**Załącznik nr 2a**

**Opis „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł II – wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy” na lata 2019-2021.**

**Celem zadania** jest przede wszystkim zidentyfikowanie i zapewnienie opieki odpowiadającej obecnym standardom - rodzinom z dziedzicznymi zespołami predyspozycji do nowotworów złośliwych, w których dominuje predyspozycja do rozwoju raka jelita grubego z zespołem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP, ang. Familial Adenomatous Polyposis), zespołem Lyncha, Peutza Jeghersa (PJS, ang. Peutza Jeghers Syndrome), polipowatości młodzieńczej (JPS, ang. juvenile polyposis syndrome) oraz zespołem polipowatości recesywnej uwarunkowanym mutacjami w genie *MUTYH.*

Opieka nad tymi rodzinami umożliwia w dłuższej perspektywie wydłużenie przeżyć nosicieli mutacji genu *APC* o 10-12 lat oraz zapewnienie długich przeżyć nosicielom mutacji genów *MLH1, MSH2,* *MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, EPCAM* i *MUTYH*. Wdrożenie programu opieki powinno umożliwić znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań nowotworów i wyleczeń.

**Opis:**

* Zidentyfikowanie, na podstawie ankiet osób zdrowych i/lub dokładnych wywiadów rodzinnych, osób z rodzin, w których występuje wysokie ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy i inne towarzyszące nowotwory;
* rozpoznanie wśród tych rodzin występowania nosicielstwa mutacji genów najsilniejszych predyspozycji, tj. genów *APC/MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 /STK11/SMAD4/BMPR1A/ MUTYH/EPCAM;*
* objęcie członków rodzin, w których występuje wysokie ryzyko zachorowania, programami opieki, obejmującymi okresowe badania kolonoskopowe, gastroskopowe, USG ginekologiczne, oznaczanie stężeń CA125 w surowicy krwi.
* Pacjentów do programu kwalifikuje lekarz poradni genetycznej na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego (dane o wszystkich krewnych I0 – wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych oraz dane krewnych, którzy nie zachorowali na nowotwory; wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów u wszystkich krewnych II0 i ewentualnie dalszych stopni).

Ze względu na zróżnicowane doświadczenie poszczególnych ośrodków wykrywających mutacje w zespołach predyspozycji do nowotworów złośliwych, w których dominuje predyspozycja do rozwoju raka jelita grubego, stosowane są w nich różnorodne protokoły badań. W związku z powyższym, w celu zapewnienia maksymalnej efektywności medycznej i ekonomicznej programu a równocześnie nie wymuszania zmiany protokołów dotychczas stosowanych w ośrodkach, wprowadza się zasadę odpłatności jedynie za wykrycie nosicielstwa mutacji *APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM* .

W ramach programu finansowane są:

1. Wprowadzenie do rejestru - zidentyfikowanie osoby wysokiego ryzyka, pełny opis obciążenia rodzinnego oraz zebranie dodatkowej dokumentacji lekarskiej, a w przypadku zdrowych pacjentów, skierowanie do pierwszego badania kolonoskopowego, oraz (kobiety) na USG ginekologiczne i oznaczenie stężenia CA125 w surowicy krwi, koordynacja działań podczas identyfikacji nowych osób z grup wysokiego ryzyka. (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego)
2. Wizyta lekarska z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej oraz edukacja pacjenta.
3. Ocena ekspresji genów mutatorowych w rakach jelita grubego rozpoznanych u pacjentów poniżej 60 r.ż.
4. Koszt wykrycia nosiciela mutacji *APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM*
5. Wykrycie jednego nosiciela/ki *APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM* zawiera całkowity koszt badań (w tym takich jak: molekularne, immunohistochemiczne czy ocena niestabilności mikrosatelitarnej).

Dodatkowe koszty opieki nad pacjentką/pacjentem:

1. Coroczna konsultacja lekarska, skierowanie na badania, koordynacja opieki (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego).
2. Kolonoskopia (w tym koszt znieczulenia/sedacji).

