



Rekomendacja nr 61/2022

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 jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy”

jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy jest obecnie realizowana w module II Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO), prowadzonej przez Ministra Zdrowia. Obejmuje ona dwa etapy: identyfikacja osób z wysokim, dziedzicznym ryzykiem zachorowania na wskazane nowotwory w oparciu o badania genetyczne, a także późniejsze objęcie nadzorem 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 II NSO do tej pory realizowane były przez 22 podmioty lecznicze, wprowadzenie świadczenia do AOS może stanowić ułatwienie dla pacjentów.

W latach 2023-2025 prawdopodobna wielkość populacji objętej omawianym świadczeniem może wynieść od 17 010 do 17 536 pacjentów na etapie identyfikacji (poradnictwo i badania genetyczne), a na etapie nadzoru od 1 461 do 1 398 pacjentów (badania diagnostyczne



i konsultacje). Jednocześnie jednostkowe średnie koszty oszacowano na 2 151 zł (koszt badań genetycznych) oraz 573 zł (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. 37,4 mln zł do ok. 38,5 mln zł w latach 2023-2025. W 2031 roku roczne wydatki mogą wynieść ok. 41,8 mln zł.

Na rozstrzygnięcie miały wpływ także zalecenia zawarte w wytycznych praktyki klinicznej, które pozytywnie odnoszą się do wykrywania zachorowań i nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka zarówno raka jelita grubego, jak i raka błony śluzowej trzonu macicy 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 jelita grubego, jak i raka błony śluzowej trzonu macicy.

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, liczbę 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 16 747 w 2022 r. do 19 113 w 2031 r. (łącznie 179 303 w horyzoncie 10-letnim), zaś od 1 492 w 2022 r. do 1 208 w 2031 r. (łącznie 13 502 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.

Średni koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta i w pierwszym roku analizy oszacowano na 2 151 tys. zł dla badania genetycznego oraz 573 zł dla nadzoru. Całkowite koszty dodatkowe realizacji działań w horyzoncie 10 lat prognozowane są na poziomie ok. 394 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. 400 do ok. 825 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.

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 błony śluzowej trzonu macicy

Odnaleziono 9 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych w latach 2017-2021 odnoszących się do dziedzicznego wysokiego ryzyka raka trzonu macicy (PTGO 2017a, SEOM 2017, BGCS 2017, DGGG/DKG 2018, ACS 2019, ACS2019/2020, ESGO/ESTRO/ESP 2020, NICE 2020, NCCN 2021).

Wskazuje się na następujące dziedziczne zespoły nowotworowe związane z podatnością zachorowania na raka endometrium: zespół Lyncha (HNPCC), zespół Cowdena (CS), zespół guzów hamartomatycznych związany z mutacjami PTEN (PHTS). Ponadto podkreśla się, że rodzinna historia raka trzonu macicy i/lub jelita grubego związana jest z wyższym ryzykiem zachorowania na raka trzonu macicy (DGGG/DKG 2018).

We wszystkich wytycznych odniesiono się do zaleceń postępowania w zespole Lyncha (HNPCC). Wśród badań i czynności podejmowanych przy podejrzeniu zespołu Lyncha wymienia się m.in.: badania przesiewowe pod kątem mutacji genetycznych, badania immunohistochemiczne i poradnictwo. Rekomendowane jest wykonanie badań genetycznych w kierunku HNPCC, gdy zidentyfikowano zmiany w białkach i genach. Zalecane jest informowanie pacjentów, przed wykonaniem badania, o ewentualnych konsekwencjach dla niego i jego rodziny wiążących się z diagnostyką genetyczną oraz prowadzenie obserwacji kobiety w kierunku ryzyka zachorowania (albo rozwoju) raka endometrium.

Zakres wiekowy rozpoczęcia nadzoru nad kobietami z ryzykiem rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy waha się od 30-40 r.ż. i obejmuje m.in.: badanie ginekologiczne (PTGO 2017a), USG przezpochwowe (ESGO/ESTRO/ESP 2020, BGCS 2017, SEOM 2017), biopsję aspiracyjną endometrium (PTGO 2017a, SEOM 2017, BGCS 2017, ESGO/ESTRO/ESP 2020, ACS 2019/2020, NCCN 2021) czy badanie poziomu CA125 (SEOM 2017). Wskazuje się na możliwość wykonania działań prewencyjnych (badań/zabiegów redukujących ryzyko) jak np.: histerektomia, obustronna adnektomia, estrogenowa terapia zastępcza, histeroskopia czy kolonoskopia (PTGO 2017a, DGGG/DKG 2018).

