



Rekomendacja nr 60/2022

z dnia 21 czerwca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki
zdrowotnej**

**„Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego
ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika”**

**jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki
specjalistycznej**

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika jest obecnie realizowana w module I Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO), prowadzonej przez Ministra Zdrowia. Obejmuje identyfikację osób z wysokim, dziedzicznym ryzykiem zachorowania na wskazane nowotwory w oparciu o badania genetyczne, wywiad osobisty i rodzinny oraz późniejszy nadzór osób z grupy wysokiego ryzyka. Alternatywę stanowi możliwość skorzystania ze świadczeń gwarantowanych realizowanych na trzech poziomach: podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) i leczeniu szpitalnym (LSZ), co jednak warto wesprzeć kompleksową koordynacją opieki nad pacjentem. Spodziewanym następstwem zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego AOS jest zachowanie ciągłości działań. Warto także wskazać, że działania modułu I NSO do tej pory realizowane były przez 35 podmiotów leczniczych, a wprowadzenie świadczenia do AOS może stanowić ułatwienie dla pacjentów.

W latach 2023-2025 prawdopodobna wielkość populacji objętej omawianym świadczeniem może wynieść od 16 160 do 16 658 pacjentów na etapie identyfikacji (poradnictwo i badania genetyczne) a na etapie nadzoru (badania diagnostyczne i konsultacje) - od 25 449 do 27 958. Jednocześnie jednostkowe średnie koszty oszacowano na 3 824 zł (średni koszt badań



genetycznych) oraz 456 zł (średni koszt nadzoru) w przeliczeniu na opiekę nad jednym pacjentem.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że realizacja omawianego świadczenia gwarantowanego w AOS wiązałaby się z rocznymi wydatkami od ok. 73,4 mln zł do ok. 76,4 mln zł w latach 2023-2025.

Na rozstrzygnięcie miały wpływ także zalecenia zawarte w wytycznych praktyki klinicznej, które pozytywnie odnoszą się do wykrywania zachorowań i prowadzenia nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka zarówno raka piersi jak i raka jajnika oraz są zbieżne z rozwiązaniami proponowanymi w przedmiotowym świadczeniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania trzech świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej:

- opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika;
- opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy;
- opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL).

Problem zdrowotny

Choroby nowotworowe stanowią w Polsce drugą przyczynę zgonów. Na rozwój choroby onkologicznej mają wpływ zarówno czynniki środowiskowe, jak i uwarunkowania dziedziczne (genetyczne). W Narodowej Strategii Onkologicznej (wcześniej: Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych) realizowany jest program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Obejmuje on dziedziczne nowotwory piersi, jajnika, jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka oraz rzadkie zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów tj. chorobę VHL. Wymienione problemy zdrowotne są tożsame z tymi, które uwzględnione zostały w przedmiotowym zleceniu.

Nowotwory dziedziczne oraz zespoły predysponujące do rozwoju choroby nowotworowej są związane z mutacjami genowymi. Zgodnie z aktualną wiedzą, w badaniach genetycznych nakierowanych na wykrycie wysokiego ryzyka wystąpienia danego problemu zdrowotnego należy uwzględnić następujące onkogeny:

- rak piersi: ATM, BRCA1/2, CDH1, CDKN2A, CHEK2, CYP1B1, MRE11A, NBS1, NF1, NOD2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RECQL, STK11, TP53;
- rak jajnika: ATM, BRCA1/2, BRIP1, CHEK2, DHCR7, MLH1, MSH2, MSH6, NOD2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11;
- rak jelita grubego: APC, BMPR1, CDKN2A, CHEK2;
- rak trzonu macicy: EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN;
- siatkówczak: RB1;
- choroba von Hippel-Lindau: VHL.

Wczesne potwierdzenie obecności mutacji umożliwia adekwatne zaplanowanie dalszych działań, których następstwem może być ograniczenie skutków choroby – zapobiegnięcie rozwinięciu się objawów lub wykrycie nowotworu na wczesnym stadium.