Kolonoskopię rutynowo wykonuje się w tzw. „znieczuleniu miejscowym”, co polega na miejscowym użyciu żelu znieczulającego dla zniesienia negatywnych odczuć w obrębie odbytu. Za kolonoskopię w sedacji uznaje się badanie w trakcie, którego podawane są leki mające na celu zmniejszyć dyskomfort pacjenta związany z kolonoskopią (Propofol albo co najmniej jeden lek sedatywny i co najmniej jeden lek przeciwbólowy albo preparat wziewny na bazie podtlenku azotu np. Entonox) a pacjent jest monitorowany przez dodatkową, przeszkoloną osobę (anestezjolog lub dodatkowy przeszkolony lekarz, lub pielęgniarka po odbyciu dodatkowego kursu z anestezjologii) z udziałem dodatkowego sprzętu monitorującego (co najmniej pulsoksymetr z funkcją monitorowania tętna i sfingomanometr). Optymalnym lekiem do stosowania w sedacji do kolonoskopii jest Propofol, który zgodnie z aktualnymi przepisami może być podawany jedynie przez personel anestezjologiczny. Możliwe jest podawanie jedynie zestawu dwóch leków na przykład midazolamu (lek sedatywny) i fentanylu (lek przeciwbólowy) lub innego zestawu leków (w tym wziewnego preparatu zawierającego podtlenek azotu) wśród, których nie ma Propofolu, ale aby uznać dane badanie kolonoskopowe za badanie w sedacji (dla potrzeb Programu) konieczne jest monitorowanie przez dodatkową osobę i odpowiedni sprzęt monitorujący (jak wyżej).

Wykonania badania w znieczuleniu/sedacji zalecane jest osobom:

* po przebytych rozległych operacjach w obrębie jamy brzusznej, zwłaszcza operacjach ginekologicznych, w tym cięciach cesarskich i operacjach będących wynikiem powikłań medycznych,
* po niepełnych lub bardzo bolesnych badaniach endoskopowych jelita grubego w przeszłości,
* zgłaszającym administracji ośrodka duży lęk przed wykonaniem badania.

W koszcie znieczulenia należy uwzględnić koszt wykonania ewentualnych badań diagnostycznych, potrzebnych do wykonania badania kolonoskopowego w znieczuleniu.

Badanie kolonoskopowe wykonane i rozliczone w ramach tego zadania, nie może być jednocześnie wykonywane i rozliczane w ramach „Programu badań przesiewowych raka jelita grubego” i/lub w ramach kontraktu z NFZ (tj. podwójnie finansowane).

1. USG ginekologiczne.
2. Oznaczenie stężenia CA125,
3. Dodatkowa wizyta konsultacyjna.

Dla rodzin z zespołem Peutza-Jeghersa dodatkowo zalecane jest:

1. USG i/lub mammografia i/lub MRI piersi.
2. Badanie jelita cienkiego (pasaż jelita cienkiego).
3. USG jamy brzusznej.

Badania dla rodzin z zespołem JPS finansowane są w ramach AOS ze środków NFZ.

**Maksymalne ceny jednostkowe proponowane przez Ministra Zdrowia dla poszczególnych zadań:**

|  |  |
| --- | --- |
| Nazwa | Maksymalna cena jednostkowa (w zł) |
|
| zidentyfikowanie jednej osoby z rodziny wysokiego ryzyka, opis obciążenia i wprowadzenie do rejestru; koszt koordynacji działań | 118,00 |
| wizyta lekarska z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej oraz edukacją pacjenta | 50,00 |
| ocena ekspresji genów *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2* w tkance nowo (w ciągu roku od diagnozy) rozpoznanych raków jelita grubego u pacjentów przed 60 rokiem życia | 325,00 |
| koszt wykrycia jednego nosiciela/ki *APC* i/lub *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, EPCAM i MUTYH*; zawiera całkowity koszt badań (w tym takich jak: molekularne, immunohistochemiczne czy niestabilność mikrosatelitarna) | 6 540,00 |
| coroczna konsultacja lekarska, skierowanie do badań; koszt koordynacji opieki | 102,00 |
| kolonoskopia z ewentualnym znieczuleniem \* | 609,00 |
| USG ginekologiczne | 115,00 |
| oznaczenie stężenia CA 125 w surowicy krwi | 30,00 |
| dodatkowa wizyta konsultacyjna | 45,00 |