Nie zaleca się natomiast wykonywania rutynowych badań przesiewowych u bezobjawowych kobiet z: podwyższonym ryzykiem raka endometrium, w tym z zespołem Lyncha (lub otyłością, cukrzycą,

stosujących terapię hormonalną, zespołem metabolicznym, PCOS) (DGGG/DKG 2018) oraz ze średnim lub podwyższonym ryzykiem raka piersi (SEOM 2017).

U osób z podejrzeniem zespołu Cowdena zaleca się: konsultacje genetyczne przed rozpoczęciem badań przesiewowych oraz zachęcanie pacjenta z wykrytą mutacją do poinformowania członków rodziny o potencjalnym ryzyku. Zaleca się ponadto wykonywanie procedur przesiewowych specyficznych dla zespołu, przede wszystkim wykonanie kolonoskopii (DGGG/DKG 2018).

Rak jelita grubego

Odnaleziono 13 wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych w latach 2017-2020 dotyczących dziedzicznego wysokiego ryzyka raka jelita grubego (ASCRS 2017, ESMO 2019a, SAG/SSFCM 2018, BSG 2020, AIM 2020, NHMRC 2018, ASGE 2020, MaHTAS 2017, NCCN 2020c, JSCCR 2017, GGPO 2019).

Wskazuje się, że najlepszą metodą monitorowania osób z dziedziczną predyspozycją do zachorowania na raka jelita grubego stanowi kolonoskopia (tzw. złoty standard) (BSG 2020, AIM 2020, NCCN 2020c, MaHTAS 2017, GGPO 2019), a zgodnie z wytycznymi europejskimi endoskopia wysokiej jakości i rozdzielczości jest metodą preferowaną (ESMO 2019a, BSG 2020, ESGE 2019).

Sugeruje się wykonanie badań przesiewowych pod kątem mutacji u członków rodziny probanta z rozpoznaną mutacją, jednakże, jeśli bliscy probanta odmówią ww. badań, należy zapewnić im nadzór endoskopowy aż do wykonania badań genetycznych lub postawienia diagnozy na podstawie fenotypu (ASCRS 2017, JSCCR 2017).

Wskazuje się na następujące dziedziczne zespoły nowotworowe związane z podatnością zachorowania na raka jelita grubego: zespół Lyncha, rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP), polipowatość związana z MUTYH (MAP), polipowatość młodzieńcza (JPS) i zespół Peutza-Jeghersa.

Osoby z podejrzeniem lub rozpoznaniem zespołem Lyncha powinny być kierowane do poradni genetycznych lub poradni wysokiego ryzyka (SAG/SSFCM 2018) i objęte opieką w ośrodkach posiadających odpowiednie kwalifikacje w zakresie procedur endoskopowych (ESGE 2019, ESMO 2019a).

Zasadne jest wykonanie badań genetycznych w kierunku wykrycia MMR i/lub MSI metodą immunohistochemiczną (IHC) (ESMO 2019a, NHMRC 2018, JSCCR 2017, GGPO 2019).

Wiek rozpoczęcia kolonoskopii zależy od rodzaju wykrytej mutacji (np. od 25 r.ż. w przypadku mutacji MLH1 i MSH2 czy od 35 r.ż., gdy wykryto MSH6 i PMS2) lub stanowić może ogólne zalecenie bez względu na mutację (od 20-25 r.ż. lub 5 lat przed najwcześniejszym zdiagnozowaniem raka jelita grubego u krewnego).

U kobiet z zespołem Lyncha wskazuje się na możliwość przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku raka ginekologicznego (USG przezpochwowe/biopsja aspiratu/biopsja endometrium, badanie poziomu CA125) oraz wykonanie histerektomii i obustronnego wycięcia jajników, gdy wykryto mutacje genów odpowiedzialnych za HNPCC (ESMO 2019a, SAG/SSFCM 2018, JSCCR 2017, GGPO 2019)

U osób z zespołem Lyncha rutynowe stosowanie nadzoru w obszarze żołądka i jelita cienkiego nie jest rekomendowane (ESMO 2019a, ESGE 2019). Natomiast nadzór endoskopowy górnego odcinka przewodu pokarmowego (co 1–3 lata, w wieku 30–35 lat) można rozważyć u chorych lub u osób z grupy wysokiego ryzyka (ESMO 2019a, GGPO 2019).

Chemoprewencja w zespole Lyncha obejmuje przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, która jest rekomendowana przez BSG 2020, natomiast SAG/SSFCM 2018 i NCCN 2020c wskazuje na możliwość rozważenia indywidualnie po omówieniu z pacjentem ryzyka i korzyści.

W większości z wytycznych odniesiono się do postępowania w rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP).