Zgodnie z danymi *Global Burden of Disease* (GBD 2019) zakres wag niesprawności¹ dla objętych zleceniem nowotworów (oprócz choroby VHL i siatkówczaka) wynosi od 0,288 (nowo zdiagnozowany nowotwór) do 0,540 (faza terminalna). Dane dotyczące obciążenia chorobą w skali Polski, tj. ogólne wskaźniki utraconych lat życia (YLL) oraz wskaźniki lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) na 100 tys. osób wynoszą:

- dla raka piersi: YLL = 432,15 (kobiety: 828,81; mężczyźni: 9,54); DALY = 465,09 (kobiety: 891,84; mężczyźni: 10,42);
- dla raka jajnika: YLL = 208,03 (kobiety: 403,28); DALY = 213,38 (kobiety: 413,66).
- dla raka jelita grubego: YLL = 886,81 (kobiety: 708,61; mężczyźni: 1 076,66); DALY = 1108,06 (kobiety: 729,48; mężczyźni: 1108,06);
- dla raka błony śluzowej trzonu macicy: YLL = 90,14 (kobiety: 174,75); DALY = 100,01 (kobiety: 193,89).

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Narodowej Strategii Onkologicznej realizowany jest „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”. Jego celem jest identyfikacja i objęcie opieką rodzin wysokiego ryzyka. Program składa się z trzech modułów:

- moduł I – wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i rak jajnika (35 świadczeniodawców);
- moduł II – wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy (22 świadczeniodawców);
- moduł III – profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów – siatkówczak i choroba VHL (1 świadczeniodawca).

Opis wnioskowanego świadczenia

Świadczenie obejmuje dwa etapy: poradnictwo i badania genetyczne, a następnie nadzór i badania diagnostyczne. W etapie pierwszym odbywa się identyfikacja osób posiadających wysokie, dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na wybrane nowotwory. Podstawę stanowi szczegółowy wywiad rodzinny, w tym zebranie danych rodowodowo-klinicznych. Badania genetyczne wykonywane są w przypadku zaistnienia wskazań medycznych. W drugim etapie świadczeniobiorca posiadający wysokie, dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na wybrany nowotwór zostaje objęty nadzorem. Polega on na systematycznym przeprowadzeniu właściwych dla typu nowotworu badań diagnostycznych oraz konsultacji lekarskich.

Szczegółowy opis wnioskowanego świadczenia przedstawiono w formie załącznika do rozporządzenia zmieniającego rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.).

¹ Wagi niesprawności przyjmować mogą wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie „0” oznacza zupełne zdrowie, zaś „1” oznacza zgon.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Z uwagi na charakter zlecenia, które odnosi się do oceny świadczeń będących kompleksowym modelem organizacyjnym ukierunkowanym na poprawę zdrowia pacjentów z genetycznymi predyspozycjami do zachorowania na wybrane nowotwory, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na przeglądzie wytycznych klinicznych.

Podsumowując, rekomendacje odnoszą się pozytywnie do wykrywania zachorowań i prowadzenia nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych zarówno raka piersi jak i raka jajnika.

Szczegółowe wnioski z analizy wytycznych klinicznych zostały przedstawione w dedykowanej im części niniejszego dokumentu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 × 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z uwagi na charakter zlecenia, które odnosi się do oceny świadczeń będących kompleksowym modelem organizacyjnym ukierunkowanym na poprawę zdrowia pacjentów genetyczne predyspozycje

do zachorowania na wybrane nowotwory, odstąpiono od przeprowadzenia formalnej oceny ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Świadczenie w ocenianej formie aktualnie nie jest finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Realizacja „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe” finansowana jest przez Ministerstwo Zdrowia (MZ).

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o liczbę pacjentów w Programie MZ w latach 2012-2019, liczby zachorowań na poszczególne nowotwory w Polsce w latach 2010-2020, dane literaturowe oraz opinie ekspertów klinicznych. Prognozowana liczba pacjentów, którzy zostaną objęci badaniami genetycznymi, wyniesie od 15 910 pacjentów w 2022 r. do 18 154 pacjentów w 2031 r. (łącznie 170 320 w horyzoncie 10-letnim), zaś od 24 195 pacjentów w 2022 r. do 35 484 pacjentów w 2031 r. (łącznie 298 397 w horyzoncie 10-letnim) zostanie następnie objętych nadzorem.