\**badanie nie wykonywane w ramach Programu badań przesiewowych raka jelita grubego i w ramach kontraktu z NFZ*

Spośród wszystkich zachorowań na raka jelita grubego i odbytnicy rozpoznawanych co roku w Polsce, 10-15% zachorowań jest uwarunkowanych zwiększonym ryzykiem rodzinnym. Podobne uwarunkowania występują w około 150 spośród 3 500 corocznych zachorowań na raka błony śluzowej trzonu macicy. Co najmniej kilkakrotnie zwiększone ryzyko zachorowań na te nowotwory występuje w populacji obejmującej 50 000 – 100 000 osób w wieku od 20 do 70 lat, w tym około 10 000-15 000 osób należy do grupy najwyższego ryzyka zachorowań na nowotwory dziedziczne. Dziedziczne uwarunkowania występują szczególnie często w zachorowaniach na raki jelita grubego. Skutkiem nosicielstwa genów silnych predyspozycji do rozwoju tych nowotworów jest także wysokie ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe w niektórych innych umiejscowieniach, w tym na nowotwory trzonu macicy, jajników, jelita cienkiego, nerki, żołądka, trzustki, dróg moczowych i dróg żółciowych.

Rak jelita grubego u pacjentów z zespołem Lyncha ma odrębny przebieg kliniczny i charakteryzuje się odmienną wrażliwością na leczenie chemiczne w porównaniu do zachorowań sporadycznych na ten nowotwór. Stworzenie rejestru chorych na raka jelita grubego z zespołem Lyncha umożliwi wieloletnią obserwację tych pacjentów, analizę danych klinicznych, a w przyszłości modyfikację postępowania terapeutycznego u tych chorych.

**Opis działań**

Pacjentów do programu kwalifikuje lekarz poradni genetycznej na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego (dane o wszystkich krewnych I0 – wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych oraz dane krewnych, którzy nie zachorowali na nowotwory; wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów u wszystkich krewnych II0 i ewentualnie dalszych stopni).

**Zespół rodzinnej gruczolakowatej polipowatości jelit (FAP)**

Podstawą rozpoznania jest obciążenie rodzinne i stwierdzenie licznych polipów w jelicie grubym oraz innych fenotypowych cech tego zespołu (kostniaki, polipy dwunastnicy itp). Badanie mutacji genu *APC* jest pomocne dla potwierdzenia/wykluczenia nosicielstwa a identyfikacja mutacji (obok historii obciążenia rodzinnego) jest potwierdzeniem rozpoznania klinicznego, oszacowania ryzyka i przybliżonego wieku zachorowania na raka jelita grubego oraz nowotwory w innych umiejscowieniach.

U krewnych I0 osób chorych, u których rozpoznano nosicielstwo mutacji genu *APC,* zaleca się wykonanie badania endoskopowego jelit (rektosigmoidoskopia) już na początku 2 dekady życia, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo wykrycia raka jelita grubego nawet u młodych pacjentów.