Wśród kryteriów podejrzenia FAP wymienia się m.in.:

- wariant patogenny w linii zarodkowej;
- dziedziczenie autosomalne dominujące;
- obecność co najmniej 100 gruczolaków bez względu na obecność FAP w wywiadzie rodzinnym lub mniejszej liczby polipów/gruczolaków w młodszy wieku, szczególnie u osoby z wywiadem rodzinnym w kierunku FAP (NCCN 2020c, JSCCR 2017, ASCRS 2017).

Wskazuje się, że zakres wiekowy rozpoczęcia obserwacji u pacjentów z FAP waha się od 10 do 15 r.ż. i obejmuje m.in.: sigmoidoskopię, kolonoskopię, gastroskopię czy rektosigmoidoskopię, natomiast w przypadku atypowej FAP (AFAP) może rozpocząć się nieco później (w zależności od procedury od 18-30 r.ż.).

Badania przesiewowe w przypadku atypowej FAP (AFAP):

- kolonoskopia, począwszy od wieku 18–20 lat (ASGE 2020) lub od późnego wieku nastoletniego (NCCN 2020c) należy wykonywać co 2 lata (ESMO 2019a) lub co 1-2 lata (SAG/SSFCM 2018, MaHTAS 2017, NCCN 2020c), u nosicieli mutacji przez całe życie;
- w przypadku dużej liczby gruczolaków wskazana jest operacja. Niektórzy pacjenci z AFAP mogą być leczeni zachowawczo poprzez coroczną (ESMO 2019a) lub co 1-2 lata NCCN 2020c);
- kolonoskopia i polipektomia/endoskopowa resekcję polipów jelita grubego jako strategię zmniejszania ryzyka wystąpienia raka jelita grubego i/lub konieczności wykonania kolektomii (SAG/SSFCM 2018);
- endoskopia żołądka i dwunastnicy od 25-30 r.ż. co 1-5 lat (ESMO 2019a);
- w przypadku obciążenia gruczolakami, których nie można leczyć endoskopowo: kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym (IRA) (preferowana w większości przypadków) (NCCN 2020c);
- należy rozważyć proktokolektomię z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem (IPAA), jeśli gęsta polipowatość odbytnicy nie daje się opanować po polipektomii. (NCCN 2020c).

Członkowie rodziny pacjenta z rozpoznaną mutacją będący w grupie ryzyka są poddawani badaniu przesiewowemu pod kątem mutacji (ASCRS 2017).

Rodzaj operacji jelita grubego w FAP (całkowita kolektomia + zespolenie krętniczo-odbytnicze versus proktokolektomia + zespolenie jelita krętego i odbytu) zależy od wieku pacjenta, nasilenia polipów odbytnicy oraz ryzyka rozwoju guzów desmoidalnych (ESMO 2019a).

W klasycznej FAP stwierdzenie lub podejrzenie raka jelita grubego jest bezwzględnym wskazaniem do kolektomii (SAG/SSFCM 2018).

Zarówno w klasycznej FAP, jak i AFAP badanie przesiewowe w kierunku objawów pozajelitowych (polipowatość żołądka i dwunastnicy, rak tarczycy, guzy desmoidalne) należy rozpocząć w momencie rozpoznania polipowatości jelita grubego lub w wieku 25–30 lat, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

W 9 analizowanych wytycznych odniesiono się do zaleceń postępowania w polipowatości związanej z MUTYH (ASCRS 2017, ESMO 2019a, SAG/SSFCM 2018, BSG 2020, NHMRC 2018, ASGE 2020, MaHTAS 2017, NCCN 2020c, GGPO 2019).

Zaleca się wykonanie badań genetycznych pod kątem mutacji w genie MUTYH, gdy liczba gruczolaków jelita grubego wynosi co najmniej 20 lub 10 i więcej, ale po spełnieniu odpowiednich warunków (m.in. mniej niż 50 lat czy wywiad rodzinny sugerujący dziedziczenie recesywne) oraz przeprowadzenie analizy mutacji w genie MUTYH u par – nosicieli mutacji biallelicznych – celem ustalenia zaleceń dla potomstwa (NHMRC 2018).

Sugeruje się rozpoczęcie obserwacji (kolonoskopia) pacjenta z MAP w wieku 18-20 lat, a także nie później niż w wieku 25-30 lat u pacjenta z biallelicznym wariantem, gdy nie był on badany pod kątem mutacji w przypadku rodzeństwa z MAP (NCCN 2020c).

W sytuacji, gdy pacjent ma małe obciążenie gruczolakami (wg. NCCN 2020c < 20 gruczolaków, wszystkie o średnicy <1 cm i żadnego z zaawansowaną histologią), które można leczyć endoskopowo zaleca się kolonoskopię i polipektomię co 1-2 lata. Jeśli jest to konieczne również zaleca się ocenę chirurgiczną i poradnictwo. Pozostałe wytyczne (ESMO 2019a, SAG/SSFCM 2018) również sugerują endoskopową resekcję polipów jelita grubego jako strategię zmniejszania ryzyka rozwoju raka jelita grubego i/lub konieczności wykonania kolektomii.

