωμοσωμικών αναδιατάξεων και, εφόσον χρειάζεται, ανάλυση μεταγραφής. Ενδέχεται επίσης να χρειαστεί έλεγχος για γενετική γαμετική μικροδορυφορική αστάθεια (στο αίμα), η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του CMMRD, καθώς είναι σημαντικό να επιτευχθεί μια οριστική διάγνωση που είτε επιβεβαιώνει είτε αποκλείει το CMMRD στον ασθενή. Είναι επίσης σημαντικό να εντοπιστούν οι αιτιολογικές παραλλαγές στο αντίστοιχο γονίδιο MMR.

Τα πιο πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο CMMRD βρίσκονται στον [ιστότοπο του ERN GENTURIS \(www.genturis.eu\)](#), στην ενότητα CMMRD, στις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, στον συνοπτικό οδηγό: Guideline summary table of the [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

Η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων του γενετικού ελέγχου πρέπει να συνοδεύεται από γενετική συμβουλευτική.

Λόγω της σπανιότητας του CMMRD, η συλλογή δεδομένων σχετικά με τα αποτελέσματα της παρακολούθησης και της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με CMMRD είναι κρίσιμη.



Γενετικός έλεγχος φορείας στην οικογένεια για CMMRD και σύνδρομο Lynch*

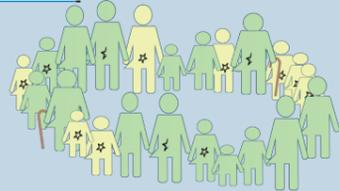
Ο διαδοχικός έλεγχος είναι η διαδικασία κατά την οποία πραγματοποιείται γενετική συμβουλευτική και συνταγματικός γενετικός έλεγχος σε συγγενείς εξ αίματος που διατρέχουν κίνδυνο να κληρονομήσουν το σύνδρομο CMMRD και το σύνδρομο Lynch*. Ο γενετιστής θα καθορίσει για ποια μέλη της οικογένειας είναι σχετικός ο γενετικός έλεγχος γαμετικής σειράς και θα τα προσκαλέσει για γενετική συμβουλευτική ή θα παράσχει μια οικογενειακή επιστολή που μπορεί να διανεμηθεί από τον δείκτη-ασθενή. **Ο έλεγχος αυτών των συγγενών και η παρακολούθηση των φορέων με τα κατάλληλα κλινικά μέτρα, όπου χρειάζεται, μπορεί να σώσει ζωές και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής.**

Τα αδέρφια ενός ασθενούς με CMMRD έχουν 25% κίνδυνο να έχουν το σύνδρομο CMMRD και 50% κίνδυνο να έχουν το σύνδρομο Lynch.

→ Ο γενετικός έλεγχος γαμετικής σειράς για CMMRD πρέπει να προσφέρεται σε κάθε αδελφό ασθενούς με CMMRD, ανεξάρτητα από την ηλικία και την κλινική του εικόνα.

* Οι γονείς ενός ασθενούς με CMMRD έχουν σχεδόν 100% κίνδυνο να έχουν το σύνδρομο Lynch. Πιο απομακρυσμένοι συγγενείς διατρέχουν επίσης κίνδυνο για σύνδρομο Lynch. Ο κίνδυνος τους εξαρτάται από τη θέση τους στο γενεαλογικό δέντρο.

→ Ο διαδοχικός έλεγχος για το σύνδρομο Lynch πρέπει να προσφέρεται στους γονείς και σε όλους τους ενήλικες συγγενείς και από τους δύο γονεϊκούς κλάδους. Περισσότερες πληροφορίες για το σύνδρομο Lynch μπορούν να βρεθούν στον [ιστότοπο του ERN GENTURIS](#).



Παρακολούθηση και πρόληψη καρκίνου για ασθενείς με CMMRD

Τα προγράμματα παρακολούθησης για κληρονομικά σύνδρομα καρκίνου στοχεύουν στην έγκαιρη ανίχνευση καρκίνου. Η έγκαιρη ανίχνευση γενικά επιτρέπει πρώιμη θεραπεία και καλύτερη πρόγνωση. Γι' αυτό είναι σημαντικό να συμμετέχει κανείς τακτικά στα προγράμματα παρακολούθησης που παρέχονται.

Υπάρχουν ειδικά προγράμματα παρακολούθησης για ασθενείς με CMMRD (ιδιαίτερα για όγκους του πεπτικού συστήματος και του εγκεφάλου). Αυτά ενδέχεται να διαφέρουν μεταξύ χωρών. Οι προκακοήθειες βλάβες θα πρέπει πιθανότατα να αφαιρούνται όποτε είναι δυνατόν. Η αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών θεραπειών που στοχεύουν στη μείωση του κινδύνου όγκων σε ασθενείς με CMMRD δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Οι ασθενείς και/ή οι γονείς τους θα πρέπει να συμβουλευούνται τους γιατρούς τους ή να [επικοινωνούν με εξειδικευμένα κέντρα](#) σχετικά με τις συστάσεις που ισχύουν στη χώρα τους. Οι τρέχουσες συστάσεις σε ευρωπαϊκό επίπεδο βρίσκονται στον [ιστότοπο του ERN GENTURIS: www.genturis.eu](#) στην ενότητα "Guidelines and pathways".

Υποστήριξη από ομοτίμους και συναισθηματική υποστήριξη

Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους μπορεί να χρειαστούν υποστήριξη από ομοτίμους και συναισθηματική υποστήριξη επανειλημμένα, σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, για παράδειγμα: - κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, - κατά τη διάγνωση ενός νέου καρκίνου, - όταν λαμβάνονται αποφάσεις σχετικά με τις θεραπευτικές επιλογές, - κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας, - σχετικά με το πώς να αποφασίσουν για τον γενετικό έλεγχο, - συμπεριλαμβανομένου του γενετικού ελέγχου σε ανήλικο, - σχετικά με το πώς να ενημερώσουν τα μέλη της οικογένειας για τον γενετικό τους κίνδυνο και τη δυνατότητα διενέργειας (προγνωστικού) συνταγματικού γενετικού ελέγχου, - σχετικά με το πώς να αντιμετωπίσουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όγκων, - σχετικά με το πώς να διαχειριστούν τη διάγνωση CMMRD στο προσβεβλημένο παιδί ή σε αδελφό, - σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό

Λεπτομέρειες για οργανώσεις ασθενών μπορούν να βρεθούν στο: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

Φροντίδα CMMRD σε όλη τη διάρκεια της ζωής με έμφαση στη μετάβαση από την παιδιατρική στη φροντίδα ενηλίκων

Τα άτομα με CMMRD έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και χρειάζονται εντατική ιατρική φροντίδα σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Ένας εξειδικευμένος κλινικός ιατρός και ένα δομημένο πρόγραμμα Μετάβασης στη Φροντίδα Ενηλίκων είναι απαραίτητα για την αποτελεσματική μετάβαση εφήβων και νεαρών ενηλίκων με CMMRD από το παιδιατρικό στο μοντέλο φροντίδας ενηλίκων.

Ο βασικός στόχος είναι η ενίσχυση της αυτονομίας, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η μείωση των σχετιζόμενων ιατρικών επιπλοκών.