Badanie nosicielstwa mutacji w genie *APC* jest uzasadnione u osób niepełnoletnich z rodzin z FAP lub dzieci z objawami FAP – *vide* wytyczne ESHG. Takie podejście umożliwia dzieciom z rodzin z FAP, u których wykluczono nosicielstwo mutacji markerowej, uniknięcie licznych niepotrzebnych inwazyjnych badań endoskopowych, natomiast potwierdzenie nosicielstwa mutacji markerowej przekłada się na lepsze przestrzeganie zasad nadzoru endoskopowego i dzięki temu zmniejsza się ryzyko raka we wczesnym wieku. Pełnoletnim osobom z rodzin, w których ustalono mutację markerową odpowiedzialną za FAP, u których w badaniach endoskopowych nie stwierdza się polipów, należy zaproponować badanie genetyczne, mające na celu wykluczenie nosicielstwa mutacji w obrębie genu *APC*. Jeśli u danego pacjenta nie stwierdza się markerowej dla danej rodziny mutacji w tym genie, może on zostać zwolniony z nadzoru endoskopowego i innych badań z programu opieki.

Zalecenia dotyczące opieki nad członkami rodzin, w których stwierdzono polipy w jelicie grubym lub wykryto mutację genu *APC*:

* Wykonywanie badań kolonoskopowych w odstępach co 18 miesięcy począwszy od 18 roku życia, a w rodzinach w których raki występują wcześnie należy zalecić wykonanie sigmoidoskopii od wieku o 10 lat niższego niż wiek zachorowania najmłodszej osoby w rodzinie lub od 12 r.ż.,
* Od momentu stwierdzenia polipów w jelicie grubym zaleca się wykonywanie gastroskopii w odstępach 12-36 miesięcy (pomocnicze znaczenie dla ustalenia terminu kolejnej endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego ma klasyfikacja Spiegelmana)
* W przypadku stwierdzenia mnogich polipów w jelicie grubym, których nie można usunąć doszczętnie endoskopowo, pacjentowi należy zaproponować kolektomię, ponieważ ryzyko rozwoju raka w jelicie grubym w tej grupie wynosi blisko 100% a zabieg kolektomii jest jedynym skutecznym sposobem zapobiegania temu zachorowaniu,
* Po kolektomii należy wykonywać co roku badanie endoskopowe pozostawionego odcinka jelita grubego - jeśli zabieg był subtotalny - lub wytworzonego zbiornika jelitowego,
* W przypadku podejrzenia u pacjenta z FAP obecności zmian w jelicie cienkim, których nie można ocenić/usunąć w czasie badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego, pacjenta należy skierować do oddziału gastroenterologicznego mającego doświadczenie w opiece nad rodzinami z tym zespołem.

Należy poinformować pacjenta z FAP o wskazaniach do wykonywania co 6-12 miesięcy badania USG wątroby i oznaczenia stężenia AFP w osoczu w wieku od 0,5 roku życia, ze względu na ryzyko zachorowania na wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma).

Prawdopodobieństwo wątrobiaka zarodkowego w grupie tych dzieci wynosi 1/300 (a w grupie nosicieli mutacji 1/150). Nowotwór wątroby u dzieci wcześnie wykryty jest wyleczalny, zaś proponowana metoda badań przesiewowych jest małoinwazyjna.

Powyższa opieka jest dostępna w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w onkologicznych lub gastroenterologicznych poradniach dziecięcych.

Dzieci z rodzin z FAP od początku 2 dekady życia powinny być pod opieką poradni gastroenterologicznej dla dzieci i mieć zapewniony nadzór endoskopowy.

**Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej o opóźnionej ekspresji (AFAP – attenuated FAP).**

Zalecenia dotyczące osób z AFAP:

* Kolonoskopia, którą należy rozpocząć od 20 roku życia. Sugerowany odstęp między badaniami – około 24 miesięcy; jeżeli stwierdzono polipy – badania wraz z polipektomiami należy wykonywać co około 12-18 miesięcy.
* Od momentu wykrycia polipów w jelicie grubym należy pacjentom zaproponować gastroskopię co 1-3 lata.

Przyjmuje się, że leczenie operacyjne (kolektomia) powinno być podjęte w momencie wykrycia mnogich gruczolaków w jelicie grubym. Zakres kolektomii zależy od zasięgu zmian. Po leczeniu operacyjnym obowiązuje nadzór endoskopowy nad pozostawioną częścią jelita grubego.