Należy zwrócić uwagę na odmiennie zalecenia odnośnie do rutynowej kolonoskopii przy monoallelicznej ekspresji genu MUTYH (BSG 2020 nie zaleca; ESMO 2019 zaleca).

Należy podkreślić brak zaleceń dot. skringingu przy heterozygotycznym wariacie patogennym MUTYH, u krewnego 2 stopnia z rakiem jelita grubego oraz u osoby bez osobistej i rodzinnej historii nowotworu.

W 6 wytycznych (ESMO 2019a, BSG 2020, MaHTAS 2017, NCCN 2020c, NHMRC 2018, SAG/SSFCM 2018) opisano zalecenia dotyczące diagnostyki i nadzoru nad osobami z polipowatością młodzieńczą (JPS).

Osoby z wykrytym JPS należy objąć wysokospecjalistyczną opieką z uwagi na rzadkość występowania zespołu oraz złożoność diagnozowania i leczenia (NCCN 2020c).

W 4 wytycznych (ESMO 2019a, BSG 2020, MaHTAS 2017, SAG/SSFCM 2018) zaleca się nadzór nad osobami z JPS oparty o kolonoskopię poczynając od 15 r.ż. lub wcześniej w przypadku objawów w odstępach co 1-3 lata w zależności od obciążenia polipami (ESMO 2019a, BSG 2020, SAG/SSFCM 2018) lub co 2 lata (MaHTAS 2017). Wytyczne NHMRC 2018 wskazują, że rozpoczęcie badań powinno rozpocząć się od 12-15 r.ż. lub wcześniej w odstępach co 1-3 lata w zależności od obciążenia polipami. Ponadto wskazuje się, że zalecane jest przeprowadzenie kolektomii w przypadku, gdy polipy nie mogą być leczone endoskopowo.

W JPS mogą występować patogenne warianty genów BMPR1A lub SMAD4 i zaleca się analizę pod kątem tych mutacji (BSG 2020, NCCN 2020c, SAG/SSFCM 2018). Jeśli w rodzinie występuje znany wariant patogenny SMAD4 lub osoby posiadają mutację genu SMAD4 powinni wykonać badanie genetyczne ze względu na ryzyko dziedzicznej teleangiektazji krwotocznej (SAG/SSFCM 2018, BSG 2020, NCCN 2020c – badanie należy wykonać w ciągu pierwszych 6 mies. życia). Nosiciele mutacji SMAD4 z potwierdzoną klinicznie lub genetycznie diagnozą JPS powinni mieć wykonaną pierwszą gastrokopię w wieku 18 lat. Nosiciele mutacji BMPR1A z potwierdzoną diagnozą JPS powinni mieć wykonywaną gastrokopię od 25 r. ż. co 1-3 lat w zależności od fenotypu.

W 4 wytycznych (BSG 2020, MaHTAS 2017, NCCN 2020c, SAG/SSFCM 2018) opisano zalecenia dotyczące diagnostyki i nadzoru nad osobami z zespołem Peutza-Jeghersa.

Osoby z wykrytym zespołem Peutza-Jeghersa należy kierować do wyspecjalizowanego zespołu/ośrodka posiadającego odpowiednią wiedzę medyczną (rzadkość zespołu, złożoność diagnozowania i leczenia) (NCCN 2020c).

Zaleca się, aby nadzór nad pacjentami odbywał się za pomocą kolonoskopii poczynając od 8 r.ż. w przypadku znalezienia polipów co 3 lata, przy braku polipów powtórzenie w 18. r. ż., następnie co 3 lata (MaHTAS 2017, BSG 2020). Wg NCCN 2020c nadzór należy rozpocząć w późnym wieku nastoletnim, jeśli objawy jeszcze się nie pojawiły, a wszelkie wczesne objawy powinny być poddane dokładnej ocenie. Ponadto BSG 2020 i SAG/SSFCM 2018 wskazują na inne badania, które sugeruje się, że mogą być wykonywane na etapie monitorowania tj. gastrokopia, wideoendoskopia kapsułkowa, gastroduodenoskopia. SAG/SSFCM 2018 również wskazuje, że badania przesiewowe w zespole Peutza-Jeghersa powinny obejmować badanie jąder, mammografię i USG endoskopowe trzustki (lub MRI).

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 59/2022 z dnia 20 czerwca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy” 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 59/2022 z dnia 20 czerwca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy” jako świadczenia gwarantowanego.