Populacja pacjentów objętych badaniami genetycznymi obejmuje wyłącznie nowych pacjentów w danym roku. Populacja pacjentów objętych nadzorem obejmuje zarówno pacjentów włączonych do nadzoru w danym roku, jak i pacjentów włączonych do nadzoru w latach wcześniejszych i w nim pozostających.

Roczne wydatki związane z ewentualną realizacją przedmiotowego świadczenia w AOS wyniosłyby od ok. 71,9 mln zł do ok. 85,6 mln zł w latach 2022-2031.

Średni koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta i w pierwszym roku analizy oszacowano na 3 824 zł dla badania genetycznego oraz 456 zł dla nadzoru. Całkowite koszty dodatkowe realizacji działań w horyzoncie 10 lat prognozowane są na poziomie ok. 787,3 mln zł. Z uwagi na przyjęte na potrzeby

analizy założenie o objęciu nadzorem wszystkich osób, u których wykonano badania genetyczne, koszty inkrementalne w analizie wrażliwości w horyzoncie 10 lat wynoszą od ok. 828,1 mln zł do ok. 1 479,5 mln zł.

Ograniczenia

Oszacowanie skutków finansowych wprowadzenia świadczeń gwarantowanych jest oparte na aktualnie obowiązujących wycenach procedur medycznych w ramach katalogów świadczeń gwarantowanych NFZ. Mogą one ulec późniejszym zmianom ze względu na zasadność taryfikacji proponowanych świadczeń w AOS.

W przypadku występowania kilku procedur medycznych o zbliżonym charakterze dokonano oszacowania przy zastosowaniu średniego kosztu za wskazane procedury medyczne.

Nie uwzględniono potencjalnych zmian kosztów wynikających ze zmian struktury populacji pacjentów (zmiany wieku rozpoznania choroby, jej stadium, wskaźników przeżycia pacjentów itd.).

Na podstawie źródeł naukowych, w analizie przyjęto maksymalne wartości odsetków występowania poszczególnych nowotworów, które są uwarunkowane dziedzicznie.

Wartości dla części parametrów zostały wskazane przez ekspertów klinicznych, np.: odsetki pacjentów, u których zostaną wykonane poszczególne procedury medyczne; liczba krewnych z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na wybrane nowotwory.

W obliczeniach nie uwzględniono mężczyzn chorujących na raka piersi z uwagi na niewielki wpływ na wyniki analizy (stanowią oni 0,8% wszystkich zachorowań na ten nowotwór).

Opinia NFZ w sprawie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Uwzględniono opinię NFZ wydaną na potrzeby oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia zakwalifikowania jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, następujących świadczeń opieki zdrowotnej:

- Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika (moduł I),
- Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy (moduł II),
- Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL) (moduł III).

Aktualnie przedmiotowe świadczenia finansowane są przez Ministra Zdrowia (MZ) w ramach „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”, wobec czego przedstawiono koszty ponoszone przez MZ związane z finansowaniem ww. świadczeń.

Zgodnie z udostępnionymi danymi, łączne wydatki MZ na 3 moduły, którym odpowiadać będą nowe 3 świadczenia gwarantowane, sięgały kwot: 26 069 104 zł w 2020 roku oraz 26 187 906 zł w 2021 r.

Wydatki przeznaczone na realizację zadania zgodnie z zawartymi przez MZ umowami na poszczególne świadczenia kształtowały się następująco:

- Dla modułu I (wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika) realizowanego przez 35 ośrodków w kraju: 23 302 077,00 zł w 2020 r. oraz 24 004 665,00 zł w 2021 roku.
- Dla modułu II (wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony

śluzowej trzonu macicy) realizowanego przez 23 ośrodki w kraju: 2 616 802,00 zł w 2020 r. oraz 2 648 191,00 zł w 2021 roku.

- Dla modułu III (profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel–Lindau (VHL) realizowanego przez 1 ośrodek w kraju: 150 225,00 zł w 2020 r. oraz 165 050,00 zł w 2021 roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rak piersi i jajnika

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do dziedzicznego wysokiego ryzyka raka piersi i/lub jajnika: ASBS 2016, ESMO 2016, PTGO 2017, ACOG 2017, SIGN 2018, SOGC 2018, ASRM&SGO 2018, ASBS 2019, ESMO 2019, NICE 2019, PTOK 2019, SEOM 2019, USPSTF 2019, USPSTF 2019a, NCCN 2020a, NCCN 2020b, ESO-ESMO 2020, ASCO&ASRO&SSO 2020, NCCN 2021a, SFMPP 2021.

Wytyczne wskazują, że dostępne są różne metody identyfikacji kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka piersi, w tym formalne narzędzia oceny ryzyka klinicznego lub ocena czynników ryzyka (USPSTF 2019, NCCN 2020b, NCCN 2021a, SIGN 2018). Jeśli jest to możliwe w ramach opieki specjalistycznej, należy zastosować metodę obliczania prawdopodobieństwa nosicielstwa z zadowalającą skutecznością, a także wywiad rodzinny, aby określić, kogo należy skierować do specjalistycznej kliniki genetycznej. Przykłady akceptowalnych metod w odniesieniu do oceny ryzyka raka piersi obejmują BOADICEA i system punktacji Manchester (SIGN 2018).

USPSTF 2019 nie popiera żadnego konkretnego narzędzia do predykcji ryzyka zachorowania na raka piersi, ale wskazuje, że pacjenci z rodzinnym lub osobistym wywiadem w kierunku raka piersi, jajnika, jajowodów lub otrzewnej lub z pochodzeniem związanym z występowaniem mutacji BRCA1/2 powinni być oceniani za pomocą narzędzia do oceny ryzyka rodzinnego. Narzędzia te są dokładne w identyfikacji kobiet ze zwiększonym prawdopodobieństwem mutacji BRCA1/2. Oceniano *Ontario Family History Assessment Tool*, *Manchester Scoring System*, *Referral Screening Tool*, *Pedigree Assessment Tool*, 7-pytaniowe narzędzie do badania historii rodziny, *International Breast Cancer Intervention Study Instrument (Tyrer-Cuzick)* oraz skróconą wersję BRCAPRO. Narzędzia te powinny być używane do wystawiania skierowań na usługi z zakresu poradnictwa genetycznego.

NCCN wskazuje z kolei na narzędzia do oceny ryzyka w kierunku raka piersi takie jak Claus, Tyrer-Cuzick (NCCN 2020b) oraz stosowanie wcześniejszych modeli oceny ryzyka wystąpienia patogennych wariantów genów BRCA1/2 takich jak Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk (NCCN 2021a).

Jeśli występują problemy ze stosowaniem lub interpretacją metod obliczania prawdopodobieństwa nosicielstwa, należy kierować się oceną kliniczną przy podejmowaniu decyzji, czy zaoferować badanie genetyczne (NICE 2019).

Rekomenduje się, aby ocena prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji genów podatności zachorowania na raka piersi i/lub jajnika obejmowała przede wszystkim:

- wywiad osobisty (m.in.: historia medyczna, chirurgiczna i reprodukcyjna, ekspozycja na czynniki rakotwórcze, stosowanie hormonoterapii lub doustnych środków antykoncepcyjnych, historia operacji zmniejszających ryzyko) (NCCN 2021a);
- wywiad rodzinny ukierunkowany na zidentyfikowanie krewnych 1. i 2. stopnia (ACOG 2017 PTOK 2019, NICE 2019, NCCN 2021a) (i jeśli to możliwe 3. stopnia) (PTOK 2019, NICE 2019, NCCN 2021a) z chorobą nowotworową (ze strony ojca i matki w szczególności osób z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (wiek rozpoznania, lokalizacja nowotworu, rodzaj i podtyp, lateralizacja zmiany);
- pochodzenie etniczne (NICE 2019) (zwłaszcza w odniesieniu do podejrzenia mutacji związanych z tak zwanym „efektem założyciela”).

Sugeruje się, aby badania genetyczne mające na celu wykrycie danej mutacji rozpoczynano od osoby ze zdiagnozowanym nowotworem (NICE 2019, ESMO 2019).

Ponadto, gdy jest to wskazane zaleca się kierunkowe badanie fizykalne np. dermatologiczne w tym badanie błony śluzowej jamy ustnej, obwodu głowy i tarczycy (powiększona lub guzkowa w badaniu palpacyjnym) w przypadku zespołu Cowdena, PHTS (zespoły guzów hamartomatycznych związane z mutacjami PTEN, ang. *PTEN hamartoma tumor syndrome*) (NCCN 2021a).

Jeśli to możliwe, badania genetyczne mające na celu wykrycie mutacji należy rozpocząć od osoby dotkniętej chorobą nowotworową (NICE 2019, ESMO 2019).

W przypadku braku możliwości wykonania badania u chorego krewnego, należy rozważyć badanie zdrowego członka rodziny, jeśli jest zainteresowany takim badaniem. Możliwe jest również wykonanie panelu wielogenowego, jeśli wywiad rodzinny jest niekompletny (tj. przypadek adopcji, pacjent nie jest pewien dokładnego rodzaju raka u członków rodziny) lub w wywiadzie rodzinnym wykryto inne nowotwory (ESMO 2019).

Spośród genów związanych z podatnością zachorowania na raka piersi i/lub jajnika, wskazuje się, że mutacje w genie BRCA1/2 wykrywane są najczęściej. Można rozważyć badanie innych dodatkowych genów o umiarkowanej lub wysokiej penetracji, jeśli genetyk / doradca genetyczny uzna to za stosowne (ESO-ESMO 2020).

Inne wskazywane przez wytyczne geny związane z podatnością zachorowania na raka piersi/jajnika obejmują:

- PALB2 (ESMO 2019, ESMO 2016, ESO-ESMO 2020, NCCN 2020b, NCCN 2021a, SEOM 2019);
- PTEN (ESMO 2019, NCCN 2020b, NCCN 2021a, ESMO 2016);
- TP53 (ESMO 2019, ESMO 2016, ESO-ESMO 2020, ASCO&ASRO&SSO 2020, NCCN 2020b, NICE 2019, NCCN 2021a);
- RAD51C (SIGN 2018, ESO-ESMO 2020, NCCN 2020b, NCCN 2021a, SEOM 2019, ESMO 2016);
- RAD51D (SIGN 2018, NCCN 2020b, NCCN 2021a, SEOM 2019, ESMO 2016);
- CHEK2 (ESO-ESMO 2020, ESMO 2016, NCCN 2020b, NCCN 2021a, SEOM 2019);

- ATM (ESO-ESMO 2020, ESMO 2016, NCCN 2020b, NCCN 2021a, SEOM 2019);
- BRIP1 (ESO-ESMO 2020, NCCN 2021a, SEOM 2019, ESMO 2016);
- CDH1 (NCCN 2020b, NCCN 2021a, NCCN 2021a, SEOM 2019, ESMO 2016);
- STK11 (NCCN 2020b, NCCN 2021a, ESMO 2016);
- NBN (NCCN 2020b, NCCN 2021a);
- NF1 (NCCN 2020b, NCCN 2021a);
- BARD1 (NCCN 2020b, NCCN 2021a);
- MSH2 (NCCN 2020b, NCCN 2021a, SEOM 2019);
- MLH1 (NCCN 2020b, NCCN 2021a, SEOM 2019, ESMO 2016);
- MSH6 (NCCN 2020b, NCCN 2021a, SEOM 2019, ESMO 2016);
- PMS2 (NCCN 2020b, NCCN 2021a, ESMO 2016);
- EPCAM (NCCN 2020b, NCCN 2021a).

Wytyczne ESO-ESMO 2020 proponują oferowanie panelowych badań wielogenowych w przypadku podejrzenia dziedzicznego zespołu nowotworowego i braku mutacji w genie BRCA1/2 i/lub możliwości wyjaśnienia historii osobistej/rodzinnej badaniem więcej niż jednego genu.

ESMO 2019 wskazuje, że ponowne badania genetyczne mogą przynieść korzyści. Badania genetyczne przeprowadzone przed 2014 r. najprawdopodobniej nie obejmowały genu PALB2 ani innych potencjalnie istotnych genów a także badań ukierunkowanych na duże reorganizacje genomowe w genach BRCA1 lub BRCA2.

Wśród kryteriów kwalifikacji do przeprowadzenia badań genetycznych w kierunku predyspozycji zachorowania na raka piersi i/lub jajnika wymienia się m.in.:

- $\geq 10\%$ oszacowane prawdopodobieństwo obecności patogenicznej mutacji (PTOK 2019, SIGN 2018, SFMPP 2021);
- rak piersi zdiagnozowany (ESMO 2019) ≤ 45 r.ż. (NCCN 2021a), < 40 r.ż. (SEOM 2019);
- zdiagnozowany obustronny rak piersi ≤ 45 r.ż. t (NCCN 2021a) lub drugi zdiagnozowany przed ≤ 50 r.ż. (SEOM 2019);
- zidentyfikowana, znana mutacja genów predyspozycji zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w rodzinie (NCCN 2021a);
- potrójnie ujemny raki piersi zdiagnozowany ≤ 60 r.ż. (NCCN 2021a, SEOM 2019);
- nieśluzowy, nabłonkowy rak jajnika lub jajowodu lub pierwotny rakiem otrzewnej (NCCN 2021a, SEOM 2019, SIGN 2018, SFMPP 2021);
- pochodzenie związane z występowaniem mutacji związanych z „efektem założyciela” np. u Żydów aszkenazyjskich (SEOM 2019, NCCN 2021a);
- wykrycie mutacji somatycznej BRCA w każdym typie guza z częstością alleli $> 30\%$ (jeśli jest znana) (SEOM 2019);
- zdiagnozowane 3 lub więcej raki piersi (w tym minimum jeden przed menopauzą) i/lub raki jajnika u bliskich krewnych (SEOM 2019);
- posiadanie co najmniej 2 krewnych I. stopnia z dowolną kombinacją następujących cech wysokiego ryzyka:
 - obustronny rak piersi + inny rak piersi

- rak piersi <50 r.ż. i rak prostaty lub trzustki <60 r.ż.;
- rak piersi u mężczyzn;
- rak piersi i jajnika;
- 2 przypadki raka piersi zdiagnozowane przed 50 r.ż. (SEOM 2019);
- spełnienie kryteriów do wykonania badań w kierunku zespołu Li-Fraumeni lub zespołu Cowdena (NCCN 2021a);
- rak trzustki (SEOM 2019, NCCN 2021a) lub rakiem prostaty (SEOM 2019, NCCN 2021a) wysokiego ryzyka.

Postępowania u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi i/lub jajnika może obejmować:

- intensywne badania przesiewowe w kierunku raka piersi (PTOK 2019) w tym samoświadomość (obserwacja i samobadanie) piersi, kliniczne badanie piersi, badania USG piersi, MRI (rezonans magnetyczny, ang. *magnetic resonance imaging*) piersi z kontrastem MMG (mammografia) piersi. Skrining w kierunku raka jajnika nie ma obecnie zastosowania, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach BRCA (PTGO 2017). Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika w grupach wysokiego ryzyka powinny być oferowane wyłącznie w kontekście badań naukowych (SIGN 2018);
- profilaktyczną/redukującą ryzyko mastektomię w prewencji raka piersi (SIGN 2018, ASCO&ASRO&SSO 2020, ESO-ESMO 2020, ASBS 2019, ESMO 2019, NICE 2019, ASBS 2016, NCCN 2021a, SEOM 2019, USPSTF 2019a, ACOG 2017, ESMO 2016);
- profilaktyczną/redukującą ryzyko salpingo-ooforektomię w prewencji raka piersi i/lub jajnika (PTGO 2017, PTOK 2019, SIGN 2018, ESO-ESMO 2020, ASBS 2019, NICE 2019, NCCN 2021a, SEOM 2019, USPSTF 2019a, ASRM&SGO 2018, SOGC 2018, ACOG 2017, ESMO 2016);
- profilaktykę farmakologiczną.

Ponadto należy mieć na uwadze, iż w przypadku kobiet z rakiem piersi, które są nosicielkami mutacji TP53 linii germinalnej, napromienianie nienaruszonej piersi jest przeciwwskazane. Zalecaną opcją terapeutyczną jest mastektomia (ASCO&ASRO&SSO 2020).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8 czerwca 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma ASG.741.83.2020.WN) w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi, raka jajnika, raka jelita grubego, raka błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL) jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2022 z dnia 20 czerwca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Raport nr WS.4220.3.2021 pn. „Model prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych, dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej” z 14 lipca 2021 r.
2. Raport nr WS.420.2.2022 pn. „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej” z 15 czerwca 2022 r., stanowiący aneks do raportu analitycznego nr WS.4220.3.2021.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2022 z dnia 20 czerwca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika” jako świadczenia gwarantowanego.