Pełnoletnim osobom z rodzin, w których stwierdzono lub podejrzewa się zespół łagodnej gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, należy zaproponować badanie genetyczne, mające na celu wykluczenie nosicielstwa mutacji w obrębie genu *APC*. Jeśli u danego pacjenta nie stwierdza się markerowej dla danej rodziny mutacji w obrębie genu *APC*, może on zostać zwolniony z nadzoru endoskopowego.

**Zespół Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC).**

Do badania ekspresji genów *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2* metodą immunohistochemiczną w tkance guza kwalifikują się wszyscy chorzy, którzy odpowiadają kryteriom z Bethesdy. Brak ekspresji jednego lub kilku genów kwalifikuje do badania molekularnego – poszukiwanie mutacji germinalnej w DNA krwi obwodowej lub innej tkanki pacjenta.

W przypadku gdy wykonanie badania immunohistochemicznego ekspresji genów w guzie nie jest możliwe (np. gdy dotyczy to zdrowych probantów z obciążonych rodzin, gdy nie można uzyskać skrawka guza od krewnego, który wcześniej zachorował) – zaleca się badanie nosicielstwa mutacji u probantów z rodzin spełniających kryteria Bethesda: 1. rozpoznanie raka jelita grubego przed 50rż, 2. wystąpienie synchroniczne lub metachroniczne raka jelita grubego lub raka ze spectrum zespołu Lyncha (rak żołądka, pęcherza moczowego, dróg żółciowych, jelita cienkiego), niezależnie od wieku, 3.raka jelita grubego z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną przed 60r. życia, 4. raka jelita grubego i jednego lub więcej krewnych z rakiem jelita grubego lub innym rakiem ze spektrum HNPCC (przynajmniej u jednej osoby rozpoznanie musi być postawione przed 50 r.ż.),

Zalecenia dotyczące osób z zespołem Lyncha obejmują:

* Od 20-25 roku życia kolonoskopia co 1-2 lata w przypadku nosicielstwa mutacji w genach *MLH1, MSH2,* a od 25–30 roku życia u nosicieli mutacji w genie *PMS2, EPCAM* lub *MSH6.*
* W przypadku wykrycia raka w jelicie grubym zalecanym sposobem leczenia chirurgicznego, z uwagi na wysokie ryzyko rozwoju synchronicznych lub metachroniczych zmian nowotworowych, jest subtotalna kolektomia.
* Po zabiegu należy prowadzić badania endoskopowe pozostawionej części jelita grubego - nie rzadziej niż co 2 lata.
* U kobiet, od 30 roku życia należy zalecać corocznie badania USG przezpochwowe mające na celu wczesne wykrycie raka błony śluzowej trzonu macicy i ewentualnie raka jajnika oraz oznaczanie stężenia CA125 w surowicy krwi.
* U kobiet od 30 roku życia – każde nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych u kobiety z zespołem Lyncha powinno być wskazaniem do starannej diagnostyki w kierunku raka błony śluzowej trzonu macicy (histeroskopia).
* U kobiet nosicielek mutacji *MLH1, MSH2, MSH6,* *PMS2,* które zrealizowały plany macierzyńskie, zalecana jest opcja profilaktycznej histerektomii z adneksektomią od 35 r.ż. w związku z wysokim ryzykiem raka błony śluzowej trzonu macicy i raka jajnika.

**Rodzinne raki jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.**

Do tej grupy włącza się rodziny:

* Spełniające kryteria z Bethesdy, u których nie stwierdzono zaburzeń ekspresji genów *MLH1, MSH2* i *MSH6* i nosicielstwa mutacji tych genów,
* W których u 2 krewnych I lub II0 wystąpiły zachorowania na raka jelita grubego, niezależnie od wieku tych zachorowań,
* W których wśród krewnych I i II0 wystąpiło 3 lub więcej zachorowań łącznie na raka jelita grubego i odbytnicy, błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, żołądka i nerki – niezależnie od wieku zachorowania,
* W których wśród krewnych I i II0 wystąpiło 3 lub więcej zachorowań na nowotwory ze spektrum zespołu Lyncha w umiejscowieniach pozajelitowych tj. raki błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, żołądka i nerki.

