

MINISTERSTWO ZDROWIA
DEPARTAMENT POLITYKI ZDROWOTNEJ

Nazwa programu:

**NARODOWY PROGRAM ZWALCZANIA CHORÓB
NOWOTWOROWYCH.**

Nazwa zadania:

**PROGRAM OPIEKI NAD RODZINAMI WYSOKIEGO,
DZIEDZICZNIE UWARUNKOWANEGO RYZYKA
ZACHOROWANIA NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE.**

Moduł 1 - Wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.

Moduł 2 - Wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.

Moduł 1 - Wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet pomiędzy 40 a 60 rokiem życia. Silne dziedziczne uwarunkowania są przyczyną około 12% zachorowań na raka piersi w Polsce. Pięć lub więcej krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na te nowotwory występuje w grupie około 60 000 kobiet w wieku 30-70 lat.

Komponenta dziedziczna występuje prawdopodobnie w większości zachorowań na raka piersi i raka jajnika, lecz poziomy względny i bezwzględny ryzyka zachorowań u nosicieli różnych typów mutacji i tzw. polimorfizmów genów predyspozycji do tych nowotworów (dotąd tylko w części zidentyfikowanych) są bardzo zróżnicowane.

Ponieważ tylko część genów predyspozycji została dotąd poznana - podstawą do rozpoznawania dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raki piersi i/lub jajnika jest wywiad rodzinny, a molekularne badanie nosicielstwa genów silnych predyspozycji ma znaczenie pomocnicze. Podstawą do oszacowania poziomu ryzyka bezwzględnego i względnego jest liczba i wiek zachorowań na raki piersi i/lub raki jajnika wśród krewnych.

Zgodnie z doświadczeniem i praktyką międzynarodową do grupy najwyższego ryzyka kwalifikuje się kobiety:

- z rodzin w których wystąpiły 3 lub więcej zachorowań na raka piersi i/lub jajnika wśród krewnych I i II⁰ (włączając probantkę);
- krewnie I⁰ stopnia pacjentek u których rozpoznano zarówno zachorowanie na raka piersi i na raka jajnika (syn- lub metachronicznie);
 - u których – niezależnie od obciążenia rodzinnego - wykryto patogenną mutację genów *BRCA1* lub *BRCA2*.

Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi (co najmniej 5-krotnie wyższe niż w całej populacji) występuje także w rodzinach:

- w których wystąpiły 2 zachorowania na te nowotwory wśród krewnych I i II⁰ (lub 2 zachorowania wśród krewnych II i III⁰ ze strony ojca) - w tym jedno zachorowanie

przed
50 r.ż.;

- u bliskich krewnych chorych, u których rozpoznano obustronnego raka piersi;
- wśród kobiet, których matki lub siostry zachorowały na raka piersi przed 40 r.ż.

Bardzo wysokie lub znacznie zwiększone ryzyko zachorowania - zdefiniowane według powyższych kryteriów - występuje w Polsce w około 12-15% rodzin chorych na raka piersi - tj. u około 0,5% kobiet w całej populacji – czyli łącznie u około 60.000 kobiet w wieku 30-70 lat. W skali jednego roku obciążenia dziedziczne zdefiniowane według kryteriów podanych wyżej są przyczyną około 1200-1500 zachorowań na raka piersi i jajnika.

Możliwości interwencji w powyższych grupach ryzyka polegają na objęciu ich programami ukierunkowanymi na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie raka piersi, jajnika i (w szczególnych przypadkach) innych nowotworów. Podstawą tych programów są: systematyczne samobadanie piersi, okresowe badania mammograficzne i ultrasonograficzne oraz ginekologiczne u kobiet z wszystkich rodzin wysokiego ryzyka, zidentyfikowanych na podstawie kryteriów podanych wyżej.

Molekularne badania nosicielstwa znanych genów silnych predyspozycji do zachorowań na raka piersi i jajnika - w tym zwłaszcza genu *BRCA1* mają w programach opieki tylko znaczenie pomocnicze, gdyż nosicielstwo mutacji *BRCA1* występuje jedynie w około 10-15% rodzin wysokiego ryzyka.

Wykrycie nosicielstwa w rodzinie umożliwia jednak ustalenie, które z kobiet z tej rodziny są obciążone szczególnie wysokim ryzykiem i powinny być kwalifikowane do programów opieki. Kobiety z takich rodzin, które nie są nosicielkami mogą być z tych programów wyłączone.

U nosicielek mutacji z bardzo silnie obciążonym wywiadem rodzinnym można rozważać opcję prewencyjnej adnektomii (ewentualnie także histerektomii) pomiędzy 35 a 40 r.ż., która redukuje ryzyko zachorowania na raka piersi o około 60% i - z wyjątkiem rzadkich przypadków rozwoju nowotworu z otrzewnej – zapobiega zachorowaniom na raka jajnika. Prewencyjna adnektomia jest również opcją po 40 roku życia; aczkolwiek jest ona mniej skuteczna w zapobieganiu rakowi piersi - to ma ona istotne znaczenie dla zapobiegania rakowi jajnika, który u kobiet z rodzin obciążonych może się rozwinąć nawet po 70 roku życia.

Poszukiwanie patogennych mutacji genu *BRCA* może mieć także istotne znaczenie dla optymalnego wyboru leczenia; w ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o korzystniejszym wpływie chemioterapii neoadiuwantowej (tj. chemioterapii przed operacyjnej) w oparciu o schematy zawierające antracykliny, w porównaniu ze schematami beztychleków - u nosicielek mutacji genu *BRCA1*. Badanie nosicielstwa mutacji genów *BRCA* u potencjalnych bezobjawowych nosicieli wymaga ich pisemnej zgody; w przypadku rozpoznania takich mutacji należy bezwzględnie zapewnić nosicielkom możliwość udziału w programie ukierunkowanym na wczesne wykrywanie nowotworów piersi i jajnika.

Nie wykrycie patogennej mutacji u chorej probantki nie oznacza obniżenia poziomu ryzyka zachorowania jej krewnych wyliczonego empirycznie na podstawie wywiadu rodzinnego - w takich przypadkach wszystkie krewnie I⁰ probantki powinny być objęte programami opieki.

Celem Programu jest znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i dzięki temu wyleczeń raka piersi i jajnika w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na te nowotwory, poprzez:

1. Zidentyfikowanie - na podstawie dokładnych wywiadów rodzinnych - kobiet, u których prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi i/lub jajnika jest 5 lub więcej krotnie wyższe od średniego ryzyka w polskiej populacji.
2. Prowadzenie badań nosicielstwa mutacji genu *BRCA1* w rodzinach wysokiego ryzyka zachorowania. W części tych rodzin (prawdopodobnie 10-15%) takie badania umożliwią ustalenie lub wykluczenie wysokiego indywidualnego ryzyka wśród zdrowych krewnych chorych na raka piersi lub jajnika.
3. Objęcie kobiet z grupy wysokiego ryzyka programem corocznych badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi (samobadanie piersi: mammografia i USG) oraz raka jajnika i błony śluzowej trzonu macicy (badanie ginekologiczne, USG ginekologiczne, oznaczanie CA-125).
4. Wyodrębnienie grupy kobiet najwyższego ryzyka, u których można rozważyć opcję prewencyjnej adnektomii, która bardzo znacznie obniża ryzyko zachorowania na raka piersi i zapobiega (w przeważającej większości przypadków) zachorowaniom na raka jajnika.

W kolejnych latach realizacji programu przewiduje się rozpoznawanie co roku około 1500-2000 rodzin, w których występuje wysokie ryzyko zachorowania i stopniowe zwiększanie liczby kobiet z tych rodzin objętych opieką.

Stopniowe identyfikowanie kobiet wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika w Polsce i objęcie ich opieką umożliwi znaczące zmniejszenie umieralności, zwłaszcza młodych kobiet, z powodu tych nowotworów.

W Polsce istnieje sieć onkologicznych poradni genetycznych, która jednak – bez współpracy z przedstawicielami innych specjalności i bez zapewnienia ciągłego finansowania - nie ma warunków do zapewnienia opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka odpowiadającej standardom przyjętym w skali międzynarodowej. Programy opieki odpowiadające takim standardom zostały wdrożone – w ograniczonej skali - dopiero w roku 2003, w ramach programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia.

- Program jest oparty o epidemiologiczno-rodzinne badania ryzyka wykonane w kraju. Umożliwia wykorzystanie potencjału genetycznych poradni i racjonalne wykorzystanie możliwości badań nosicielstwa genu *BRCA1*.
- **Wykorzystanie istniejących środków:** W Polsce istnieje sieć onkologicznych poradni genetycznych, a także praktycznie nieograniczone możliwości badania nosicielstwa znanych genów predyspozycji a badania stosowane w programach opieki oparte są o standardowe metody diagnostyki onkologicznej. Istnieje więc pełna infrastruktura do wdrażania takich programów.
- Program zapewni jednolite zasady postępowania diagnostycznego i opieki w kraju.

OPIS PROGRAMU

CEL OGÓLNY:

Celem programu jest zidentyfikowanie możliwie największej liczby rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika i objęcie ich opieką. Najlepsze możliwości identyfikowania tych rodzin stwarza systematyczne zbieranie wywiadów rodzinnych do kobiet w trakcie leczenia raka piersi lub raka jajnika. Jest to

dotatkowo uzasadnione tym, że badania nosicielstwa mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* należy w miarę możliwości zaczynać od chorych probantek. Dlatego do programu powinny być włączone w pierwszej kolejności poradnie genetyczne przy specjalistycznych placówkach onkologicznych, w których leczy się dużą liczbę chorych na raka piersi i raka jajnika. Dodatkowe możliwości tworzy otwarte poradnictwo i współpraca z lekarzami rodzinnymi i innych specjalności. Konieczne jest zapewnienie opieki kobietom z rodzin, w których wysokie ryzyko zachorowania rozpoznano w latach poprzednich.

CELE SZCZEGÓŁOWE:

a. zidentyfikowanie - na podstawie dokładnych wywiadów rodzinnych – rodzin, w których występuje wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub raka jajnika;

b. rozpoznanie wśród tych rodzin występowania nosicielstwa mutacji genu *BRCA1*, który jest najczęstszym genem silnych predyspozycji, występującym w około 10-15% rodzin wysokiego ryzyka zachorowania;

c. objęcie programami opieki kobiet z grup wysokiego ryzyka zachorowania - polegającymi na samobadaniu piersi i okresowych badaniach lekarskich oraz corocznych badaniach mamograficznych i/lub USG piersi oraz badaniach ginekologicznych z USG przezpochwową i badaniem CA125 - celem wczesnego rozpoznania nowotworów;

d. zidentyfikowanie kobiet szczególnie wysokiego ryzyka zachorowania, którym należy przedstawić opcję profilaktycznej adneksktomii;

Sposób realizacji zadań

Do rejestru rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka, kwalifikuje lekarz poradni genetycznej na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego (dane o wszystkich krewnych I⁰ – w tym tych którzy nie zachorowali na nowotwory, wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych; wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów u wszystkich krewnych II⁰ i ewentualnie dalszych stopni).

Do badania nosicielstwa mutacji genu *BRCA1* kieruje lekarz poradni genetycznej. Badania nosicielstwa genu *BRCA1* wymagają pisemnej zgody probantek i zachowania zasad poufności. Badania należy rozpocząć w miarę możliwości od probantki, u której rozpoznano raka piersi lub jajnika. W przypadku stwierdzenia nosicielstwa mutacji należy – za pośrednictwem probantki - stworzyć możliwość badania jej krewnych I, II i ewentualnie dalszych stopni, kierując się danymi z wywiadu rodzinnego. Takie same

postępowanie obowiązuje, jeżeli nosicielstwo mutacji rozpoznano u zdrowej probantki z obciążonym wywiadem.

Z programu dalszych badań wyłącza się krewne probantek - nosicielek mutacji - u których nie stwierdzono nosicielstwa. Zarówno pozytywny wynik badania nosicielstwa jak i wynik negatywny (w przypadku gdy w rodzinie stwierdzono nosicielstwo mutacji) wymaga potwierdzenia w badaniach z ponownie pobranej krwi. Wynik pozytywny powinien być potwierdzony analizą sekwencji DNA w odpowiednim eksonie.

Do programu badań ukierunkowanych na wcześniejsze wykrycie raków piersi i jajnika – obok nosicielek mutacji i ich obciążonych krewnych - włącza się również probantki i ich krewne z rodzin z obciążonym wywiadem u których nie znaleziono mutacji. Krewne I⁰ probantek – nosicielek mutacji, które nie zdecydowały się na poddanie badaniom molekularnym, powinny być również włączone do programu.

Uwaga: do badań powinny być także włączone pacjentki z rodzin wysokiego ryzyka wcześniej leczone z powodu raka piersi – ze względu na duże ryzyko zachorowania na drugi nowotwór (rak drugiej piersi, rak jajnika, rak trzonu macicy).

Obligatoryjnymi elementami programów opieki są:

1. Samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce i jeden do dwa razy w roku badanie piersi przez lekarza.

2. Coroczne badanie mammograficzne i/lub USG od 25-30 r.ż.

Jeżeli piersi mają budowę tłuszczową to badanie mammograficzne należy wykonywać od 30 r.ż. co roku.

Jeżeli piersi mają budowę gruczołową (większość probantek), to od 30-40 r.ż. należy wykonywać co roku USG piersi, a od 40 r.ż. mammografię.

Niezależnie od powyższego, pierwsze badanie mammograficzne powinno być wykonane pomiędzy 25 a 30 r.ż.

3. Badania ukierunkowane na wcześniejsze wykrycie raka jajnika i raka trzonu macicy

Od 30-35 r.ż. coroczne badanie ginekologiczne i USG ginekologiczne oraz badanie CA125 w surowicy krwi.

W rodzinach najwyższego ryzyka, zwłaszcza tych w których wystąpiły wcześniej zachorowania na raka jajnika, w przypadkach udokumentowanego nosicielstwa mutacji należy przedstawić probantkom opcję prewencyjnej adneksktomii (ewentualnie także

histerektomii) w miarę możliwości już pomiędzy 35-40 r.ż.. Zabieg ten redukuje ponad 60% ryzyko zachorowania na raka piersi i w przeważającej części przypadków zapobiega rozwojowi raka jajnika (wyjątkowo ten nowotwór może się jednak rozwinąć z otrzewnej). Uzasadnieniem do histerektomii jest częste występowanie metachronicznych zachorowań na raka błony śluzowej trzonu macicy. Późniejsza adneksektomia, mniej skuteczna w zapobieganiu zachorowaniom na raka piersi, zapobiega jednak zachorowaniom na raka jajnika, rozpoznawanym u większości kobiet z rodzin obciążonych po 40 r.ż.

Zaproszenia do badań kontrolnych wysyła lekarz poradni genetycznej, który również kieruje pacjentki do badań i dokumentuje ich wyniki.

Wskaźniki monitorowania oczekiwanych efektów

1. Liczba rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka zidentyfikowanych i wprowadzonych do programu oraz liczba kobiet, u których zrealizowano pełne programy opieki.
2. Liczba wykrytych nowotworów.
3. Liczba kobiet, u których wykonano profilaktyczną adneksektomię.

KOSZTORYS

1. Wprowadzenie nowej rodziny do rejestru i badanie nosicielstwa mutacji genu *BRCA1*.
 - a. Zidentyfikowanie jednej rodziny wysokiego ryzyka, pełny opis obciążenia rodzinnego oraz zebranie dodatkowej dokumentacji, wprowadzenie do rejestru, w przypadku zdrowych pacjentek skierowanie do pierwszego badania mammograficznego, USG i ginekologicznego, gromadzenie dokumentacji wyników badań - **100 zł.** (koszty osobowe)
 - b. Koszt badania nosicielstwa mutacji genu *BRCA1* w jednej rodzinie (probantka oraz w przypadku wykrycia nosicielstwa u niej - jej krewne, które deklarują wolę wykonania tego badania) – **360 zł.** (koszty materiałów i osobowe)

Koszty opieki

a. coroczna konsultacja i badanie piersi przez lekarza	20 zł.
b. mammografia i/lub USG piersi	120 zł.
c. badanie ginekologiczne i USG ginekologiczne:	100 zł.
d. badanie CA125 w surowicy krwi	30 zł.

Koszty programu w roku 2005:

wprowadzenie około 2000 nowych rodzin do rejestru (2000x460zł)	920.000 złotych
opieka nad około 3500 kobietami z grupy ryzyka (3500x270zł)	945.000 złotych
	razem: 1.865.000 złotych
	(środki bieżące)

REALIZATORZY PROGRAMU

Do realizacji programu mogą przystąpić onkologiczne poradnie genetyczne:

1. Udzielające nie mniej niż **50 porad** miesięcznie, prowadzące regionalny rejestr rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, z zachowaniem zasad ochrony danych osobowych. Rejestr nie może być częścią rejestru szpitalnego, a dostęp do danych osobowych powinien mieć wyłącznie lekarz zatrudniony w poradni.
2. Działalność poradni powinna być oparta głównie o bazę szpitalną (rozpoznawanie rodzin wysokiego ryzyka na podstawie wywiadów od chorych w trakcie leczenia, rehabilitacji lub badań kontrolnych).
3. **Kierownik poradni – jeżeli jest nim lekarz onkolog – powinien się legitymować podstawowym przeszkoleniem z zakresu poradnictwa genetycznego.**
4. Konsultantem poradni powinien być lekarz-genetyk kliniczny.
5. Pożądane są równoległe prowadzenie poradnictwa otwartego i współpraca z lekarzami innych specjalności, w tym także z lekarzami rodzinnymi.
6. Dane o obciążeniu rodzinnym (zachorowania na wszystkie nowotwory wśród krewnych I, II i w razie potrzeby dalszych stopni) powinny być weryfikowane przez lekarza onkologa, pracownika poradni genetycznej w bezpośredniej rozmowie z probantem.
7. Poradnia genetyczna powinna współpracować z pracownią biologii molekularnej, w miarę możliwości w tej samej placówce, prowadzącej badania nosicielstwa genów predyspozycji.

8. Poradnia genetyczna powinna zapewnić możliwości regularnych okresowych badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi, jajnika i ewentualnie innych nowotworów, w miarę możliwości w tej samej placówce, która prowadzi poradnię genetyczną. Zakład radiodiagnostyki prowadzący takie badania powinien spełniać kryteria kontroli jakości takie same, jak określone w programie populacyjnych badań mammograficznych.
9. Kobiety z grup ryzyka objęte tymi programami, u których rozpoznano nowotwory, powinny mieć w zasadzie zapewnione możliwości leczenia w wysokospecjalistycznej placówce onkologicznej prowadzącej poradnictwo genetyczne, co umożliwi m.in. optymalny dobór metody leczenia, wynikający ze specyfiki przebiegu nowotworów uwarunkowanych dziedzicznie.

Kryteria wyboru realizatorów:

1. Wyniki realizacji programu opieki w roku 2003 i 2004.
2. Dostępność wszystkich badań przewidzianych w programie w placówce zgłaszającej ofertę.
3. Liczbę zachorowań na raka piersi i jajnika w województwie/regionie.
4. Liczbę pierwszorazowych chorych na raka piersi i jajnika leczonych w placówce.

5.2

Moduł 2 - Wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.

STRESZCZENIE

Spośród około 10 000 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. Dziedziczne uwarunkowania występują szczególnie często w zachorowaniach na raki jelita grubego i okrężnicy. Skutkiem nosicielstwa genów predyspozycji do rozwoju tych nowotworów jest także wysokie ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe w niektórych innych umiejscowieniach.

Najsilniejsze predyspozycje (rak dziedziczny) wiążą się z:

1. **Nosicielstwem germinalnych mutacji genu *APC* (rodzinna gruczolakowata polipowatość jelit - < 1% wszystkich zachorowań na raka jelita grubego); podstawą do rozpoznania tej predyspozycji jest wywiad rodzinny, badanie kolonoskopowe i analiza genu *APC*.** Badania molekularne (wewnątrzgenowe umiejscowienie mutacji) są także pomocne w ocenie poziomu ryzyka (zróżnicowanego, lecz zawsze bardzo wysokiego), prawdopodobnego wieku rozwoju nowotworu w jelicie grubym i prawdopodobieństwa rozwoju nowotworu w innych umiejscowieniach. W rodzinach obciążonych należy dążyć (za zgodą zainteresowanych) do identyfikacji nosicieli (pierwsza sigmoidoskopia około 12 r.ż., badanie molekularne około 18 r.ż.). U nosicieli należy prowadzić regularne badania endoskopowe przewodu pokarmowego. W przypadku stwierdzenia w jelicie grubym mnogich polipów z dysplazją II⁰, polipów - które nie mogą zostać w sposób doszczętny usunięte endoskopowo lub wczesnego nowotworu - zalecana jest subtotalna kolektomia, która przedłuża życie średnio o 10-12 lat. U nosicieli istnieją wskazania do regularnych badań endoskopowych całego przewodu pokarmowego, gdyż u części z nich występuje także wysokie ryzyko późniejszych zachorowań na nowotwory złośliwe, zwłaszcza w innych odcinkach przewodu pokarmowego.

2. **Nosicielstwem mutacji genów, których normalna funkcja jest związana z kontrolą wierności replikacji DNA (głównie *MLH1*, *MSH2* i *MSH6*) - rodzinny rak jelita grubego bez polipowatości - zespół Lynch; 1-2% wszystkich zachorowań na raka jelita grubego.** Rak błony śluzowej trzonu macicy jest drugim co do częstości nowotworem w tym zespole. U większości chorych z rodzin z zespołem Lynch, wyleczonych z pierwszego nowotworu, rozwijają się drugie nowotwory (u kobiet szczególnie częste są zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy i raka jajnika, a u mężczyzn drugimi nowotworami są najczęściej raki nerki i żołądka).

Podstawą rozpoznania zespołu Lynch jest wywiad rodzinny (3 zachorowania wśród krewnych I i II⁰ na raka jelita grubego lub okrężnicy, w tym jedno przed 50 r.ż. i/lub na inne nowotwory typowe dla tego zespołu; w tym zwłaszcza na raka trzonu macicy i w dalszej kolejności raka żołądka, jajnika, nerki i górnych dróg moczowych, dróg

żółciowych i jelita cienkiego – kryteria amsterdamskie II) oraz stwierdzenie nosicielstwa mutacji genów *MLH1*, *MSH2* i/lub *MSH6*. Kryteria rozpoznawania wyłącznie na podstawie wywiadu rodzinnego są jednak niepewne. Prawdopodobieństwo zespołu Lynch jest także wysokie w przypadku, jeżeli u jednego chorego w rodzinie wystąpiły metachroniczne zachorowania na nowotwory typowe dla zespołu Lynch (zwłaszcza raka jelita grubego i trzonu macicy) lub gdy zachorowanie na raka jelita grubego wystąpiło w wieku poniżej 40 lat. Badanie ukierunkowane na rozpoznanie zespołu Lynch należy także podjąć w przypadkach, odpowiadających tzw. kryteriom Bethesda (tabela 1). Przed przystąpieniem do dość drogiej badań molekularnych zaleca się wykonanie badań wstępnych, które mogą sugerować znaczne prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji. Jako badanie wstępne zaleca się albo badanie niestabilności sekwencji mikrosatelitarnych w guzie (trudno wykonalne ze względu na konieczność natychmiastowego zamrożenia fragmentu guza usuniętego operacyjnie) lub badanie ekspresji genów *MLH1*, *MLH2* i *MSH6* metodą immunohistochemiczną w skrawkach guza zatopionych w parafinie. Rodziny, w których wykluczono nosicielstwo mutacji tych genów należy włączyć do grupy raka rodzinnego.

W rodzinach obciążonych należy dążyć do zidentyfikowania nosicieli oraz osób które nie są nosicielami. Wdrożenie kolonoskopii u nosicieli w odstępach - 2-letnich - umożliwia wczesne wykrycie nowotworu w jelicie grubym lub okrężnicy i osiągnięcie wysokiego odsetka wyleczeń. Z powodzeniem można też leczyć drugie nowotwory (rozwijające się u blisko 90% nosicieli przed 70 r.ż.). Wymaga to prowadzenia regularnych badań okresowych ukierunkowanych na wczesne wykrywanie nowotworów ze spektrum zespołu Lynch - nie tylko u bezobjawowych nosicieli, ale także u chorych wyleczonych z pierwszego nowotworu. Raki jelita grubego w rodzinach chorych z zespołem Lynch mają odmienny (korzystniejszy) przebieg kliniczny i odmienną wrażliwość na leczenie - należy to uwzględnić w planowaniu terapii. W związku z tym chorzy z tych rodzin powinny być leczeni w specjalistycznych placówkach onkologicznych, w miarę możliwości w tych samych, w których prowadzone jest poradnictwo genetyczne.

Tabela 1

Kryteria Bethesda, kwalifikujące do przesiewowych badań pod kątem nosicielstwa mutacji genów *MLH1*, *MSH2* i *MSH6*

1. Chorzy z rodzin spełniających kryteria amsterdamskie I i II.
2. Chorzy na raka jelita grubego lub odbytnicy, u których wystąpiły syn- lub metachroniczne zachorowania na nowotwory ze spektrum zespołu Lynch (rak błony śluzowej trzonu

macy, jajnika, nerki lub górnych dróg moczowych, żołądka, jelita cienkiego, dróg żółciowych).

3. Chorzy na raka jelita grubego i odbytnicy z krewnym I⁰ który zachorował przed 45 r.ż. na raka jelita grubego lub odbytnicy lub nowotwory w pozajelitowych umiejscowieniach typowych dla zespołu Lynch, wymienione w punkcie 2, lub u którego rozpoznano gruczolaka jelita przed 40 r.ż.
4. Chorzy na raka jelita grubego i odbytnicy lub błony śluzowej trzonu macicy przed 45 r.ż.
5. Chorzy na raka jelita grubego zlokalizowanego prawostronnie (proksymalnie) nie zróżnicowanego lub typu (cribriforme), przed 45 r.ż.

6. Chorzy na raka jelita grubego z komórek syngnetowych, przed 45 r.ż.

7. Chorzy z gruczolakami jelita rozpoznanymi przed 40 r.ż.
-

Do drugiej grupy znacznie zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i raka błony śluzowej trzonu macicy (raki rodzinne) należą:

1. **Rodzinny „późny” rak jelita grubego.** Podłożem zachorowań w tych rodzinach są prawdopodobnie mutacje i polimorfizmy różnych genów, dotychczas tylko w części zidentyfikowanych. Niewielką odrębną podgrupę stanowią zachorowania których podłożem - podobnie jak w zespole Lynch - są mutacje genów których normalna funkcja polega na zabezpieczeniu wierności kopiowania DNA. Dotyczy to szczególnie rodzin, w których występuje nosicielstwo mutacji genu *MSH6*; zachorowania – przeważnie w umiejscowieniach pozajelitowych typowych dla zespołu Lynch (rak błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, żołądka i nerki) - występują zazwyczaj w 6 dekadzie życia. Przyjmuje się, że rodzinny rak jelita grubego jest podłożem około 10% wszystkich zachorowań na ten nowotwór. Nawet jedno zachorowanie na raka jelita grubego zwiększa ryzyko zachorowania na ten nowotwór wśród krewnych I⁰ aż 3-krotnie, co uzasadnia włączenie tych rodzin do grup znacząco podwyższonego ryzyka i ich objęcie - w pierwszej kolejności - programami populacyjnych kolonoskopowych badań przesiewowych. Immunohistochemiczne badania ekspresji genów *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* i - w przypadku ich pozytywnego wyniku badania molekularne odpowiednich genów - umożliwiają wyodrębnienie z tej grupy podgrupy o znacząco wyższym ryzyku zachorowania, w której - w wypadku zidentyfikowania nosicielstwa mutacji tych genów należy prowadzić badania kolonoskopowe w odstępach 2-letnich.

2. **Rodzinny rak trzonu macicy.** Grupę najwyższego ryzyka tworzą rodziny z trzema zachorowaniami na raka trzonu macicy, jajnika, żołądka i/lub nerki wśród krewnych I i II⁰ (do 5% wszystkich zachorowań na raka trzonu macicy przed 60 r.ż.). W wypadku gdy jedno zachorowanie wystąpiło przed 50 r.ż. program wcześniejszego wykrywania nowotworów

powinien być taki sam jak w zespole Lynch. W przypadku późniejszych zachorowań najistotniejsze są regularne badania ginekologiczne, w tym USG przezpochwowe i badania CA125 w surowicy krwi (w związku z wysokim ryzykiem zachorowania na raka jajnika), gastroscopia u mężczyzn oraz regularne badania mammograficzne u kobiet (w związku z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, w tym względnie często jako drugie nowotwory u kobiet wyleczonych z raka trzonu macicy).

Celem Programu jest znaczne ograniczenie zgonów w grupach wysokiego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego oraz raka błony śluzowej trzonu macicy poprzez:

- 1. Zidentyfikowanie** - na podstawie dokładnych wywiadów rodzinnych oraz innych cech wyróżniających (wczesny wiek zachorowania, metachroniczne zachorowania na nowotwory w różnych umiejscowieniach) - rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na te nowotwory.
- 2. Badanie nosicielstwa mutacji genów** znanych silnych predyspozycji do rozwoju tych nowotworów (*APC*, *MLH1*, *MSH2* i *MSH6*) - celem wyodrębnienia wśród członków rodzin obciążonych nosieli najwyższego ryzyka zachorowania i członków tych rodzin, którzy nie są obciążeni takim ryzykiem.
- 3. Objęcie członków rodzin wysokiego ryzyka opieką** ukierunkowaną na wcześniejsze rozpoznawanie raka jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, a także innych nowotworów często występujących w rodzinach obciążonych.

Wdrożenie programów opieki umożliwi zwiększenie odsetka przeżyć w grupach ryzyka do około 80% w przypadkach zachorowań na raka jelita grubego (średnie przeżycia w Polsce wynoszą obecnie mniej niż 30%) i do około 90-95% w przypadkach raka błony śluzowej trzonu macicy. W grupie dziedzicznego raka jelita grubego możliwe jest wydłużenie czasu życia średnio o 10-12 lat (rodzinna gruczolakowata polipowatość jelit) lub uzyskanie wieloletnich przeżyć (dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości - zespół Lynch).

Program zapewni jednolite zasady w rozpoznawaniu dziedzicznych uwarunkowań w zachorowaniach na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy oraz wdrożenie jednolitych standardów opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka zachorowania na te nowotwory w kraju.

Program ma z założenia charakter wieloletni a do jego realizacji powinny być włączone genetyczne poradnie onkologiczne (optymalnie jedna poradnia na województwo) umiejscowione w regionalnych centrach/szpitalach onkologicznych.

CELE OGÓLNE I SZCZEGÓŁOWE

Celem programu jest zidentyfikowanie i zapewnienie opieki odpowiadającej obecnym standardom - rodzinom z zespołem FAP i zespołem Lynch. Opieka nad tymi rodzinami umożliwia w dłuższej perspektywie wydłużenia przeżyć nosicieli mutacji genu *APC* o 10-12 lat oraz zapewnienie długich przeżyć nosicielom mutacji genów *MLH1*, *MSH2* i *MSH6*. W innych grupach wysokiego ryzyka rodzinnego (rodzinny rak jelita grubego i rodzinny rak błony śluzowej trzonu macicy) wdrożenie programu opieki powinno umożliwić znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań nowotworów i wyleczeń.

CELE SZCZEGÓŁOWE:

- a. zidentyfikowanie - na podstawie dokładnych wywiadów rodzinnych - rodzin w których występuje wysokie ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy i inne towarzyszące nowotwory;
- b. rozpoznanie wśród tych rodzin występowania nosicielstwa mutacji genów najsilniejszych predyspozycji - tj. genów *APC*, *MLH1*, *MSH2* i *MSH6*;
- c. objęcie programami opieki, obejmującymi okresowe badania kolonoskopowe, gastroskopowe, USG jamy brzusznej oraz badania ginekologiczne i USG ginekologiczne i oznaczanie stężeń CA125 w surowicy krwi, członków rodzin w których występuje wysokie ryzyko zachorowania;
- d. zidentyfikowanie nosicieli mutacji u których istnieją wskazania do prewencyjnej kolektomii.

Sposób realizacji zadań:

Pacjentów do programu kwalifikuje lekarz poradni genetycznej na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego (dane o wszystkich krewnych I⁰ – w tym tych, którzy nie zachorowali na nowotwory, wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych; 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. Badanie nosicielstwa mutacji genu *APC* jest pomocne dla potwierdzenia/wykluczenia nosicielstwa, a określenie umiejscowienia mutacji (obok historii obciążenia rodzinnego) jest istotne dla przybliżonego określenia wieku ryzyka zachorowania na raka jelita grubego oraz ryzyka rozwoju nowotworów w innych umiejscowieniach.

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

W zasadzie nie należy badać nosicielstwa mutacji genu *APC* u osób niepełnoletnich. Pełnoletnim osobom z rodzin, w których rozpoznano 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.

Program opieki nad członkami rodzin w których stwierdzono polipy w jelicie grubym lub wykryto mutację genu *APC* - obejmuje:

1. wykonywanie badań kolonoskopowych w odstępach co 18 miesięcy od 18 roku życia;
2. od momentu stwierdzenia polipów w jelicie grubym zaleca się wykonywanie gastrokopii w odstępach 12-36 miesięcy;
3. w przypadku stwierdzenia mnogich polipów w jelicie grubym, pacjentowi należy zaproponować wykonanie kolektomii, ponieważ ryzyko rozwoju raka w jelicie grubym w tej grupie wynosi około 100%, a zabieg kolektomii jest jedynym skutecznym sposobem zapobiegania rozwojowi raka jelita grubego;
4. po kolektomii należy wykonywać co roku badanie endoskopowe pozostawionego odcinka jelita grubego - jeśli zabieg był subtotalny - lub wytworzonego zbiornika jelitowego;
5. pacjenci po kolektomii mogą odnieść korzyść z wykonywania u nich badania radiologicznego pasażu jelitowego, którego celem jest wykrycie zmian nowotworowych w jelicie cienkim.

Jako dodatkową opcję należy rozważyć wykonywanie u dzieci pacjentów z FAP co 6-12 miesięcy usg wątroby i oznaczanie stężenia AFP w osoczu w wieku od 0-5 r.ż.. 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 skriningu jest mało inwazyjna.

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

Program opieki obejmuje:

1. kolonoskopię, którą należy rozpocząć od 20 r.ż.; sugerowany odstęp między badaniami – około 24 miesięcy; jeżeli stwierdzono polipy – badania wraz z polipektomiami należy wykonywać co około 12-18 miesięcy;
2. od momentu wykrycia polipów w jelicie grubym należy pacjentom zaproponować gastrokopię 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.

Dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC/ zespół Lynch).

Do badania ekspresji genów *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* w tkance guza kwalifikują się wszyscy chorzy, którzy odpowiadają kryteriom z Bethesda. Brak ekspresji jednego lub kilku genów ukierunkowuje badania molekularne.

Niezależnie od wyniku badania immunohistochemicznego ekspresji genów - do badania nosicielstwa mutacji kwalifikują się chorzy z rodzin spełniający kryteria Amsterdamskie II, z metachronicznymi zachorowaniami na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy oraz chorzy, u których raka jelita grubego rozpoznano przed 40 r.ż. i wykluczono FAP. U takich chorych badanie immunohistochemiczne można pominąć - przystępując bezpośrednio do badania nosicielstwa mutacji genów.

Program opieki obejmuje:

1. od 25 r.ż. kolonoskopia co 2 lata;

2. w przypadku wykrycia raka w jelicie grubym zalecanym sposobem leczenia chirurgicznego – z uwagi na ryzyko rozwoju synchronicznych lub metachronicznych zmian nowotworowych - jest subtotalna kolektomia;

3. po zabiegu należy prowadzić badania endoskopowe pozostawionej części jelita grubego - nie rzadziej niż co 2 lata;

4. od 30 r.ż. gastroscopia co około 2 lata oraz badanie usg jamy brzusznej;

5. u kobiet, od 30 r.ż., należy wykonywać corocznie badania ginekologiczne i USG narządu rodnego mające na celu wczesne wykrycie raka błony śluzowej trzonu macicy i ewentualnie raka jajnika oraz oznaczanie stężenia CA125 w surowicy krwi.

Rodzinne raki jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.

Do tej grupy włącza się rodziny:

1. spełniające kryteria z Bethesda, u których nie stwierdzono zaburzeń ekspresji genów *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* i nosicielstwa mutacji tych genów;

2. w których u 2 krewnych I lub II⁰ wystąpiły zachorowania na raka jelita grubego, niezależnie od wieku tych zachorowań;

3. 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;

4. w których wśród krewnych I i II⁰ wystąpiło 3 lub więcej zachorowań na nowotwory ze spektrum zespołu Lynch w umiejscowieniach pozajelitowych tj. na raki błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, żołądka i nerki.

Program opieki obejmuje:

1. kolonoskopię od 40 r.ż., (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;

2. badanie usg jamy brzusznej w odstępach 2-letnich;

3. u kobiet - badanie ginekologiczne, w tym usg ginekologiczne oraz badanie CA125 od 35 r.ż. co roku;

4. u mężczyzn – gastroscopia co 2 lata, od 40 r.ż.

Wskaźniki monitorowania oczekiwanych efektów

- a. liczba zdiagnozowanych rodzin z dziedzicznymi i rodzinnymi rakami jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy oraz liczba członków tych rodzin których objęto opieką;
- b. liczba wykrytych nosicieli mutacji genów *APC*, *MLH1*, *MSH2* i *MSH6*;
- c. liczba nowotworów rozpoznanych w grupach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania;

KOSZTORYS

1. Wprowadzenie jednej rodziny do rejestru:

a. zidentyfikowanie jednej rodziny wysokiego ryzyka, pełny opis obciążenia rodzinnego oraz zebranie dodatkowej dokumentacji lekarskiej, wprowadzenie do rejestru, a w przypadku zdrowych pacjentów, skierowanie do pierwszego badania kolonoskopowego, USG jamy brzusznej oraz (kobiety) do badania ginekologicznego z USG ginekologicznym i oznaczenia stężenia CA125 w surowicy krwi.

100 zł (koszty osobowe)

b. koszt immunohistochemicznego badania ekspresji *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* (rodziny odpowiadające kryteriom Bethesda; w przypadku rodzin odpowiadającym kryteriom Amsterdamskim I i II, w których wystąpiły syn-lub metachroniczne zachorowania na nowotwory ze spektrum zespołu Lynch, u chorych na raka jelita grubego przed 40 r.ż. oraz u probantek z rodzin z 3 zachorowaniami na nowotwory ze spektrum zespołu Lynch - można to badanie pominąć - jeżeli nie są dostępne archiwalne skrawki guza i przystąpić od razu do badań molekularnych)

80 zł (materiały i koszty osobowe)

c. koszty molekularnych badań nosicielstwa mutacji genów *APC* i/lub *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* (rodziny, w których stwierdzono polipowatość jelit, zaburzenia ekspresji genów *MLH1*, *MSH2* i/lub *MSH6* w guzie, rodziny wymienione w punkcie 2 - jeżeli nie ma możliwości wykonania badań immunohistochemicznych) - koszty obejmują potwierdzenie lub wykluczenie nosicielstwa mutacji u krewnych probantów

1500 zł (koszty materiałów i osobowe)

Uwaga: w przypadkach "rodzinnych" raków jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy badania wymienione w punktach b i c można pominąć

2. Koszt objęcia opieką członka rodziny wysokiego ryzyka zachorowania:

a. coroczna konsultacja lekarska, skierowanie do badań	20 zł
b. kolonoskopia (badanie powinno być wykonane w placówce realizującej program populacyjnych badań dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego)	bez kosztów w tym programie
c. badanie ginekologiczne i USG ginekologiczne	100 zł
d. oznaczenie stężenia CA125	30 zł
e. USG jamy brzusznej	70 zł
f. gastroscopia (co 2-4 lata)	150 zł

Założenie: do rejestru zostanie wprowadzonych łącznie ok. 800 rodzin, w tym ok. 400 wymagających nosicielstwa mutacji (ewentualne zwiększenie tej liczby o "raki rodzinne" - bez wskazań do badań molekularnych - nie zwiększy znacząco kosztów).

Opieką zostanie objętych ok. 1800 pacjentów wysokiego ryzyka zachorowania.

Koszty diagnostyki nowowprowadzonych rodzin do rejestru:

a. koszt wprowadzenia rodzin do rejestru	$800 \times 100 \text{zł} = 80\ 000 \text{zł}$
b. koszt badań immunohistochemicznych	$600 \times 80 \text{zł} = 48\ 000 \text{zł}$
c. koszt badań molekularnych	$400 \times 1500 \text{zł} = 600\ 000 \text{zł}$
razem koszty diagnostyki i wprowadzenia nowych rodzin	728 000 zł

Koszty opieki:

a. coroczna konsultacja lekarska, skierowanie do badań i ocena ich wyników	$1\ 800 \times 20 \text{zł} = 36\ 000 \text{zł}$
b. kolonoskopia	bez kosztów w tym programie
c. USG jamy brzusznej	$1\ 800 \times 70 \text{zł} = 126\ 000 \text{zł}$
d. badanie ginekologiczne i USG przezpochowowe	$1\ 350 \times 100 \text{zł} = 135\ 000 \text{zł}$
e. oznaczanie CA125	$1\ 350 \times 30 = 40\ 500 \text{zł}$

f. gastroskopia

450x150 = 67 500 zł

razem koszty opieki:

405 000 zł

Całkowity koszt programu w roku 2005

1 133 000 zł.

(środki bieżące)

REALIZATORZY PROGRAMU

Realizatorami programu mogą być onkologiczne poradnie genetyczne.

1. Udzielające nie mniej niż **50 porad** miesięcznie, prowadzące regionalny rejestr rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, z zachowaniem zasad ochrony danych osobowych. Rejestr nie może być częścią rejestru szpitalnego, a dostęp do danych osobowych powinien mieć wyłącznie lekarz zatrudniony w poradni.

2. Działalność poradni powinna być oparta głównie o bazę szpitalną (rozpoznawanie rodzin wysokiego ryzyka na podstawie wywiadów od chorych w trakcie leczenia, rehabilitacji lub badań kontrolnych).

3. Kierownik poradni – jeżeli jest nim lekarz onkolog – powinien się legitymować podstawowym przeszkoleniem z zakresu poradnictwa genetycznego.

4. Konsultantem poradni powinien być lekarz-genetyk kliniczny.

5. Pożądane są równoległe prowadzenie poradnictwa otwartego i współpraca z lekarzami innych specjalności, w tym także z lekarzami rodzinnymi.

6. Dane o obciążeniu rodzinnym (zachorowania na wszystkie nowotwory wśród krewnych I, II i w razie potrzeby dalszych stopni) powinny być weryfikowane przez lekarza onkologa, pracownika poradni genetycznej - w bezpośredniej rozmowie z probantem.

Onkologiczna poradnia genetyczna powinna mieć zapewnioną współpracę:

- z patologiem (możliwie w tej samej placówce) – w zakresie histopatologicznej charakterystyki guzów i immunohistochemicznych badań ekspresji genów *MLH1*, *MSH2* i *MSH6*,
- z pracownią biologii molekularnej – w zakresie badania mutacji genów *APC*, *MLH1*, *MSH2* i *MSH6*, posiadającą doświadczenie w badaniach tych genów,
- pracownią endoskopową zakwalifikowaną do programu przesiewowych badań dla wcześniejszego wykrywania raka jelita grubego (w miarę możliwości w tej samej placówce),

Uwzględniając specyfikę przebiegu i odmienną podatność na leczenie części nowotworów w tych grupach ryzyka, pożądane jest zapewnienie możliwości leczenia w tej samej wysoko specjalistycznej placówce onkologicznej która prowadzi poradnictwo genetyczne.

Kryteria wyboru realizatorów:

1. wyniki realizacji tego programu w roku latach poprzednich;
2. dostępność wszystkich badań (w tym w miarę możliwości także molekularnych) przewidzianych w programie w placówce zgłaszającej ofertę;
3. liczbę zachorowań na raka jelita grubego i raka błony śluzowej trzonu macicy w województwie/regionie;
4. liczbę pierwszorazowych chorych na raka jelita grubego i raka błony śluzowej trzonu macicy leczonych w placówce.