Zalecenia dotyczące ww. osób obejmują:

* Kolonoskopię od 40 roku życia (lub od wieku o 10 lat wcześniejszego niż wiek najwcześniejszego zachorowania na raka jelita grubego w rodzinie, w zależności od tego, co przypada wcześniej) w odstępach nie rzadziej niż 5-letnich,
* U kobiet badanie ginekologiczne w tym USG ginekologiczne oraz badanie CA125 od 35 roku życia co roku.

**Zespół Peutza Jeghersa (PJS Peutz Jeghers Syndrome)**

Zespół uwarunkowany jest mutacjami w genie *STK11* (OMIM 602216 Serine/Threonine Protein Kinase 11) położonym w regionie 19.13.3. Zespół Peutza i Jeghersa (PJS OMIM 175200) jest dziedziczony autosomalnie dominująco. Częstość występowania choroby waha się od 1/29 000 do 1/120 000 nowych urodzeń. Zmiany barwnikowe pojawiają się bardzo wcześnie a charakterystyczne polipy jelita pojawiają się podczas drugiej i trzeciej dekady życia u 80-100% pacjentów. Pacjenci z PJS są obciążenie podwyższonym ryzykiem wystąpienia przede wszystkim nowotworu trzustki, sutka i jelita grubego.

Kryteria rozpoznania:

* występowanie trzech lub więcej charakterystycznych dla PJS polipów potwierdzonych pod względem histologicznym,
* występowanie jakiejkolwiek liczby polipów charakterystycznych dla PJS u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym,
* występowanie charakterystycznych zmiany barwnikowo skórno-śluzówkowych u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym,
* występowanie jakiejkolwiek liczby polipów charakterystycznych dla PJS u pacjentów z typowymi zmianami barwnikowymi skórno-śluzówkowymi.

Zalecenia diagnostyczne:

1. dla obu płci zalecane jest:
   1. badanie jelita cienkiego (pasaż jelita cienkiego) od 8 roku życia raz na 2 - 3 lata,
   2. kolonoskopia co 2-3 lata od 18 roku życia (w ramach opieki gastroenterologa, pod opieką którego powinien być taki chory),
   3. badanie USG trzustki raz na 1-2 lata od 24 roku życia;
2. dla chorych płci żeńskiej:
3. badanie piersi od 18 roku życia, samokontrola raz w miesiącu. Od 24 roku życia coroczne kontrolne badania obrazowe USG, w razie wykrycia nieprawidłowości z poszerzeniem badań o MRI lub mammografię,
4. USG jajników zaleca się przeprowadzać raz na rok począwszy od urodzenia do 12 roku życia, a następnie od 21 r.ż.,
5. dla chorych płci męskiej:
6. badanie jąder od urodzenia do 12 roku życia - badanie palpacyjne jest możliwe do wykonania na każdym etapie, w przypadku wykrycia niepokojących objawów - skierowanie do dalszej diagnostyki i leczenia specjalistycznego.

W ramach programu planowane jest:

1. Zidentyfikowanie nowych pacjentów z zespołem PJS poprzez badanie genu STK11.
2. Wykonywanie badania nosicielstwa mutacji genu *STK11* w rodzinach z rozpoznaną mutacją markerową tego genu.

**Polipowatość młodzieńcza (JPS ang. *juvenile polyposis syndrome*)**

JPS (OMIM 174900) jest rzadką chorobą dziedziczoną w sposób autosomalny dominujący i występuje 1 na 100000 nowych urodzeń.

Za wystąpienie polipowatości młodzieńczej odpowiedzialne są mutacje w genach *SMAD4* i *BMPR1A*. Gen *BMPR1A* (OMIM 601299; ang. *Bone Morphogenetic Protein Receptor, Type IA*) znajduje się w chromosomie 10q22-23. Gen *SMAD4* (OMIM 600993; ang. *mothers against decapentaplegic, drosophila, homolog of, 4*) zlokalizowany jest na chromosomie 18q21.1. Diagnoza choroby opiera się na stwierdzeniu występowania polipów, które pod względem histopatologicznym są określane jako młodzieńcze. Polipy te nie maja wysokiego potencjału do rozwoju w kierunku nowotworu złośliwego, jednak ryzyko wystąpienia nowotworu jelita u nosicieli mutacji genów *SMAD4, BMPR1A* w ciągu życia sięga 80% a żołądka 21%.

Kryteria rozpoznania:

* gastroduodenoskopia od 15 roku życia; jeśli w badaniu endoskopowym zaobserwowano polipy, należy je usunąć i w takiej sytuacji badanie oraz usuwanie powtarzać corocznie; gdy polipów nie obserwuje się, badanie może być wykonywane raz na 3 lata;
* kolonoskopia od 15 roku życia; jeśli w badaniu endoskopowym zaobserwowano polipy, należy je usunąć i w takiej sytuacji badanie oraz usuwanie powtarzać corocznie; gdy polipów nie obserwuje się, badanie może być wykonywane raz na 3 lata.

Zalecenia diagnostyczne:

* coroczna konsultacja medyczna

W polipowatości młodzieńczej opieka nad chorymi skupia się na kontrolowaniu układu pokarmowego. Jednak w kilku rodzinach obserwowano współwystępowanie naczyniakowatości krwotocznej w przypadku mutacji w genie *SMAD4*, więc zaburzenia rozwoju naczyń również są możliwe. Należy zwracać uwagę na występowanie u chorych krwawień, anemii, bólów brzucha, biegunek lub zmian w kształcie lub kolorze stolca. Występowanie takich objawów jest wskazaniem do dalszych badań obejmujących również kolonoskopię.

* u chorych bez dolegliwości - badania endoskopowe

Gastroduodenoskopię i kolonoskopię rozpoczynać się powinno od 15 roku życia. Jeśli w badaniu endoskopowym zaobserwowano polipy, należy je usunąć i w takiej sytuacji badanie oraz usuwanie powtarzać corocznie. Gdy polipów nie obserwuje się, badanie może być wykonywane raz na 3 lata.

W ramach programu planowane jest:

1. zidentyfikowanie nowych pacjentów z zespołem polipowatości młodzieńczej poprzez badanie genów *SMAD4 i BMPR1A* u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby, czyli spełniających kryteria rozpoznania JPS,
2. badanie nosicielstwa mutacji genów *SMAD4 i BMPR1A* w rodzinach z rozpoznanymi mutacjami markerowymi tych genów,

Pacjenci, u których nie stwierdzono mutacji genów *SMAD4 i BMPR1A* musza zostać skierowani do lekarza genetyka klinicznego w poradni genetycznej, celem wykonania badania genu *PTEN* oraz ustalenia schematu optymalnej opieki nad pacjentem i rodziną.

**Zespół Polipowatości Recesywnej, MAP (MUTYH–associated polyposis)**

Zespół Polipowatości Recesywnej (OMIM 608456) warunkowany jest mutacjami w genie *MUTYH* (OMIM 604933) zlokalizowanym na chromosomie 1p34.3-32.1 i dziedziczony w sposób autosomalny recesywny. U nosicieli mutacji na obu allelach genu *MUTYH,* obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju raka jelita grubego i raka endometrium.

Kryteria rozpoznania:

* Występowanie polipów gruczolakowatych jelita grubego, mniej licznych niż w przypadku FAP, w liczbie nieprzekraczającej 100. Obserwuje się zróżnicowanie pod względem występowania objawów. Przy niewielkiej liczbie polipów i nowotworze endometrium, fenotyp MAP podobny jest do zespołu Lyncha.

W ramach programu planowane jest:

1. zidentyfikowanie nowych pacjentów z zespołem polipowatości recesywnej poprzez badanie genu *MUTYH* u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby, czyli spełniających kryteria rozpoznania,
2. badanie nosicielstwa mutacji genu *MUTYH* w rodzinach z rozpoznaną mutacją markerową tego genu,

Zalecenia diagnostyczne:

* kolonoskopia co 1-2 lata od 18 roku życia (w ramach opieki gastroenterologa pod opieką którego powinien być taki chory),
* gastroduodenoskopia co 1-2 lata od 25 roku życia.

**Placówki realizujące program zobowiązane są do przestrzegania następujących zasad:**

* informowania osób biorących udział w projekcie o celach programu,
* uzyskania świadomej zgody od osoby biorącej udział w programie (druk świadomej zgody i klauzuli informacyjnej zgodnie z załącznikiem nr 7 do ogłoszenia),
* załączenie zgody do karty pacjenta, w której znajduje się rodowód,
* badania genetyczne, finansowane w ramach niniejszego programu muszą być realizowane w laboratoriach posiadających uprawnienia do realizacji takich badań i zarejestrowanych w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych,
* udzielenie pisemnej i ustnej porady genetycznej przez lekarza genetyka klinicznego udzielenia pisemnej i ustnej porady genetycznej przez lekarza specjalistę genetyka klinicznego (lub przez lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji z zakresu genetyki klinicznej oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej), każdej osobie biorącej udział w programie; porada musi zawierać, poza danymi rodowodowymi i onkologicznymi pacjenta/osoby chorej na raka w rodzinie, opis rodowodu, interpretację wyniku badania genetycznego, poradę dla rodziny oraz wskazana powinna być współpracująca placówka onkologiczna, gdzie biorący udział w programie wykona badania profilaktyczne. Porada genetyczna dla nosicieli mutacji musi zostać opracowana przez specjalistę z zakresu genetyki klinicznej.
* prowadzenia przez lekarza specjalistę genetyka klinicznego lub lekarza specjalistę z zakresu onkologii (lub przez lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji w tej dziedzinie oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej), karty osoby biorącej udział w programie z wyznaczonymi terminami kontrolnych badań, odnotowywaniem wyników badań.

Warunki realizacji programu:

1. diagnostyka dziedzicznych predyspozycji:
   1. dostępność do lekarza, specjalisty z zakresu genetyki klinicznej dla osób ze stwierdzona mutacją - w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora,
   2. czas oczekiwania na konsultację u specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i do lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji z zakresu genetyki klinicznej oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej, nie dłuższy niż 3 miesiące,
   3. zapewnienie dostępu osobom biorącym udział w programie do wszystkich badań genetycznych przewidzianych w programie;
2. badania kontrolne:
   1. dostępność do lekarza specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i/lub onkologii (lub do lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej) w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora,
   2. czas oczekiwania na pierwszą konsultację i badania u lekarza specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i/lub onkologii (lub lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej), nie dłuższy niż 3 miesiące,
   3. zapewnienie stałej profilaktycznej opieki genetyczno-onkologicznej dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na nowotwory, w tym prowadzenie dokumentacji w zakresie objętym programem,
   4. dostępność do kolejnych konsultacji i profilaktycznych badań genetyczno-onkologicznych zgodnie z harmonogramem programu (terminy kolejnych badań muszą być określone w karcie osoby biorącej udział w programie).

Placówka onkologiczna realizująca program musi być wyposażona w sprzęt do badań przewidzianych w ramach realizacji programu lub musi zapewnić dostępność do takich badań w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora (nie dotyczy badań genetycznych w przypadku gdy materiał do testu przesyłany jest do podwykonawcy, bez potrzeby kierowania osoby badanej poza teren województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora).