



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Model prewencji
oraz wczesnego wykrywania wybranych,
dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów
w ramach ambulatoryjnej opieki
specjalistycznej**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Nr: WS.4220.3.2021

Data ukończenia: 14 lipca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czerwonym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AACR	<i>American Association of Cancer Research</i>
AAOOP	<i>American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists</i>
ACOG	<i>American College of Obstetrician and Gynecologists</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ADH	atypowy rozrost nabłonka przewodowego (ang. <i>atypical ductal hyperplasia</i>)
AFAP	zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej o opóźnionej ekspresji (ang. <i>attenuated FAP</i>)
AIM	<i>American Imaging Management</i>
ALH	atypowy rozrost zrazikowy (ang. <i>atypical lobular hyperplasia</i>)
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
APC	gruczolakowata polipowatość okrężnicy (ang. <i>adenomatous polyposis coli</i>)
ASBS	<i>American Society of Breast Surgeons</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCRS	<i>American Society of Colon and Rectal Surgeons</i>
ASGE	<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
ASRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
ATM	gen naprawy DNA (ang. <i>ataxia telangiectasia-mutated</i>)
AW	analiza wrażliwości
BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BC	Kolumbia Brytyjska (ang. <i>British Columbia</i>)
BCS	chirurgia oszczędzająca pierś (ang. <i>breast conservation surgery</i>)
BCT	leczenie oszczędzające (ang. <i>breast-conserving therapy</i>)
BGCS	<i>British Gynaecological Cancer Society</i>
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BI-RADS	system podnoszący jakość opisów i dokumentacji badań mammograficznych (ang. <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>) stworzony przez <i>American College of Radiology</i>
BOADICEA	analiza zachorowań na choroby piersi i jajników oraz algorytm szacowania nosicielstwa (ang. <i>Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>)
BRAF	białko należące do grupy kinaz, biorących udział w przekazywaniu sygnału do wzrostu i podziału komórki
BRCA	gen podatności na raka piersi i/lub jajnika (od ang. <i>breast cancer</i>)
BRCAPRO	model statystyczny z powiązaniem oprogramowaniem do oceny prawdopodobieństwa, że dana osoba jest nosicielem szkodliwej mutacji genów BRCA1 i BRCA2 w linii zarodkowej (od ang. <i>breast cancer</i>)
BRIP1	gen naprawy DNA (ang. <i>BRCA1 Interacting Protein C-terminal helicase 1</i>), mutacje tego genu zwiększają ryzyko raka piersi i jajnika
BSG	<i>British Society of Gastroenterology</i>
CA 15.3	antygen nowotworowy wykorzystywany w diagnostyce raka piersi (ang. <i>carcinoma antigen 15-3</i>)

CA 19.9	antygen nowotworowy, którego obecność wykrywana jest najczęściej w przypadku nowotworów przewodu pokarmowego (ang. <i>carcinoma antigen 19-9</i>)
CA 125	antygen nowotworowy wykorzystywany w diagnostyce raka jajników (ang. <i>carcinoma antigen 125</i>)
CBC	kontralateralny rak piersi (ang. <i>contralateral breast cancer</i>)
CDH1	gen supresorowy nowotworu (ang. <i>cadherin-1</i>)
CDKN2A	ludzki gen kodujący białko p53, mutacja genu CDKN2A skorelowana jest m.in. z rakiem piersi oraz rakiem jelita grubego
CEA	antygen karcynoembrionalny/rakowo-zarodkowy (ang. <i>carcinoembryonic antigen</i>)
CHEK2	ludzki gen kodujący białko CHEK2
CHRPE	wielogniskowy/obustronny wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. <i>congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CNV	zmienność liczby kopii DNA (ang. <i>copy numer variation</i>)
CPM	kontralateralna profilaktyczna mastektomia (ang. <i>contralateral prophylactic mastectomy</i>)
CRC	rodzinny rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
CRRM	kontralateralna mastektomia profilaktyczna (ang. <i>contralateral risk-reducing mastectomy</i>)
CS	zespół Cowdena (ang. <i>Cowden syndrome</i>)
ctDNA	krążący DNA nowotworowy (ang. <i>circulating tumor DNA</i>)
CVS	próbki kosmówki (ang. <i>chorionic villus samplin</i>)
DALY	lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci lub uszczerbku na zdrowiu (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DBCg	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
DGGG	Niemieckie Towarzystwo Ginekologii i Położnictwa (niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</i>)
DHCR7	reduktaza 7-dehydrocholesterolowa, białko kodowane u człowieka genem DHCR7
DHPLC	metoda wysokosprawnej denaturującej chromatografii cieczowej (ang. <i>denaturing high performance liquid chromatography</i>)
DiLO	karta Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego
DKG	Niemieckie Towarzystwo Walki z Rakiem (niem. <i>Deutsche Krebsgesellschaft</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
Dz.U.	Dziennik Ustaw
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
ECIBC	<i>European Commission Initiative on Breast Cancer</i>
EGD	ezofagogastroduodenoskopia
ELST	guz worka endolimfatycznego (ang. <i>endolymphatic sac tumor</i>)
EMQN	Europejska Agencja Kontroli Jakości Badań Genetycznych (ang. <i>European Molecular Genetics Quality Network</i>)
EpCAM	antygen cząsteczki adhezyjnej komórek nabłonkowych (ang. <i>epithelial cell adhesion molecule</i>)
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ER/PgR	receptory hormonalne: estrogen/progesteron
ERN	<i>European Reference Network</i>
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>

ESGO	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ESO	<i>European School of Oncology</i>
ESP	<i>European Society of Pathology</i>
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
EUS	ultrasonografia endoskopowa (ang. <i>endoscopic ultrasound</i>)
FAP	zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>)
FDG-PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z badaniem tomografii komputerowej (ang. <i>positron emission tomography and computed tomography</i>) z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (ang. <i>fluorodeoxyglucose</i>)
FIGO	<i>Federation of Obstetrics and Gynecology</i>
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FIT	test immunochemiczny na obecności krwi utajonej w kale (ang. <i>fecal immunochemical test</i>)
FRA-BOC	<i>Familial Risk Assessment – Breast and Ovarian Cancer</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
gBRCA	mutacja germinalna (dziedziczna) w obrębie genu BRCA (ang. <i>germinal BRCA mutation</i>)
GC-HBOC	<i>German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer</i>
GGPO	<i>German Guideline Program in Oncology</i>
GP	lekarz pierwszego kontaktu (ang. <i>general practitioner</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCP	<i>Hereditary Cancer Program</i>
HCS	dziedziczne zespoły nowotworowe (ang. <i>hereditary cancer syndromes</i>)
HE-4	glikoproteina będąca markerem nowotworowym kodowanym przez gen <i>WFDC2</i> na chromosomie 20, stosowana w diagnostyce raka jajnika
HER2	receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2
HGD	dysplazja wysokiego stopnia (ang. <i>high-grade dysplasia</i>)
HIC	kraje o wysokim dochodzie (ang. <i>high income countries</i>)
HLRCC	zespół Birt-Hogg-Dubé, dziedziczna leiomiomatoza z rakiem komórkowym nerki (ang. <i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i>)
HNPCC	zespół Lyncha, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>)
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papillomavirus</i>)
hrHPV	molekularny test wykrywający wysokoonkogenne typy HPV
HT	terapia hormonalna (ang. <i>hormone therapy</i>)
HTZ/HRT	hormonalna terapia zastępcza (ang. <i>hormone replacement therapy</i>)
IAC	wewnętrzne kanały słuchowe (ang. <i>internal auditory canals</i>)
ICARE	<i>Inherited Cancer Registry</i>
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
iFOBT	immunochemiczne badanie krwi utajonej w kale (ang. <i>immunochemical fecal occult blood test</i>)
IHC	badanie immunohistochemiczne
INCa	<i>Institut National Du Cancer</i> (ang. <i>French National Cancer Institute</i>)

IOTA ADNEX	model prognostyczny dot. oceny różnych neoplazji przydatków (ang. <i>Assessment of Different Neoplasias in the adneXa</i>) stworzony przez <i>International Ovarian Tumor Analysis</i>
IPAA	proktokolektomia z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem (ang. <i>ileal pouch anal anastomosis</i>)
IRA	zespolenie krętniczo-odbytnicze (ang. <i>ileorectal anastomosis</i>)
ISO	Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna (ang. <i>International Organization for Standarization</i>)
JNCCN	<i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i>
JPS	zespół polipowatości młodzieńczej (ang. <i>juvenile polyposis syndrome</i>)
JSCCR	<i>Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum</i>
Ki-67	antygen, marker komórkowej proliferacji
KOS	Kompleksowa Opieka Specjalistyczna
KRAS	gen kodujący białko, które jest jednym z najczęściej aktywowanych onkogenów w rakach trzustki, tarczycy, jelita grubego, płuca oraz białaczkach szpikowych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
IBRCAm	mutacja BRCA powodująca uszkodzenie/uszkodzona mutacja BRCA (ang. <i>lesional BRCA mutation</i>)
LCIS	rak zrazikowy in situ (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>)
LFS	zespół Li-Fraumeni
LS	zespół Lyncha (ang. <i>Lynch syndrome</i>)
LSZ	lecznictwo szpitalne
MaHTAS	<i>Malaysian Health Technology Assessment Section</i>
MAP	zespół polipowatości recesywnej uwarunkowanym mutacjami w genie MUTYH
MCND	Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych
MDT	zespół multidyscyplinarny (ang. <i>multidisciplinary team</i>)
MI	głębokość naciekania mięśniówki trzonu macicy (ang. <i>myometrial invasion</i>)
MIA2G	wieloczynnikowy indeks/test biomarkerowy drugiej generacji (ang. <i>second generation multivariate index assay</i>) do przedoperacyjnego przewidywania raka jajnika u pacjentek
MLH1	gen supresorowy guza kodujący białko uczestniczące w naprawie niedopasowanych par zasad
MLPA	metoda molekularna, będąca odmianą analizy PCR (ang. <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)
MMG	mammografia
MMR	naprawa nieprawidłowego dopasowania DNA (ang. <i>mismatch repair</i>)
MSH MSH2, MSH6	geny związane z zespołem Lyncha
MSI	niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite instability</i>)
MSI-H	niestabilność mikrosatelitarna wysokiej częstotliwości (ang. <i>high frequency microsatellite instability</i>)
MSI-L	niestabilność mikrosatelitarna niskiej częstotliwości (ang. <i>low frequency microsatellite instability</i>)
MSTF	<i>Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer</i>
MSWiA	Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji
MUTYH	gen kodujący glikozylazę DNA zaangażowaną w proces naprawy uszkodzeń oksydacyjnych DNA

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBN	gen naprawy DNA
NBS1	ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 8 kodujący białko - nibrynę
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NET	guz neuroendokryny (ang. <i>neuroendocrine tumour</i>)
NF1	gen kodujący neurofibrominę będącą supresorem procesów nowotworowych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NHS	<i>National Health Service</i> – brytyjski odpowiednik Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIL	Naczelna Izba Lekarska
NOD2	białko odgrywające rolę w regulacji układu odpornościowego
NPZChN	Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych
NSO	Narodowa Strategia Onkologiczna
NZOZ	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej
OCCP	<i>Optimal Cancer Care Pathways</i>
OCp	doustna terapia antykoncepcyjna (ang. <i>oral contraceptive pill</i>)
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
P	graniczny poziom istotności
PA	asystent lekarza (ang. <i>physician assistant</i>)
PALB2	ludzki gen pełniący funkcję stabilizatora białka BRCA2
PARP/PARPi	inhibitory polimerazy poli (ADP-rybozy) (ang. <i>poly (ADP) ribose polymerase inhibitor</i>)
PARS	Polskie Amazonki Ruch Społeczny
PBP	Program Badań Przesiewowych
PCOS	zespół policystycznych jajników (ang. <i>polycystic ovary syndrome</i>)
PCR	metoda molekularna, tzw. reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PDQ	<i>Physician Data Query</i>
PET	Pozytonowa Tomografia Emisyjna
PET-CT	Pozytonowa Tomografia Emisyjna sprzężona z badaniem tomografii komputerowej (ang. <i>positron emission tomography and computed tomography</i>)
PGD	diagnostyka preimplantacyjna (ang. <i>pre-implantation genetic diagnosis</i>)
PHTS	zespół guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN (ang. <i>PTEN hamartoma tumor syndrome</i>)
PJS	zespół Peutza Jeghersa (ang. <i>Peutza Jeghers Syndrome</i>)
PMS2	ludzki gen podatności na niepolipowatego raka jelita grubego

PND	diagnostyka prenatalna (ang. <i>prenatal diagnosis</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPAP	polipowatość związana z polimerazą korygującą błędy wbudowywania nukleotydów (ang. <i>polymerase proofreading-associated polyposis</i>)
PRS	poligenowa ocena ryzyka (ang. <i>polygenic risk score</i>)
PTChO	Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
PTEN	ludzkie białko kodowane przez gen supresorowy PTEN
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RAD51C, RAD51D	geny, których mutacja odpowiedzialna jest za dziedzicznego raka jajnika
RB	siatkówczak (ang. <i>retinoblastoma</i>)
RB1	ludzki gen supresorowy, którego mutacja w obydwu allelach może powodować siatkówczaka
RISE	program dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi (ang. <i>risk assessment, imaging, surveillance, education</i>)
RJG	rak jelita grubego
RM/MR/MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
RMI	wskaźnik ryzyka złośliwości (ang. <i>risk of malignancy index</i>) dla raka jajnika przewidujący ryzyko, że guz przydatków jest złośliwy
RNA	kwasy rybonukleinowe (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
ROMA	algorytm oceny ryzyka obecności raka jajnika (ang. <i>risk of ovarian malignancy algorithm</i>)
ROP	retinopatia wcześniaków (ang. <i>retinopathy of prematurity</i>)
RPWDL	Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą
RRM	profilaktyczna/redukująca ryzyko mastektomia (ang. <i>risk-reducing mastectomy</i>)
RRS	operacja zmniejszająca ryzyko (ang. <i>risk-reducing surgery</i>)
RRSO	profilaktyczna/redukująca ryzyko salpingo-ooforektomia (ang. <i>risk-reducing salpingo-oophorectomy</i>)
RTG	zdjęcie rentgenowskie
r. ż.	rok życia
SAG	<i>Spanish Association of Gastroenterology</i>
SDHB, SDHC, SDHD	mutacje podjednostki dehydrogenazy bursztynianu
SEER	amerykański program zbierania informacji statystycznych o chorobach nowotworowych (ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SEPHN	<i>South Eastern Melbourne Primary Health Network</i>
SFMP	Francuskie Towarzystwo Medycyny Predykcijnej i Spersonalizowanej (fr. <i>Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée</i>)
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLN	węzeł wartowniczy (ang. <i>sentinel lymph node</i>)
SMAD4	ludzki gen kodujący liczący 552 reszty aminokwasowe polipeptyd, zaangażowany w sygnalizację komórkową

SNV	wariant pojedynczego nukleotydu (ang. <i>single nucleotide variant</i>)
SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
SP	boczna populacja komórek (ang. <i>side populatio</i>)
SPS	zespół ząbkowanej polipowatości (ang. <i>serrated polyposis syndrome</i>)
SPSK	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
SPZOZ	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
SSFCM	<i>Spanish Society of Family and Community Medicine</i>
SSO	<i>Society of Surgical Oncology</i>
STK11	ludzki gen supresorowy, którego mutację stwierdza się m. in. w zespole Peutza-Jeghersa
TK/CT	tomograf komputerowy (ang. <i>computed tomography</i>)
TNBC	potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple negative breast cancer</i>)
TNM	klasyfikacja określająca stopień zaawansowania nowotworu (ang. <i>tumor, nodus, metastases</i>)
TP53	czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego
UE	Unia Europejska
UK	Wielka Brytania
USA	Stany Zjednoczone Ameryki
USG	ultrasonografia
USG TV	ultrasonografia transwaginalna
USPSTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>
VAF	wysoka częstość występowania allelu/allele wariantowe (ang. <i>variant allele frequency</i>)
VHL	choroba von Hippel-Lindau
VHLA	<i>VHL Alliance</i> , organizacja <i>non-profit</i> zajmująca się badaniami, edukacją i wsparciem pacjentów z VHL (USA)
VUS	wariant o niepewnym znaczeniu (ang. <i>variants of unknown significance</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
YLL	utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	13
2. Streszczenie wykonawcze	14
3. Przedmiot i historia zlecenia.....	29
4. Analiza problemu zdrowotnego.....	33
4.1. Rak piersi	34
4.2. Rak jajnika	39
4.3. Rak jelita grubego	42
4.4. Rak błony śluzowej trzonu macicy.....	47
4.5. Nowotwory złośliwe w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów – siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL).....	51
4.5.1. Siatkówczak	51
4.5.2. Choroba von Hippel-Lindau	55
4.6. Ciężkość stanu w wybranych nowotworach dziedzicznych jako uzasadnienie ich wczesnego wykrywania	58
4.7. Najczęstsze mutacje genetyczne zwiększające ryzyko wystąpienia wybranych nowotworów dziedzicznych	68
5. Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce.....	72
5.1. Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych	72
5.1.1. Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe	72
5.2. Strategia Walki z Rakiem.....	79
5.3. Narodowa Strategia Onkologiczna	80
6. Analiza sprawozdań z realizacji Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w latach 2012–2019.....	81
6.1. Realizatorzy Programu	81
6.2. Wyniki z sprawozdań realizacji Programu	85
6.2.1. Moduł I.....	86
6.2.2. Moduł II.....	94
6.2.3. Moduł III.....	102
6.3. Wnioski z analizy sprawozdań realizacji Programu.....	108
7. Analiza zasobów opieki zdrowotnej w Polsce, w zakresie prewencji, diagnostyki i leczenia nowotworów dziedzicznych.....	111
7.1. Personel.....	111
7.2. Sprzęt.....	113
7.3. Podmioty udzielające świadczeń z zakresu nowotworów objętych analizą	120
7.4. Dostępność do świadczeń z zakresu prewencji wybranych nowotworów dziedzicznych	134
8. Analiza wyników ankiety wśród potencjalnych realizatorów obecnego Programu w kierunku opracowania modelu prewencji nowotworów dziedzicznych	140
8.1. Wyniki badania ankietowego	140
8.1.1. Szczegółowe dane dotyczące Modułu I	143

8.1.2.	Szczegółowe dane dotyczące Modułu II	147
8.1.3.	Szczegółowe dane dotyczące Modułu III	150
8.1.4.	Szczegółowe dane dotyczące aspektów finansowych.....	150
8.2.	Kluczowe wnioski na podstawie badania ankietowego	153
9.	Doświadczenia międzynarodowe w zakresie prewencji nowotworów dziedzicznych	157
9.1.	Dziedziczny rak piersi i rak jajnika	157
9.2.	Dziedziczny rak jelita grubego i rak błony śluzowej trzonu macicy	174
9.3.	Siatkówczak	187
9.4.	Choroba VHL	193
10.	Prewencja nowotworów dziedzicznych w rekomendacjach klinicznych	201
10.1.	Metodyka	201
10.2.	Charakterystyka wytycznych praktyki klinicznej	201
10.2.1.	Rak piersi i jajnika	201
10.2.1.1.	Opis	201
10.2.1.2.	Podsumowanie	257
10.2.2.	Rak trzonu macicy	263
10.2.2.1.	Opis	263
10.2.2.2.	Podsumowanie	268
10.2.3.	Rak jelita grubego	271
10.2.3.1.	Opis	271
10.2.3.2.	Podsumowanie	308
10.2.4.	Siatkówczak	313
10.2.4.1.	Opis	313
10.2.4.2.	Podsumowanie	316
10.2.5.	Choroba von Hippel-Lindau	318
10.2.5.1.	Opis	318
10.2.5.2.	Podsumowanie	322
11.	Model prewencji wybranych nowotworów dziedzicznych	324
11.1.	Opis modelu	324
11.1.1.	Założenia modelu	324
11.2.	Model – pakiety świadczeń	326
12.	Ogólna ścieżka systemu ochrony zdrowia w ramach opieki nad pacjentem w kierunku przedmiotowych nowotworów dziedzicznych	341
13.	Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego	343
13.1.	Założenia analizy	343
13.2.	Liczba pacjentów	344
13.2.1.	Scenariusz „istniejący”	344
13.2.2.	Scenariusz „nowy”	344
13.3.	Szacowane koszty	348
13.3.1.	Scenariusz „istniejący”	348

13.3.2. Scenariusz „nowy”	348
13.4. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego	350
13.4.1. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	350
13.4.2. Założenia i wyniki analizy wrażliwości.....	351
13.5. Podsumowanie i ograniczenia analizy wpływu na budżet.....	355
14. Propozycja mierników monitorowania działań w ramach modelu prewencji nowotworów dziedzicznych	358
15. Opinie ekspertów i organizacji pacjenckich w wyniku konsultacji zewnętrznych.....	360
16. Taryfikacja	390
17. Dodatkowe uwagi ekspertów w zakresie modelu prewencji nowotworów dziedzicznych.....	391
18. Piśmiennictwo	395
19. Spis rysunków.....	408
20. Spis tabel	411
21. Załączniki	416

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Pełna nazwa zlecenia:

Model prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w celu wprowadzenia zmian w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. 2016 r., poz. 357, z późn. zm.).

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca:

Minister Zdrowia

2. Streszczenie wykonawcze

Cel opracowania analitycznego

- Celem niniejszego opracowania AOTMiT jest stworzenie propozycji modelu prewencji i wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe (tj. raka piersi/jajnika, raka jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka i choroby von Hippel-Lindau [VHL]) oraz monitorowania jego jakości. Zaproponowany model, zgodnie z założeniami Ministerstwa Zdrowia, ma funkcjonować w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), jednocześnie wprowadzając zmiany w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. 2016 r., poz. 357, z późn. zm.). Oprócz ww. modelu prewencji i wczesnego wykrywania wybranych nowotworów dziedzicznych, opracowanie AOTMiT przedstawia propozycję ogólnej ścieżki opieki nad pacjentem w systemie ochrony zdrowia, jak również propozycje zmian w kontekście prewencji nowotworów dziedzicznych w Polsce.
- Przedstawiona w danym opracowaniu propozycja modelu prewencji i wczesnego wykrywania wybranych nowotworów dziedzicznych w ramach AOS została wypracowana na podstawie dostępnych danych naukowych, konsultacji z powołanym do tego celu Zespołem Ekspertckim oraz konsultacji zewnętrznych z przedstawicielami towarzystw/institucji naukowych i NFZ.

Problem zdrowotny

- Choroby nowotworowe stanowią w Polsce drugą przyczynę zgonów. Pomimo relatywnie niskiej zapadalności na nowotwory złośliwe, umieralność z ich powodu przewyższa średnią krajów OECD. Związane jest to z niskim 5-letnim wskaźnikiem przeżywalności pacjentów onkologicznych w Polsce. Wczesna diagnoza i zapewnienie odpowiedniej terapii onkologicznej mogą przyczynić się do zredukowania umieralności pacjentów.
- Na rozwój choroby onkologicznej mają wpływ zarówno czynniki środowiskowe, jak i uwarunkowania dziedziczne.
- Szacuje się, że ok. 30% nowotworów spowodowanych jest wysokimi, genetycznie uwarunkowanymi predyspozycjami. Dedykowany im jest realizowany w ramach zadań Narodowej Strategii Onkologicznej (wcześniej: Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych), *Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe*. Program ten obejmuje dziedziczne nowotwory piersi, jajnika, jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka oraz rzadkie zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów tj. chorobę VHL, które jednocześnie są przedmiotem analizy w niniejszym raporcie analitycznym.
- Nowotwory dziedziczne oraz syndromy predysponujące do rozwoju choroby nowotworowej, będące przedmiotem analizy, wiążą się z dobrze znanymi mutacjami genowymi np. w obrębie genów BRCA1, BRCA2, RB1, które odpowiadają za wysokie ryzyko zachorowania na ww. nowotwory. Odpowiednio wdrożone działania prewencyjne mogą zapobiec występowaniu danym jednostkom chorobowym lub pozwalają na wykrycie nowotworu we wczesnym stadium.
- Obecny stan wiedzy medycznej pozwala na precyzyjne wskazanie wielu genów, które należy uwzględnić w badaniach genetycznych mających na celu ustalenie podatności na wystąpienie danego typu nowotworu. Przykładowo, zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi związane jest z występowaniem mutacji w obrębie następujących genów: ATM, BRCA1/2, CDH1, CDKN2A, CHEK2, CYP1B1, MRE11A, NBS1, NF1, NOD2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RECQL, STK11, TP53. W zakresie raka jajnika wskazuje się na mutacje genów: ATM, BRCA1/2, BRIP1, CHEK2, DHCR7, MLH1, MSH2, MSH6, NOD2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11. Ryzyko wystąpienia raka jelita grubego zwiększają mutacje: APC, BMPR1, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NOD2, NTHL1, PMS2, POLD1, POLE, SMAD4, STK11. W przypadku raka trzonu macicy są to mutacje: EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN.

- Zgodnie z danymi GBD (2019) zakres wag niesprawności dla ww. 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).

Obecna sytuacja w kraju, w zakresie opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory

- Aktualnie w Polsce prowadzony jest „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe” realizowany od wielu lat w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZChN, obecnie kontynuowany w zakresie Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO). Złożony jest z trzech modułów, realizowanych łącznie przez 36 podmiotów leczniczych, celem identyfikacji rodzin wysokiego ryzyka i objęcia ich odpowiednią opieką ukierunkowaną na:
 - moduł I – wczesne wykrywanie i prewencję nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i rak jajnika (35 świadczeniodawców);
 - moduł II – wczesne wykrywanie i prewencję nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy (22 świadczeniodawców);
 - moduł III – profilaktykę oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów – siatkówczak i choroba VHL (1 świadczeniodawca).
- Kwalifikacja do modułu I oraz modułu II odbywa się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, który przeprowadza lekarz poradni genetycznej. Nie określono kwalifikacji do modułu III.
- Realizatorami ww. Programu są podmioty lecznicze, które spełniają szereg określonych warunków, do których zalicza się, między innymi, posiadanie poradni onkologicznej lub genetycznej z dostępem do pracowni biologii molekularnej, zakładu patologii oraz pracowni endoskopowej.

Zgodnie z założeniami NSO, ww. opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory złośliwe ma być finansowana od 2022 r. ze środków publicznych NFZ, zgodnie z opracowanym modelem i warunkami jego realizacji w ramach AOS będącym przedmiotem niniejszego zlecenia.

Analiza zasobów opieki zdrowotnej w Polsce, w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki nowotworów dziedzicznych

- W zakresie przedmiotowej analizy oceniono dostępność personelu medycznego świadczącego usługi związane z prewencją i wczesną diagnostyką nowotworów dziedzicznych, tj.: genetyków klinicznych, onkologów klinicznych, chirurgów onkologicznych/ ogólnych/ dziecięcych. Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród realizatorów dotychczasowego Programu wnioskuje się, że istotne jest również zapewnienie dostępu do: psychologów klinicznych / psychoonkologów, psychiatrów, ginekologów lub ginekologów onkologicznych, radiologów, radioterapeutów, patomorfologów, endokrynologów, lekarzy internistów, chirurgów

plastycznych, specjalistów rehabilitacji/fizjoterapii i anestezjologów. W badaniu ankietowym podkreślano też kluczową rolę lekarza POZ, który często jest pierwszym specjalistą kierującym potencjalnego pacjenta/pacjentkę do adekwatnej diagnostyki specjalistycznej.

- Kluczowym ograniczeniem dostępności personelu medycznego jest **niewystarczająca liczba specjalistów genetyki klinicznej** (0,37/100 tys. ludności). Stosunkowo niewielu jest też specjalistów endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości (0,22), ginekologii onkologicznej (0,88) oraz onkologii i hematologii dziecięcej (0,60).
- Istotne znaczenie, w procesie wczesnej diagnostyki nowotworów objętych analizą, ma dostęp do specjalistycznych urządzeń medycznych jak: rezonans magnetyczny (RM), tomograf komputerowy (TK), pozytonowy tomograf emisyjny (PET), mammograf oraz ultrasonograf (USG). Zgodnie z danymi MZ (dla 2019 r.), ich dostępność w Polsce, przedstawia się następująco: 404 urządzenia RM (1,05/100 tys. mieszkańców), 777 TK (2,02/100 tys. mieszkańców), 32 PET (0,08/100 tys. mieszkańców), 757 mammografów (1,97/100 tys. mieszkańców) oraz 14 149 aparatów USG (37/100 tys. mieszkańców).
- Kluczowym elementem systemu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka nowotworu są poradnie genetyczne mogące świadczyć usługi z zakresu poradnictwa genetycznego i wykrywania mutacji zwiększających ww. ryzyko zachorowania. Ogółem w Polsce funkcjonuje 209 poradni genetycznych i genetyczno-onkologicznych oraz 44 pracownie genetyczne (stan kwiecień 2021 r., najwięcej na Mazowszu). Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC) wskazuje 16 wyspecjalizowanych, certyfikowanych poradni genetycznych o profilu „nowotwory dziedziczne” w Polsce. Natomiast Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych przedstawia, że w Polsce badania genetyczne w kierunku przedmiotowych nowotworów mogą być realizowane przez blisko 62 ośrodki w Polsce. Istotne jest jednak spełnienie przez poradnie szeregu wymagań jakościowych, m.in.: posiadania certyfikatów ISO, weryfikacji przez *European Molecular Genetics Quality Network* i/lub inne ośrodki zagraniczne, stosowania nowoczesnych metod diagnostycznych (np. NGS) oraz prowadzenia działalności naukowej.
- Przeciętny czas oczekiwania w Polsce, na wizytę w poradni genetycznej (dla przypadków stabilnych wynosi 216 dni, dla przypadków pilnych – 123 dni) oraz na wykonanie badania genetycznego (ok. 140 dni, niezależnie od pilności przypadku).

Doświadczenie dotychczasowych realizatorów Programu – wyniki badań ankietowych oraz analizy sprawozdań MZ

W wyniku analizy sprawozdań MZ z realizacji Programu opieki nad rodzinami wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe za okres 2012-2019:

- Odnotowano wyraźny wzrost budżetu z 2012 do 2019 r. (o ok. 176%) przeznaczonego na realizację Programu, odnoszącego się zarówno do kwot planowanych, jak i wydatkowanych (wyjątek – rok 2016: spadek kwoty wydatkowanej o ok. 18%). Niewykorzystanie wszystkich środków przez realizatorów w stosunku do wartości zawartych umów spowodowane było przede wszystkim objęciem opieką mniejszej liczby rodzin niż pierwotnie zakładano, co w ostateczności wiązało się z wykonaniem mniejszej liczby badań.
- Zaobserwowano na przestrzeni lat, wzrost liczby poradni onkologicznych i genetycznych zaangażowanych w realizację modułu I oraz modułu II.
- Zidentyfikowano łącznie w ramach wszystkich trzech modułów ponad 65 tys. nowych rodzin obciążonych dziedzicznie ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe.
- W trakcie trwania Programu objęto opieką ponad 142 tys. osób, a zdecydowana większość pacjentów (ok. 90%) została zakwalifikowana do modułu I Programu.
- W ramach modułu I, w latach 2014-2019, odnotowano dwukrotnie większą liczbę rodzin/osób wysokiego ryzyka z porównaniu do liczby rodzin/osób najwyższego ryzyka. W module II zauważono nieznaczną przewagę liczby pacjentów wysokiego ryzyka nad liczbą pacjentów najwyższego ryzyka. Natomiast w zakresie realizacji modułu III na przestrzeni lat, dane te były zbliżone.

- Liczba nowotworów wykrytych w ramach Programu (2012-2019) wynosiła ok. 1,9 tys., a największą grupę stanowiły nowotwory piersi (blisko 45%).
- Dla modułu I Programu najwyższe poziomy wskaźników w przeliczeniu na każde wydane w danym roku 100 tys. zł osiągnięto w 2015 r. (najwyższe wartości dla wskaźników dot. m.in. liczby pacjentów objętych opieką, liczby pacjentów z rodzin najwyższego/wysokiego ryzyka, liczby wykrytych nowotworów) i 2017 r. (najwyższe wartości dla wskaźników dot. liczby zidentyfikowanych rodzin najwyższego/wysokiego ryzyka, liczby wykrytych nosicieli mutacji genowych).
- Dla modułu II Programu najwyższe poziomy wskaźników w przeliczeniu na każde wydane w danym roku 100 tys. zł osiągnięto w 2017 (najwyższe wskaźniki dla liczby rodzin najwyższego ryzyka, liczby wykrytych mutacji i przypadków nowotworów) oraz w 2016 r. (najwyższe wartości dla liczby pacjentów objętych opieką w ramach Programu).
- Dla modułu III Programu najwyższe poziomy wskaźników w przeliczeniu na każde wydane w danym roku 100 tys. zł osiągnięto w 2016 r. Należą do nich: liczba zidentyfikowanych rodzin wysokiego ryzyka, liczba pacjentów objętych opieką oraz liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka.

Wśród 36 obecnych realizatorów Programu, w dniach 08.04-06.05.2021, zostało przeprowadzone badanie ankietowe, na które odpowiedzi udzieliło 33 świadczeniodawców. Kluczowe wnioski z przeprowadzonej ankiety to:

- Świadczenia wchodzące w zakres Programu realizowane są przez zdecydowaną większość podmiotów w ramach ich poradni: onkologicznej i genetycznej.
- Zadeklarowano obecność wielodyscyplinarnych zespołów eksperckich, w skład których najczęściej wchodzi lekarz genetyk, onkolog, chirurg, psycholog, ginekolog oraz patomorfolog.
- Wskazano na potrzebę uwzględnienia w Programie dodatkowego świadczenia psychoonkologicznego.
- Większość respondentów, zadeklarowała okres 90 dni jako optymalny czas oczekiwania na konsultację w ramach Programu.
- W poszczególnych modułach zasugerowano włączenie dodatkowo następujących badań:
 - dla modułu I: USG jamy brzusznej u nosicielek mutacji w genie CHEK2 i PALB2, gastroskopię i kolonoskopię u nosicielek mutacji w genie CHEK2, badanie cytologiczne, USG tarczycy u nosicielek mutacji w genach BRCA1/BRCA2/CHEK2/PALB2, mammografię z kontrastem lub mammografię 3D, biopsję cienko/gruboigłowa węzłów pachowych, oraz MRI piersi (u pacjentek, u których nie wykryto mutacji z wysoką agregacją raków piersi/jajnika w rodzinie, u nosicielek mutacji CHEK2 oraz u nosicielek mutacji w genie PALB2);
 - dla modułu II: gastroskopię, USG jamy brzusznej, USG piersi dla osób z HNCPP, USG jąder, konsultację urologiczną, badanie tarczycy, TK/MRI głowy, TK/MRI jamy brzusznej oraz badanie markera HE-4;
 - dla modułu III: brak propozycji.
- Do najczęściej stosowanych metod służących identyfikacji mutacji w genach (niezależnie od realizowanego modułu) należą: metody sekwencjonowania, ze szczególnym uwzględnieniem metody Sangera oraz NGS, a także metody molekularne w tym PCR, MLPA i DHPLC. W module I raportowano zastosowanie metody molekularnej PCR w celu wykrywania mutacji w obrębie genu BRCA1 oraz metod sekwencjonowania Sangera lub NGS do identyfikacji w obrębie genu BRCA1 lub BRCA2. W ramach modułu II wskazano zastosowanie NGS, natomiast w module III do identyfikacji mutacji w obrębie genu RB1 oraz VHL stosowano przede wszystkim MLPA oraz NGS lub metodę Sangera.
- Zaproponowano uwzględnienie identyfikacji genu TP53 w ramach modułu I.
- Zasugerowano rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badania metodą NGS celem wykrycia mutacji genów BRCA1 i BRCA2, które realizatorzy modułu I uznali za zbyt ograniczone. Metoda NGS, opinią świadczeniodawców, powinna być oferowana również pacjentkom (bez względu na wiek) spełniającym kryteria takie jak: potrójny rak piersi, brak wcześniejszych zachorowań,

obustronny rak piersi i jajnika, rdzeniasty rak piersi oraz współistnienie raka trzustki w rodzinie i raka prostaty u mężczyzn.

- Większość świadczeniodawców uznało wycenę świadczeń/zadań w ramach Programu (z uwzględnieniem badań w zakresie wykrycia nosicielstwa, poradnictwa u nosicieli mutacji oraz innych badań prowadzonych w zakresie opieki nad pacjentem) za wystarczające. Pozostali realizatorzy wskazali potrzebę wyższej wyceny takich świadczeń/zadań jak:
 - badania genetyczne z uwzględnieniem badania w kierunku wykrycia mutacji w genie BRCA1, CHEK2, PALB2, badania metodą NGS genów BRCA1 i BRCA2 oraz badania wykrywające mutacje: MLH1, MSH2, MSH6 PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, STK11, SMAD4, BMPR1 i PTEN;
 - procedury/badania medyczne z wyszczególnieniem mammografii, USG piersi, USG ginekologicznego, USG tarczycy oraz rezonansu magnetycznego;
 - wynagrodzenie personelu medycznego, obsługa administracyjna rejestru, aktywne zapraszanie i ankietowanie pacjentów.

Wytyczne/rekomendacje kliniczne

- **Rak piersi i rak jajnika:**
 - w celu identyfikacji kobiet ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi zaleca się m.in.:
 - korzystanie z narzędzi do oceny ryzyka klinicznego, oceny czynników ryzyka oraz w przypadku osobistej/rodzinnej historii raka piersi, jajnika, jajowodów i otrzewnej lub rodzinnego występowania mutacji BRCA1/2 – oceny ryzyka rodzinnego;
 - stosowanie metod obliczania prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji genów predyspozycji zachorowania na raka piersi i/lub jajnika;
 - 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);
 - wywiad rodzinny ukierunkowany na zidentyfikowanie krewnych 1. i 2. stopnia (i jeśli to możliwe 3. stopnia) z chorobą nowotworową (m.in.: wiek rozpoznania, rodzaj i podtyp nowotworu);
 - pochodzenie etniczne;
 - sugeruje się, aby badania genetyczne mające na celu wykrycie danej mutacji rozpoczynano od osoby ze zdiagnozowanym nowotworem;
 - spośród genów związanych z podatnością zachorowania na raka piersi i/lub jajnika, wskazuje się, że mutacje w genie BRCA1/2 wykrywane są najczęściej;
 - proponuje się 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;
 - 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;
 - zdiagnozowany obustronny rak piersi ≤ 45 r.ż. lub drugi zdiagnozowany przed ≤ 50 r.ż.;
 - zidentyfikowana, znana mutacja genów predyspozycji zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w rodzinie;
 - zdiagnozowane 3 lub więcej raki piersi (w tym minimum jeden przed menopauzą) i/lub raki jajnika u bliskich krewnych;
 - spełnienie kryteriów do wykonania badań w kierunku zespołu Li-Fraumeni lub zespołu Cowdena;
 - rak trzustki lub rak prostaty wysokiego ryzyka;
 - wskazuje się, że postępowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi i/lub jajnika obejmować może:

- badania przesiewowe w kierunku raka piersi, np. badanie USG/MRI/MMG piersi;
 - badania przesiewowe w kierunku raka jajnika – wyłącznie w kontekście badań naukowych;
 - profilaktyczną mastektomię w prewencji raka piersi;
 - profilaktyczną salpingo-ooforektomię (RRSO) w prewencji raka piersi i/lub jajnika;
 - profilaktykę farmakologiczną – do rozważenia (w prewencji raka piersi m.in.: tamoksyfen, raloksyfen, inhibitory aromatazy; w prewencji raka jajnika m.in.: hormonalne środki antykoncepcyjne).
- **Rak błony śluzowej trzonu macicy:**
 - 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);
 - podkreśla się, że rodzinna historia raka trzonu macicy i/lub jelita grubego związana jest z wyższym ryzykiem zachorowania na raka trzonu macicy;
 - wskazuje się, aby kobietom u których planowane są zabiegi redukujące ryzyko zachorowania na ww. nowotwór (np. profilaktycznej histerektomii i obustronnej adnektomii, gdy zidentyfikowano występowanie np. CS czy HNPCC) przedstawiono korzyści i powikłania związane z tymi zabiegami;
 - **zespół Lyncha (HNPCC):**
 - zaleca się wykonanie badań genetycznych w kierunku HNPCC, gdy zidentyfikowano zmiany w białkach i genach;
 - wśród badań i czynności podejmowanych przy podejrzeniu zespołu Lyncha wymienia się m.in.: badania przesiewowe pod kątem mutacji genetycznych, badania immunohistochemiczne i poradnictwo;
 - zaleca się informowanie pacjentów, przed wykonaniem badania, o ewentualnych konsekwencjach dla niego i jego rodziny wiążących się z diagnostyką genetyczną;
 - zaleca się, aby w przypadku rozpoznanej mutacji prowadzić obserwację 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, USG przezpochwowe, biopsję aspiracyjną endometrium czy badanie poziomu CA125;
 - wskazuje się na możliwość wykonania działań prewencyjnych (badań/zabiegów redukujących ryzyko) jak np.: histerektomia, obustronna adnektomia, estrogenowa terapia zastępcza, histeroskopia czy kolonoskopia;
 - nie zaleca się 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) oraz ze średnim lub podwyższonym ryzykiem raka piersi;
 - **zespół Cowdena (CS):**
 - 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 wykonywanie procedur przesiewowych specyficznych dla zespołu, przede wszystkim wykonanie kolonoskopii;
 - **Rak jelita grubego:**

- wskazuje się, że najlepszą metodę monitorowania osób z dziedziczną predyspozycją do zachorowania na raka jelita grubego stanowi kolonoskopia (tzw. złoty standard), a zgodnie z wytycznymi europejskimi endoskopia wysokiej jakości i rozdzielczości jest metodą preferowaną;
- 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;
- podkreśla się, że u wybranych pacjentów zarówno proktokolektomia, jak i kolektomia są skutecznymi metodami w prewencji raka jelita grubego;
- 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), zespół Peutza-Jeghersa;
- **Zespół Lyncha (HNPCC):**
 - zaleca się, aby w przypadku rozpoznania lub podejrzenia HNPCC skierować pacjenta do poradni genetycznej a opiekę świadczyć w ośrodkach, z odpowiednimi kwalifikacjami w zakresie endoskopii;
 - rekomenduje się badania genetyczne w kierunku MMR i/lub MSI metodą IHC;
 - 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);
 - wskazuje się na możliwość przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku raka ginekologicznego (USG przezpochwowe/biopsja aspiratu/biopsja endometrium, badanie poziomu CA125), gdy wykryto zespół Lyncha oraz wykonanie histerektomii i obustronnego wycięcia jajników, gdy wykryto mutacje genów odpowiedzialnych za HNPCC;
 - nie rekomenduje się nadzoru w obszarze żołądka i jelita cienkiego w przypadku zespołu Lyncha, natomiast sugeruje się (również u osób z grup wysokiego ryzyka) prowadzenie nadzoru endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego;
 - wybrane wytyczne sugerują możliwość przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w ramach chemoprewencji, w indywidualnych przypadkach, po przedstawieniu pacjentowi korzyści i ryzyka.
- **FAP:**
 - wśród kryteriów podejrzenia FAP wymienia się m.in.:
 - wariant patogeny 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 młodszym wieku, szczególnie u osoby z wywiadem rodzinnym w kierunku FAP;
 - 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.);
 - sugeruje się, że wiek pacjenta, nasilenie polipów odbytnicy oraz ryzyko rozwoju guzów desmoidalnych ma wpływ na wybór rodzaju operacji zmniejszającej ryzyko zachorowania na raka jelita grubego (całkowita kolektomia + zespolenie krętniczo-odbytnicze lub proktokolektomia + zespolenie jelita krętego i odbytu);

- wykrycie lub podejrzenie raka jelita grubego stanowi bezwzględne wskazanie do wykonania kolektomii i prowadzenia obserwacji endoskopowej po operacji;
- zaleca się prowadzenie badań przesiewowych w kierunku objawów pozajelitowych w FAP/AFAP (od czasu wykrycia polipowatości jelita grubego lub w wieku 25-30 lat, w zależności co nastąpi pierwsze);
- **MAP:**
 - 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;
 - 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;
 - w przypadku małego obciążenia gruczolakami, które można leczyć endoskopowo zaleca się kolonoskopię i polipektomię a także jeśli to konieczne – ocenę chirurgiczną i poradnictwo;
 - wskazuje się na odmienne zalecenia odnośnie do rutynowej kolonoskopii przy monoallelicznej ekspresji genu MUTYH (BSG 2020 nie zaleca; ESMO 2019 zaleca);
 - podkreśla się 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;
- **Zespół polipowatości młodzieńczej (JPS):**
 - przy podejrzeniu JPS wskazuje się na spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów:
 - ≥ 5 młodzieńczych polipów jelita grubego;
 - liczne młodzieńcze polipy w układzie żołądkowo-jelitowym;
 - młodzieńcze polipy u osoby z JPS w rodzinie;
 - osoby z wykrytym JPS należy objąć wysokospecjalistyczną opieką (rzadkość zespołu, złożoność diagnozowania i leczenia);
 - zaleca się rozpoczęcie nadzoru (opartego o kolonoskopię) nad osobami z JPS w wieku 12-15 lat lub w zależności od obciążenia polipami, natomiast gdy polipy nie mogą być leczone endoskopowo, zaleca się kolektomię;
 - rekomenduje się analizę mutacji genów BMPR1A i SMAD4 oraz podjęcie działań prewencyjnych dla wykrytej mutacji (np. gastroscopia w przypadku mutacji SMAD4);
- **zespół Peutza-Jeghersa:**
 - przy podejrzeniu zespołu Peutza-Jeghersa wskazuje się na spełnienie co najmniej dwóch z następujących kryteriów:
 - przebarwienia skóry i błon śluzowych;
 - co najmniej 2 polipy hamartomatyczne typu Peutza-Jeghersa;
 - historia rodzinna zespołu Peutza-Jeghersa;
 - osoby z wykrytym zespołem Peutza-Jeghersa należy kierować do wyspecjalizowanego zespołu/ośrodka posiadającego odpowiednią wiedzę medyczną (rzadkość zespołu, złożoność diagnozowania i leczenia);
 - wśród zalecanych badań kontrolnych wymienia się głównie kolonoskopię ale również m.in.: gastroscopię, gastroduodenoskopię, mammografię czy USG endoskopowe trzustki;
 - wskazuje się, że leczenie powinno obejmować: kolonoskopię z polipektomią i ezofagogastroduodenoskopię z polipektomią, kolektomię czy polipektomię jelita cienkiego, w zależności od obciążenia polipami.

- **Siatkówczak:**
 - wskazuje się, że poradnictwo i badania genetyczne stanowią podstawę identyfikacji osób zagrożonych zachorowaniem na dziedzicznego siatkówczaka, dlatego też powinny być przeprowadzane każdorazowo u wszystkich dzieci (oraz ich krewnych) z ryzykiem zachorowania wyższym niż ryzyko populacyjne oraz bez względu na stwierdzoną formę choroby;
 - podkreśla się znaczenie diagnostyki prenatalnej, szczególnie w przypadku płodów z 50% ryzykiem rozwoju dziedzicznego siatkówczaka lub z mutacją RB1 (wykrycie guza równoznaczne jest z rozważeniem wcześniejszego porodu i niezwłocznego rozpoczęcia leczenia);
 - rekomenduje się wdrożenie nadzoru opartego o badanie dna oka (możliwość badania w znieczuleniu dzieci powyżej 3 r.ż.) nad dzieckiem z siatkówczakiem lub z ryzykiem siatkówczaka, od jego narodzin do ukończenia 4-7 r.ż.;
 - podkreśla się objęcie szczególnym nadzorem pacjentów poddawanych radioterapii oraz znaczenie edukowania pacjentów nt. ryzyka wystąpienia innych nowotworów.
- **Choroba VHL:**
 - wskazuje się, że poradnictwo dla rodzin z historią choroby VHL, wykonywanie badań genetycznych oraz inicjowanie nadzoru nad nosicielami mutacji VHL stanowi podstawę wczesnego rozpoznawania i badania osób zagrożonych;
 - podkreśla się, że badania genetyczne powinno się rozpocząć od osoby z objawami choroby VHL i następnie przebadać krewnych, mając na uwadze, że osoby bez mutacji w genie VHL nie powinny być obejmowane nadzorem;
 - zaleca się, aby nadzór nad dzieckiem rozpoczął się możliwie szybko, od uzyskania pozytywnego wyniku badania genetycznego (optymalnie przed ukończeniem 1 r.ż.) lub w przypadku rodzinnej historii siatkówczaka – od razu po urodzeniu dziecka;
 - nadzorem powinno objąć się również kobiety ciężarne z VHL;
 - rekomenduje się wykonanie wielogenowych testów panelowych pod kątem dziedzicznych zespołów podatności zachorowania na raka po spełnieniu odpowiednich kryteriów (np. występowanie naczyńniaka siatkówki czy mnogich torbieli nerek i trzustki) a następnie w przypadku wykrycia chorobotwórczego lub prawdopodobnie chorobotwórczego wariantu somatycznego mutacji (oraz innych kryteriów) – wykonanie badania linii zarodkowej;
 - wśród rekomendowanych badań kontrolnych wymienia się m.in.: badanie fizykalne wraz z wywiadem, badanie okulistyczne, audiologię czy MRI mózgu i kręgosłupa, w oparciu o stan zdrowia pacjenta.

Rozwiązania międzynarodowe

- **Ogólne:**
 - poddano analizie 10 wybranych krajów (Australia, Kanada, Stany Zjednoczone Ameryki, Wielka Brytania, Dania, Szwecja, Norwegia, Francja, Niemcy, Węgry) pod względem rozwiązań dotyczących prewencji i wczesnej diagnostyki nowotworów dziedzicznych;
 - odnaleziono informacje nt. prowadzenia programów opieki nad osobami/rodzinami obciążonymi ryzykiem wybranych nowotworów dziedzicznych w Australii (głównie rak piersi, jajnika i jelita grubego) i Kanadzie (szerszy wachlarz nowotworów dziedzicznych) oraz zróżnicowanego sposobu realizacji opieki w pozostałych krajach (np. w ramach kompleksowych usług zdrowotnych czy też wewnętrznych programów jednostek medycznych);
 - w niektórych krajach prowadzone są rejestry osób/rodzin z predyspozycjami genetycznymi do zachorowania na nowotwory dziedziczne (np. „HereditaCare” w Niemczech czy ICARE w USA).
- **Dziedziczny rak piersi i rak jajnika:**
 - we wszystkich analizowanych krajach podkreśla się istotność badań genetycznych w kierunku dziedzicznego raka piersi i/lub jajnika, w przypadku historii rodzinnej raka piersi i/lub jajnika;

- wskazuje się na potrzebę kierowania pacjentek/pacjentów będących w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika m.in. do centrów/klinik nowotworów rodzinnych (w Australii) czy lokalnych poradni genetycznych (w Norwegii);
- podkreśla się zasadność prowadzenia corocznych badań kontrolnych kobiet z grup wysokiego ryzyka (np. w Australii, Wielkiej Brytanii, Francji, Norwegii czy Danii);
- w ramach opieki nad pacjentem z grupy wysokiego ryzyka gwarantuje się dostęp do opieki psychologicznej (np. we Francji czy Niemczech);
- wśród procedur zapobiegawczych wskazuje się możliwość wykonania profilaktycznej mastektomii (np. w Australii, Danii, Kanadzie czy w Niemczech) w przypadku ryzyka raka piersi, czy obustronnego usunięcia przydatków (np. w Australii, Danii, Kanadzie czy w Szwecji) w przypadku ryzyka dziedzicznego raka jajnika;
- w kierunku dziedzicznego raka piersi i/lub jajnika podkreśla się znaczenie stosowanych algorytmów szacowania nosicielstwa mutacji np. BOADICEA (np. w Danii) oraz wysokie znaczenie poradnictwa onkogenetycznego (np. w Danii czy Francji).
- **Dziedziczny rak jelita grubego i rak błony śluzowej trzonu macicy:**
 - zaznacza się potrzebę oferowania badań genetycznych i poradnictwa genetycznego lub onkogenetycznego (np. w Australii, Niemczech, Danii czy Francji);
 - wskazuje się potrzebę skierowania osób z obciążeniem nowotworami jelita grubego i/lub trzonu macicy (np. z zespołem Lyncha) do centrów/klinik nowotworów rodzinnych (w Australii), bezpośrednio do poradni genetycznych/onkogenetycznych (np. w Australii, Szwecji) lub do certyfikowanych ośrodków ginekologiczno-onkologicznych (w Niemczech);
 - podkreśla się konieczność prowadzenia regularnych wizyt/badań kontrolnych osób z predyspozycjami do rozwoju raka jelita grubego i/lub raka trzonu macicy (np. w Danii, Francji, USA czy Wielkiej Brytanii), które w dużej mierze opierają się na kolonoskopii w przypadku podejrzenia raka jelita grubego oraz na badaniu ginekologicznym (USG przezpochwowe +/- biopsja endometrium) w przypadku raka trzonu macicy;
 - wśród profilaktycznych zabiegów chirurgicznych wskazuje się na rozważenie profilaktycznej kolektomii (w Kanadzie) w przypadku podejrzenia raka jelita grubego lub histerektomii (w Kanadzie) czy usunięcia przydatków i/lub macicy (w Wielkiej Brytanii) w przypadku podejrzenia raka błony śluzowej trzonu macicy.
- **Siatkówczak:**
 - we wszystkich analizowanych krajach podkreśla się ważność przeprowadzania badań/testów genetycznych u osób z podejrzeniem dziedzicznego wariantu patogennego w genie RB1 oraz w niektórych przypadkach – przeprowadzania również badań diagnostycznych w ciąży lub przed planowanym zajściem w ciążę (np. w Niemczech, Szwecji czy Norwegii) i skorzystania z poradnictwa genetycznego (np. w Danii, Norwegii czy USA);
 - zaleca się wykonywanie badań skringingowych ukierunkowanych na zidentyfikowanie dziedzicznej mutacji genu RB1 (np. w Danii, Kanadzie, Norwegii, US czy na Węgrzech) oraz innych badań w ramach przesiewu, jak np. badanie dna oka (np. w Australii, Kanadzie), obrazowanie OUN pod kątem szyszyniaka zarodkowego (np. w Australii), USG oczodołu i oka (w Kanadzie), MRI oczodołu i oka (w Niemczech), MRI mózgu (w Niemczech) czy badanie powiek (w Szwecji).
- **Choroba VHL:**
 - we wszystkich analizowanych krajach zidentyfikowano schematy postępowania w zakresie prewencji choroby VHL (ogólnokrajowe, lokalne lub jako wewnętrzne programy szpitali);
 - podkreśla się, że wykonywanie badań genetycznych jest niezbędne w celu wykrycia dziedzicznej mutacji w genie VHL, przyczyniającej się do rozwoju choroby (we wszystkich analizowanych krajach);
 - wskazuje się na zasadność oferowania pacjentom poradnictwa genetycznego (w Norwegii, Francji czy Wielkiej Brytanii);

- wśród oferowanych badań diagnostycznych wyróżnia się m.in.: badanie dna oka i/lub przegląd okulistyczny (np. w Danii, Kanadzie, Szwecji, Norwegii, Niemczech czy na Węgrzech), badanie moczu (na Węgrzech czy w Wielkiej Brytanii), badanie słuchu/audiometrię (w Danii, Kanadzie, Niemczech, Norwegii), badanie neurologiczne (w Niemczech), MRI OUN (w Danii, Norwegii) czy MRI mózgu/pnia mózgu (np. w Kanadzie, Szwecji, Wielkiej Brytanii czy na Węgrzech).

Proponowany model prewencji i wczesnej diagnostyki wybranych nowotworów dziedzicznych

Założenia organizacyjne dla modelu

- Model zakłada dwa poziomy referencyjności jednostek zajmujących się opieką nad pacjentami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe:
 - **I poziom referencyjności** – obejmuje identyfikację osób z podejrzeniem wysokiego, dziedzicznego ryzyka zachorowania na przedmiotowe nowotwory złośliwe, badania przesiewowe w kierunku nosicielstwa mutacji genów predyspozycji do zachorowania na te nowotwory oraz aktywny nadzór nad osobami, u których na podstawie wywiadu rodzinnego i osobistego oraz wyników badań występują wskazania do objęcia opieką (tj. nadzorem opartym o wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych o określonej częstotliwości).
 - **Personel.** Ze względu na charakterystykę populacji docelowej modelu (dziedziczny komponent ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe) rola genetyka klinicznego z doświadczeniem z zakresu genetyki klinicznej nowotworów jest kluczowa w procesie zarówno diagnostyki, jak i nadzoru nad tymi pacjentami. Opiekę nad pacjentami zakwalifikowanymi do badań przesiewowych zgodnie z ustalonym harmonogramem mogą prowadzić lekarze innych specjalności przy spełnieniu warunku, iż dane o obciążeniu rodzinnym i dokumentacja medyczna o zachorowaniach są weryfikowane przez genetyka klinicznego.
 - **Wymogi lokalowe.** Obok wymogów w zakresie personelu, zdefiniowano miejsce udzielania świadczeń. Poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyka klinicznego w proponowanym modelu pełni rolę tzw. **poradni koordynującej**.
 - **Rolą koordynującej poradni specjalistycznej będzie:**
 - kierowanie pacjentów, na podstawie szczegółowego wywiadu osobistego i rodzinnego, na badania w kierunku nosicielstwa mutacji w obrębie genów predyspozycji do wystąpienia przedmiotowych nowotworów wraz z poradnictwem genetycznym przed i po badaniu genetycznym;
 - kwalifikacja pacjentów do diagnostycznych badań przesiewowych zgodnie z przyjętym harmonogramem oraz wskazaniami medycznymi;
 - zapewnienie w lokalizacji lub w dostępie możliwości wykonywania okresowych badań przesiewowych w ramach nadzoru nad pacjentem;
 - koordynacja i aktywny nadzór, w tym również aktualizacja danych rodowodowo-klinicznych;
 - w przypadku zidentyfikowania u pacjentów zespołów genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów wielonarządowych kierowanie ich na konsultacje i badania diagnostyczne lub leczenie nieobjęte przedmiotowymi świadczeniami dedykowanymi dla niniejszego modelu;

Poradnie koordynujące zapewniają realizację świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w ramach własnej działalności lub poprzez zawarcie umów podwykonawstwa/współpracy.

- **Terminowość.** Pacjent w ramach funkcjonowania modelu będzie miał możliwość wykonania badań genetycznych oraz konsultacji ze specjalistą koniecznych do określenia wysokiego, dziedzicznego ryzyka zachorowania na przedmiotowe nowotwory złośliwe i objęcia nadzorem w odpowiednim czasie.
- **Monitorowanie jakości.** Poradnie specjalistyczne pełniące rolę koordynatora będą podlegać okresowej weryfikacji na podstawie zdefiniowanych w świadczeniach wskaźników. Dane te są gromadzone, weryfikowane i przetwarzane przez NFZ.
- **II poziom referencyjności** – w ramach tego poziomu, u wybranych pacjentów z grup najwyższego ryzyka, zapewniona będzie aktywna profilaktyka obejmująca chirurgiczne zabiegi redukujące ryzyko zachorowania i rozwoju nowotworu. W przypadku II poziomu referencyjności ośrodki realizujące zabiegi redukujące ryzyko powinny być ograniczone jedynie do wysokospecjalistycznych jednostek. Zalecane jest, aby świadczenia z zakresu prewencji chirurgicznej były centralizowane w ośrodkach realizujących analogiczne względem zakresu zabiegi terapeutyczne.

Proponowane pakiety świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na przedmiotowe nowotwory złośliwe

- Na podstawie szczegółowego wykazu świadczeń przygotowano projekt pakietów dedykowanych w opiece nad pacjentami z rodzin wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory. Propozycja obejmuje analogiczne świadczenia dla zaproponowanych trzech pakietów:
 - I pakiet odnoszący się do raka piersi i jajnika;
 - II pakiet odnoszący się do raka jelita grubego i błony śluzowej macicy;
 - III pakiet odnoszący się do siatkówczaka i choroby von Hippel-Lindau.
- Stworzone projekty pakietów świadczeń mają na celu ujednoczenie procesu diagnostycznego oraz objęcie aktywną prewencją osób z rodzin wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Zaproponowane świadczenia z zakresu badań genetycznych zapewniają możliwość identyfikacji pacjentów obciążonych genetycznie do czasu wprowadzenia niezbędnych zmian w koszyku świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) w obszarze badań genetycznych i patomorfologicznych.

Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do wybranych nowotworów wraz z poradą genetyczną

- kierowanie pacjentów na podstawie szczegółowego wywiadu osobistego i rodzinnego (tj. informacja o zachorowaniach na wszystkie nowotwory wśród krewnych I, II stopnia i w razie potrzeby dalszych stopni), na badania w kierunku nosicielstwa mutacji w obrębie genów predyspozycji do wystąpienia przedmiotowych nowotworów wraz z poradnictwem genetycznym przed i po badaniu genetycznym

Opieka nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na dany nowotwór

- obejmuje świadczenia z zakresu diagnostycznych badań przesiewowych zgodnie z przyjętym harmonogramem oraz wskazaniami medycznymi w celu zapewnienia aktywnego nadzoru i prewencji zachorowania na nowotwory złośliwe

Rysunek 1. Schemat pakietów świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory złośliwe

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Analiza wpływu na budżet

Założenia

- Analiza dotyczy oceny konsekwencji finansowych w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia MZ z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS.
- Perspektywa: płatnika publicznego – NFZ.
- Horyzont: 10 lat.
- Scenariusz „istniejący”: brak finansowania przedmiotowych świadczeń przez NFZ.
- Scenariusz „nowy”: szacowane koszty wprowadzenia do AOS proponowanych świadczeń z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania pacjentów z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory: piersi, jajnika (Pakiet I), jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy (Pakiet II), siatkówczaka i rzadkim zespołem rodzinnej predyspozycji do nowotworów – chorobą VHL (Pakiet III).

Liczba pacjentów

- Z uwagi na finansowanie obecnego Programu w ramach środków MZ, w scenariuszu „istniejącym” analizie podstawowej (finansowanie przez NFZ) liczba pacjentów, dla których badania genetyczne i nadzór zostały sfinansowane ze środków NFZ, we wszystkich latach analizy jest równa 0.
- Populację pacjentów w scenariuszu „nowym” oszacowano na podstawie szeregu parametrów, w tym: danych historycznych obejmujących liczbę pacjentów w Programie w latach 2012–2019; zachorowalności na poszczególne nowotwory w Polsce w latach 2010–2020; odsetków nowotworów silnie uwarunkowanych dziedzicznie; szacunkowej liczby krewnych osób z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na wybrane nowotwory, którzy zostaną objęci świadczeniami w ramach AOS; oraz odsetków pacjentów, którzy zostaną poddani badaniom genetycznym.
- Oszacowanie wielkości populacji docelowej wykonano oddzielnie dla pacjentów, którzy zostaną objęci przesiewowymi badaniami genetycznymi oraz pacjentów którzy będą objęci nadzorem.
- W scenariuszu „nowym” w ramach analizie podstawowej liczba pacjentów obejmuje:
 - Pakiet I:
 - populacja objęta badaniami genetycznymi: od 15 910 w 2022 r. do 18 154 w 2031 r. (łącznie 170 320 w horyzoncie 10-letnim);
 - populacja objęta nadzorem: od 24 195 w 2022 r. do 35 484 w 2031 r. (łącznie 298 397 w horyzoncie 10-letnim);
 - Pakiet II:
 - populacja objęta badaniami genetycznymi: od 16 747 w 2022 r. do 19 113 w 2031 r. (łącznie 179 303 w horyzoncie 10-letnim);
 - populacja objęta nadzorem: od 1 492 w 2022 r. do 1 208 w 2031 r. (łącznie 13 502 w horyzoncie 10-letnim);
 - Pakiet III:
 - populacja objęta badaniami genetycznymi: od 132 w 2022 r. do 172 w 2031 r. (łącznie 1 519 w horyzoncie 10-letnim);
 - populacja objęta nadzorem: od 132 w 2022 r. do 172 w 2031 r. (łącznie 1 519 w horyzoncie 10-letnim).
- Analiza obejmuje również trzy scenariusze, w których przedstawiono odmienne założenia dotyczące wielkości populacji ujęte w analizie wrażliwości.

Wyniki

- Objęcie finansowaniem przedmiotowych świadczeń w ramach AOS wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy, zarówno w ramach analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości.
 - Średni koszt w przeliczeniu na pacjenta na podstawie przyjętych założeń w 1. roku analizy wynosi:
 - Pakiet I: 3 824 zł (badania genetyczne) oraz 456 zł (nadzór);
 - Pakiet II: 2 151 zł (badania genetyczne) oraz 613 zł (nadzór);
 - Pakiet III: 2 400 zł (badania genetyczne) oraz 2093 zł (nadzór);
- Całkowite, dodatkowe koszty realizacji proponowanych rozwiązań w horyzoncie 10 lat wynoszą:
 - Pakiet I: 787 258 356 zł;
 - Pakiet II: 393 906 860 zł;
 - Pakiet III: 6 824 929 zł.
- Koszty inkrementalne wprowadzonych zmian w poszczególnych latach analizy w ramach analizy podstawowej wynoszą:

Lp.	Rok	Koszty			
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
1	2022	71 863 611 zł	36 932 593 zł	593 081 zł	109 389 285 zł
2	2023	73 390 927 zł	37 479 245 zł	611 054 zł	111 481 225 zł
3	2024	74 914 874 zł	38 025 284 zł	633 519 zł	113 573 677 zł
4	2025	76 438 367 zł	38 571 935 zł	651 491 zł	115 661 793 zł
5	2026	77 962 314 zł	39 117 974 zł	673 956 zł	117 754 245 zł
6	2027	79 489 630 zł	39 664 013 zł	691 928 zł	119 845 572 zł
7	2028	81 013 122 zł	40 210 665 zł	714 394 zł	121 938 181 zł
8	2029	82 537 070 zł	40 756 703 zł	732 366 zł	124 026 139 zł
9	2030	84 060 562 zł	41 301 204 zł	750 338 zł	126 112 104 zł
10	2031	85 587 878 zł	41 847 243 zł	772 803 zł	128 207 925 zł
Razem		787 258 356 zł	393 906 860 zł	6 824 929 zł	1 187 990 145 zł

- Koszty inkrementalne w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości (10 lat) wynoszą:
 - Pakiet I: od 828 143 771 do 1 479 476 548 zł;
 - Pakiet II: od 400 151 951 do 785 790 585 zł;
 - Pakiet III: od 5 823 901 do 6 824 929 zł.

Ograniczenia

- Szacowanie skutków finansowych wprowadzenia świadczeń gwarantowanych oparte jest na aktualnie obowiązujących wycenach procedur medycznych w ramach katalogów świadczeń gwarantowanych NFZ. **Przyjęte w analizie wyceny procedur medycznych mogą ulec zmianie z uwagi na zasadność taryfikacji świadczeń uwzględnionych w proponowanym modelu prewencji i wczesnego wykrywania wybranych nowotworów dziedzicznych w ramach AOS (finansowanie NFZ).**
- Z uwagi na brak wyceny proponowanych w modelu świadczeń zdrowotnych w rodzaju AOS, w zakresie badań genetycznych uwzględniono wycenę w oparciu o produkty dostępne w rodzaju leczenie szpitalne.
- W przypadku niektórych świadczeń uwzględniono wycenę za produkty dostępne w ramach AOS – Katalog Diagnostycznych Pakietów Onkologicznych (DILO).
- Przy predykcji liczby pacjentów objętych proponowanymi rozwiązaniami uwzględniono wskazane przez ekspertów klinicznych wartości niektórych parametrów:
 - odsetki pacjentów, u których zostaną wykonane poszczególne procedury medyczne;

- o liczbę krewnych wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na wybrane nowotwory.

Taryfikacja

- Wdrożenie propozycji modelu prewencji wybranych, dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów **wymaga taryfikacji wszystkich dedykowanych świadczeń w rodzaju AOS.**
- Zasadność przeprowadzenia taryfikacji ww. świadczeń wynika z różnic w ich wycenie pomiędzy obecnie funkcjonującym Programem (finansowanym przez MZ) a obecnym finansowaniem ze środków NFZ.

Dodatkowe uwagi ekspertów w zakresie modelu prewencji nowotworów dziedzicznych

- Należy rozważyć **możliwość przesunięcia terminu lub wprowadzenia okresu przejściowego z aktualnie realizowanego Programu** do świadczeń udzielanych w ramach AOS, finansowanych ze środków NFZ.
- Warto wprowadzić **możliwość certyfikacji w zakresie onkogenetyki lekarzy specjalistów zajmujących się prewencją i wczesną diagnostyką nowotworów dziedzicznych.** Podczas prac nad modelem przedstawiciele Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (PTGC) i Międzynarodowego Centrum Nowotworów Dziedzicznych (MCND) opracowali wstępne założenia kursu certyfikacyjnego z zakresu onkogenetyki, którego uzyskanie pozwoli na **sprawowanie nadzoru nad pacjentami i udzielanie porad nie tylko przez genetyków klinicznych, ale również lekarzy innych specjalności, którzy posiadają odpowiednią wiedzę i doświadczenie z zakresu genetyki klinicznej nowotworów.** Z uwagi na ograniczenia kadrowe specjalistów genetyki klinicznej i czas oczekiwania na przyjęcie do poradni genetycznej wskazanym jest podjęcie działań mających na celu zwiększenie dostępności do ww. specjalistów lub rozszerzenie kompetencji lekarzy innych specjalności np. poprzez ww. certyfikację onkogenetyczną.
- Ścieżka pacjenta pomiędzy nadzorem w ramach AOS, a diagnostyką pogłębioną i leczeniem w lecznictwie szpitalnym powinna być **kompleksowa i ciągła.**
- Powinny powstać **klarowne wytyczne/standard praktyki klinicznej w zakresie nowotworów dziedzicznych w Polsce** oraz tzw. *check-list* dla lekarzy jako narzędzie pomocnicze w zakresie wykonywania adekwatnych do danej populacji docelowej świadczeń zdrowotnych. Stosowne wytyczne/standard praktyki klinicznej są szczególnie istotne w odniesieniu do badań kontrolnych wykonywanych w ramach proponowanego modelu, dzięki nim możliwe będzie określenie odpowiedniej częstotliwości wykonywania poszczególnych świadczeń w populacji uwzględnionej w modelu prewencji.
- Warto rozważyć **wprowadzenie scyfryzowanych ankiet rodowodowo-klinicznych** dla przyspieszenia kwalifikacji do testów genetycznych i zwiększenia płynności udzielania świadczeń w ramach poradni koordynującej (tj. np. poradni genetyczno-onkologicznej)
- Warto rozważyć wprowadzenie w zakresie podstawowego poradnictwa genetycznego funkcji „*genetic counsellor*”, tj. **konsultanta/doradcy genetycznego** oraz możliwość wprowadzenia **funkcji koordynatora/-ki (sekretarza/-ki)** w zakresie nadzoru celem prowadzenia kalendarza pacjentów i zapewnienia klarownej komunikacji z pacjentem.
- Do wykazu świadczeń gwarantowanych, mając na uwadze kompleksową diagnostykę nowotworów dziedzicznych, należy włączyć: **mammografię warstwową** (tomosyntezę), **RM piersi** (badanie uwzględnione w pakietach świadczeń do proponowanego modelu prewencji) lub mammografię pod kontrolą RM, **biopsję piersi pod kontrolą RM.** Świadczenia te wymagają oceny HTA w przedmiotowym zakresie.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiot zlecenia

Przedmiotem niniejszego opracowania analitycznego jest projekt modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe (rak piersi, rak jajnika, rak jelita grubego, rak błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau).

Podstawę podjęcia przedmiotowych prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia (pismo znak: ASG.741.83.2020, IK: 2254901 z dnia 29.11.2020 r.), dotyczące „przygotowania w terminie do dnia 30 czerwca 2021 roku, w procesie konsultacji z gronem interesariuszy systemu ochrony zdrowia, modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w celu wprowadzenia zmian w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. 2016 r., poz. 357, z późn. zm.)”.

Celem opracowania analitycznego jest przedstawienie koncepcji rozwiązań w zakresie modelu prewencyjnego w kontekście nowotworów dziedzicznych tj. rak piersi, rak jajnika, rak jelita grubego, rak błony śluzowej trzonu macicy, choroba VHL oraz siatkówczak, wraz z warunkami jego realizacji i modelem monitorowania jakości we wskazanych obszarach.

Historia korespondencji i spotkań z MZ

W dniu 07.12.2020 r. do Agencji wpłynęło pismo od Ministra Zdrowia (znak: ASG.741.83.2020, IK: 2254901) z prośbą o opracowanie w procesie konsultacji z gronem interesariuszy systemu ochrony zdrowia – modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe.

W dniu 17.02.2021 r. Agencja zwróciła się do Podsekretarza Stanu Macieja Miłkowskiego z Ministerstwa Zdrowia (znak pisma: WS.4220.3.2021.ZZK.PG) w sprawie wyjaśnienia wątpliwości odnośnie szczegółowego zakresu zlecenia Ministra Zdrowia dot. opracowania modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe.

W dniu 26.02.2021 r. do Agencji wpłynęło pismo (znak: ASG.741.83.2020.WN) od Podsekretarza Stanu Macieja Miłkowskiego z Ministerstwa Zdrowia z odpowiedzią na pismo z dnia 17.02.2021 r. (znak pisma: WS.4220.3.2021.ZZK.PG). Podsekretarz Stanu w przedmiotowym piśmie przekazał, że realizacja zlecenia z dnia 29.11.2020 r. powinna dotyczyć wyłącznie zakresu jednostek chorobowych uwzględnionych w dotychczasowym Programie tj. rak piersi, rak jajnika, rak jelita grubego, rak błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczak oraz choroba von Hippel-Lindau. Ponadto, do wiadomości załączone było „Sprawozdanie z realizacji Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe z 2019 r.” oraz informacja nt. autorów obecnie realizowanego Programu.

W dniu 11.06.2021 r. Agencja przesłała pismo do Podsekretarza Stanu Macieja Miłkowskiego z Ministerstwa Zdrowia (znak pisma: WS.4220.3.2021.ZZK.PG) z prośbą o akceptację przyjęcia nowego terminu realizacji przedmiotowego zlecenia do dnia 21 lipca 2021 r. (pierwotny termin wyznaczono na 30 czerwca 2021 r.) w związku z koniecznością przeprowadzenia szerszych konsultacji zewnętrznych z ekspertami dotychczas niezaangażowanymi w proces opracowywania przedmiotowego modelu (reprezentanci Narodowego Funduszu Zdrowia, Konsultanci Krajowi i Wojewódzcy w dziedzinach powiązanych z przedmiotem zlecenia oraz organizacje/towarzystwa naukowe i pacjenckie).

Dnia 22.06.2021 r. do Agencji wpłynęło pismo (znak: ASG.741.83.2020.WN) od Podsekretarza Stanu Macieja Miłkowskiego z Ministerstwa Zdrowia z odpowiedzią na pismo z dnia 11.06.2021 r. (znak pisma: WS.4220.3.2021.ZZK.PG). W ww. piśmie poinformowano, że została wyrażona zgoda na realizację przedmiotowego zlecenia w zaproponowanym przez Agencję terminie do 21 lipca 2021 r.

Historia korespondencji oraz spotkań z interesariuszami

Data	Przedmiot korespondencji/spotkania
Powolywanie zespołu eksperckiego	
04.03.2021 r.- 31.03.2021 r.	Zespół analityczny wystosował pismo (znak: WS.4220.3.2021.ZZK.PG) do Prezesa Agencji ws. harmonogramu prac oraz budżetu zadań z propozycją składu eksperckiego przy opracowywaniu modelu prewencji nowotworów złośliwych (rak piersi, rak jajnika, rak jelita grubego, rak błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau). W dniu 17.03.2021 oraz 29.03.2021 na prośbę Prezesa Agencji skład zespołu został zaktualizowany. Ostateczna akceptacja składu zespołu przez Prezesa AOTMiT nastąpiła w dn. 31.03.2021 r.
02.04.2021 r., 06.04.2021 r.	Agencja wystosowała pismo (znak: WS.4220.3.2021.ZZK.ESK) z zaproszeniem do współpracy przy opracowywaniu modelu prewencji nowotworów złośliwych do następujących ekspertów: Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej – prof. dr hab. n. med. Andrzeja Kochańskiego, [REDACTED]
02.04.2021 r. - 14.04.2021 r.	Do dnia 14.04.2021 r. otrzymano odpowiedź zawierającą zgodę na współpracę w zakresie przedmiotowego zlecenia od 9 ekspertów: prof. dr hab. n. med. Andrzeja Kochańskiego, [REDACTED]
Kwiecień/maj 2021 r.	Agencja podpisała 9 umów zlecenia z ww. ekspertami tym samym określając ostateczny skład zespołu.
Spotkania i korespondencja ze świadczeniodawcami	
25.03.2021 r.	Agencja zwróciła się z prośbą do [REDACTED] o konsultację projektu kwestionariusza ankiety dla obecnych realizatorów "Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe"
08.04.2021 r.- 06.05.2021 r.	Agencja wystosowała pismo (znak: WS.4220.3.2021.ZZK.PM) wraz z kwestionariuszem ankiety do 36 obecnych realizatorów "Programu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe" z prośbą o udział w badaniu ankietowym dot. rozwoju koncepcji zmian systemowych w zakresie sposobu organizacji przedmiotowego programu. Badanie ankietowe odbyło się w dniach: 08.04. - 30.04.2021 r., natomiast do dnia 06.05.2021 r. otrzymano 33 odpowiedzi.
Spotkania zespołu eksperckiego i analitycznego	
06.05.2021	W godzinach od 9:00 do 11:00 odbyło się pierwsze spotkanie Zespołu eksperckiego z Zespołem analitycznym Agencji. Spotkanie zostało zorganizowane w formie wideokonferencji za pośrednictwem programu Zoom. W spotkaniu uczestniczyło 9 ekspertów: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański, [REDACTED] oraz 7 analityków Agencji. Podczas spotkania wprowadzono ekspertów w zakres merytoryczny i organizacyjny zlecenia oraz przedstawiono wstępną propozycję Agencji nt. nowych świadczeń finansowanych w ramach AOS dedykowanych pacjentom objętym Programem opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe (rak piersi/jajnika, rak jelita grubego/rak błony śluzowej trzonu macicy oraz siatkówczak/choroba von Hippel-Lindau). W trakcie dyskusji omówiono wstępnie zakres procedur, wymogi realizacji oraz organizacji udzielania świadczenia w kontekście opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika. W zakresie pozostałych propozycji świadczeń dot. opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i raka błony śluzowej macicy oraz siatkówczaka i chorobę VHL, przekazano ekspertom materiały analityczne drogą elektroniczną celem otrzymania stosowanych uwag/komentarzy Zespołu i ewentualnej dyskusji w ich zakresie na kolejnym spotkaniu.
26.05.2021 r.	W godzinach od 10:00 do 12:00 odbyło się drugie spotkanie Zespołu eksperckiego z Zespołem analitycznym Agencji. Spotkanie zostało zorganizowane w formie wideokonferencji za pośrednictwem programu Zoom. W spotkaniu uczestniczyło 5 ekspertów: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański, [REDACTED] oraz 7 analityków Agencji. Podczas spotkania omówiono, po uwzględnieniu dodatkowych uwag ekspertów przekazanych wcześniej drogą elektroniczną, końcowe zmiany wprowadzone w projektowanych „pakietach świadczeń” w ramach AOS dot. dziedzicznych nowotworów (rak piersi/jajnika, rak jelita grubego/rak błony śluzowej trzonu macicy oraz siatkówczak/choroba von Hippel-Lindau). W trakcie dyskusji omówiono również wstępne założenia analizy wpływu na budżet (analiza BIA). Ponadto zwrócono się z prośbą do ekspertów w dziedzinie genetyki klinicznej o przesłanie drogą elektroniczną wstępnych założeń dot. możliwości uzyskania certyfikatu z zakresu onkogenetyki przez lekarzy specjalistów zajmujących się prewencją nowotworów dziedzicznych w Polsce, które mogłyby zostać zaproponowane w ramach raportu analitycznego i stały się podstawą do zmian w projekcie MZ. Zespół ekspercki zasugerował istotne ryzyko terminowego wdrożenia proponowanego modelu z ramach AOS do stycznia 2022 r.

	Zaproponowano zorganizowanie kolejnego spotkania celem omówienia wskaźników oceny jakości działań w ramach przedmiotowego modelu oraz ścieżek postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.
02.06.2021 r.	Ostatnie spotkanie Zespołu eksperckiego z Zespołem analitycznym Agencji odbyło się w godzinach od 9:00 do 10:00 również za pośrednictwem programu Zoom. W spotkaniu, wraz z 7 analitykami Agencji, wzięli udział następujący eksperci: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański, [REDACTED]. Podczas spotkania ustalono wstępną formę struktury wskaźników monitorowania świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika, raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy oraz siatkówczaka i choroby von Hippel-Lindau. Zasugerowano istotne zmiany (podkreślenie aktywnej koordynacji działań) w kontekście pakietów świadczeń i ścieżek pacjenta. Potwierdzono, że uwagi i komentarze przedstawione w trakcie dyskusji zostaną uwzględnione w proponowanych „pakietach świadczeń” oraz ścieżkach pacjenta w systemie ochrony zdrowia. Ustalono, że kolejnym krokiem będzie przesłanie wypracowanych propozycji analityków Agencji do Zespołu ekspertów celem uzyskania ostatecznej opinii oraz kolejno do konsultacji zewnętrznych.
Konsultacje wypracowanych rozwiązań organizacyjnych (zdalnie)	
29.04.2021 r.	Przesłano drogą elektroniczną do powołanego Zespołu eksperckiego propozycję zapisów w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej mająca na celu zapewnienie opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe (rak piersi/rak jajnika, rak jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy oraz siatkówczak/choroba VHL). Poproszono ekspertów o zapoznanie się z ww. „pakietami świadczeń” celem przedstawienia swojej opinii w trakcie pierwszego spotkania roboczego ustalonego na dn. 06.05.2021 r.
10.05.2021 r.	Przesłano drogą elektroniczną do Zespołu eksperckiego zbiór projektowanych „pakietów świadczeń” wraz z naniesionymi uwagami z pierwszego spotkania ekspertów z analitykami w zakresie raka piersi oraz raka jajnika. Poproszono o ustosunkowanie się w szczególności do treści „pakietów świadczeń”, które nie zostały omówione w trakcie pierwszego spotkania eksperckiego (rak jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy oraz siatkówczak/choroba VHL).
19.05.2021 r.	Przesłano drogą elektroniczną do Zespołu eksperckiego wykaz wskaźników oceny jakości działań w ramach modelu prewencji przedmiotowych nowotworów dziedzicznych z prośbą o uwagi w zakresie ich wartości referencyjnych.
27.05.2021 r.	Wystosowano prośbę do ekspertów z dziedziny genetyki klinicznej o opracowanie propozycji wstępnych założeń dot. certyfikacji onkogenetycznej lekarzy zajmujących się prewencją nowotworów dziedzicznych w Polsce ze szczególnym uwzględnieniem: <ul style="list-style-type: none"> -jednostki odpowiedzialnej za proces ww. certyfikacji, -kryteriów kwalifikacji, -ogólnego zakresu merytorycznego (ogólny zakres/program nauczanej i wymaganej wiedzy dla poszczególnego rodzaju certyfikacji), -szacowanego czasu trwania szkolenia poprzedzającego otrzymanie certyfikatu, -podstawy prawnej (formalna podstawa certyfikatu i kursu certyfikującego, rodzaj certyfikatu, przepisy prawne regulujące uruchomienie kursu i otrzymanie certyfikatu).
12.06.2021 r.	Otrzymano drogą elektroniczną projekt założeń dot. certyfikatów Onkogenetycznych opracowany przez [REDACTED] oraz [REDACTED].
Opracowanie ostatecznego kształtu modelu po konsultacjach	
17.06.2021 r.	W ramach konsultacji zewnętrznych wypracowanego modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe zwrócono się do 22 ekspertów zewnętrznych z prośbą o przygotowanie opinii do 02.07.2021 r. Pismo (znak: WS.4220.3.2021.ZZK.ESK) wraz z formularzem stanowiska eksperckiego, Deklaracją o Konflikcie Interesów (DKI) oraz oświadczeniem zgody na przetwarzanie danych osobowych zostały przesłane do następujących osób: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański (Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej), prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej), prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński (Konsultant Krajowy w dz. ginekologii onkologicznej), dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski (Konsultant wojewódzki w dz. genetyki klinicznej), dr n. med. Ryszard Słęczak (Konsultant wojewódzki w dz. genetyki klinicznej), prof. dr hab. n. med. Cezary Cybulski (Konsultant wojewódzki w dz. genetyki klinicznej), prof. dr hab. n. med. Tomasz Byrski (Konsultant wojewódzki w dz. onkologii klinicznej), dr n. med. Joanna Streb (Konsultant wojewódzki w dz. onkologii klinicznej), dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant wojewódzki w dz. onkologii klinicznej), Filip Nowak, MBA (p.o. Prezesa NFZ), [REDACTED].
12.07.2021 r.	Do dnia 12.07.2021 r. otrzymano 8 opinii eksperckich w przedmiotowym temacie od następujących osób: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański (Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej), prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński (Konsultant Krajowy w dz. ginekologii onkologicznej), dr n. med. Ryszard Słęczak (Konsultant wojewódzki w dz. genetyki klinicznej), Bernard Waško (z upoważnienia p. o. Prezesa NFZ Filipa Nowaka), [REDACTED].

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]. Wszystkie opinie zostały uwzględnione w raporcie analitycznym Agencji. Jeden z ww. ekspertów [REDACTED] zgłosił konflikt interesów. Decyzją Prezesa Agencji opinia ww. eksperta została również wprowadzona do przedmiotowego opracowania analitycznego. Trzech ekspertów zewnętrznych, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej), dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej) oraz [REDACTED] odmówiło przygotowania opinii eksperckiej z jasno określonych przyczyn (niedyspozycja czasowa/brak szczegółowej wiedzy w danym temacie).</p>
--	---

4. Analiza problemu zdrowotnego

Nowotwory złośliwe (ICD-10: C00-C94) to grupa blisko 100 schorzeń sklasyfikowanych w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10). Choroby nowotworowe są drugą¹ przyczyną zgonów w Polsce (nie uwzględniając statystyk dotyczących pandemii COVID-19 w roku 2020).

Zgodnie z treścią ostatniego raportu *Health at a glance: Europe 2020*² podkreśla się, że można zapobiec ponad 40% przypadków nowotworów (z szacunkowej liczby ok. 2,7 mln zdiagnozowanych w Unii Europejskiej [UE]) i jednocześnie zredukować umieralność pacjentów (z ok. 1,3 mln szacowanych zgonów), dzięki wcześniejszej diagnozie i zapewnieniu adekwatnej i terminowej terapii onkologicznej. W UE, wśród mężczyzn głównym problemem onkologicznym jest rak gruczołu krokowego, a następnie rak płuc i jelita grubego. Natomiast wśród kobiet zwraca się uwagę przede wszystkim na nowotwory piersi, dalej jelita grubego i płuc.

Trzeba dodać, że Polska jest krajem o relatywnie niskiej zapadalności na nowotwory złośliwe, natomiast umieralność z powodu nowotworów złośliwych jest znacznie wyższa niż średnia dla krajów należących do Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. *Organisation for Economic Cooperation and Development*, OECD) (27 krajów UE). Stan ten związany jest z niską 5-letnią przeżywalnością pacjentów onkologicznych w Polsce³.

W większości przypadków nowotwór rozpoznaje się jako zachorowanie sporadyczne, tzn. pacjent onkologiczny nie posiada bliskich krewnych, u których wykryto dany nowotwór, a zachorowanie pojawiło się jako skutek nagromadzenia w komórce w ciągu życia uszkodzeń kodu genetycznego, czego następstwem jest niekontrolowana proliferacja komórek. Zdarza się jednak, że w danej rodzinie dwie lub więcej osób zachoruje na taki sam nowotwór. Przyczyną takiej sytuacji mogą być wspólne czynniki ryzyka, np. palenie tytoniu czy niewłaściwa dieta⁴. Szacuje się, że **ok. 30% wszystkich nowotworów powstaje w wyniku wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji**⁵. W zależności od rodzaju uszkodzeń i miejsca uszkodzenia DNA różny jest typ dziedziczenia oraz charakterystyka rodowodowo-kliniczna. **Dziedziczenie jednogenowe autosomalne dominujące** na ogół charakteryzuje występowanie zachorowań w każdym kolejnym pokoleniu (pionowa transmisja), zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet – u blisko 50% krewnych. W tym typie chorób genetycznych mutacje konstytucyjne (tj. obecne we wszystkich komórkach organizmu) w pojedynczym genie są główną przyczyną zachorowania. W przypadku **wielogenowej predyspozycji na nowotwory**, zachorowania odnotowuje się zwykle wśród pojedynczych przypadków w rodzinie. Predyspozycja ta może być związana z wysokim lub umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zachorowania. Wydaje się, że uszkodzenia DNA umiarkowanie zmieniające ryzyko zachorowania odpowiadają głównie za mało nasilone rodzinne agregacje zachorowań. Taki patomechanizm może mieć ważne znaczenie kliniczne, gdyż słaba rodzinna agregacja nowotworów jest częsta.

Jednak zwykle sama predyspozycja nie wystarczy, by wystąpiło zachorowanie na raka. **Nowotwór rozwija się jako wypadkowa uwarunkowań dziedzicznych i czynników środowiskowych**⁶. Współdziałanie „słabych” mutacji i polimorfizmów w wielu genach oraz dodatkowo wpływ czynników środowiskowych może znacząco zwiększać ryzyko nowotworów złośliwych różnych narządów. Wśród najlepiej poznanych czynników środowiskowych wymienia się m.in.: palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, niewłaściwa dieta, brak aktywności fizycznej, zanieczyszczenia powietrza, chroniczny stres⁷.

Głównym przedmiotem analizy problemu zdrowotnego w danym rozdziale są jednostki chorobowe uwzględnione w obecnie realizowanym Programie opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie

¹ KRN. (2014). Nowotwory złośliwe ogółem. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/>, dostęp z 11.02.2021

² OECD/European Union. (2020). *Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/82129230-en>. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/health/state/glance_pl, dostęp z 11.02.2021

³ Ibidem

⁴ KRN. (2014). Nowotwory genetyczne. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-genetyczne/>, dostęp z 11.02.2021

⁵ Dębniak, T., Lubiński, J. (2018). *Zasady dziedziczenia predyspozycji do nowotworów*. Pozyskano z: <http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf>, dostęp z 11.02.2021

⁶ KRN. (2014). Nowotwory genetyczne. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-genetyczne/>, dostęp z 11.02.2021

⁷ KRN. (2014). *Profilaktyka nowotworowa*. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/profilaktyka-nowotworowa/>, dostęp z 11.02.2021

uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe⁸, tj. nowotwory piersi, jajnika, jelita grubego, trzonu macicy oraz nowotwory złośliwe w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów: siatkówczak i choroba von Hippel-Lindau (VHL).

4.1. Rak piersi

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwija się miejscowo i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych⁹. **Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet stanowiącym ok. 20% wszystkich nowotworów zdiagnozowanych u kobiet¹⁰.**

Obraz kliniczny

Do typowych objawów podmiotowych i przedmiotowych należą:

- wyczuwalny palpacyjnie guz piersi;
- zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki;
- zgrubienie i zaczerwienienie skóry;
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenia skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym¹¹.

Etiologia

Etiologia większości przypadków zachorowania na raka piersi **nie jest znana**. Do głównych czynników ryzyka raka piersi należą:

- starszy wiek (niektóre dane wskazują na występowanie szczytu zachorowań w dwóch interwałach czasowych: po 50. r. ż. oraz po 70. r. ż.¹²);
- czynniki genetyczne: nosicielstwo mutacji genowych (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2), występowanie raka piersi w rodzinie (zwłaszcza w młodszym wieku);
- czynniki hormonalne:
 - endogenne: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka;
 - egzogenne: długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu);
- nadwaga i otyłość;
- ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. r. ż.);

⁸ Ministerstwo Zdrowia. (2018). Załącznik 2a. Moduł III - Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) na lata 2018-2021. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-iii-profilaktyka-oraz-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-z-rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021>, dostęp z 16.02.2021

⁹ Szczeklik, A. (2018). *Interna Szczeklika*. Kraków: Medycyna Praktyczna

¹⁰ KRN. (2014). *Piersi u kobiet*. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/>, dostęp z 08.02.2021

¹¹ Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Breast cancer*. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/symptoms.htm, dostęp z 08.02.2021

¹² NIH. (2021). *Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts..* Pozyskano z: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html#incidence-mortality>, dostęp z: 12.02.2021

- wcześniejsze rozpoznanie innych, niezłośliwych zmian piersi (atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi)¹³.

Wytyczne *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG 2017¹⁴) sugerują, iż kobiety, u których wywiad lekarski wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi powinny być poddane ocenie za pomocą skali ryzyka Gaila. Jest to narzędzie statystyczne służące do oszacowania indywidualnego zachorowania na raka piersi. Bierze ono pod uwagę następujące czynniki: wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, liczbę wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek wystąpienia pierwszego „żywego” porodu, zachorowania na raka piersi u krewnych 1. stopnia oraz ich wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań prewencyjnych¹⁵.

Epidemiologia

Nowotwory piersi są najczęstszym problemem onkologicznym wśród kobiet w krajach rozwiniętych i coraz bardziej istotnym w krajach rozwijających się¹⁶. Częstość występowania raka piersi zależy w istotnym stopniu od czynników demograficznych, hormonalnych, genetycznych, środowiskowych i związanych ze stylem życia, znaczenie ma także rasa i pochodzenie etniczne¹⁷. Zapadalność w poszczególnych regionach świata jest bardzo zróżnicowana – od 27 przypadków na 100 tys. mieszkańców w Afryce i Azji Środkowo-Wschodniej do 85-94/100 tys. w krajach rozwiniętych (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, Australia)¹⁸. Pomimo znacznych postępów w obszarze diagnostyki i leczenia (rosnące wskaźniki przeżywalności), rak piersi w większości państw jest drugą onkologiczną przyczyną śmierci kobiet, po raku płuc.

Powyższa prawidłowość dotyczy również Polski, gdzie nowotwory piersi w 2018 r. odpowiadały za 15% zgonów wśród kobiet (nowotwory płuca – za 17,5%)¹⁹. Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet – stanowi około 22,5% wszystkich zachorowań onkologicznych. Zachorowalność na ten nowotwór stale wzrasta – w ciągu trzech ostatnich dekad ponad dwukrotnie. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2010 r. odnotowano 15,7 tys. nowych przypadków, w 2015 r. ok. 18,1 tys., a w 2018 r. niemal 19 tys. nowych zachorowań. Prognozowana ich liczba w 2020 r. to 20 tys.¹⁹ Współczynnik zachorowalności na raka piersi u kobiet w 2018 r. wyniósł 95,16 przypadków na 100 tys.¹⁶ (według danych Instytutu Miar Zdrowia i Ewaluacji przedstawionych w raporcie dotyczącym globalnego obciążenia chorobami wskaźnik ten w 2019 r. wyniósł 93,53²⁰).

Z rosnącym trendem zachorowalności skorelowana jest liczba zgonów z powodu raka piersi. Odnotowany w latach 1996–2010 spadek umieralności został odwrócony w 2010 r. Od tego momentu liczba zgonów z powodu raka piersi w Polsce wśród kobiet stale wzrasta, osiągając niemal 7 tys. w 2018 r. Szczegółowe dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów na raka piersi w Polsce w latach 2010 – 2018 przedstawiono na wykresie poniżej.

¹³ Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. *Oncol Clin Pract* 2018;14(4):171-215. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf, dostęp z 16.02.2021

¹⁴ Practice Bulletin No. 179 Summary: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. (2017), 130(1), 241-243. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002151>

¹⁵ Pozyskano z: <https://bcrisktool.cancer.gov/>, dostęp z: 09.02.2021

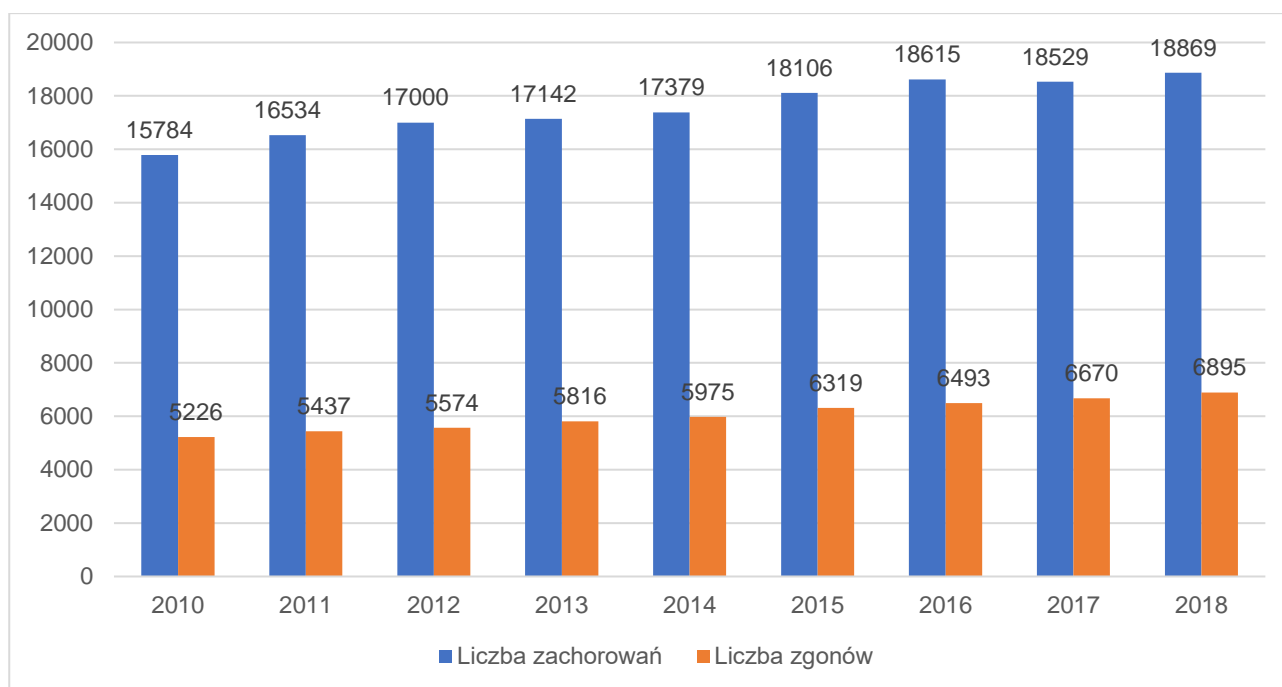
¹⁶ KRN. (2014). Nowotwory piersi u kobiet (C50). Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-piersi-kobiet/#q>, dostęp: 12.02.2021

¹⁷ Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets And Therapy*, Volume 11, 151-164. <https://doi.org/10.2147/bctt.s176070>

¹⁸ Sancho-Garnier, H., Colonna, M. (2019). Épidémiologie des cancers du sein [Breast cancer epidemiology]. *Presse Med.* 2019 Oct;48(10):1076-1084. French. doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.022

¹⁹ Wojciechowska, U., Didkowska, J., Michałek, I., Olasek, P., Ciuba, A. (2020). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/publikacje/>, dostęp z 22.02.2021

²⁰ Global Burden of Disease. (2019). GBD Results Tool. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 22.02.2021



Rysunek 2. Rak piersi - zachorowania i zgony wśród kobiet w Polsce, w latach 2010 – 2018.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Krajowy Rejestr Nowotworów, pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z 22.02.2021]

Profilaktyka

Bardzo ważnym elementem profilaktyki raka piersi jest **badanie mammograficzne (MMG)**, które, prawidłowo zaplanowane i przeprowadzone, zmniejsza umieralność związaną z tym nowotworem²¹. W Polsce mammografia jest badaniem przesiewowym w kierunku raka piersi u kobiet w wieku 50–69 lat, które bezpłatnie można przeprowadzać raz na 2 lata. U kobiet w grupie ryzyka (występowanie raka u krewnych 1. stopnia, mutacje genów BRCA1 i/lub BRCA2), profilaktyczne badanie MMG wykonane jest ponownie za 12 miesięcy. Etap pogłębionej diagnostyki obejmuje kobiety z nieprawidłowym lub niejednoznacznym wynikiem MMG i składa się z histopatologicznej oceny materiału uzyskanego z biopsji, wykonanej pod kontrolą USG/MMG²². Wspomniane badania przesiewowe i pogłębiona diagnostyka finansowane są ze środków NFZ.

Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych dotyczące wieku oraz częstotliwości z jaką powinna być wykonywana mammografia są zróżnicowane. Najnowsze wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2019²³) potwierdzają zasadność wykonywania przesiewowej MMG zgodnie z programem badań przesiewowych realizowanym w Polsce. Z kolei, wytyczne *American Cancer Society* (ASC 2015²⁴) sugerują przeprowadzanie MMG u kobiet w wieku 45 lat i powyżej. *U.S. Preventive Services Task Force* (UPSTF 2016²⁵) zaleca wykonywanie przesiewowej MMG co dwa lata u kobiet w wieku 50–74 lat, a u kobiet poniżej

²¹ Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. *Oncol Clin Pract* 2018;14(4):171-215. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf, dostęp z 16.02.2021

²² Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia. (2021). Profilaktyka raka piersi. Pozyskano z: <https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/profilaktyka-raka-piersi>, dostęp z: 14.02.2021

²³ Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>

²⁴ Oeffinger, K. C., Fontham, E. T., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J. S., Shih, Y. C., Walter, L. C., Church, T. R., Flowers, C. R., LaMonte, S. J., Wolf, A. M., DeSantis, C., Lortet-Tieulent, J., Andrews, K., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Smith, R. A., Brawley, O. W., Wender, R., & American Cancer Society (2015). Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*, 314(15), 1599–1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12783>

²⁵ Siu, A. L., & U.S. Preventive Services Task Force (2016). Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of internal medicine*, 164(4), 279–296. <https://doi.org/10.7326/M15-2886>

50. r. ż. według indywidualnych wskazań. *European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC 2020²⁶)* natomiast rekomenduje MMG u kobiet z grupy średniego ryzyka w wieku 45–49 lat co 2 lub 3 lata, co 2 lata w wieku 50–69 lat i co 3 lata w wieku 70–74 lat.

Istotne miejsce w profilaktyce raka piersi zajmuje również **samobadanie piersi**. Składa się ono z dwóch etapów: oglądania stanu piersi oraz badania dotykowego/palpacyjnego. Podczas samobadania zwraca się uwagę na obecność brodawek, pieprzyków i innych przebarwień, wycieki z brodawki, otoczkę wokół brodawki, zmianę kształtu lub wielkości piersi, obrzęk węzłów chłonnych pod pachą oraz guzki i zgrubienia wyczuwalne na piersi, wokół sutka i pod pachą²⁷. Zaleca się samobadanie w każdym wieku, począwszy od ukończenia 20. r. ż., jednak nie jest to obowiązkowy element postępowania. Rekomendacje kliniczne dotyczące profilaktyki raka piersi nie są jednoznaczne co do zasadności wykonywania samobadania piersi oraz badania piersi przez klinicystę. Przykładowo, zalecenia ACS 2015²⁸ dla kobiet od 20. r. ż. wskazują, że decyzja o wykonywaniu samobadania piersi powinna należeć do kobiety. Ważne jest, żeby kobiety były informowane zarówno o korzyściach jak i ograniczeniach wynikających z samobadania piersi. Te, które zdecydują się na samobadanie piersi powinny mieć udzielony instruktaż, a technika powinna zostać sprawdzona pod względem jej prawidłowości w badaniach okresowych. Rekomendacje UPSTF 2009²⁹ (w 2016 roku aktualizacja wytycznych, która nie wzmiankowała samobadania oraz badania piersi przez klinicystę) wskazują na brak wystarczających dowodów na wystąpienie dodatkowych korzyści z klinicznego badania piersi. Rekomendacje ACOG 2017³⁰ mówią o zachęcaniu kobiet do samobadania piersi w ramach zwiększania świadomości o własnym zdrowiu. Kliniczne badanie piersi jest zalecane w grupie wysokiego ryzyka oraz u tych kobiet, którym towarzyszą objawy.

Badaniem pomocniczym celem dokładniejszego zobrazowania możliwej zmiany nowotworowej **może być USG piersi**. Jednakże wytyczne USPSTF 2016³¹ wskazują jednak na brak wystarczających dowodów na korzystny/negatywny wpływ USG jako pomocniczego badania przesiewowego (rekomendacja odnosi się do kobiet z gęstą tkanką piersiową). Podobnie wytyczne ESMO 2019³² podkreślają, że nie ma konsensusu w zakresie rutynowych badań przesiewowych z USG piersi, natomiast u kobiet z wysoką predyspozycją genetyczną (+/- potwierdzonymi mutacjami BRCA) zaleca się coroczne MRI i coroczną MMG (równocześnie lub naprzemiennie).

Do czynników modyfikowalnych stylu życia, które mogą zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka piersi należą: unikanie nadwagi i otyłości, regularna aktywność fizyczna, ograniczenie spożycia alkoholu, unikanie palenia tytoniu, karmienie piersią oraz ograniczenie stosowania hormonalnej terapii zastępczej³³. W grupach bardzo wysokiego ryzyka działań zalecane jest stosowanie następujących działań: modyfikacja stylu życia i diety, regularne badania przesiewowe, profilaktyczna obustronna mastektomia z jednoczesną rekonstrukcją piersi

²⁶ Schünemann, H. J., Lerda, D., Quinn, C., Follmann, M., Alonso-Coello, P., Rossi, P. G., Lebeau, A., Nyström, L., Broeders, M., Ioannidou-Mouzaka, L., Duffy, S. W., Borisch, B., Fitzpatrick, P., Hofvind, S., Castells, X., Giordano, L., Canelo-Aybar, C., Warman, S., Mansel, R., Sardanelli, F., ... *European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group (2020). Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. Annals of internal medicine, 172(1), 46–56.* <https://doi.org/10.7326/M19-2125>

²⁷ Polska Unia Onkologii. (2021). Rak piersi. Pozyskano z: <http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-piersi>, dostęp z: 16.02.2021

²⁸ Oeffinger, K. C., Fontham, E. T., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J. S., Shih, Y. C., Walter, L. C., Church, T. R., Flowers, C. R., LaMonte, S. J., Wolf, A. M., DeSantis, C., Lortet-Tieulent, J., Andrews, K., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Smith, R. A., Brawley, O. W., Wender, R., & American Cancer Society (2015). *Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA, 314(15), 1599–1614.* <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12783>

²⁹ *Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine. (2009).* Pozyskano z: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00008>, dostęp z: 16.02.2021

³⁰ *Practice Bulletin No. 179 Summary: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. (2017), 130(1), 241-243.* <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002151>

³¹ Siu, A. (2016). *Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals Of Internal Medicine, 164(4), 279.* doi: 10.7326/m15-2886

³² Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee. *Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 30(8), 1194–1220.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>

³³ Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). *Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. Oncol Clin Pract 2018;14(4):171-215.* Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf, dostęp z 16.02.2021

oraz profilaktyczne usunięcie jajników z jajowodami. Ponadto, obciążonym czynnikami genetycznymi kobietom należy zapewnić konsultację genetyczną oraz psychologiczną. Wybór postępowania powinien opierać się na oszacowanym stopniu ryzyka zachorowania na raka piersi oraz preferencji kobiety³⁴. Wytyczne UPSTF 2014³⁵ wskazują na zasadność poradnictwa genetycznego, a następnie wykonania badań BRCA u kobiet, których krewni 1. stopnia mieli zdiagnozowanego raka piersi, jajnika, jajowodów lub otrzewnej.

Diagnostyka

Najważniejszymi badaniami służącymi do określenia stopnia zaawansowania raka piersi są:

- badanie podmiotowe: wywiad lekarski obejmujący m.in. informacje na temat zmiany lub dolegliwości w obrębie piersi, przebytych chorób piersi, pierwszej i ostatniej miesiączki, ciąży i porodów, danych na temat karmienia piersią, stosowania preparatów hormonalnych, innych chorób występowania nowotworów złośliwych w rodzinie itp.;
- badanie przedmiotowe obejmujące m. in. ocenę stanu sprawności, pomiar masy ciała i wzrostu, badanie palpacyjne obu piersi, ocena wyglądu skóry i brodawek oraz ich symetrii, badanie ginekologiczne;
- badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem oraz podstawowe badania biochemiczne;
- badania obrazowe piersi: obustronna mammografia, USG piersi i węzłów pachowych oraz w zależności od wskazań, mammografia w połączeniu z MRI;
- badania mikroskopowe: biopsja cienkoigłowa, biopsja gruboigłowa, biopsja otwarta oraz biopsja cienkoigłowa pod kontrolą USG podejrzanych węzłów pachowych;
- RTG klatki piersiowej;
- konsultacja genetyczna u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym;
- dodatkowo, w ramach wysokiego ryzyka oraz miejscowo zaawansowanych (stopień III): badanie obrazowe jamy brzusznej i miednicy (USG, TK/MRI), badanie obrazowe kości, badanie PET/TK³⁶.

Leczenie

Terapia chorych z rakiem piersi jest najczęściej leczeniem skojarzonym. Dzielimy je na leczenie miejscowe, na które składają się chirurgia i radioterapia oraz leczenie systemowe opierające się na chemioterapii, hormonoterapii i terapii ukierunkowanej molekularnie. Wybór metody leczenia miejscowego lub systemowego opiera się w poszczególnych stopniach zaawansowania nowotworu biorąc pod uwagę ocenę kliniczną i patomorfologiczną z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości raka, zaawansowania guza pierwotnego, pachowych węzłów chłonnych oraz obecności i lokalizacji przerzutów. Bardzo ważna jest również ogólna kondycja fizyczna, wiek, przebyte i współistniejące choroby oraz indywidualne preferencje osoby chorej³⁷.

Monitorowanie

Po zakończeniu leczenia należy regularnie wykonywać badania kontrolne. Badanie kontrolne, obejmujące wywiad, badanie przedmiotowe i edukację w zakresie typowych objawów nawrotu nowotworu, powinno być przeprowadzane przez pierwsze 2 lata co 3 miesiące, przez kolejne 2–5 lat co 6 miesięcy, a powyżej 5 lat co 12 miesięcy. Dodatkowo, zaleca się wykonywanie badania mammograficznego co 12 miesięcy oraz ocenę stanu mineralizacji kości (densytometria) co 12–24 miesiące. Istotnym elementem obserwacji po leczeniu jest

³⁴ Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. *Oncol Clin Pract* 2018;14(4):171-215. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf, dostęp z 16.02.2021

³⁵ Moyer, V. (2014). Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals Of Internal Medicine*, 160(4), 271-281. doi: 10.7326/m13-2747

³⁶ Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. *Oncol Clin Pract* 2018;14(4):171-215. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf, dostęp z 16.02.2021

³⁷ Polskie Amazonki Ruch Społeczny. (2020). Audyt leczenia raka piersi w Polsce 2010-2020 warunki dalszego postępu. Rozmowy na 10-lecie PARS. Pozyskano z: <https://ruchspoleczny.org.pl/upload/dokumenty/audytwersjaonline.pdf>, dostęp z: 16.02.2021

również comiesięczne samobadanie piersi. W przypadku podejrzenia nawrotu przeprowadza się badania obrazowe i laboratoryjne (wg indywidualnych wskazań)³⁸.

4.2. Rak jajnika

Rak jajnika (ICD-10: C56) jest pierwotnym, złośliwym nowotworem jajnika wywodzącym się z komórek nabłonka powierzchniowego. Nowotwory nabłonkowe stanowią najczęściej rozpoznawany rodzaj nowotworu jajnika (ponad 95%). Rozróżniamy dwa typy raka jajnika: typ I oraz typ II. Nowotwory typu I są na ogół ograniczone do jajnika w momencie rozpoznania i rozwijają się z dobrze zróżnicowanych zmian prekursorowych tzw. guzów granicznych. Natomiast nowotwory typu II charakteryzują się dużą dynamiką wzrostu i agresywnym przebiegiem³⁹.

Rak jajnika jest główną przyczyną zgonów wśród nowotworów ginekologicznych w krajach rozwiniętych⁴⁰. Przeważającą liczbę wykrywanych zachorowań stanowią nowotwory w stadium III i IV zaawansowania wg klasyfikacji *International Federation of Obstetrics and Gynecology* (FIGO)^{41,42}.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne raka jajnika, szczególnie we wczesnym stadium zaawansowania nie są swoiste, co wiąże się z przeważnie późnym rozpoznaniem tego nowotworu. Dopiero w momencie, gdy guz zaczyna rozprzestrzeniać się poza miednicę mniejszą (zwykle, gdy jego rozmiar przekracza 7 cm) mogą pojawić się następujące symptomy:

- bóle w okolicy jamy miednicy lub podbrzusza;
- nagłe parcie na mocz;
- zmiana rytmu wypróżnień;
- okresowo bolesne stosunki płciowe;
- krwawienie z pochwy pomenopauzalne;
- krwawienie z odbytu;
- objawy gastryczne: uporczywe wzdęcia brzucha, uczucie pełności, utrata apetytu;
- powiększenie się obwodu brzucha;
- niewyjaśniona utrata masy ciała;
- zmęczenie.

Na powyższe symptomy należy w szczególności zwrócić uwagę, jeśli występują dłużej niż rok i pojawiają się częściej niż 12 razy w miesiącu⁴³.

Etiologia

³⁸ Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. *Oncol Clin Pract* 2018;14(4):171-215. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf, dostęp z 16.02.2021

³⁹ Szczeklik, A. (2018). *Interna Szczeklika*. Kraków: Medycyna Praktyczna

⁴⁰ AOTMiT (2019). Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia w zakresie ginekologii onkologicznej (we wskazaniach: C53 nowotwór złośliwy szyjki macicy, C54 nowotwór złośliwy trzonu macicy, C56 nowotwór złośliwy jajnika). Część 2. Opracowania analitycznego z uwzględnieniem konsultacji z zespołem ekspertów klinicznych. Pozyskano z: https://bipold.actm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.2.2020_RAPORT_GIN_aktualizacja_BIP.pdf, dostęp z: 11.02.2021

⁴¹ Colombo, N., Sessa, C., Bois, A. D., Ledermann, J., McCluggage, W. G., McNeish, I., Morice, P., Pignata, S., Ray-Coquard, I., Vergote, I., Baert, T., Belaroussi, I., Dashora, A., Olbrecht, S., Planchamp, F., Querleu, D., & ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group (2019). ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*, *ijgc-2019-000308*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-0003>

⁴² Prat, J., & FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2015). FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *Journal of gynecologic oncology*, *26(2)*, 87–89. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.87>

⁴³ Szczeklik, A. (2018). *Interna Szczeklika*. Kraków: Medycyna Praktyczna

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genowych BRCA1 i BRCA2;
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika oraz dziedzicznego raka jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha - wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji oraz nieskuteczne próby zapłodnienia pozaustrojowego *in vitro* (ang. *in vitro fertilisation*);
- hormonalna terapia zastępcza⁴⁴.

Czynnikami, które mogą zmniejszyć ryzyko zachorowania są: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie jajników i jajowodów i karmienie piersią. Warto dodać, że większość zachorowań na raka jajnika przypada na wiek >50 lat⁴⁵.

Epidemiologia

Rak jajnika jest jednym z najczęściej występujących i powodujących najwięcej zgonów nowotworów u kobiet na świecie. Pod względem chorobowości zajmuje siódme miejsce ogółem i trzecie wśród nowotworów narządu rodowego – po raku szyjki i trzonu macicy. Rak jajnika odpowiada za 4,4% wszystkich zgonów kobiet o podłożu onkologicznym. Pomimo znacząco mniejszej częstości zachorowań niż np. rak piersi, rak jajnika jest nowotworem o najwyższym współczynniku umieralności wśród nowotworów u kobiet⁴⁶. Przewiduje się przy tym, że do 2040 r. umieralność z powodu tego nowotworu znacząco wzrośnie⁴⁷.

U podłoża niekorzystnych wskaźników związanych z rakiem jajnika leżą: brak objawów we wczesnym stadium rozwoju i brak badań skriningowych, co często skutkuje diagnozą w zaawansowanym etapie rozwoju powiązanych z wysoką umieralnością^{46,48}.

Największą chorobowość odnotowuje się u kobiet rasy kaukaskiej (12,0/100 tys.), Latynosek (10,3/100 tys.), kobiet o czarnym kolorze skóry (9,4/100 tys.) i Azjatek (9,2/100 tys.)⁴⁹.

W Polsce rak jajnika jest piątym najczęstszym nowotworem wśród kobiet (po raku piersi, płuca, trzonu macicy i okrężnicy) i czwartym powodującym najwięcej zgonów (po raku płuca, piersi i okrężnicy). Odpowiada za 4,5% wszystkich przypadków nowotworów i 6,1% zgonów z przyczyn onkologicznych⁵⁰. W 2018 r. odnotowano w Polsce 3 734 nowych zachorowań i 2 829 zgonów z tego powodu⁵¹. W ostatniej dekadzie liczba nowych przypadków raka jajnika w Polsce wykazuje niewielką zmienność w przedziale ok. 3 520–3 780 (z niewielkim wzrostem w latach 2010–2014 i ustabilizowaniem w latach 2015–2018), podobnie kształtuje się liczba zgonów (przy czym należy zauważyć istotny wzrost w 2018 r. – 2 829 przypadków). Współczynnik zachorowalności na raka jajnika u kobiet w 2018 r. wyniósł 18,83 przypadków/100 tys.⁵¹ (według danych Instytutu Miar Zdrowia

⁴⁴ Basta, A., Bidziński, M., Bieńkiewicz, A., Blecharz, P., Bodnar, L., Jach, R., ... Mądry, R. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika: Wersja 2017.1. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 5–21. <http://doi.org/10.15557/CGO.2017.0001>

⁴⁵ Basta, A., Bidziński, M., Bieńkiewicz, A., Blecharz, P., Bodnar, L., Jach, R., ... Mądry, R. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika: Wersja 2017.1. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 5–21. <http://doi.org/10.15557/CGO.2017.0001>

⁴⁶ Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., Salehiniya, H. (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019 Apr 30;11:287-299. doi: 10.2147/IJWH.S197604

⁴⁷ Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. (2018). Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424

⁴⁸ Piętak, P., Pietrzyk, N., Pawłowska, A., Suszczyk, D., Bednarek, W., Kotarski, J., Wertel, I. (2018). Znaczenie szlaku pd-1/pd-11 w patogenezie raka jajnika. *Wiadomości Lekarskie* 71.5 (2018): 1089-1094

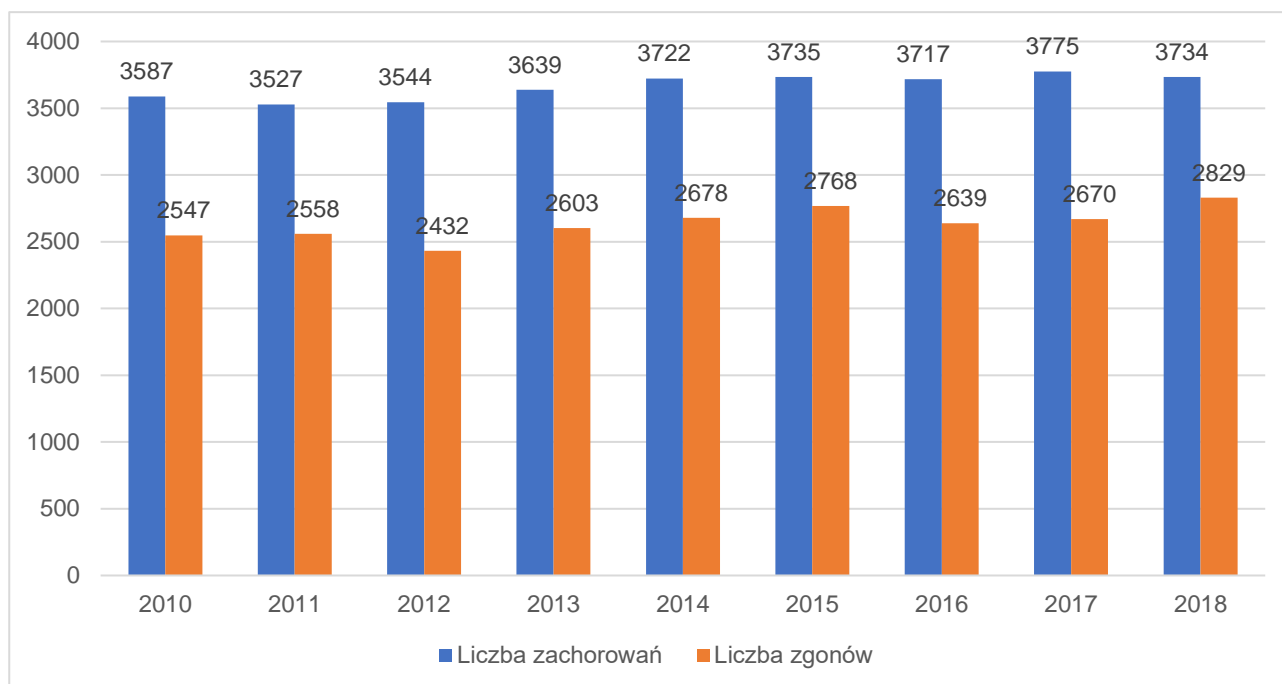
⁴⁹ Torre, L.A., Trabert, B., DeSantis, C.E. i wsp. (2018). Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(4): 284–296

⁵⁰ Wojciechowska, U., Didkowska, J., Michałek, I., Olasek, P., Ciuba, A. (2020). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/publikacje/>, dostęp z 22.02.2021

⁵¹ KRN. (2021). Raporty. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z 23.02.2021

i Ewaluacji przedstawionych w raporcie dotyczącym globalnego obciążenia chorobami wskaźnik ten w 2019 r. wyniósł 21,65⁵²).

Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i liczby zgonów w raku jajnika w Polsce przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 3. Rak jajnika - zachorowania i zgony wśród kobiet w Polsce, w latach 2010 – 2018.

[Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z 23.02.2021]

Profilaktyka

Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika dla populacji ogólnej nie są zalecane⁵³, również nie ma jednoznacznych rekomendacji dla chorych pozostających pod kontrolą ze względu na mutację BRCA1/BRCA2.

Wytyczne zagraniczne, m.in. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020*⁵⁴), sugerują, że **w profilaktyce raka jajnika istotna jest wczesna identyfikacja kobiet z obciążeniem rodzinnym** (w szczególności mutacją genów BRCA1 lub BRCA2). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2017⁵⁵), podkreśla się, że **u nosicielek mutacji BRCA1/BRCA2 zaleca się obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych**. Natomiast warto rozważyć prewencyjne usunięcie jajowodów u kobiet z grupy niskiego ryzyka raka jajnika, operowanych z powodów nieonkologicznych, po zrealizowaniu celów macierzyńskich lub po menopauzie.

Diagnostyka

Celem rozpoznania nowotworu ginekologicznego, jakim jest rak jajnika, a także ewentualnego określenia stopnia jego zaawansowania, stosuje się m.in. wywiad lekarski i badanie fizykalne, badanie ginekologiczne

⁵² Global Burden of Disease (2019). GBD Results Tool. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 23.02.2021.

⁵³ Henderson, J. T., Webber, E. M., & Sawaya, G. F. (2018). Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 319(6), 595–606. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21421>

⁵⁴ Daly, M. B., Pilarski, R., Yurgelun, M. B., Berry, M. P., Buys, S. S., Dickson, P., Domchek, S. M., Elkhanany, A., Friedman, S., Garber, J. E., Goggins, M., Hutton, M. L., Khan, S., Klein, C., Kohlmann, W., Kurian, A. W., Laronga, C., Litton, J. K., Mak, J. S., Menendez, C. S., ... Darlow, S. D. (2020). NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 18(4), 380–391. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0017>

⁵⁵ Basta, A., Bidziński, M., Bieńkiewicz, A., Blecharz, P., Bodnar, L., Jach, R., ... Mądry, R. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika: Wersja 2017.1. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 5–21. <http://doi.org/10.15557/CGO.2017.0001>

oraz odpowiednie świadczenia diagnostyki laboratoryjnej lub diagnostyki obrazowej i nie obrazowej. Zgodnie z dostępnymi wytycznymi, ale i konsultacjami eksperckimi w ramach stworzenia modelu Kompleksowej Opieki Specjalistycznej (KOS) dla pacjentek z C53, C54, C56, do diagnostyki raka jajnika stosuje się głównie badanie ginekologiczne, USG przezpochwowe (USG TV) lub USG jamy brzusznej (dopasowane indywidualnie), TK z kontrastem miednicy i jamy brzusznej +/- RTG klatki piersiowej. Do metod diagnostyki laboratoryjnej zalicza się przede wszystkim oznaczanie CA125, HE4, +/- CEA, CA19.9, CA15.3⁵⁶.

We wszystkich przypadkach guzów jajników rekomendowana jest możliwość obliczenia indeksu RMI (ang. *risk of malignancy index*) lub zastosowanie testu ROMA⁵⁷ bądź IOTA ADNEX⁵⁸. W przypadku RMI >200 pkt. lub gdy wartość testu ROMA bądź IOTA ADNEX wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka, rekomendowana jest dalsza diagnostyka specjalistyczna (na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego)⁵⁹.

Leczenie

Leczenie nowotworu ginekologicznego, jak rak jajnika, powinno opierać się na indywidualnym planie leczenia opracowanym przez wielodyscyplinarne konsylium lekarskie. Obecnie standardem postępowania terapeutycznego w raku jajnika jest skojarzone leczenie chirurgiczne i chemioterapia (oparta o pochodne platyny i taksoidy). W zaawansowanych stadiach choroby przeprowadzany jest zabieg operacyjny, którego głównym celem jest optymalna cytoredukcja. Leczenie nawrotu ma charakter paliatywny (głównie chemioterapia)⁶⁰.

Monitorowanie

Po zakończeniu leczenia, u pacjentek, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną należy regularnie wykonywać badania kontrolne. Badanie kontrolne, obejmujące wywiad oraz badanie kliniczne, powinno być wykonywane co 3 miesiące do 2 lat od zakończenia leczenia oraz co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie co 12 miesięcy. W przypadku podejrzenia nawrotu oceniane jest stężenie CA-125, jeśli było podwyższone w czasie trwania choroby i badania obrazowe (wg indywidualnych wskazań)⁶¹.

4.3. Rak jelita grubego

Rak jelita grubego (ICD-10: C18-C21) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej. Następnie, po nacieczeniu na blaszkę właściwą błony śluzowej rak nieinwazyjny przechodzi w stadium raka inwazyjnego⁶².

⁵⁶ AOTMiT. (2020). Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia w zakresie ginekologii onkologicznej (we wskazaniach: C53 nowotwór złośliwy szyjki macicy, C54 nowotwór złośliwy trzonu macicy, C56 nowotwór złośliwy jajnika). Część 2. Opracowania analitycznego z uwzględnieniem konsultacji z Zespołem ekspertów klinicznych. Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.2.2020_RAPORT_GIN_aktualizacja_BIP.pdf, dostęp z 16.02.2021

⁵⁷ Fujirebio Diagnostics, Inc. (2008). HE4 Risk Stratification Tool. Pozyskano z: http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html, dostęp z 11.02.2021

⁵⁸ IOTA. (2019). ADNEX risk model. Pozyskano z: <https://www.iotagroup.org/iota-models-software/adnex-risk-model>, dostęp z 11.02.2021

⁵⁹ Basta, A., Bidziński, M., Bieńkiewicz, A., Blecharz, P., Bodnar, L., Jach, R., ... Mądry, R. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika: Wersja 2017.1. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 5–21. <http://doi.org/10.15557/CGO.2017.0001>

⁶⁰ Basta, A., Bidziński, M., Bieńkiewicz, A., Blecharz, P., Bodnar, L., Jach, R., ... Mądry, R. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika: Wersja 2017.1. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 5–21. <http://doi.org/10.15557/CGO.2017.0001>

⁶¹ Basta, A., Bidziński, M., Bieńkiewicz, A., Blecharz, P., Bodnar, L., Jach, R., ... Mądry, R. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika: Wersja 2017.1. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 5–21. <http://doi.org/10.15557/CGO.2017.0001>

⁶² Szczeklik, A. (2018). *Interna Szczeklika*. Kraków: Medycyna Praktyczna

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u obu płci w Europie (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań)⁶³.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji oraz stadium zaawansowania. Najczęstsze symptomy tego nowotworu grubego obejmują⁶⁴:

- krwawienia utajone;
- bóle brzucha;
- zmiany rytmu wypróżnień;
- krwawienie jawne;
- chudnięcie;
- niedokrwistość;
- wyczuwalny guz;
- wzdęcie brzucha;
- brak łaknienia;
- gorączka;
- niedrożność.

Etiologia

Czynniki odpowiedzialne za mechanizmy powstawania raka jelita grubego nie zostały do końca poznane i są tematem ciągłych badań. Najczęściej wyróżnia się 4 główne kategorie ryzyka zachorowania⁶⁵:

- epidemiologiczne:
 - wiek (ok. 90% pacjentów ma ukończony 50. r. ż.⁶⁶);
 - nadwaga oraz otyłość;
 - niska aktywność fizyczna;
 - palenie tytoniu.
- jelitowe:
 - występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. Stopnia;
 - uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka (zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej FAP, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością);
 - występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowatych lub raka jelita grubego;
 - stany zapalne jelit obejmujące chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- czynniki dietetyczne:
 - częste spożywanie wysoko przetworzonego czerwonego mięsa;
 - niskie spożycie błonnika pokarmowego;

⁶³ KRN. (2014). Co to jest nowotwór jelita grubego? Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, dostęp z: 15.02.2021

⁶⁴ Gałązka-Sobotka, M., & Zysk, R. (2017). *Możliwości poprawy opieki nad chorymi na raka jelita grubego w kontekście trendów epidemiologicznych i aspektów ekonomicznych*. Warszawa: Uczelnia Łazarskiego. Pozyskano z: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Instytut_Zarządzania_w_Ochronie_Zdrowia_Uczelni_Lazarskiego_jelito_gru.be.pdf, dostęp z 15.02.2021

⁶⁵ Potemski, P. (2015). *Nowotwory układu pokarmowego*. *Oncology In Clinical Practice*, 11(Special Issue), 198-205. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf, dostęp z: 15.02.2021

⁶⁶ Potemski, P. (2015). *Nowotwory układu pokarmowego*. *Oncology In Clinical Practice*, 11(Special Issue), 198-205. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf, dostęp z: 15.02.2021

- niskie spożycie warzyw i owoców;
- niedobór witaminy D;
- niskie spożycie wapnia;
- alkohol.
- mieszane:
 - obecność ureterosigmoidostomii;
 - usunięcie pęcherzyka żółciowego;
 - radioterapia w wywiadzie.

Epidemiologia

Według danych GLOBOCAN 2018, rak jelita grubego jest trzecim najczęściej diagnozowanym i drugim powodującym najwięcej zgonów nowotworem na świecie. Szacuje się, że ok. 11% wszystkich zdiagnozowanych na świecie nowotworów zlokalizowana jest w jelicie grubym i/lub odbytnicy⁶⁷. W 2018 r. globalnie odnotowano niemal 2 mln nowych przypadków (w tym ok. 1,1 mln nowotworów jelita grubego i ok. 700 tys. odbytnicy) i niemal 900 tys. zgonów (550 tys. – jelito grube, 310 tys. – odbytnica). Rak jelita grubego występuje 3–4 razy częściej w krajach rozwiniętych (przede wszystkim w Ameryce Północnej, Europie, Australii/Nowej Zelandii i wschodniej Azji) niż rozwijających się. Zapadalność na ten nowotwór stale rośnie, natomiast wzrost jest większy w krajach rozwijających się, które przyjmują „zachodni” styl życia. Z drugiej strony w wielu państwach rozwiniętych umieralność z powodu raka jelita grubego spada – przede wszystkim z powodu postępów w badaniach przesiewowych umożliwiających jego wykrycie we wczesnych stadiach (w tym w ramach programów opieki nad osobami obciążonymi genetycznie) i dostępności nowych opcji terapeutycznych⁶⁸.

Globalny współczynnik zapadalności w 2018 r. wyniósł 19,7 przypadków/100 tys. (w tym u mężczyzn 23,6, u kobiet 16,3). Parametr ten charakteryzuje się dużą zmiennością skorelowaną z poziomem rozwoju poszczególnych państw. U mężczyzn, w krajach o wysokim poziomie rozwoju, wynosi 30,1/100 tys., w krajach o niskim poziomie – 8,4/100 tys. (u kobiet odpowiednio: 20,9 i 5,9)⁶⁷.

W Polsce rak jelita grubego (dane łączne dla nowotworów klasyfikowanych jako ICD-10 C18-21: rak jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy, odbytu i kanału odbytu) jest trzecim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn (12% ogółu zachorowań na nowotwory), po raku prostaty i płuca, jest również trzecim nowotworem powodującym najwięcej zgonów (12%). U kobiet jest czwartym najczęściej występującym nowotworem (9%), po raku piersi, płuca i nowotworach macicy. Powoduje 11% wszystkich zgonów o podłożu onkologicznym u kobiet (trzeci najbardziej śmiertelny nowotwór – po raku płuca i piersi)⁶⁹.

W 2018 r. odnotowano w Polsce 18 701 nowych zachorowań i 12 434 zgonów z tego powodu⁷⁰. W ostatniej dekadzie liczba nowych przypadków nowotworów jelita grubego wykazuje tendencję rosnącą – od 15 800 przypadków w 2010 r. do 18 701 w 2018 r. Podobnie kształtuje się liczba zgonów – wzrost od 10 820 zgonów w 2010 r. do 12 434 zgonów w 2018 r. Z kolei, dane Instytutu Miar Zdrowia i Ewaluacji przedstawione w raporcie dotyczącym globalnego obciążenia chorobami za 2019 r. wskazują, że współczynnik zachorowalności na nowotwory jelita grubego w Polsce wyniósł 63,16 przypadków/100 tys. a całkowita liczba przypadków – 24 277⁷¹. Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i liczby zgonów w nowotworach jelita grubego przedstawiono na wykresie poniżej.

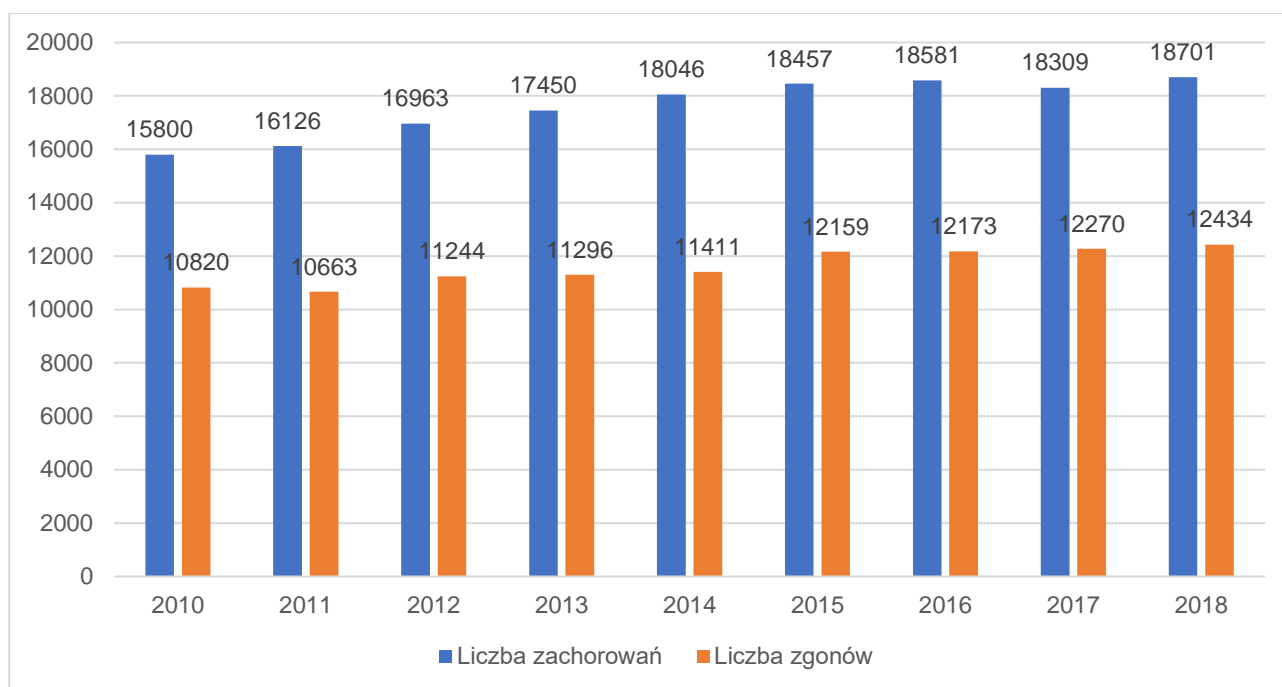
⁶⁷ Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram I., i wsp. (2018). Global cancer statistics. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424

⁶⁸ Rawla, P., Sunkara, T., Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review*. 2019;14(2):89-103. doi:10.5114/pg.2018.81072

⁶⁹ Wojciechowska, U., Didkowska, J., Michałek, I. i wsp. (2020). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. *Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2020*. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/publikacje/>, dostęp z 22.02.2021

⁷⁰ KR. (2021). Raporty. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z 24.02.2021

⁷¹ Global Burden of Disease. (2019). GBD Results Tool. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 24.02.2021



Rysunek 4. Rak jelita grubego (dane łącznie dla ICD: C18-21) - zachorowania i zgony w Polsce, w latach 2010 – 2018.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Krajowy Rejestr Nowotworów, pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z 24.02.2021]

Profilaktyka

Początkowe stadia choroby są bezobjawowe lub skąpo-objawowe, dlatego istotne jest, aby osoby o podwyższonym ryzyku zachorowania były poddawane odpowiednim działaniom profilaktycznym. W wielu krajach dostępne są programy badań przesiewowych dla osób w wieku >50 lat mające na celu wykrywanie raka jelita grubego we wczesnym stadium⁷².

Bardzo ważne miejsce w działaniach profilaktycznych dotyczących jelita grubego stanowi kolonoskopia⁷³. Kolonoskopia umożliwia zbadanie całej długości jelita grubego⁷⁴. W Polsce, Program Badań Przesiewowych (PBP) w kierunku raka jelita grubego realizowany jest w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO). Od 2000 r. PBP oferuje bezpłatną profilaktyczną kolonoskopię, a od 2012 roku wysyłane są imienne zaproszenia na to badanie dla osób w wieku 55-64 lat, niezależnie od wywiadu rodzinnego. System bez zaproszeń, umożliwiający udział w bezpłatnym badaniu kolonoskopowym, obejmuje następujące grupy: osoby bezobjawowe w wieku 50–65 lat (niezależnie od wywiadu rodzinnego), osoby w wieku 40–49 lat (mające krewnego 1. stopnia, u którego rozpoznano raka jelita grubego) oraz osoby w wieku 25-49 lat (u których w rodzinie występuje dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością – HNPCC)⁷⁵.

Ważnymi działaniami prewencyjnymi, rekomendowanymi przez towarzystwa naukowe są także regularna aktywność fizyczna oraz odpowiednio zbilansowana dieta. Wykazano, iż zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych pochodzenia zwierzęcego może obniżyć ryzyko zachorowania o 20%⁷⁶. Do metod profilaktyki raka jelita grubego, pomimo ograniczonej ilości dowodów naukowych, zalicza się również spożywanie

⁷² PUO. (2021). Rak jelita grubego. Pozyskano z: <http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-jelita-grubego>, dostęp z: 16.02.2021

⁷³ MZ. (2020). Profilaktyka raka jelita grubego. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/profilaktyka-raka-jelita-grubego>, dostęp z 16.02.2021

⁷⁴ PUO. (2021). Rak jelita grubego. Pozyskano z: <http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-jelita-grubego>, dostęp z: 16.02.2021

⁷⁵ MZ. (2020). Profilaktyka raka jelita grubego. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/profilaktyka-raka-jelita-grubego>, dostęp z: 15.02.2021

⁷⁶ Fung, T., Hu, F., Wu, K., Chiuve, S., Fuchs, C., & Giovannucci, E. (2010). The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 92(6), 1429-1435. doi: 10.3945/ajcn.2010.29242

odpowiedniej ilości kwasów tłuszczowych omega-3⁷⁷, warzyw i owoców⁷⁸ oraz błonnika⁷⁹. Badania donoszą, iż zmniejszone ryzyko zachorowania na przedmiotowy nowotwór może się wiązać ze zwiększeniem intensywności i częstotliwości aktywności fizycznej⁸⁰. Innymi prewencyjnymi czynnikami są unikanie palenia tytoniu⁸¹ oraz spożycia alkoholu⁸².

Udowodniono, że wieloletnie regularne zażywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, aczkolwiek ich stosowanie w praktyce nie jest obecnie zalecane z uwagi na ryzyko działań niepożądanych⁸³.

Diagnostyka

Zgodnie z rekomendacjami Konsultanta krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na raka jelita grubego, w przypadku podejrzenia raka jelita grubego każdy chory powinien mieć wykonane:

- kolonoskopię (do kątnicy) z pobraniem wycinków z guza i/lub usunięciem polipa/polipów;
- TK jamy brzusznej i miednicy;
- RTG klatki piersiowej (lub TK klatki piersiowej);
- oznaczenie CEA.

Natomiast w przypadku zmiany zlokalizowanej w odbytnicy wskazane jest ponadto wykonanie:

- rektoskopii lub fiberosigmoideoskopii;
- USG transrektalnego lub MR (MR miednicy lub MR z cewką wewnątrzodbytniczą)⁸⁴.

Leczenie

Leczenie chorych z rakiem jelita grubego, który jest ograniczony do narządu, polega na resekcji zmiany. W III stopniu zaawansowania, kiedy mamy do czynienia z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (oraz u niektórych pacjentów w II stopniu zaawansowania) uzasadnione jest zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej. W przypadku chorych z przerzutami odległymi (IV stopień zaawansowania) stosowane jest leczenie systemowe. U części pacjentów możliwe jest również połączenie leczenia systemowego z resekcją przerzutów odległych⁸⁵.

⁷⁷ Pericleous, M., Mandair, D., & Caplin, M. E. (2013). Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*, 4(4), 409–423. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2013.003>

⁷⁸ Van Duijnhoven, F. J., Bueno-De-Mesquita, H. B., Ferrari, P., Jenab, M., Boshuizen, H. C., Ros, M. M., Casagrande, C., Tjønneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Thorlacius-Ussing, O., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Morois, S., Kaaks, R., Linseisen, J., Boeing, H., Nöthlings, U., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., ... Riboli, E. (2009). Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 89(5), 1441–1452. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27120>

⁷⁹ Aune, D., Chan, D. S., Lau, R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., & Norat, T. (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d6617. <https://doi.org/10.1136/bmj.d66172>

⁸⁰ Haggard, F. A., & Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(4), 191–197. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242458>

⁸¹ Haggard, F. A., & Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(4), 191–197. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242458>

⁸² Ferrari, P., Jenab, M., Norat, T., Moskal, A., Slimani, N., Olsen, A., Tjønneland, A., Overvad, K., Jensen, M. K., Boutron-Ruault, M. C., Clavel-Chapelon, F., Morois, S., Rohrmann, S., Linseisen, J., Boeing, H., Bergmann, M., Kontopoulou, D., Trichopoulou, A., Kassapa, C., Masala, G., ... Riboli, E. (2007). Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 121(9), 2065–2072. <https://doi.org/10.1002/ijc.22966>

⁸³ PUO. (2021). Rak jelita grubego. Pozyskano z: <http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-jelita-grubego>, dostęp z: 15.02.2021

⁸⁴ PTCHO. (2018). Rekomendacje Konsultanta Krajowego W Dziedzinie Chirurgii Onkologicznej Oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej W Zakresie Diagnostyki I Leczenia Chorych Na Raka Jelita Grubego. Pozyskano z: <http://ptcho.pl/wp-content/uploads/2018/04/rak-jelita-grubego.pdf>, dostęp z 28.06.2021

⁸⁵ Potemski, P. (2015). Nowotwory układu pokarmowego. *Oncology In Clinical Practice*, 11(Special Issue), 198-205. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf, dostęp z: 15.02.2021

Monitorowanie

Po zakończeniu leczenia, u pacjentów po doszczętej operacji raka jelita grubego nieodzowne są dalsze, regularne wizyty kontrolne w celu wykrycia i zapobieżenia działaniom niepożądanym, jak najwcześniejszego wykrycia ewentualnego wykrycia nawrotu choroby oraz zlecenia odpowiedniej terapii. Przez pierwsze 2 lata są oni monitorowani co 3–6 miesięcy, potem, do 5. roku po zabiegu co 6 miesięcy. Zalecane jest przeprowadzenie badania przedmiotowego i podmiotowego oraz oznaczanie stężenia CEA. Pełną kolonoskopię w celu poszukiwania zmian synchronicznych należy wykonać w 1. roku po zabiegu, później co 3–6 lat. U chorych z dużym ryzykiem nawrotu rekomenduje się TK brzucha i klatki piersiowej co 6-12 miesięcy przez okres 3 lat⁸⁶.

4.4. Rak błony śluzowej trzonu macicy

Rak błony śluzowej trzonu macicy (ICD-10: C54), zwany również rakiem endometrium lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka, ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) tj.:

- rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej (najlepiej rokujący);
- rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej;
- rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej (najgorzej rokujący)^{87,88}.

Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami raka trzonu macicy są nietypowe krwawienia z pochwy. Częste objawy, początkowo niewielkie, z tendencją do nasilania się, to:

- nietypowe plamienia lub upławy;
- ból lub trudności podczas oddawania moczu;
- ból podczas współżycia płciowego;
- ból w podbrzuszu⁸⁹.

Mając powyższe na uwadze, zaleca się regularne uczestnictwo w badaniach cytologicznych (co najmniej raz na trzy lata). Badanie to pozwala rozpoznać przede wszystkim stany przednowotworowe, które mogą prowadzić do raka, natomiast obecnie najlepszą metodą wykrywania wczesnych postaci raka i zmian przedrakowych stanowi test HRHPV⁹⁰.

Etiologia

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka błony śluzowej trzonu macicy należą:

- otyłość i nadwaga (często jako komponenty zespołu metabolicznego);
- nierództwo;
- niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników);

⁸⁶ Potemski, P. (2015). Nowotwory układu pokarmowego. *Oncology In Clinical Practice*, 11(Special Issue), 198-205. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf, dostęp z: 15.02.2021

⁸⁷ Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 34-44. <https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003>

⁸⁸ KRN. (2014). Trzon macicy. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/rak-trzonu-macicy/>, dostęp z 18.02.2021

⁸⁹ Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. (2018). Co warto wiedzieć. Rak trzonu macicy. Pozyskano z: https://programedukacionkologicznej.pl/wp-content/uploads/2015/08/2018_PEO_CWW_rak_trzonu_macicy.pdf, dostęp z 15.02.2021

⁹⁰ Koliopoulos, G., Nyaga, V., Santesso, N., Bryant, A., Martin-Hirsch, P., & Mustafa, R. et al. (2017). Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8). doi: 10.1002/14651858.cd008587.pub2

- cukrzyca;
- wczesne rozpoczęcie miesiączkowania;
- późna menopauza;
- stosowanie hormonalnej terapii zastępczej;
- nowotwory produkujące estrogeny oraz przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym⁹¹;
- nadmierny rozrost endometrium (hiperplazja);
- przebyta radioterapia okolicy miednicy;
- występowanie w rodzinie dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (zespół Lyncha)⁹².

Warto dodać, że u wielu kobiet, które chorują na raka trzonu macicy, nie występuje żaden z czynników ryzyka, a spora liczba kobiet, u których występują czynniki ryzyka nie zachoruje⁹³.

Istnieją również czynniki, które mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka endometrium, takie jak:

- wczesna menopauza i późna menarche⁹⁴;
- wcześniejsze ciąże;
- aktywność fizyczna;
- właściwa dieta z dużą ilością owoców i warzyw;
- przyjmowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej⁹⁵.

Epidemiologia

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest 15. najczęściej występującym nowotworem na świecie i 19. powodującym najwięcej zgonów (odpowiednio: 417 tys. i 97 tys. w 2020 r.). Wskaźnik zapadalności dla populacji światowej wynosi 8,7 przypadków na 100 tys. kobiet. Najwyższe wartości dla tego wskaźnika odnotowuje się w Ameryce Północnej (21,1/100 tys. kobiet), Europie Środkowej i Wschodniej (20,2), krajach skandynawskich (16,4), Polinezji (15,7), Australii i Nowej Zelandii (14,5) oraz państwach Europy Południowej (14,2). Współczynniki umieralności w ww. obszarach wahają się od 2,1 zgonów/100 tys. kobiet w Australii/Nowej Zelandii, poprzez 3,7 w Europie Środkowej i Wsch., do 4,3 w Polinezji⁹⁶.

W 2018 r. według danych KRN odnotowano, w Polsce, 6 059 nowych zachorowań i 1 781 zgonów z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy.⁹⁷ W latach 2010 – 2016 liczba nowych przypadków wykazywała znaczący wzrost – od 5 125 do 6 266 przypadków. W kolejnych dwóch latach obserwowano odwrócenie tego trendu - zapadalność uległa zmniejszeniu do 5 984 przypadków w 2017 r. i 6 059 w 2018 r. W przedziale czasowym objętym analizą wyraźnie wzrosła liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy. W 2010 r. z tego powodu zmarły 1 042 kobiety, w 2018 r. było to już 1 781 kobiet. Wyraźny wzrost liczby zgonów nastąpił w latach 2014 – 2015, z 1 280 do 1 690 przypadków.

Współczynnik zachorowalności na raka błony śluzowej trzonu macicy w 2018 r. wyniósł 30,56 przypadków na 100 tys. kobiet⁹⁷ (zbliżoną wartość podaje Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji w raporcie dotyczącym globalnego

⁹¹ Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 34-44. <https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003>

⁹² Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. (2018). Co warto wiedzieć. Rak trzonu macicy. Pozyskano z: https://programedukacionkologicznej.pl/wp-content/uploads/2015/08/2018_PEO_CWW_rak_trzonu_macicy.pdf, dostęp z 15.02.2021

⁹³ Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. (2018). Co warto wiedzieć. Rak trzonu macicy. Pozyskano z: https://programedukacionkologicznej.pl/wp-content/uploads/2015/08/2018_PEO_CWW_rak_trzonu_macicy.pdf, dostęp z 15.02.2021

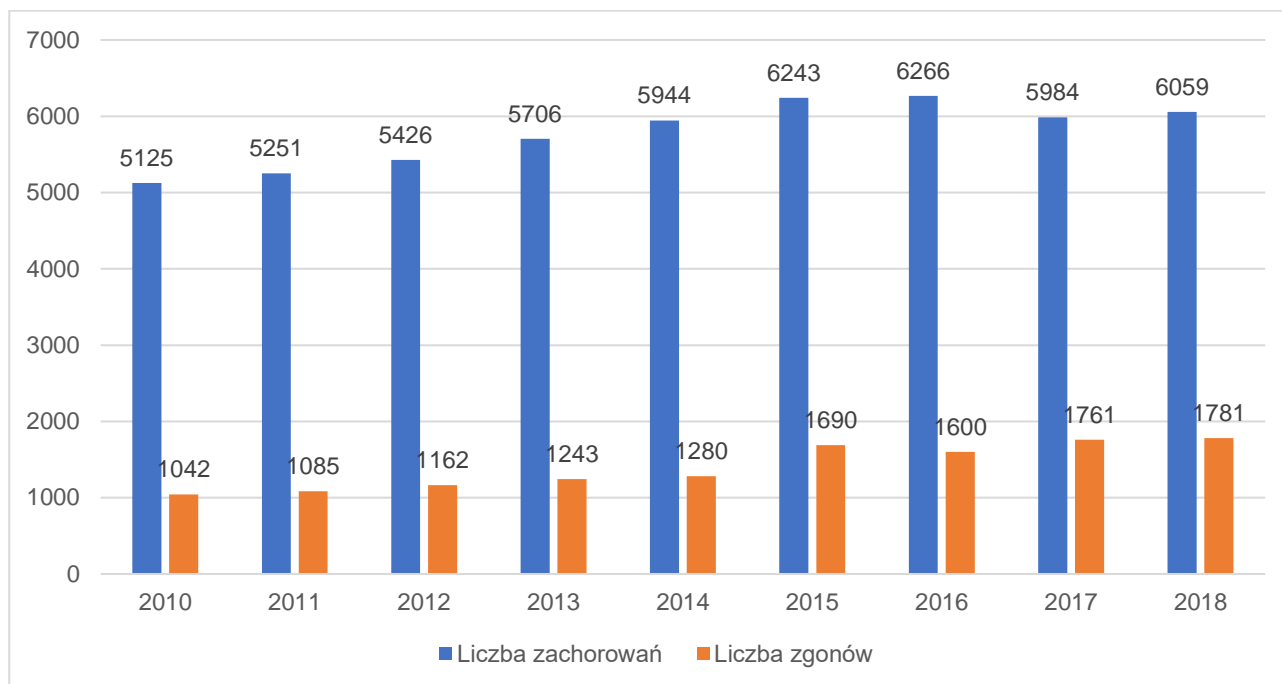
⁹⁴ Z przyp. analityka: menarche – pierwsza miesiączka

⁹⁵ PTGO. (2021). Rak trzonu macicy. Pozyskano z: <https://ptgo.pl/dla-pacienta/abc-nowotworow-ginekologicznych-slownik/rak-trzonu-macicy/>, dostęp z 15.02.2021

⁹⁶ IARC. (2021). Global Cancer Observatory. Pozyskano z: <https://gco.iarc.fr/>, dostęp z 24.02.2021

⁹⁷ KRN. (2021). Raporty. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z 24.02.2021

obciążenia chorobami – 19,8 dla 2019 r.⁹⁸). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i liczby zgonów w raku błony śluzowej trzonu macicy przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 5. Rak błony śluzowej trzonu macicy - zachorowania i zgony wśród kobiet w Polsce, w latach 2010–2018.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Krajowy Rejestr Nowotworów, pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z 24.02.2021]

Profilaktyka

Działania profilaktyczne w odniesieniu do raka błony śluzowej trzonu macicy powinny być prowadzone zgodnie ze stopniem ryzyka zachorowania na ten nowotwór:

- niskie ryzyko raka endometrium w populacji ogólnej – nie podejmuje się żadnych działań skriningowych (brak dowodów naukowych w tym zakresie);
- podwyższone ryzyko raka endometrium:
 - u kobiet ze zmianami in situ w endometrium – nie należy stosować estrogenów;
 - u kobiet z otyłością, zespołem policystycznych jajników, cukrzycą, niepłodnością – należy prowadzić coroczny nadzór obejmujący badanie ginekologiczne i ultrasonografię (USG) przezpochwową;
 - u kobiet z dojrzałą postacią ziarniszcza, u których w trakcie operacji pierwotnej nie usunięto macicy – konieczna jest kontrolna biopsja endometrium. Brak zmian patologicznych w biopsji zwalnia od dalszych działań monitorujących;
 - u pacjentek z rozpoznaniem śródoperacyjnie rakiem jajnika (złośliwy nowotwór nabłonkowy), u których planowane jest leczenie oszczędzające płodność – należy w trakcie zabiegu operacyjnego wykonać biopsję endometrium;
 - u asymptomatycznych pacjentek przyjmujących tamoksifen – rutynowe działania kontrolne nie są rekomendowane.
- wysokie ryzyko raka endometrium:
 - u nosicielek mutacji w genach mutatorowych (zespół Lyncha), które ukończyły 35 lat – należy przeprowadzać regularne kontrole ginekologiczne obejmujące badanie ginekologiczne, USG przezpochwowe oraz biopsję aspiracyjną endometrium;

⁹⁸ Global Burden of Disease. (2019). GBD Results Tool. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 24.02.2021

- o u nosicielki mutacji w genach mutatorowych (zespół Lyncha) po ukończeniu 40 lat – należy zaproponować operację redukującą ryzyko rozwoju raka jajnika i endometrium (histerektomia + obustronna adnektomia). Należy również przedstawić wszystkie argumenty za i przeciw związane z tego typu zabiegiem oraz o ile to możliwe, operacja powinna być przeprowadzona techniką małoinwazyjną (laparoscopia/chirurgia robotowa)⁹⁹.

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne powinno przebiegać dwuetapowo:

- I etap: postawienie diagnozy – biopsja endometrium:
 - o klasyczne diagnostyczne łyżeczkowanie jamy macicy;
 - o biopsja celowana w trakcie histeroskopii lub;
 - o biopsja aspiracyjna.
- II etap: wstępna ocena zaawansowania – ocena kliniczna i badania obrazowe.
 - o przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia (chirurgia/radioterapia/chemioterapia) należy określić próbny radiologiczno-kliniczny stopień zaawansowania według FIGO – staging;
 - o minimalne (niezbędne) postępowanie przedoperacyjne obejmuje: badanie kliniczne, w tym ocenę węzłów pachwinowych; badanie we wziernikach; badanie dwuręczne; badanie per rectum; USG jamy brzusznej; USG TV, a jeśli będą wskazania – USG transrektalne; ocenę ryzyka wystąpienia zespołu Lyncha, w tym uzupełnienie badań immunohistochemicznych u kobiet przed 45. rokiem życia, jeżeli występuje prawdopodobny stopień FIGO I oraz nie jest planowane usuwanie jajników¹⁰⁰.

Ponadto, we wczesnych postaciach raka endometrium typu endometrioidalnego (prawdopodobny stopień FIGO I, typ I) w ośrodku, w którym nie jest możliwe przeprowadzenie śródoperacyjnej oceny histopatologicznej głębokości naciekania mięśniówki trzonu macicy (ang. *myometrial invasion*, MI) oraz zajęcia podścieliska kanału szyjki (T2¹⁰¹), należy przed podjęciem decyzji o limfadenektomii wykonać USG przezpochwowe lub rezonans magnetyczny miednicy mniejszej w celu radiologicznej oceny obu tych cech (niezbędne do określenia przynależności do grupy ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych)¹⁰².

Leczenie

Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy obejmuje: chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię, chemioterapię.

Rekomendowany udział chirurgii, chemioterapii, radioterapii i hormonoterapii w procesie leczenia pierwotnego raka endometrium zgodnie z medycyną opartą na dowodach (ang. *evidence-based medicine*, EBM) wynosi odpowiednio 84%, 20,8%, 46% i 0,2%. Leczenie powinno być w pełni zindywidualizowane¹⁰³.

⁹⁹ Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 34-44. <https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003>

¹⁰⁰ Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 34-44. <https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003>

¹⁰¹ Z przyp. analityka: w celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu używa się powszechnie klasyfikacji TNM, opisującej: wielkość guza pierwotnego (guz: ang. tumor, T), stan regionalnych węzłów chłonnych (węzeł: ang. nodus, N), brak lub obecność przerzutów odległych (przerzuty: ang. metastases, M)

¹⁰² Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 34-44. <https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003>

¹⁰³ Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 34-44. <https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003>

Monitorowanie

Po zakończeniu leczenia, zaleca się wykonywanie regularnych badań kontrolnych obejmujących: badanie podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne. Powinny być one wykonywane co 3 miesiące do 2 lat od zakończenia leczenia oraz co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie co 12 miesięcy. Ponadto, zaleca się, aby badania kontrolne były wykonywane w ośrodku, który przeprowadził leczenie pacjentki¹⁰⁴.

4.5. Nowotwory złośliwe w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów – siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL)

4.5.1. Siatkówczak

Siatkówczak (ang. *retinoblastoma*, **RB**) (ICD-10: C69.2) jest najczęstszym nowotworem złośliwym wewnątrzgałkowym u dzieci. Rozwija się w siatkówce, światłoczułej warstwie oka, dzięki której możliwe jest widzenie. Może być dziedziczny lub nie, jednostronny (jeśli występuje tylko w jednym oku) lub obustronny (jeśli występuje w obydwu oczach)¹⁰⁵.

Obraz kliniczny

Siatkówczak objawia się najczęściej u małych dzieci (90% przypadków poniżej 3 lat). Do wczesnych objawów klinicznych zalicza się:

- leukokorię (biały refleks dna oka);
- zeza¹⁰⁶.

RB jest najczęściej bezbolesny, a dzieci rzadko skarżą się na zaburzenia widzenia, pomimo szybkiego postępu w kierunku utraty wzroku w zajęтым oku.

Inne rzadkie objawy to:

- hipopyon;
- krwotok do ciała szklistego;
- nieregmatogenne odwarstwienie siatkówki;
- jaskra neowaskularna;
- zapalenie tkanki łącznej oczodołu¹⁰⁷.

Ponadto, w późniejszych stadiach choroby, rzadko obserwowanymi objawami występującymi w krajach o wysokim dochodzie (ang. *high income countries*, HIC) są zagrażające życiu:

- rozsiew śródczaszkowy;
- przerzuty krwiotwórcze (głównie do kości i szpiku kostnego)¹⁰⁸.

¹⁰⁴ Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 34-44. <https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003>

¹⁰⁵ AOTMiT. (2019). Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/218/RPT/218_ot.422.79.2019.a_rdtl_defitelio_defibrotyd_c69.2_2019.12.12_a_ktual_bip.pdf, dostęp z 15.02.2021

¹⁰⁶ Orphanet. (2019). Retinoblastoma. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=122, dostęp z 15.02.2021

¹⁰⁷ Orphanet. (2019). Retinoblastoma. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=122, dostęp z 15.02.2021

¹⁰⁸ Ibidem

Większość siatkówczaków (60%) jest jednostronnych. **Dziedziczny RB odnosi się do tych, które powstają z powodu predyspozycji genetycznych (niezależnie od historii rodziny) i u większości z tych pacjentów jest obustronny oraz związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju wtórnych guzów**, głównie mięsaka, ale także szyszynki/guza nadsiodłowego (oba nazywane „trójstronnym siatkówczakiem”), guza glejowego, czerniaka i raka¹⁰⁹.

Etiologia

Retinoblastoma jest nowotworem uwarunkowanym genetycznie, związanym z mutacją antyonkogenu RB1 znajdującego się na chromosomie 13 w locus 13q14. Dziedziczy się autosomalnie dominująco z 90–95% penetracją. Paradoksalnie dodatni wywiad rodzinny występuje w około 6%, co spowodowane jest częstym spontanicznym pojawianiem się mutacji. U chorych z rodzinnym siatkówczakiem istnieje prawie 50% prawdopodobieństwo przekazania obciążającej mutacji potomstwu. Do wystąpienia choroby konieczna jest mutacja obu alleli, co zostało opisane przez amerykańskiego genetyka Alfreda Knudsona jako tzw. hipoteza dwóch uderzeń (ang. *two hits*). Przypadki rodzinne, w których jeden wadliwy allel jest dziedziczony stanowią około 40% stwierdzanych siatkówczaków, natomiast pozostałe 60% to przypadki sporadyczne, gdzie mutacje obu alleli zachodzą dopiero w czasie rozwoju osobniczego¹¹⁰.

Epidemiologia

Siatkówczak odpowiada za ok. 3% wszystkich przypadków nowotworów u dzieci do 15. r. ż. i jest najczęściej występującym nowotworem wewnątrzgałkowym w populacji pediatrycznej¹¹¹. Jest przy tym stosunkowo rzadko występującym nowotworem – szacunki wskazują, że występuje z częstością ok. 1/16–18¹¹² do 1/25 tys. żywych urodzeń¹¹³. Dane sieci Orphanet dla Europy wskazują na zapadalność wynoszącą ok. 1/15–20 tys. urodzeń¹¹⁴. Szacuje się też, że każdego roku na siatkówczaka zapada ok. 8–9 tys. osób a zapadalność wykazuje stosunkowo niewielkie zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi państwami^{115,116}.

W Stanach Zjednoczonych każdego roku siatkówczaka rozpoznaje się u ok. 350 dzieci¹¹⁷, w Wielkiej Brytanii jest to ok. 40–50 osób¹¹⁸. Największe obciążenie chorobą występuje w krajach o wysokim współczynniku urodzeń – przede wszystkim w Azji i Afryce. Te regiony obarczone są też największą umieralnością sięgającą

¹⁰⁹ Orphanet. (2019). Retinoblastoma. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=122, dostęp z 15.02.2021

¹¹⁰ AOTMiT. (2019). Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/218/RPT/218_ot.422.79.2019.a_rdtl_defitelio_\[defibrotyd\]_c69.2_2019.12.12_a_ktual_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/218/RPT/218_ot.422.79.2019.a_rdtl_defitelio_[defibrotyd]_c69.2_2019.12.12_a_ktual_bip.pdf), dostęp z 15.02.2021

¹¹¹ Yun, J., Li, Y., Xu, C.T., Pan, B.R. (2011). Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(1):103-9. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.01.24

¹¹² Kivelä, T. (2009). The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1129–1131

¹¹³ Ministerstwo Zdrowia. (2019). Sprawozdanie z realizacji w 2018 r. „Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych”. Warszawa 2019. Pozyskano z: <https://federacjaonkologiczna.pl/wp-content/uploads/2020/06/Sprawozdanie-z-realizacji-NPZChN-w-2018-r.-1.pdf>, dostęp z 15.02.2021

¹¹⁴ Orphanet. (2019). Retinoblastoma. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=122, dostęp z 25.02.2021

¹¹⁵ Fabian, I.D., Sagoo, M.S. (2018). Understanding retinoblastoma: epidemiology and genetics. *Community Eye Health.* 2018; 31(101): 7

¹¹⁶ Dimaras, H., Kimani, K., Dimba, E.A., Gronsdahl, P., White, A., Chan, H.S., Gallie, B.L. (2012). Retinoblastoma. *Lancet.* 2012 Apr 14;379(9824):1436-46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9

¹¹⁷ Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (2021). Retinoblastoma. Przewodnik dla rodziców. Pozyskano z: <https://www.mskcc.org/pediatrics/cancer-care/types/retinoblastoma>, dostęp z 24.02.2021

¹¹⁸ Yun, J., Li, Y., Xu, C.T., Pan, B.R. (2011). Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(1):103-9. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.01.24

40–70% wszystkich dzieci chorujących na siatkówczaka (dla porównania w Europie, Kanadzie i USA umiera 3–5% chorych)¹¹⁹.

Szacunkowe dane dla Polski wskazują, że co roku diagnozowanych jest ok. 22–25 przypadków^{120,121}. Zbliżona liczba wynika z szacunków dokonanych na podstawie przedstawionych powyżej danych dotyczących częstości występowania siatkówczaka. Biorąc pod uwagę liczbę żywych urodzeń w Polsce (375 tys. w 2019 r.¹²²) oraz szacunkową częstość występowania tego nowotworu w Europie (1/15–20 tys. żywych urodzeń) należy przyjąć, że co roku diagnozuje się ok. 19–25 przypadków.

Profilaktyka

Wczesne wykrycie siatkówczaka ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia najlepszych wyników w zakresie widzenia i przeżycia. Dlatego też w Polsce, choroba ta została objęta profilaktycznym Programem opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe¹²³ [badanie molekularne genu RB1 (sekwencjonowanie i MLPA) rodzin, w których występuje ten nowotwór; badania nosicielstwa mutacji genu RB1 w rodzinach z rozpoznaną mutacją markerową tego genu]. Ponadto, w raporcie Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologów Okulistycznych i Patologów (ang. *American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists*, AAOOP), panel konsensusowy składający się z ekspertów w zakresie klinicznej opieki nad siatkówczakiem, patologią okulistyczną i genetyką, zaleca, aby **stratyfikacja ryzyka wraz z poradnictwem genetycznym i testami służyła jako podstawa do badań przesiewowych**. Panel ekspertów przedstawił także **harmonogram przesiewowych badań okulistycznych ze stratyfikacją ryzyka** (szczegółowe zalecenia przedstawiono w Rozdziale 10.2.4).

Oszacowanie ryzyka wystąpienia siatkówczaka można wstępnie określić na podstawie relacji niemowlęcia z członkiem rodziny, u którego rozpoznano siatkówczaka (probant¹²⁴) (tabela poniżej). Przed zakończeniem testów genetycznych lub jeśli testy genetyczne nie są możliwe, to oszacowanie ryzyka może określić intensywność badania. Jednak ryzyko indywidualne dziecka można dokładniej określić za pomocą analizy genetycznej rodziny.

Tabela 1. Wstępne badanie ryzyka mutacji RB1 u członków rodziny dziecka z siatkówczakiem.

Pokrewieństwo z probantem	Ryzyko przed testem dla zmutowanego allelu (%)	
	Probant z chorobą dwustronną (100)	Probant z chorobą jednostronną (15)
Potomek (niemowlę)	50	7,5
Rodzic	5	0,8
Rodzeństwo	2,5	0,4
Bratanek/bratanica/siostrzeniec/siostrzenica	1,3	0,2
Ciocia, wujek	0,1	0,007*
Pierwsze kuzynostwo	0,05	0,007*
Populacja ogólna	0,007	

¹¹⁹ Dimaras, H., Kimani, K., Dimba, E.A., Gronsdahl, P., White, A., Chan, H.S., Gallie, B.L. (2012). Retinoblastoma. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1436-46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9

¹²⁰ AOTMiT. (2015). Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2015 z 8.06.2015 w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej melphalanum inj. we wskazaniu należącym do kodu ICD-10: C69.2 – nowotwór złośliwy oka (siatkówka) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/071/REK/RP_52_2015_melfalan.pdf, dostęp z 25.02.2021

¹²¹ Puls Medycyny. (2019). Siatkówczak to najczęściej występujący wewnątrzgałkowy nowotwór złośliwy wieku dziecięcego. Pozyskano z: <https://pulsmedycyny.pl/siatkowczak-to-najczesciej-wystepujacy-wewnatrzgalkowy-nowotwor-zlosliwy-wieku-dzieciecego-wideo-964778>, dostęp z 25.02.2021

¹²² GUS. (2020). Rocznik Demograficzny 2020. Pozyskano z: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020_3_14.html, dostęp z 25.02.2021

¹²³ Ministerstwo Zdrowia. (2018). Załącznik 2a. Moduł III - Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) na lata 2018-2021. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-iii-profilaktyka-oraz-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-z-rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021>, dostęp z 16.02.2021

¹²⁴ Z przyp. analityka: probant – osoba, wobec której określa się nazwę relacji rodzinnej, będąca przedmiotem badania genetycznego

Ryzyko dla zmutowanego allelu RB1 przedstawiono jako odsetek dla jednostronnych i obustronnych probantów bez rodzinnej historii siatkówczaka. * Dla krewnych trzeciego i czwartego stopnia jednostronnych probantów obliczono ryzyko odpowiednio na 0,003% i 0,001%, czyli mniej niż normalne ryzyko populacji wynoszące 0,007% (1 na 15 000 żywych urodzeń); w związku z tym ryzyko określa się na 0,007%

[Źródło: Skalet, A. H., Gombos, D. S., Gallie, B. L., Kim, J. W., Shields, C. L., Marr, B. P., Plon, S. E., & Chévez-Barrios, P. (2018). Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology*, 125(3), 453–458. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.001>]

Panel ekspertów wskazuje, że systematyczne badania przesiewowe dzieci z grupy podwyższonego ryzyka mają za zadanie:

- zapewnienie metody wykrywania choroby na jak najwcześniejszym etapie;
- skupienie się na opiece nad dziećmi z grupy najwyższego ryzyka, przy jednoczesnym ograniczeniu zbędnych badań u dzieci z niskim lub zerowym ryzykiem, większym niż w populacji ogólnej¹²⁵.

W wytycznych AAOOP podkreśla się, że badania genetyczne są ważne w przypadku stratyfikacji ryzyka u pacjentów z wywiadem rodzinnym siatkówczaka, ale ponieważ interpretacja testów genetycznych RB1 jest złożona, optymalne jest zaangażowanie specjalisty z dziedziny genetyki w doradztwo rodzinom i interpretację wyników badań¹²⁶.

Diagnostyka

Rozpoznanie siatkówczaka opiera się na badaniu wzornikiem ocznym pośrednim oraz wykonaniu USG gałki ocznej. Ważną rolę w diagnostyce pełni badanie rezonansem magnetycznym oraz tomografia komputerowa. W zależności od stanu klinicznego diagnostykę uzupełnia się o badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego, punkcję aspiracyjną szpiku, scyntyografię kości długich i czaszki, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej¹²⁷.

Stopień ciężkości guzów siatkówczaka można klasyfikować, używając jednego z dwóch systemów: klasyfikacji Reese-Ellsworth oraz Międzynarodowej Klasyfikacji Siatkówczaka (ang. *International Classification for Intraocular Retinoblastoma*). Wyższy numer grupy lub litera w danym systemie wiąże się z gorszym rokowaniem dla oka¹²⁸.

Leczenie

Leczenie siatkówczaka jest złożonym procesem, w którym biorą udział lekarze specjaliści w wielu różnych dziedzinach, w skład których wchodzi: okuliści, onkolodzy, radiolodzy, anestezjolodzy, genetycy, patomorfologodzy. Celem leczenia jest zachowanie życia dziecka, utrzymanie gałki ocznej oraz zachowanie jak najlepszego widzenia. Od stopnia zaawansowania wewnątrzgałkowego choroby zależy rodzaj wdrożonego leczenia (m.in. chemiochirurgia tętnicy ocznej, chemioterapia doszkliskowa, chemioterapia okołoczojna, laseroterapia, krioterapia, enukleacja) i jego skuteczność¹²⁹.

¹²⁵ Skalet, A. H., Gombos, D. S., Gallie, B. L., Kim, J. W., Shields, C. L., Marr, B. P., Plon, S. E., & Chévez-Barrios, P. (2018). Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology*, 125(3), 453–458. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.001>

¹²⁶ *Ibidem*

¹²⁷ AOTMiT. (2019). Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/218/RPT/218_ot.422.79.2019.a_rdtl_defitelio_\[defibrotyd\]_c69.2_2019.12.12_a_ktual_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/218/RPT/218_ot.422.79.2019.a_rdtl_defitelio_[defibrotyd]_c69.2_2019.12.12_a_ktual_bip.pdf), dostęp z 15.02.2021

¹²⁸ Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (2020). Retinoblastoma. Przewodnik dla rodziców. Pozyskano z: https://www.mskcc.org/sites/default/files/node/1211/documents/retinoblastoma_polish2_0.pdf, dostęp z 15.02.2021

¹²⁹ AOTMiT. (2019). Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/218/RPT/218_ot.422.79.2019.a_rdtl_defitelio_\[defibrotyd\]_c69.2_2019.12.12_a_ktual_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/218/RPT/218_ot.422.79.2019.a_rdtl_defitelio_[defibrotyd]_c69.2_2019.12.12_a_ktual_bip.pdf), dostęp z 15.02.2021

Monitorowanie

Obserwacja pacjenta (*follow-up*) będzie się różnić w zależności od tego, czy dziecko ma dziedziczną postać siatkówczaka (mutacja RB1) czy nie. Wizyty kontrolne są zwykle planowane: co 4 tygodnie w trakcie leczenia, co 2–3 miesiące w pierwszym roku po zabiegu, co 3–6 miesięcy do ukończenia przez dziecko 6. lub 7. r. ż., następnie rokrocznie. Okulista podczas wizyty może wykonać: badanie fizykalne, badanie wzroku, badanie orbity/oczołodu (jeśli oko dziecka zostało usunięte), MRI mózgu (w celu wykrycia guzów szyszynki u dzieci, które miały guzy obu oczu – obustronny siatkówczak)¹³⁰.

4.5.2. Choroba von Hippel-Lindau

Choroba von Hippel-Lindau (ICD-10: Q85.8) jest zespołem wysokiej genetycznej predyspozycji do nowotworów wykazującym rodowodowe cechy dziedziczenia autosomalnego dominującego¹³¹.

Obraz kliniczny

Do charakterystycznych dla choroby von Hippel-Lindau (VHL) zmian narządowych zalicza się:

- naczyniaki zarodkowe (hemangioblastoma) mózdzku i rdzenia kręgowego;
- naczyniaki zarodkowe siatkówki;
- rak jasnokomórkowy nerki;
- guzy chromochłonne nadnerczy (pheochromocytoma);
- guzy neuroendokrynne;
- guzy worka endolimfatycznego¹³².

W przebiegu przedmiotowego schorzenia występują również takie zmiany jak torbiele i torbielakogruczaki (cystadenoma) nerek, trzustki, najądrza i więzadła szerokiego macicy, które zwykle są bezobjawowe i nie stanowią znaczącego problemu klinicznego¹³³.

Etiologia

Choroba VHL spowodowana jest wysoce penetrującą mutacją genu VHL (3p25.3), klasycznego genu supresorowego. Większość przypadków rozpoznawanych jest przez mutacje germinalne¹³⁴. Nosiciele mutacji genu VHL obarczeni są wysokim ryzykiem występowania różnych nowotworów. Penetracja mutacji genu VHL wynosi około 99% do 60 roku życia¹³⁵.

¹³⁰ Canadian Cancer Society. (2021). *Follow-up after treatment for retinoblastoma*. Pozyskano z: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/treatment/follow-up/?region=qc>, dostęp z 16.02.2021

¹³¹ Ministerstwo Zdrowia. (2018). Załącznik 2a. Moduł III - Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) na lata 2018-2021. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-iii-profilaktyka-oraz-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-z-rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021>, dostęp z 16.02.2021

¹³² Ministerstwo Zdrowia. (2018). Załącznik 2a. Moduł III - Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) na lata 2018-2021. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-iii-profilaktyka-oraz-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-z-rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021>, dostęp z 16.02.2021

¹³³ Ministerstwo Zdrowia. (2018). Załącznik 2a. Moduł III - Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) na lata 2018-2021. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-iii-profilaktyka-oraz-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-z-rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021>, dostęp z 16.02.2021

¹³⁴ Orphanet. (2012). *Choroba von Hippel'a i Lindau'a*. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=892, dostęp z 16.02.2021

¹³⁵ Ministerstwo Zdrowia. (2018). Załącznik 2a. Moduł III - Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) na lata 2018-2021. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-iii-profilaktyka-oraz-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-z-rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021>

Epidemiologia

Dostępne dane epidemiologiczne dla choroby VHL wskazują na pewną rozbieżność zapadalności i chorobowości w poszczególnych państwach. Według danych sieci Orphanet zachorowalność na chorobę VHL określana jest na 1 przypadek na każde 36 tys. żywych urodzeń¹³⁶. Inne dane wskazują na pewne różnice w zapadalności określając ją w przedziale 1/36–1/45,5 tys. żywych urodzeń¹³⁷. Źródła dotyczące chorobowości w Europie wskazują na dość znaczące zróżnicowanie i szacują ten wskaźnik na 1–9/100 tys.¹³⁸ lub 1/36–91 tys. osób¹³⁹. Dostępne dane dla niektórych państw europejskich również wskazują na znaczące różnice i niepewność oszacowania wskaźników epidemiologicznych. Chorobowość w Irlandii oszacowano na ok. 1/80 tys. osób¹⁴⁰, w Danii natomiast starsze źródła określały ją na 1/93 tys.¹⁴¹ a nowsze badania wskazują na wcześniejsze znaczące niedoszacowanie populacji chorych (według danych z 2018 r. w Danii chorobowość to 1/46,9 tys. osób a zapadalność 1/27,3 tys. żywych urodzeń¹⁴²).

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby VHL w Polsce są ograniczone. Źródło z 2010 r. wskazuje, że w Polsce żyje ok. 1000 pacjentów z VHL¹⁴³. Zbliżona liczba (ok. 815 osób) wynika z szacunków na podstawie najnowszych dostępnych danych (przyjęto chorobowość określoną dla Danii w 2018 r. – 1/46,9 tys. osób). Szacunkowa liczba nowych przypadków w Polsce określona na podstawie danych dla populacji światowej to ok. 8–14 przypadków/rok (zapadalność na świecie: 1/27,3–1/45,5 tys. żywych urodzeń, liczba żywych urodzeń w Polsce wg danych GUS w 2019 r. – 375 tys.¹⁴⁴).

Profilaktyka

Podobnie jak w przypadku siatkówczaka, choroba von Hippel-Lindau włączona została w Polsce do działań profilaktycznych modułu III Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe¹⁴⁵ (np. sekwencjonowanie i badanie MLPA – ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

Natomiast w tabeli poniżej przedstawiono wytyczne praktyki klinicznej *Physician Data Query (PDQ) Cancer Genetics Editorial Board* dotyczące badań przesiewowych w kierunku choroby von Hippel-Lindau. Wskazuje się, że poniższe zestawienie może być wykorzystywane do wstępnych klinicznych testów diagnostycznych, a także do okresowego nadzoru osób z grupy ryzyka w celu wczesnego wykrywania rozwijającego się nowotworu. W przypadku osób z grup ryzyka zaleca się okresowe badania przesiewowe. Warto dodać, że osoby z grupy ryzyka zostały zdefiniowane jako osoby z dodatnim wynikiem testu na patogenny wariant VHL

rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021, dostęp z 16.02.2021

¹³⁶ Orphanet. (2012). Choroba von Hippel'a i Lindau'a. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=892, dostęp z 16.02.2021

¹³⁷ Binderup M. (2018). von Hippel-Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome. *Danish medical journal*, 65(3), B5461

¹³⁸ Schmid, S., Gillessen, S., Binet, I., Brändle, M., Engeler, D., Greiner, J., Hader, C., Heinemann, K., Kloos, P., Krek, W., Krull, I., Stoeckli, S.J., Sulz, M.C., van Leyen, K., Weber, J., Rothermundt, C., Hundsberger, T. (2014). Management of von hippel-lindau disease: an interdisciplinary review. *Oncol Res Treat.* 2014;37(12):761-71. doi: 10.1159/000369362

¹³⁹ Binderup M. (2018). von Hippel-Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome. *Danish medical journal*, 65(3), B5461

¹⁴⁰ O' Brien, F., Danapal, M., Jairam, S., Lalani, A., Cunningham, J., & Morrin, M. et al. (2013). Manifestations of Von Hippel Lindau syndrome: a retrospective national review. *QJM*, 107(4), 291-296. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct249>

¹⁴¹ Poulsen, M. L., Budtz-Jørgensen, E., & Bisgaard, M. L. (2010). Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clinical genetics*, 77(1), 49–59. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01281.x>

¹⁴² Binderup M. (2018). von Hippel-Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome. *Danish medical journal*, 65(3), B5461

¹⁴³ Cybulski, C., Krzystolik, K., Lubiński, J. (2010). Von Hippel-Lindau disease. *Postępy Nauk Medycznych* 11/2010, s. 842-845

¹⁴⁴ GUS. (2020). Rocznik Demograficzny 2020. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html>, dostęp z 25.02.2021

¹⁴⁵ Ministerstwo Zdrowia. (2018). Załącznik 2a. Moduł III - Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) na lata 2018-2021. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-iii-profilaktyka-oraz-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-z-rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021>, dostęp z 16.02.2021

oraz osoby, które nie zdecydowały się na badanie pod kątem patogenicznego wariantu VHL, ale mają biologicznych krewnych dotkniętych VHL a ryzyko odziedziczenia predyspozycji VHL u takich osób może sięgać nawet 50%¹⁴⁶.

Tabela 2. Wytyczne PDQ Cancer Genetics Editorial Board dotyczące badań przesiewowych w kierunku choroby VHL.

Badanie/test	Podejrzewana choroba, na którą skierowany jest skrining	Wiek, od którego można rozpocząć dane badanie/częstotliwość*
Oftalmoskopia	Naczyniak zarodkowy siatkówki	Corocznie od 1. r. ż.
Osocze lub 24-godzinne katecholaminy i metoksykatecholaminy w moczu	Guz chromochłonny	Od 5. r. ż.; raz w roku i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, gdy ciśnienie tętnicze jest podwyższone
Rezonans magnetyczny mózgu/kręgosłupa**	OUN i naczyniak niedojrzały obwodowy	Od 16. r. ż.; co 2 lata i jeśli pojawią się objawy
MRI jamy brzusznej z kontrastem i bez	Nowotwory i torbiele nerek, trzustki i nadnerczy	Od 16. r. ż.; corocznie na przemian z USG
USG brzucha	Nowotwory i torbiele nerek, trzustki i nadnerczy	Od 16. r. ż.; corocznie na przemian z MRI
Audiologia; MRI i TK IAC; ocena neurologiczna	Guz worka endolimfatycznego	Audiologia od 5. r. ż.; co 2–3 lata lub raz w roku w przypadku utraty słuchu, szumu w uszach lub zawrotów głowy. Obrazowanie według potrzeb w każdym wieku w przypadku utraty słuchu, szumów usznych, zawrotów głowy. Coroczna ocena neurologiczna od 5. r. ż.

OUN – ośrodkowy układ nerwowy; TK – tomografia komputerowa (ang. computed tomography); IAC – wewnętrzne kanały słuchowe (ang. internal auditory canals); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)

* Częstość badań lub testów może być zwiększona w miejscach narządowych, w których obserwowane są zmiany VHL

** MRI mózgu można wykorzystać do zbadania obszarów IAC pod kątem oznak guzów worka endolimfatycznego (ang. endolymphatic sac tumors, ELST); jeśli oznaki lub objawy ELST są obecne, należy zbadać IAC za pomocą TK i MRI

[Źródło: PDQ Cancer Genetics Editorial Board. (2020). Genetics of Kidney Cancer (Renal Cell Cancer) (PDQ®) Health Professional Version. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169222/>, dostęp z 16.02.2021]

Diagnostyka

W celu ustalenia diagnozy i określenia zakresu objawów klinicznych można zastosować następujące badania:

- MRI mózgu i rdzenia kręgowego;
- badanie dna oka;
- badanie USG/MRI jamy brzusznej;
- metabolity katecholamin we krwi/moczu¹⁴⁷.

Rozpoznanie można postawić na podstawie obecności pojedynczego, typowego guza (np. naczyniaka zarodkowego siatkówki lub centralnego układu nerwowego lub raka jasnokomórkowego nerki) oraz wystąpienia przypadku VHL w rodzinie. Jeżeli nie ma historii rodzinnej VHL (około 20% przypadków powstaje *de novo*), mnogie guzy (np. dwa naczyniaki zarodkowe lub naczyniak zarodkowy i rak jasnokomórkowy nerki) wymagają dalszego diagnozowania. Wyniki badań krwi, pomiaru wydalania amin katecholowych z moczem, badania moczu oraz cytologii moczu mogą wskazywać na polycytemię, guz chromochłonny, zaburzenia funkcji nerek oraz raka jasnokomórkowego nerki. W badaniach obrazowych można wykryć guzy centralnego układu nerwowego, guz chromochłonny, guza worka endolimfatycznego, guzy nerek oraz torbiele nerek i trzustki¹⁴⁸.

Natomiast w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, nerwiakowłóknikowatość, torbielowatość nerek, twardzinę układową, zespół Birta, Hogg'a i Dube'a

¹⁴⁶ PDQ Cancer Genetics Editorial Board. (2020). Genetics of Kidney Cancer (Renal Cell Cancer) (PDQ®) Health Professional Version. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169222/>, dostęp z 16.02.2021

¹⁴⁷ Van Leeuwen, R., Ahmad, S., Links, T., & Giles, R. (2018). Von Hippel-Lindau Syndrome. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>, dostęp z 16.02.2021

¹⁴⁸ Orphanet. (2012). Choroba von Hippel'a i Lindau'a. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=892, dostęp z 16.02.2021

oraz dziedziczny zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków związane z mutacjami podjednostki dehydrogenazy bursztynianu (SDHB, SDHC i SDHD)¹⁴⁹.

Ponadto, wskazuje się, że diagnostyka prenatalna za pomocą molekularnego badania komórek owodni lub kosmówki, jest wykonywana, jeżeli w rodzinie zidentyfikowano mutację sprawczą¹⁵⁰.

Leczenie

Leczenie wymaga skoordynowanego, wielodyscyplinarnego podejścia. Podstawą leczenia guzów jest ich chirurgiczne wycięcie. Regularne badania kontrolne powinny być przeprowadzane przez całe życie (okulistyczne, badanie MRI mózgu i brzucha, badania laboratoryjne). Krewni objęci ryzykiem powinni w dzieciństwie zostać włączeni do programu przesiewowego do momentu wykluczenia VHL w molekularnych badaniach genetycznych¹⁵¹.

Monitorowanie

Od 1997 roku istnieje Polski Rejestr VHL przy Międzynarodowym Ośrodku Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie. W ramach Rejestru prowadzona jest analiza molekularna mutacji genu VHL, badania profilaktyczno-diagnostyczne oraz leczenie pacjentów z VHL¹⁵².

Badania przesiewowe osób zagrożonych chorobą von Hippel-Lindau, które nie mają jeszcze objawów lub o których wiadomo, że posiadają mutację genu VHL, ale nie mają jeszcze objawów powinny być prowadzone zgodnie ze stosowanym harmonogramem. Harmonogram może ulec zmianie w przypadku odkrycia manifestacji VHL lub rozwijania się objawów. Konieczne mogą być częstsze badania w celu śledzenia wzrostu występujących zmian chorobowych. Osoby, które przeszły test DNA i nie posiadają mutacji w genie VHL, mogą być zwolnione z dalszych badań. Natomiast u osoby z wykrytą mutacją, która osiągnie 60. r. ż. i nadal nie ma zmian chorobowych, można zmienić częstotliwość przeprowadzania badań MRI na co dwa lata¹⁵³.

4.6. Ciężkość stanu w wybranych nowotworach dziedzicznych jako uzasadnienie ich wczesnego wykrywania

Nowotwory ujęte w niniejszym opracowaniu związane są z wystąpieniem niesprawności skutkujących istotnym ograniczeniem jakości życia. Są one skorelowane z takimi czynnikami jak: faza rozwoju choroby, skuteczność terapii, możliwość kontroli postępów schorzenia, konieczność wdrożenia procedur medycznych obniżających jakość życia (np. mastektomii w raku piersi czy stomii w raku jelita grubego). W dalszej części rozdziału przedstawiono szacunkowe dane dotyczące wag niepełnosprawności w poszczególnych nowotworach. Część danych jest wspólna dla wszystkich wskazań - według szacunkowych danych dotyczących globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) opracowanymi przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji, najmniejsza waga niesprawności związana jest z nowotworami w fazie kontrolowanej i wynosi 0,049 (95% CI: 0,031–0,072). W fazie rozwoju choroby, w której występują przerzuty waga niepełnosprawności wzrasta do poziomu 0,451 (95% CI: 0,307–0,600), osiągając w fazie terminalnej poziom 0,54 (95% CI: 0,377–0,687). Oprócz wag niesprawności wspólnych dla wszystkich ujętych w opracowaniu nowotworów dane GBD 2019 prezentują również wagi przypisywane fazom rozwoju choroby specyficznym dla niektórych wskazań onkologicznych (również ujęto je w dalszej części rozdziału)¹⁵⁴.

¹⁴⁹ Orphanet. (2012). Choroba von Hippel'a i Lindau'a. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=892, dostęp z 16.02.2021

¹⁵⁰ Ibidem

¹⁵¹ Orphanet. (2012). Choroba von Hippel'a i Lindau'a. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=892, dostęp z 16.02.2021

¹⁵² Cybulski, C., Krzystolik, K., Lubiński, J. (2018). Genetyka Kliniczna Nowotworów 2018. Choroba von Hippel-Lindau. Pozyskano z: <http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf>, dostęp z 16.02.2021

¹⁵³ VHLA. (2019). VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines. Pozyskano z: <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2019/11/Active-Surveillance-Guidelines.pdf>, dostęp z 16.02.2021

¹⁵⁴ GBD. (2019). Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021

W celu zobrazowania obciążenia poszczególnymi nowotworami w Polsce przedstawiono również dane dotyczące utraconych lat życia (ang. *years of life lost*, YLL) i lat życia skorygowanych niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*, DALY). Zaprezentowano również dane dotyczące YLL w Polsce na tle wybranych państw, zarówno na zbliżonym poziomie rozwoju do Polski jak i krajów bardziej rozwiniętych.

Oprócz wyraźnie rosnącego obciążenia chorobą w bardziej zaawansowanych stadiach, znaczenie możliwie wczesnego jej wykrycia związane jest także z istotnymi różnicami dotyczącymi prawdopodobieństwa wyleczenia lub przeżycia określonego czasu. Dostępne dane wskazują, że są one wyraźnie uzależnione od stadium rozwoju w momencie diagnozy praktycznie we wszystkich nowotworach. Dlatego przedstawiono poniżej również wybrane dane dotyczące współczynników przeżywalności w nowotworach ujętych w analizie.

Rak piersi

Zgodnie z danymi GBD 2019 r. wagi niesprawności dla raka piersi wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego nowotworu do 0,540 dla terminalnej fazy choroby. Na wartość tego parametru ma wpływ ew. przeprowadzenie zabiegu mastektomii związane z wagą niesprawności wynoszącą 0,036. Negatywny wpływ usunięcia piersi utrzymuje się również w przypadku dobrej kontroli choroby – waga niesprawności w przypadku zabiegu mastektomii jest o 0,034 większa niż w kontrolowanym stadium choroby przy zachowaniu piersi.

Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

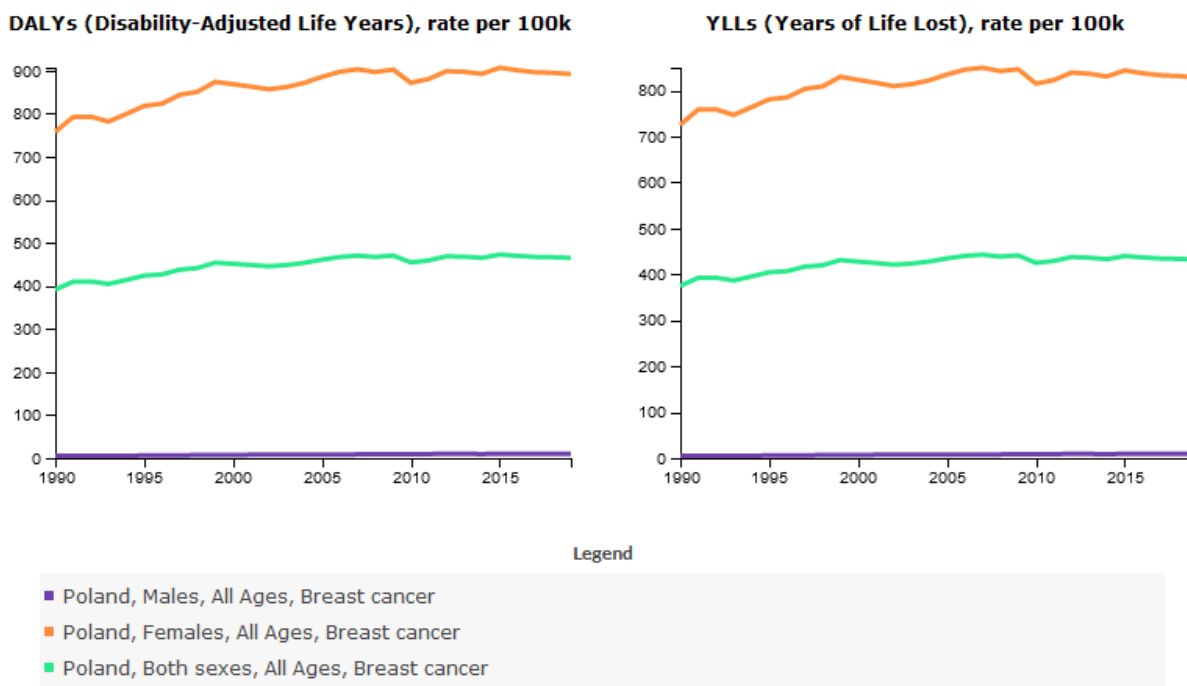
Tabela 3. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka piersi wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii raka piersi (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of breast cancer</i>)	0,288 (0,193–0,399)
Faza przerzutowa raka piersi (ang. <i>metastatic phase of breast cancer</i>)	0,451 (0,307–0,6)
Mastektomia z powodu raka piersi, ponad 10-letni horyzont czasowy (ang. <i>mastectomy from breast cancer, beyond 10 years</i>)	0,036 (0,02–0,057)
Terminalna/końcowa faza raka piersi (ang. <i>terminal phase of breast cancer</i>)	0,54 (0,377–0,687)
Kontrolowana faza raka piersi bez mastektomii (ang. <i>controlled phase of breast cancer, without mastectomy</i>)	0,049 (0,031–0,072)
Kontrolowana faza raka piersi z mastektomią (ang. <i>controlled phase of breast cancer, with mastectomy</i>)	0,083 (0,052–0,124)

[Źródło: GBD. (2019), pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021]

Według danych GBD z 2019 r. wskaźniki dla raka piersi w Polsce wynoszą:

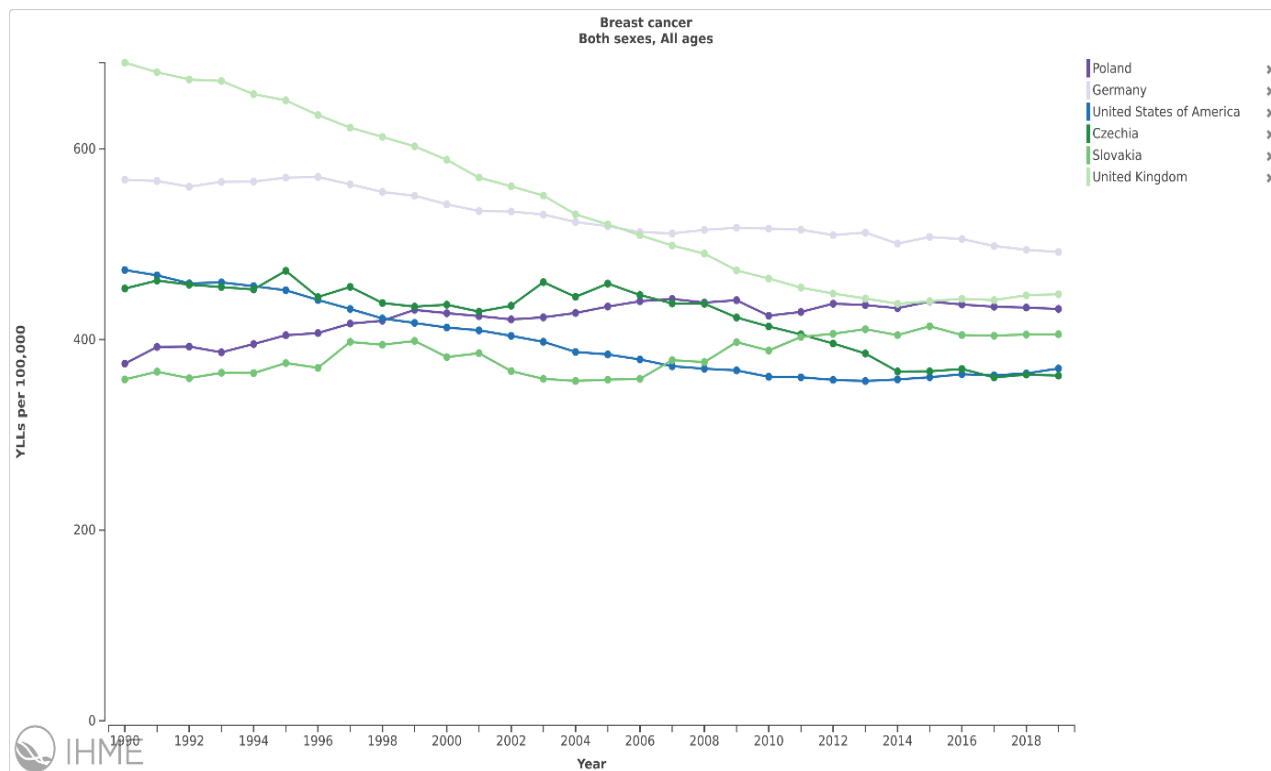
- YLL – współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 432,15 (95% CI: 344,21; 543,77) [procent: 2,17 (95% CI: 1,76; 2,67)];
 - kobiety: 828,81 (95% CI: 658,56; 1 044,75) [procent: 5,41 (95% CI: 5,09; 5,79)];
 - mężczyźni: 9,54 (95% CI: 7,37; 12,15) [procent: 0,04 (95% CI: 0,03; 0,04)].
- DALY – współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 465,09 (95% CI: 375,64; 578,52) [procent: 1,42 (95% CI: 1,15; 1,74)];
 - kobiety: 891,84 (95% CI: 718,44; 1 111,13) [procent: 3,08 (95% CI: 2,60; 3,58)];
 - mężczyźni: 10,42 (95% CI: 8,14; 13,11) [procent: 0,03 (95% CI: 0,02; 0,03)].



Rysunek 6. DALY oraz YLL z powodu raka piersi w Polsce w latach 1990–2019.

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 3.03.2021]

W opracowaniu przedstawiono również wskaźniki YLL/100 tys. dla wybranych państw Europy i USA. Pod uwagę wzięto państwa europejskie o zbliżonym (Czechy, Słowacja) lub wyższym poziomie rozwoju (Niemcy, Wielka Brytania) oraz USA. Wskaźnik YLL dla tych państw w ostatnich latach jest zbliżony i mieści się w przedziale ok. 380–500 YLL/100 tys. Spośród wybranych państw największą wartość współczynnik przyjmuje dla Niemiec, najniższy – dla USA i Czech.



Rysunek 7. Współczynnik YLL (na 100 tys.) z powodu raka piersi w wybranych państwach w latach 1990–2019.

[Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>, dostęp z 4.03.2021]

Zasadność wdrożenia szybkiego diagnozowania raka piersi dobrze obrazują wskaźniki przeżyć 5-letnich w zależności od stadium nowotworu w momencie diagnozy. Poniżej przedstawiono dane dla populacji USA pozyskane z bazy SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) prowadzonej przez amerykański *National Cancer Institute*¹⁵⁵. Wskaźniki przeżyć 5-letnich dotyczą kobiet, u których zdiagnozowano raka piersi w latach 2010–2016.

Tabela 4. Współczynniki przeżyć 5-letnich w raku piersi w zależności od zaawansowania choroby w momencie diagnozy.

Stadium wg klasyfikacji SEER	Współczynnik przeżyć 5-letnich [%]
Lokalne (zmiany wyłącznie w obrębie piersi)	99
Regionalne (zmiany ograniczone do lokalnych węzłów chłonnych)	86
Odległe (stadium z przerzutami odległymi, np. do wątroby, płuc, kości)	28
Wszystkie stadia łącznie	90

[Źródło: *National Cancer Institute* (2021). Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>, dostęp z 26.02.2021]

Rak jajnika

Zgodnie z danymi GBD 2019 r. wagi niesprawności dla raka jajnika wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanej choroby, przez 0,451 dla fazy z przerzutami, do 0,540 dla terminalnej fazy choroby. Kontrolowana faza choroby wiąże się z wagą niepełnosprawności wynoszącą 0,049¹⁵⁶.

Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka jajnika wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii raka jajnika (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of ovarian cancer</i>)	0,288 (0,193–0,399)
Faza przerzutowa raka jajnika (ang. <i>metastatic phase of ovarian cancer</i>)	0,451 (0,307–0,6)
Terminalna/końcowa faza raka jajnika (ang. <i>terminal phase of ovarian cancer</i>)	0,54 (0,377–0,687)
Kontrolowana faza raka jajnika (ang. <i>controlled phase of ovarian cancer</i>)	0,049 (0,031–0,072)

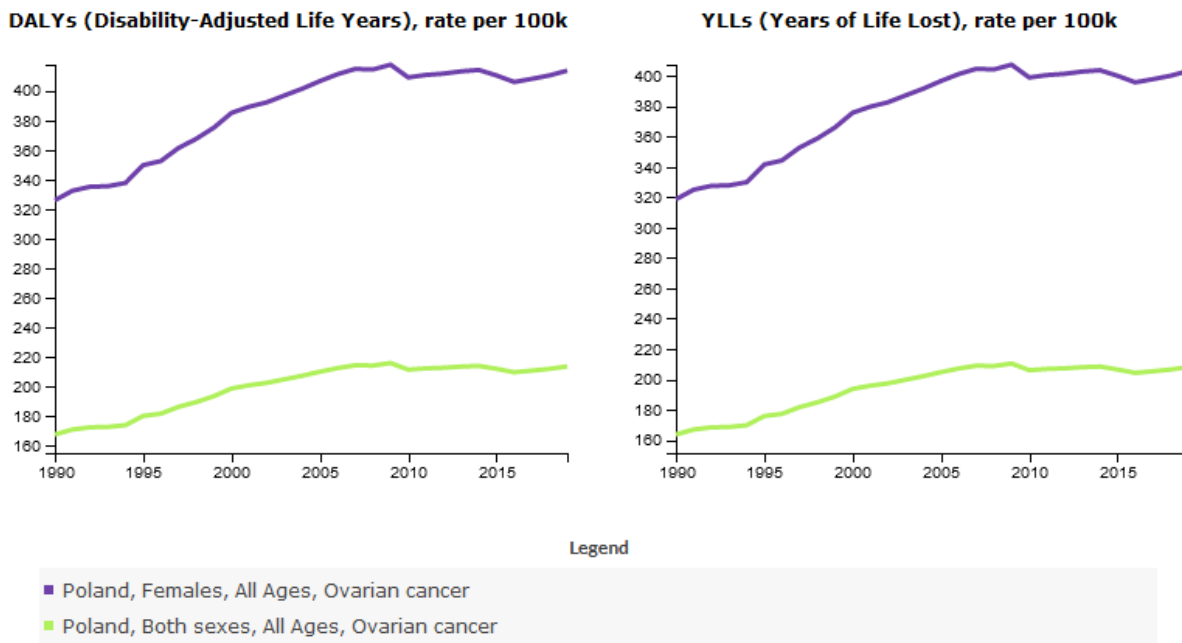
[Źródło: GBD. (2019), pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021]

Według danych GBD z 2019 r. wskaźniki dla raka jajnika w Polsce wynoszą:

- YLL – współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 208,03 (95% CI: 159,60; 266,17) [procent: 1,04 (95% CI: 0,82; 1,28)];
 - kobiety: 403,28 (95% CI: 309,40; 516,00) [procent: 2,63 (95% CI: 2,34; 2,86)].
- DALY – współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 213,38 (95% CI: 164,99; 272,49) [procent: 0,65 (95% CI: 0,51; 0,81)];
 - kobiety: 413,66 (95% CI: 319,84; 528,26) [procent: 1,43 (95% CI: 1,15; 1,70)].

¹⁵⁵ *National Cancer Institute*. (2021). *Survival Rates for Breast Cancer*. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>, dostęp z 26.02.2021

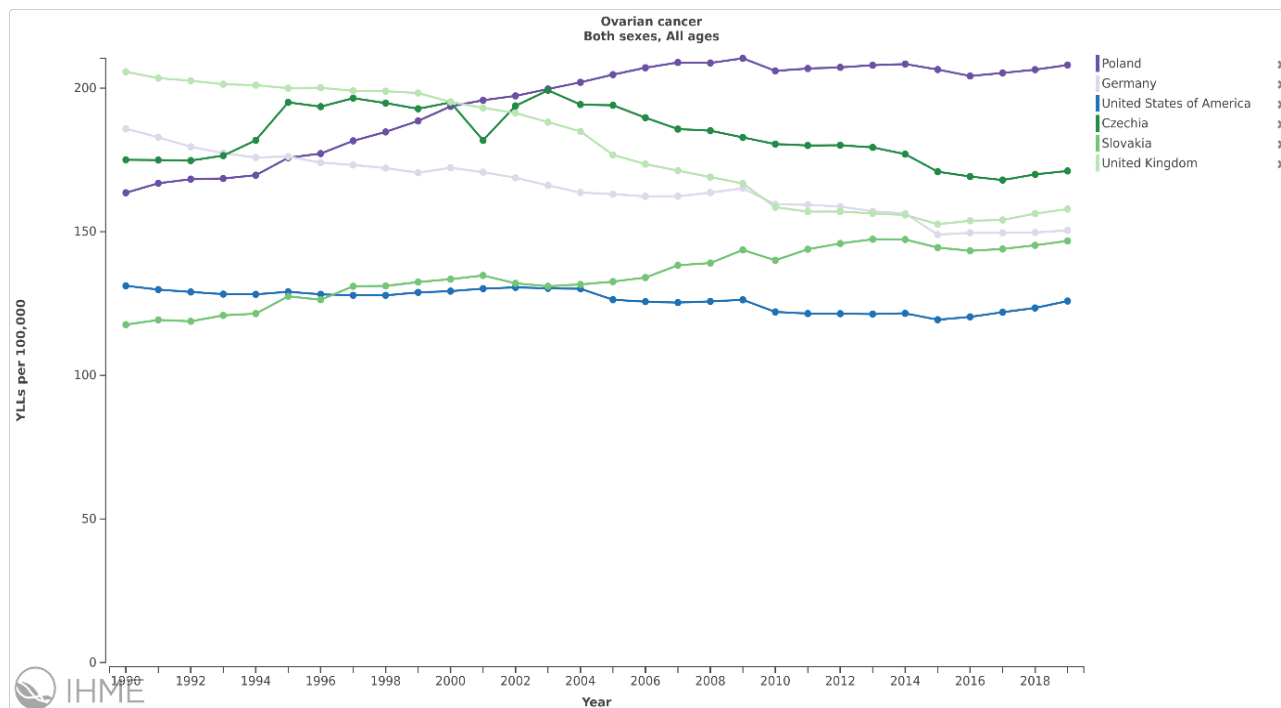
¹⁵⁶ GBD. (2019). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights*. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021



Rysunek 8. DALY oraz YLL z powodu raka jajnika w Polsce w latach 1990–2019.

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 4.03.2021]

Spośród wybranych państw Europy i USA wskaźnik YLL dla Polski, dla raka jajnika jest najwyższy, wykazuje też tendencję wzrostową. W krajach europejskich o zbliżonym poziomie rozwoju (Czechy, Słowacja) wartość tego wskaźnika jest znacząco wyższa (208 w Polsce, ok. 145–175 w Czechach i Słowacji). należy przy tym zauważyć, że od ok. 2015 r. wskaźnik wykazuje tendencję wzrostową we wszystkich państwach przedstawionych na rysunku poniżej.



Rysunek 9. Współczynnik YLL (na 100 tys.) z powodu raka jajnika w wybranych państwach w latach 1990 – 2019.

[Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>, dostęp z 5.03.2021]

Przedstawione dane wskazują, że rak jajnika jest istotnym problemem zdrowotnym. Obarczony jest również wysoką śmiertelnością wynikającą m.in. z powodu jego późnej diagnozy (wczesne stadia raka jajnika są w dużej mierze bezobjawowe), skutkującej znacząco obniżonym prawdopodobieństwem wyleczenia i przeżywalnością. Wskazują na to wskaźniki przeżyć 5-letnich w zależności od stadium nowotworu w momencie diagnozy. Poniżej przedstawiono dane dla populacji USA pozyskane z bazy SEER¹⁵⁷. Wskaźniki przeżyć 5-letnich dotyczą kobiet, u których zdiagnozowano raka jajnika (pod uwagę wzięto wszystkie typy raka jajnika), w latach 2010–2016.

Tabela 6. Współczynniki przeżyć 5-letnich w raku jajnika, w zależności od zaawansowania choroby, w momencie diagnozy.

Stadium wg klasyfikacji SEER	Współczynnik przeżyć 5-letnich [%]
Lokalne (zmiany wyłącznie w obrębie jajnika)	93–98
Regionalne (zmiany ograniczone do lokalnych węzłów chłonnych)	75–94
Odległe (stadium z przerzutami odległymi, np. do wątroby, płuc, kości)	31–73
Wszystkie stadia łącznie	48–93

[Źródło: National Cancer Institute (2021). Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>, dostęp z 26.02.2021]

Powyższe dane potwierdzają również wyniki pozyskane z *Global Cancer Observatory*¹⁵⁸, przedstawiające wartość 1 - i 3 - letnich wskaźników przeżywalności w wybranych państwach (Australia, Kanada, Dania, Irlandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Wielka Brytania). Wskazują one na wyraźne zmniejszenie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentek z rakiem jajnika w bardziej zaawansowanych stadiach choroby.

Rak jelita grubego

Zgodnie z danymi GBD 2019 r. wagi niesprawności dla raka jelita grubego wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego nowotworu do 0,540 dla terminalnej fazy choroby. Istotnym obciążeniem dla chorych jest założenie stomii wiążące się z wagą niesprawności wynoszącą 0,095. Negatywny wpływ stomii na jakość życia utrzymuje się również w przypadku kontrolowanej fazy choroby – waga niesprawności w przypadku konieczności założenia stomii jest o 0,090 większa niż w kontrolowanym stadium choroby bez stomii¹⁵⁹.

Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka jelita grubego wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii raka jelita grubego i odbytnicy (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of colon and rectum cancers</i>)	0,288 (0,193–0,399)
Faza przerzutowa raka jelita grubego i odbytnicy (ang. <i>metastatic phase of colon and rectum cancers</i>)	0,451 (0,307–0,6)
Stomia z powodu raka jelita grubego i odbytnicy, ponad 10-letni horyzont czasowy (ang. <i>stoma from colon and rectum cancers, beyond 10 years</i>)	0,095 (0,063–0,131)
Terminalna/końcowa faza raka jelita grubego i odbytnicy (ang. <i>terminal phase of colon and rectum cancers</i>)	0,54 (0,377–0,687)
Kontrolowana faza raka jelita grubego i odbytnicy bez stomii (ang. <i>controlled phase of colon and rectum cancers, without stoma</i>)	0,049 (0,031–0,072)
Kontrolowana faza raka jelita grubego i odbytnicy ze stomią (ang. <i>controlled phase of colon and rectum cancers, with stoma</i>)	0,139 (0,094–0,192)

[Źródło: GBD. (2019), pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021]

Według danych GBD z 2019 r. wskaźniki dla raka jelita grubego w Polsce wynoszą:

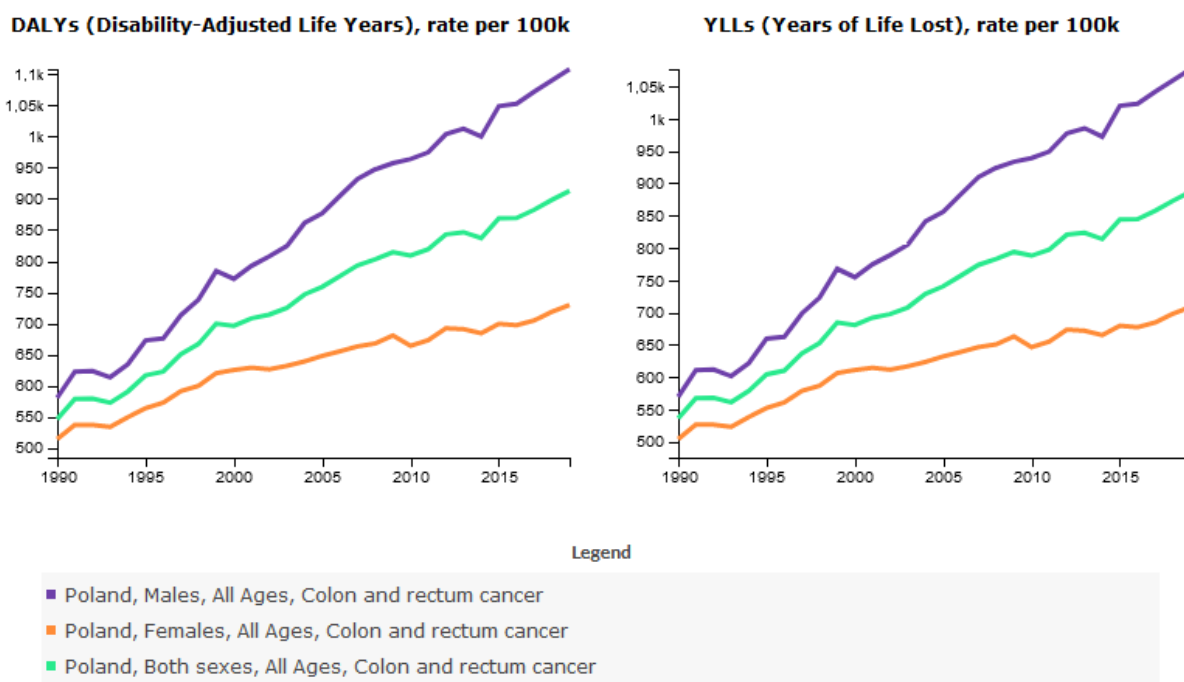
- YLL – współczynnik na 100 tys.:

¹⁵⁷ National Cancer Institute. (2021). *Survival Rates for Breast Cancer*. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>, dostęp z 26.02.2021

¹⁵⁸ IARC. (2019). *Survival*. Pozyskano z: <https://gco.iarc.fr/survival/survmark/visualizations/>, dostęp z 25.02.2021

¹⁵⁹ GBD. (2019). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights*. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021

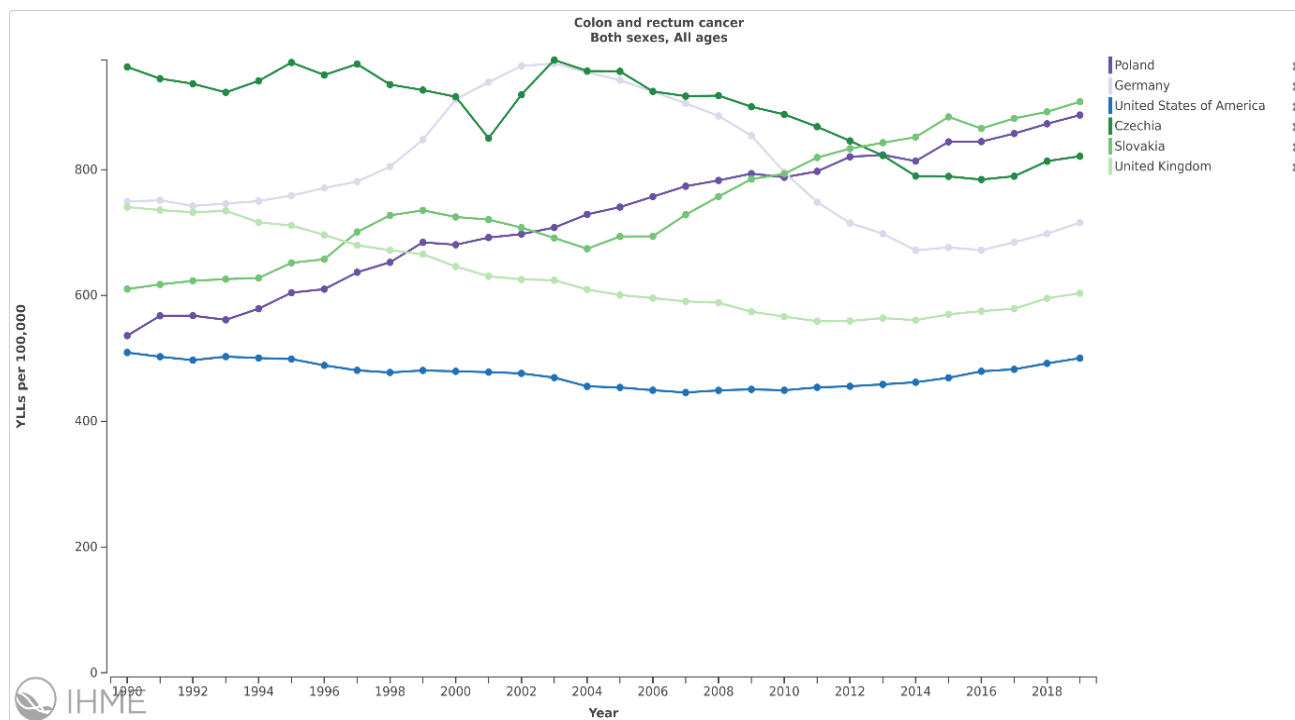
- ogółem: 886,81 (95% CI: 746,70; 1,047,57) [procent: 4,44 (95% CI: 4,22; 4,61)];
- kobiety: 708,61 (95% CI: 563,16; 878,37) [procent: 4,63 (95% CI: 4,31; 4,90)];
- mężczyźni: 1 076,66 (95% CI: 853,93; 1 352,44) [procent: 4,30 (95% CI: 4,13; 4,47)].
- DALY – współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 1 108,06 (95% CI: 879,82; 1 383,44) [procent: 2,78 (95% CI: 2,43; 3,13)];
 - kobiety: 729,48 (95% CI: 583,06; 901,64) [procent: 2,52 (95% CI: 2,10; 2,92)];
 - mężczyźni: 1 108,06 (95% CI: 879,82; 1 383,44) [procent: 2,98 (95% CI: 2,64; 3,33)].



Rysunek 10. DALY oraz YLL z powodu raka jelita grubego i odbytnicy w Polsce w latach 1990–2019.

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 4.03.2021]

Spośród wybranych państw Europy i USA wskaźnik YLL dla raka jelita grubego i odbytnicy jest najwyższy dla Polski i Słowacji (wynosi ok. 890/100 tys.), wykazuje też tendencję wzrostową. Należy przy tym zauważyć, że w przeciwieństwie do pozostałych państw, w Polsce wskaźnik YLL rośnie niemal nieprzerwanie od początku analizowanego okresu (1990 r.). Najniższe wartości tego współczynnika dotyczą USA i Słowacji.



Rysunek 11. Współczynnik YLL (na 100 tys.) z powodu raka jelita grubego i odbytnicy w wybranych państwach w latach 1990 – 2019.

[Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>, dostęp z 5.03.2021]

Rak jelita grubego jest nowotworem możliwym do wyleczenia we wczesnych stadiach. Choroba ta diagnozowana w stadium z przerzutami obarczona jest znacznie większą śmiertelnością. Wskazują na to wskaźniki przeżyć 5-letnich w zależności od stadium nowotworu w momencie diagnozy. Poniżej przedstawiono dane dla populacji USA pozyskane z bazy SEER¹⁶⁰. Wskaźniki przeżyć 5-letnich dotyczą pacjentów, u których zdiagnozowano raka jelita grubego i odbytnicy, w latach 2010–2016.

Tabela 8. Współczynniki przeżyć 5-letnich w raku jelita grubego i/lub odbytnicy w zależności od zaawansowania choroby w momencie diagnozy.

Stadium wg klasyfikacji SEER	Współczynnik przeżyć 5-letnich [%]
Lokalne (zmiany wyłącznie w obrębie jelita grubego i/lub odbytnicy)	89–91
Regionalne (zmiany ograniczone do najbliższych struktur lub węzłów chłonnych)	72
Odległe (stadium z przerzutami odległymi, np. do wątroby, płuc, kości)	14–16
Wszystkie stadia łącznie	63–67

[Źródło: National Cancer Institute (2021). Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>, dostęp z 5.03.2021]

Bardzo wyraźne zmniejszenie szans na przeżycie 5 lat od momentu diagnozy w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego potwierdzają dane Global Cancer Observatory¹⁶¹, przedstawiające wartości 1- i 5- letnich wskaźników przeżywalności w wybranych państwach (Australia, Kanada, Dania, Irlandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Wielka Brytania).

Rak błony śluzowej trzonu macicy

¹⁶⁰ National Cancer Institute. (2021). Survival Rates for Breast Cancer. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>, dostęp z 26.02.2021

¹⁶¹ IARC. (2019). Survival. Pozyskano z: <https://gco.iarc.fr/survival/survmark/visualizations/>, dostęp z 5.03.2021

Zgodnie z danymi GBD, z 2019 r., wagi niesprawności dla raka błony śluzowej trzonu macicy wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanej choroby, przez 0,451 dla fazy z przerzutami, do 0,540 dla terminalnej fazy choroby. Kontrolowana faza choroby wiąże się z wagą niepełnosprawności wynoszącą 0,049¹⁶².

Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

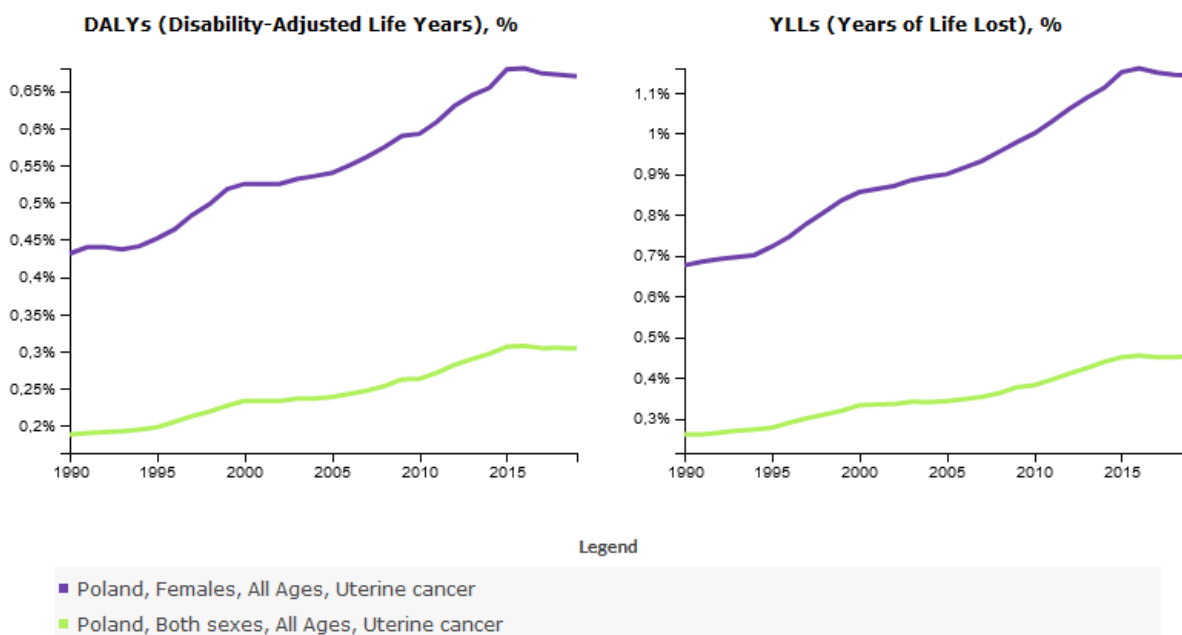
Tabela 9. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka błony śluzowej trzonu macicy wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii raka błony śluzowej trzonu macicy (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of uterine cancer</i>)	0,288 (0,193–0,399)
Faza przerzutowa raka błony śluzowej trzonu macicy (ang. <i>metastatic phase of uterine cancer</i>)	0,451 (0,307–0,6)
Terminalna/końcowa faza raka błony śluzowej trzonu macicy (ang. <i>terminal phase of uterine cancer</i>)	0,54 (0,377–0,687)
Kontrolowana faza raka błony śluzowej trzonu macicy (ang. <i>controlled phase of uterine cancer</i>)	0,049 (0,031–0,072)

[Źródło: GBD. (2019), pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021]

Według danych GBD z 2019 r. wskaźniki dla raka błony śluzowej trzonu macicy w Polsce wynoszą:

- YLL – współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 90,14 (95% CI: 71,14; 113,24) [procent: 0,45 (95% CI: 0,36; 0,55)];
 - kobiety: 174,75 (95% CI: 137,92; 219,53) [procent: 1,14 (95% CI: 1,06; 1,21)].
- DALY – współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 100,01 (95% CI: 80,15; 123,69) [procent: 0,30 (95% CI: 0,25; 0,37)];
 - kobiety: 193,89 (95% CI: 155,37; 239,79) [procent: 0,67 (95% CI: 0,57; 0,78)].



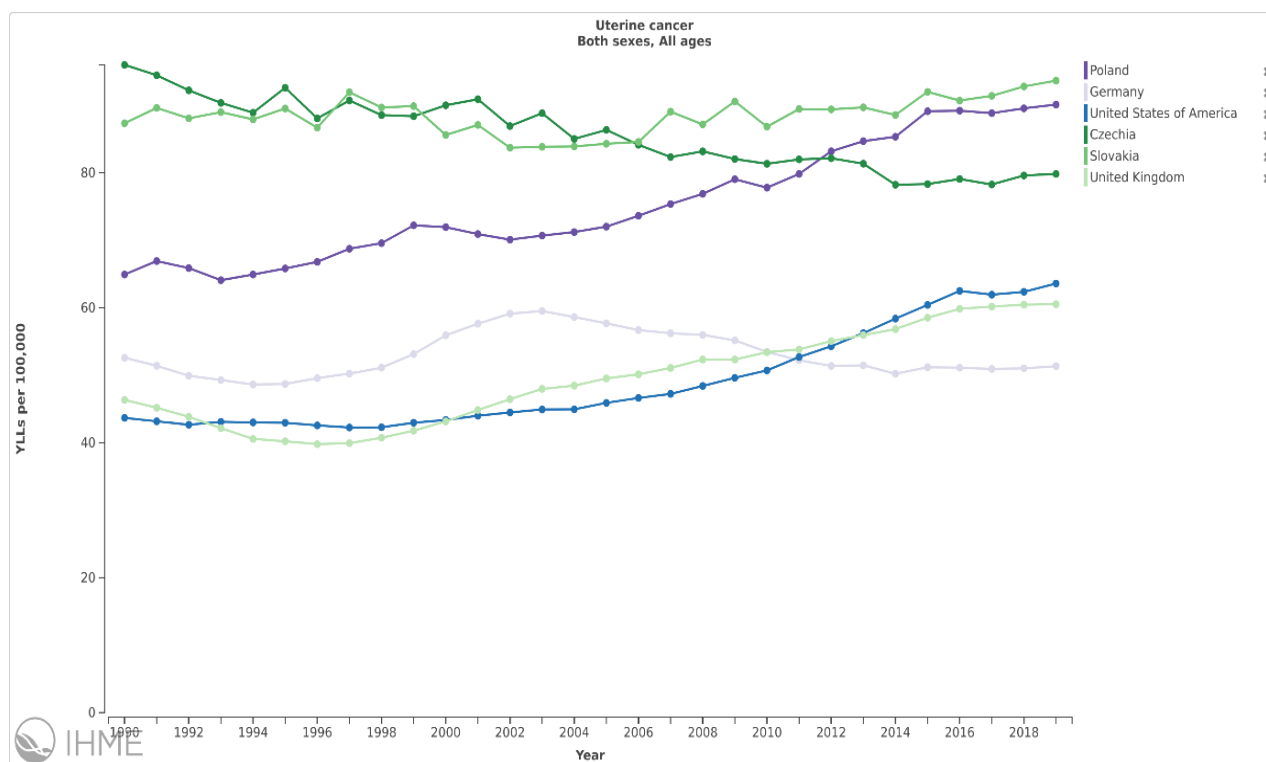
Rysunek 12. DALY oraz YLL z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w Polsce w latach 1990–2019.

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 5.03.2021]

Spośród wybranych państw najwyższe wskaźniki YLL/100 tys. dotyczą Polski i sąsiednich państw o zbliżonym stopniu rozwoju (Czechy, Słowacja). Jednak w przeciwieństwie do Czech i Słowacji, w których obciążenie tym

¹⁶² GBD. (2019). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights*. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021

nowotworem utrzymuje się na stałym poziomie (z wyraźnym spadkiem w Czechach w latach 2013–2014), w Polsce wartość współczynnika rośnie niemal nieprzerwanie w całym okresie objętym analizą (lata 1990–2019). W pozostałych krajach, dla których przedstawiono dane (Niemcy, USA, Wielka Brytania) utracone lata życia są znacząco mniejszym obciążeniem niż w krajach o niższym poziomie rozwoju.



Rysunek 13. Współczynnik YLL (na 100 tys.) z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w wybranych państwach w latach 1990–2019.

[Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>, dostęp z 5.03.2021]

Podobnie jak inne nowotwory ujęte w analizie rokowania dla raka błony śluzowej trzonu macicy są wyraźnie uzależnione od zaawansowania choroby w momencie jej zdiagnozowania. O ile ten nowotwór jest w dużej mierze możliwy do kontrolowania lub wyleczenia w stadium lokalnym i regionalnym, o tyle choroba z przerzutami odległymi związana jest ze znacząco większym ryzykiem zgonu w perspektywie 5 lat. Wskazują na to przeżycia 5-letnie w zależności od stadium nowotworu w momencie diagnozy. Poniżej przedstawiono dane dla populacji USA pozyskane z bazy SEER¹⁶³. Wskaźniki przeżyć 5-letnich dotyczą pacjentek, u których zdiagnozowano raka błony śluzowej trzonu macicy w latach 2010–2016.

Tabela 10. Współczynniki przeżyć 5-letnich w raku błony śluzowej trzonu macicy w zależności od zaawansowania choroby w momencie diagnozy.

Stadium wg klasyfikacji SEER	Współczynnik przeżyć 5-letnich [%]
Lokalne (zmiany wyłącznie w obrębie macicy)	95
Regionalne (zmiany ograniczone do najbliższych struktur lub węzłów chłonnych)	69
Odległe (stadium z przerzutami odległymi, np. do wątroby, płuc, kości)	17
Wszystkie stadia łącznie	81

[Źródło: National Cancer Institute (2021). Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>, dostęp z 5.03.2021]

¹⁶³ National Cancer Institute. (2021). Survival Rates for Breast Cancer. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>, dostęp z 26.02.2021

Siatkóweczak, choroba VHL

Zgodnie z danymi GBD 2019 r. wagi niesprawności dla siatkóweczaka wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego nowotworu, przez 0,451 dla stadium przerzutowego, do 0,540 dla terminalnej fazy choroby. Kontrolowana choroba związana jest z wagą niesprawności wynoszącą 0,049¹⁶⁴.

Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach siatkóweczaka wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii siatkóweczaka (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of retinoblastoma</i>)	0,288 (0,193–0,399)
Faza przerzutowa siatkóweczaka (ang. <i>metastatic phase of retinoblastoma</i>)	0,451 (0,307–0,6)
Terminalna/końcowa faza siatkóweczaka (ang. <i>terminal phase of retinoblastoma</i>)	0,54 (0,377–0,687)
Kontrolowana siatkóweczaka (ang. <i>controlled phase of retinoblastoma</i>)	0,049 (0,031–0,072)

[Źródło: GBD. (2019), pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021]

Dla siatkóweczaka nie zidentyfikowano odrębnych danych dotyczących obciążenia chorobą w skali populacji Polski (YLL i DALY). Zidentyfikowano natomiast dane dotyczące szans na wyleczenie. Dla stadium ograniczonego do oka wynosi ono ok. 90%, w wielu przypadkach możliwa jest też terapia oszczędzająca narząd wzroku. Stadia bardziej zaawansowane wiążą się ze znacząco mniejszym prawdopodobieństwem wyleczenia – nowotwór rozprzestrzeniony do oczodołu obniża szanse na wyleczenie do 50–70%, dalsze przerzuty, szczególnie obejmujące ośrodkowy układ nerwowy zmniejszają szanse na wyleczenie do mniej niż 20%^{165,166}.

Dla choroby VHL nie zidentyfikowano danych dotyczących obciążenia chorobą i współczynników przeżywalności w zależności od stadium choroby. Jest to związane z istotą choroby, która sama w sobie nie jest nowotworem, lecz zespołem wysokiej genetycznej predyspozycji zwiększającej ryzyko wystąpienia nowotworów (w tym: nerki, naczynek zarodkowych czy guzów neuroendokrynych). Stopień obciążenia chorobą jest uzależniony od nowotworu rozwijającego się z powodu wystąpienia choroby VHL.

4.7. Najczęstsze mutacje genetyczne zwiększające ryzyko wystąpienia wybranych nowotworów dziedzicznych

Nowotwory dziedziczne ujęte w niniejszym raporcie **związane są z mutacjami genetycznymi zwiększającymi ryzyko ich wystąpienia**. Obecny stan wiedzy medycznej pozwala na precyzyjne wskazanie wielu genów, które należy uwzględnić w badaniach genetycznych mających na celu ustalenie podatności na wystąpienie danego typu nowotworu. U podłoża wystąpienia lub dziedziczenia części z nich leżą mutacje w pojedynczych genach. Należą do nich: siatkóweczak wywołany mutacją genu RB1 oraz choroba VHL związana z mutacjami w obrębie genu VHL. Bardziej złożone jest molekularne podłoże pozostałych nowotworów, tj. raka piersi, jajnika, jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy. Ich wystąpienie może być związane z mutacjami zachodzącymi w różnych genach. **Przedstawiono je w tabeli poniżej**. Należy przy tym zauważyć, że dla niektórych genów dowody naukowe na związek adekwatnej mutacji oraz nowotworu są ograniczone. W tabeli poniżej umieszczono informacje na temat korelacji mutacji w danym genie ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia innych nowotworów niż przedmiotowe.

¹⁶⁴ GBD. (2019). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights*. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>, dostęp z 3.03.2021

¹⁶⁵ WHO. (2014). *Retinoblastoma. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines*. Pozyskano z: www.who.int, dostęp z 5.03.2021

¹⁶⁶ Canadian Cancer Society. (2021). *Prognosis and survival for retinoblastoma*. Pozyskano z: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/prognosis-and-survival/?region=qc>, dostęp z 5.03.2021

Celem opracowania zestawienia (tabela poniżej) wykorzystano dane pozyskane z wytycznych klinicznych włączonych do analizy oraz informacje pochodzące z monografii pt. „Genetyka kliniczna nowotworów”¹⁶⁷ przedstawiającej w kompleksowy sposób molekularne podłoże rozwoju wybranych nowotworów.

¹⁶⁷ Lubiński, J. (2018). *Genetyka kliniczna nowotworów. Monografia pod red. J. Lubińskiego*. Pozyskano z: <http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf>, dostęp z 13.04.2021

Tabela 12. Mutacje genetyczne zwiększające ryzyko zachorowania na nowotwory: piersi, jajnika, jelita grubego, trzonu macicy oraz siatkówczaka i chorobę VHL.

Gen	Rak piersi	Rak jajnika*	Rak jelita grubego	Rak trzonu macicy	Siatkówczak	Choroba VHL	Inne nowotwory
APC	-	-	zwiększone	-	-	-	-
ATM	zwiększone	zwiększone [®]	-	-	-	-	-
BARD1	dowody niewystarczające	-	-	-	-	-	-
BMPR1A	-	-	zwiększone	-	-	-	-
BRCA1	zwiększone	zwiększone	-	-	-	-	prostaty
BRCA2	zwiększone	zwiększone	-	-	-	-	czerniak, trzustki, prostaty
BRIP1	dowody niewystarczające [#]	zwiększone	-	-	-	-	dowody niewystarczające
CDH1	zwiększone	-	-	-	-	-	żołądka
CDKN2A	zwiększone [§]	-	zwiększone	-	-	-	płuc, czerniak
CHEK2	zwiększone	zwiększone [§]	zwiększone	-	-	-	nerki, tarczycy, prostaty
CYP1B1	zwiększone [§]	-	-	-	-	-	-
DHCR7	-	zwiększone [§]	-	-	-	-	-
EPCAM	dowody niewystarczające	dowody niewystarczające	zwiększone	zwiększone	-	-	miedniczek nerkowych, jelita cienkiego
MLH1	dowody niewystarczające	zwiększone	zwiększone	zwiększone	-	-	miedniczek nerkowych, jelita cienkiego
MRE11A	zwiększone [§]	-	-	-	-	-	-
MSH2	dowody niewystarczające	zwiększone	zwiększone	zwiększone	-	-	miedniczek nerkowych, jelita cienkiego
MSH6	dowody niewystarczające [§]	zwiększone	zwiększone	zwiększone	-	-	miedniczek nerkowych, jelita cienkiego
MUTYH	-	-	zwiększone	-	-	-	-
NBN	zwiększone [^]	dowody niewystarczające	-	-	-	-	-
NBS1	zwiększone [§]	-	-	-	-	-	prostaty, trzustki
NF1	zwiększone	-	-	-	-	-	-
NOD2	zwiększone [§]	zwiększone [§]	zwiększone	-	-	-	płuc

Gen	Rak piersi	Rak jajnika*	Rak jelita grubego	Rak trzonu macicy	Siatkówczak	Choroba VHL	Inne nowotwory
NTHL1	-	-	zwiększone ^a	-	-	-	-
PALB2	zwiększone	zwiększone ^b	-	-	-	-	nieznane
PMS2	dowody niewystarczające	dowody niewystarczające	zwiększone	zwiększone	-	-	miedniczek nerkowych, jelita cienkiego
POLD1	-	-	zwiększone ^a	-	-	-	-
POLE	-	-	zwiększone ^a	-	-	-	-
PTEN	zwiększone	-	-	zwiększone	-	-	zespół Cowdena
RAD51C	dowody niewystarczające	Zwiększone	-	-	-	-	nieznane
RAD51D	dowody niewystarczające	Zwiększone	-	-	-	-	nieznane
RB1	-	-	-	-	zwiększone	-	-
RECQL	zwiększone ^s	-	-	-	-	-	-
SMAD4	-	-	zwiększone	-	-	-	-
STK11	zwiększone	zwiększone w zakresie guzów podścieliska i nienabłonkowych	zwiększone	-	-	-	zespół Peutza-Jeghera
TP53	zwiększone	-	-	-	-	-	zespół Li-Fraumeni
VHL	-	-	-	-	-	zwiększone	-

Dowody niewystarczające oznaczają istnienie przesłanek za zwiększonym ryzykiem zachorowania, nie pozwalają one przy tym na przyjęcie jednoznacznego stanowiska.

- Brak wpływu.

* W tym rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej.

[@] Wytyczne ACOG 2017 w zakresie raka piersi i jajnika wskazują na brak wpływu mutacji genu ATM. Wytyczne NCCN 2021a w przypadku mutacji genu ATM szacują ryzyko bezwzględne raka jajnika na <3% w porównaniu do 15-40% dla raka piersi (dowody naukowe ocenione jako silne).

[#] Wytyczne ACOG 2017 w zakresie raka piersi i jajnika wskazują na brak wpływu mutacji genu BRIP1. Wytyczne NCCN 2021a wskazują na potencjalny wzrost ryzyka raka piersi u kobiet (dowody naukowe ograniczone).

[§] Lubiński, J. (red.) (2018). Genetyka kliniczna nowotworów wskazuje na wzrost ryzyka zachorowania na dany nowotwór.

[^] Wytyczne NCCN 2021a wskazują, że ryzyko raka piersi nie jest zwiększone w przypadku patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów innych niż 657del5, dla których istnieją niejednorodne dowody.

^a Wytyczne ESMO 2019 i SAG/SSFCM 2018 w zakresie raka jelita grubego wskazują na bardzo niską jakość dowodów naukowych potwierdzających wzrost ryzyka.

^β Wytyczne ACOG 2017 w zakresie raka piersi i jajnika wskazują na brak wpływu mutacji genu PALB2. Wytyczne NCCN 2021a w przypadku mutacji genu PALB2 szacują ryzyko bezwzględne raka jajnika na 3-5% w porównaniu do 41-60% dla raka piersi (dowody naukowe ocenione jako silne).

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: wytyczne wykorzystane w niniejszym opracowaniu oraz Lubiński, J. (red.) (2018). Genetyka kliniczna nowotworów.]

5. Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce

W ramach opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce, wdrożono między innymi Strategię Walki z Rakiem, ale i realizację stosownego „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe” w zakresie Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych, a następnie Narodowej Strategii Onkologicznej. Inicjatywy te zostały opisane szerzej w poniższych rozdziałach opracowania.

5.1. Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych

Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZChN) na lata 2016–2024 jest drugą edycją programu wieloletniego, którego realizacja odbyła się w latach 2006-2015¹⁶⁸. Program skierowany jest zarówno do ogółu społeczeństwa, jak i do placówek opieki zdrowotnej tj. szpitali i przychodni. Głównym celem Programu jest zwalczanie i zapobieganie chorobom nowotworowym poprzez: promowanie zdrowego stylu życia w populacji, zwiększanie udziału w badaniach przesiewowych, zakup dla szpitali wysokospecjalistycznego sprzętu medycznego służącego leczeniu chorób nowotworowych.

Jednym z kierunków interwencji NPZChN w ramach priorytetu „V.2 Profilaktyka wtórna, diagnostyka oraz wykrywanie nowotworów” jest „V.2.2.2 Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe” realizowana w ramach ministerialnego programu opisanego szczegółowo poniżej.

Uchwałą Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r.¹⁶⁹ zniesiono NPZChN na lata 2016–2024. **Uchwała wskazuje, że zadania Programu są kontynuowane w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO), zgodnie z harmonogramem jej wdrażania.** Umowy zawarte na realizację zadań NPZChN, obowiązujące w dniu wejścia w życie NSO, pozostają w mocy.

5.1.1. Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe

Program ten został wdrożony do realizacji przez Ministra Zdrowia z inicjatywy Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej – Curie w Warszawie i Polskiej Unii Onkologii (PUO) w roku 2003 a następnie kontynuowany, od roku 2006, jako jedno z zadań w ramach NPZChN obejmujących wczesne wykrywanie i prewencję w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi, raka jajnika, raka jelita grubego oraz błony śluzowej macicy. Obecnie program realizowany jest w ramach trzech modułów:

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

¹⁶⁸ Program ustanowiony na drodze ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o ustanowieniu programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” (Dz.U. 2005 nr 143 poz. 1200, z późn. zm.)

¹⁶⁹ Uchwała Nr 11 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. uchylająca uchwałę w sprawie ustanowienia programu wieloletniego na lata 2016–2024 pod nazwą „Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych” (M.P. 2020 poz. 190)

Celem programu jest prewencja oraz znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i dzięki temu wyleczeń w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Program zakłada zidentyfikowanie możliwie największej liczby rodzin wysokiego ryzyka i objęcie ich opieką ukierunkowaną na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie, a w szczególnych przypadkach także na aktywną prewencję.

W ramach programu, finansowane są koszty:

- identyfikacji nowych rodzin wysokiego ryzyka i wprowadzenia ich do rejestru;
- badań genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji;
- objęcia opieką pacjentów z tych rodzin – programy badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie nowotworów.

Do końca 2021 r. działania realizowane w ramach programu finansowane są z budżetu Ministerstwa Zdrowia w ramach NSO.

Kwalifikacja do programu

Pacjentów do rejestru (najwyższego i wysokiego ryzyka) modułu I oraz modułu II, kwalifikuje lekarz poradni genetycznej na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego (uzyskując dane o wszystkich krewnych I° – wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych oraz dane krewnych, którzy nie zachorowali na nowotwory; wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów u wszystkich krewnych II° i ewentualnie dalszych stopni). Brak danych w zakresie kwalifikacji do modułu III Programu.

W przypadku modułu dotyczącego prewencji raka piersi oraz raka jajnika, najlepsze możliwości identyfikowania rodzin wysokiego ryzyka daje systematyczne zbieranie wywiadów rodzinnych od kobiet w trakcie leczenia¹⁷⁰. W związku z powyższym, badanie nosicielstwa mutacji genów rozpoczyna się od chorych probantek/probantów, poprzez udział w programie poradni genetycznych współpracujących ze specjalistycznymi placówkami onkologicznymi, w których leczeniu podlega duża liczba pacjentów. Dodatkowe możliwości daje poradnictwo otwarte, współpraca z lekarzami rodzinnymi oraz innych specjalności, a także placówkami realizującymi inne programy profilaktyki nowotworów¹⁷¹.

Do badań nosicielstwa mutacji kieruje lekarz poradni¹⁷⁰. Badania należy rozpocząć, o ile jest to możliwe, od probantki/probanta u której rozpoznano nowotwór. W przypadku stwierdzenia nosicielstwa należy – za pośrednictwem probantki – stworzyć możliwość badania jej krewnych I°, II° oraz ewentualnie dalszych stopni. Postępowanie w przypadku rozpoznania mutacji u zdrowych probantów jest analogiczne.

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

W przypadku raka piersi i raka jajnika nadzorem onkologicznym obejmowane są również osoby z potwierdzoną mutacją z rodzin wysokiego ryzyka, wcześniej leczone z powodu jednego z tych nowotworów – ze względu na wysokie ryzyko zachorowania na drugi nowotwór (rak drugiej piersi, rak jajnika).

Realizatorzy

Zgodnie z NPZChN, realizatorami zadania są podmioty wykonujące działalność leczniczą, wyłonione w drodze konkursu przeprowadzonego przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Realizatorzy muszą spełniać między innymi następujące warunki:

- jednostka musi posiadać poradnię onkologiczną lub genetyczną z wyodrębnionym rejestrem rodzin wysokiego ryzyka, mającą możliwość udzielania w tym zakresie nie mniej niż 50 porad

¹⁷⁰ Ministerstwo Zdrowia. (2018). Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika” na lata 2018-2021. Załącznik nr 9 – Ogólne warunki umowy. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-i-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-wysokiego-dziedzicznie-uwarunkowanego-ryzyka-zachorowania-na-raka-piersi-i-raka-jajnika-na-lata-2018-2021>, dostęp z 02.03.2021

¹⁷¹ Ibidem

miesięcznie (w odniesieniu do poszczególnych modułów) lub posiadać umowy o współpracy z taką poradnią;

- poradnia powinna prowadzić poradnictwo otwarte oparte o bazę szpitalną (rozpoznawanie rodzin wysokiego ryzyka na podstawie wywiadów od chorych w trakcie leczenia, rehabilitacji lub badań kontrolnych) i/lub współpracę z lekarzami innych specjalności, w tym w szczególności z lekarzami rodzinnymi;
- kierownikiem poradni powinien być lekarz ze specjalizacją z zakresu onkologii lub lekarz ze specjalizacją z zakresu genetyki klinicznej;
- konsultantami poradni powinni być lekarze specjaliści w dziedzinach genetyki klinicznej i z zakresu onkologii oraz lekarze, którzy ukończyli pierwszy rok specjalizacji w tych dziedzinach oraz uzyskali potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej);
- dane o obciążeniu rodzinnym (zachorowania na wszystkie nowotwory wśród krewnych I, II i w razie potrzeby dalszych stopni) i dokumentacja medyczna o zachorowaniach powinny być weryfikowane przez zatrudnionego w poradni genetyka klinicznego (lub lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej);
- poradnia powinna mieć zapewnioną (dostępność w siedzibie lub u podwykonawcy) współpracę z:
 - pracownią biologii molekularnej;
 - zakładem/pracownią patologii (patomorfologii) – w zakresie realizacji badań immunohistochemicznych (dla modułu II);
 - pracownią endoskopową (dla modułu II).
- poradnia uczestnicząca w realizacji programu powinna mieć zapewnioną współpracę z poradnią okulistyczną, wyposażoną w sprzęt do badań dna oka (dla modułu III);
- poradnia realizująca program musi zapewnić pacjentom z grupy ryzyka stałą opiekę onkologiczną oraz możliwość regularnych okresowych badań, ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi, jajnika i ewentualnie innych nowotworów, w miarę możliwości w tej samej placówce, która prowadzi poradnię;
- pacjenci z grup ryzyka objęci programem, u których rozpoznano nowotwory powinny mieć zapewnione możliwości leczenia w wysokospecjalistycznej placówce onkologicznej w miarę możliwości w tej samej, w której zlokalizowana jest poradnia genetyczna, co umożliwia m.in. optymalny dobór metody leczenia, wynikający ze specyfiki przebiegu nowotworów uwarunkowanych dziedzicznie;
- koordynowanie poradnictwa, badań molekularnych i badań ukierunkowanych na wczesne wykrywanie nowotworów w grupach wysokiego ryzyka w swojej placówce;
- podmiot realizujący program musi zapewnić w zakresie:
 - diagnostyki dziedzicznych predyspozycji:
 - dostępność do lekarza, specjalisty z zakresu genetyki klinicznej dla osób ze stwierdzoną mutacją –w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora;
 - czas oczekiwania na konsultację u specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i do lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji z zakresu genetyki klinicznej oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej, nie dłuższy niż 3 miesiące;
 - zapewnienie dostępu osobom biorącym udział w programie do wszystkich badań genetycznych przewidzianych w programie.
 - badania kontrolne:

- dostępność do lekarza specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i/lub onkologii (lub do lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji w tej dziedzinie oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej) w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora;
 - czas oczekiwania na pierwszą konsultację i badania u lekarza specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i/lub onkologii (lub lekarza, który ukończył pierwszy rok;
 - specjalizacji w tej dziedzinie oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej), nie dłuższy niż 3 miesiące;
 - zapewnienie stałej profilaktycznej opieki genetyczno-onkologicznej dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na nowotworowy złośliwe objęte programem, a w tym prowadzenie dokumentacji w zakresie objętym programem;
 - dostępność do kolejnych konsultacji i profilaktycznych badań genetyczno-onkologicznych zgodnie z harmonogramem programu (terminy kolejnych badań muszą być określone w karcie osoby biorącej udział w programie).
- placówka onkologiczna realizująca program musi być wyposażona w sprzęt do badań przewidzianych w ramach realizacji programu lub musi zapewnić dostępność do takich badań w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora (nie dotyczy badań genetycznych w przypadku, gdy materiał do testu przesyłany jest do podwykonawcy, bez potrzeby kierowania osoby badanej poza teren województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora).

Szczegółowe zestawienie danych dot. poszczególnych modułów programu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zestawienie podstawowych danych dotyczących realizowanych w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe modułów.

Zmienne	Moduł I	Moduł II	Moduł III
Nazwa modułu	Wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika	Wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy	Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba VHL
Cel programu	Zidentyfikowanie możliwie największej liczby osób z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub raka jajnika i objęcie ich opieką ukierunkowaną na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie, a także na aktywną prewencję zachorowań na te nowotwory.	Zidentyfikowanie i zapewnienie opieki odpowiadającej obecnym standardom - rodzinom z dziedzicznymi zespołami predyspozycji do nowotworów złośliwych, w których dominuje predyspozycja do rozwoju raka jelita grubego z zespołem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP), zespołem Lynch'a, Peutza-Jeghersa (PJS), polipowatości młodzieńczej (JPS) oraz zespołem polipowatości recesywnej uwarunkowanym mutacjami w genie MUTYH. Opieka nad tymi rodzinami umożliwia w dłuższej perspektywie wydłużenie przeżyć nosicieli mutacji genu APC o 10-12 lat oraz zapewnienie długich przeżyć nosicielom mutacji genów MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11,	Zidentyfikowanie możliwie największej liczby rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na siatkówczaka, rodzin z chorobą VHL oraz objęcie ich specjalistyczną opieką ukierunkowaną na aktywną prewencję zachorowań na ten nowotwór.

Zmienne	Moduł I	Moduł II	Moduł III
		SMAD4, BMPR1A, EPCAM i MUTYH. Wdrożenie programu opieki powinno umożliwić znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań nowotworów i wyleczeń.	
Kwalifikacja do programu	Do rejestru rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka, kwalifikuje lekarz poradni na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego (dane o wszystkich krewnych I ^o – 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 II ^o i ewentualnie dalszych stopni). Do badania nosicielstwa mutacji kieruje lekarz poradni.	Pacjentów do programu kwalifikuje lekarz poradni genetycznej na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego (dane o wszystkich krewnych I ^o – wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych oraz dane krewnych, którzy nie zachorowali na nowotwory; wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów u wszystkich krewnych II ^o i ewentualnie dalszych stopni).	BD
Realizowane działania	Identyfikacja osób z rodzin wysokiego ryzyka		
	1. Zidentyfikowanie - na podstawie ankiet wśród osób zdrowych i/lub dokładnych wywiadów rodzinnych chorych kobiet, u których prawdopodobieństwo zachorowania w ciągu życia na raka piersi i/lub jajnika wynosi ponad 30%.	1. Zidentyfikowanie, na podstawie ankiet osób zdrowych i/lub dokładnych wywiadów rodzinnych, osób z rodzin, w których występuje wysokie ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy i inne towarzyszące nowotwory.	Siatkówczak 1. Zidentyfikowanie nowych pacjentów z wysokim genetycznym ryzykiem siatkówczaka poprzez badanie molekularne genu RB1 (sekwencjonowanie i MLPA) rodzin, w których występuje ten nowotwór. VHL 1. Zidentyfikowanie pacjenta z chorobą VHL, pełny opis obciążenia rodzinnego oraz zebranie dodatkowej dokumentacji, wprowadzenie do rejestru;
	Prowadzenie badań nosicielstwa mutacji		
	2. Prowadzenie badań nosicielstwa mutacji genów BRCA1, BRCA2, CHEK2 i PALB2. Badania nosicielstwa mutacji w/w genów umożliwiają ustalenie lub wykluczenie wysokiego indywidualnego ryzyka wśród zdrowych krewnych nosicieli mutacji.	2. Rozpoznanie wśród tych rodzin występowania nosicielstwa mutacji genów najsilniejszych predyspozycji, tj. genów APC/MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 /STK11/SMAD4/BMPR1A/ MUTYH/EPCAM.	Siatkówczak 2. Wykonanie badania nosicielstwa mutacji genu RB1 w rodzinach z rozpoznaną mutacją markerową tego genu. VHL 2. wykonywanie badania nosicielstwa mutacji genu VHL u osób spełniających kryteria kwalifikacji do badania;
	Opieka nad pacjentami z rodzin wysokiego ryzyka		
	3. Objęcie kobiet z grupy wysokiego ryzyka stałą profilaktyczną opieką onkologiczną, programem corocznych badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi (samobadanie piersi, mammografia i USG, biopsja oraz - u nosicieli mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 badanie piersi metodą rezonansu magnetycznego) oraz raka jajnika i endometrium (USG ginekologiczne, oznaczanie CA-125).	3. Objęcie członków rodzin, w których występuje wysokie ryzyko zachorowania, programami opieki, obejmującymi okresowe badania kolonoskopowe, gastrokopowe, USG ginekologiczne, oznaczanie stężeń CA125 w surowicy krwi.	Siatkówczak Objęcie osób z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na siatkówczaka specjalistyczną opieką ukierunkowaną na aktywną prewencję zachorowań na ten nowotwór. VHL Objęcie rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na chorobę VHL specjalistyczną opieką ukierunkowaną na aktywną prewencję zachorowań na ten nowotwór.

Zmienne	Moduł I	Moduł II	Moduł III
	4. Wyodrębnienie grupy kobiet najwyższego ryzyka, u których należy rozważyć opcje postępowania profilaktycznego – farmakologicznego lub chirurgicznego, na drodze starannej zespołowej/ etapowej konsultacji z udziałem lekarza specjalisty genetyka klinicznego, ginekologa-onkologa i/lub chirurga-onkologa/ chirurga plastycznego.		3. Prowadzenie opieki nad pacjentem: coroczna konsultacja przez lekarza; MRI głowy i rdzenia kręgowego od 11 roku życia (co 1 do 3 lat w zależności od zmian obecności OUN); USG jamy brzusznej (corocznie); TK (lub MRI) jamy brzusznej (co 2-3 lata); konsultacja okulistyczna od 1 r.ż.; badanie dna oka w lustrze Goldmana od 6 r.ż..
Zadania objęte finansowaniem w ramach programu	Identyfikacja osób z rodzin wysokiego ryzyka		
	1. Wprowadzenie do rejestru - zidentyfikowanie osób najwyższego/wysokiego ryzyka lub osoby spełniającej zalecane kryteria kwalifikacji do testów BRCA1 i/lub BRCA2; PALB2 i CHEK2, pełny opis obciążenia rodzinnego, koordynacja działań podczas identyfikacji nowych osób z grup wysokiego ryzyka (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego).	1. Wprowadzenie do rejestru - zidentyfikowanie osoby wysokiego ryzyka, pełny opis obciążenia rodzinnego oraz zebranie dodatkowej dokumentacji lekarskiej, a w przypadku zdrowych pacjentów, skierowanie do pierwszej kolonoskopii oraz (kobiety) na USG ginekologiczne i oznaczenie stężenia CA125 w surowicy krwi, koordynacja działań podczas identyfikacji nowych osób z grup wysokiego ryzyka. (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego)	Siatkówczak 1. Wprowadzenie do rejestru - zidentyfikowanie rodzin z siatkówczakiem, pełny opis obciążenia rodzinnego oraz zebranie dodatkowej dokumentacji, koordynacja działań (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego). VHL 1. Wprowadzenie do rejestru - zidentyfikowanie pacjenta spełniającego kryteria kwalifikacji do VHL, opis obciążenia rodzinnego oraz zebranie dodatkowej dokumentacji, koordynacja działań (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego).
	Prowadzenie badań nosicielstwa mutacji		
	2. Koszt badania nosicielstwa mutacji genów BRCA1 i/lub BRCA2, CHEK2, PALB2. 3. Konsultacja lekarska – wydanie wyniku konsultacji genetycznej wraz z edukacją pacjentów. 4. Koszt poradnictwa genetycznego u pacjentów, u których wykonano badanie NGS. 5. Koszt badania NGS u wytypowanych chorych z rakiem piersi/jajnika. 6. Koszt identyfikacji krytycznej mutacji u krewnych probanta.	2. Wizyta lekarska z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej oraz edukacją pacjenta. 3. Ocena ekspresji genów mutatorowych w rakach jelita grubego rozpoznanych u pacjentów poniżej 60 r.ż. 4. Koszt wykrycia nosiciela mutacji APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM 5. Wykrycie jednego nosiciela/ki APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM zawiera całkowity koszt badań (w tym takich jak: molekularne, IHC czy ocena niestabilności m krosatelitarnej). Ze względu na zróżnicowane doświadczenie poszczególnych ośrodków wykrywających mutacje w zespołach predyspozycji do nowotworów złośliwych, w których dominuje predyspozycja do rozwoju raka jelita grubego, stosowane są w nich różnorodne protokoły badań. W związku z powyższym, w celu zapewnienia maksymalnej efektywności medycznej i ekonomicznej programu a równocześnie nie	Siatkówczak 2. Koszt badania nosicielstwa mutacji genu RB1 u osób spełniających kryteria kwalifikacji do badania. 3. Wizyta lekarska z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej oraz edukacją pacjenta. VHL 2. Koszt badania nosicielstwa mutacji genu VHL u osób spełniających kryteria kwalifikacji do badania. 3. Wizyta lekarska z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej oraz edukacją pacjenta.

Zmienne	Moduł I	Moduł II	Moduł III
		wymuszania zmiany protokołów dotychczas stosowanych w ośrodkach, wprowadza się zasadę odpłatności jedynie za wykrycie nosicielstwa mutacji APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM.	
	Opieka nad pacjentami z rodzin wysokiego ryzyka		
	<p>Koszt opieki nad pacjentami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Coroczna konsultacja lekarska, aktualizacja danych rodowodowo-klinicznych, zlecenie badań kontrolnych, badanie palpacyjne piersi przez lekarza, prowadzenie dokumentacji medycznej oraz koordynacja opieki (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego). 2. Coroczna mamografia i/ lub USG piersi. 3. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) piersi pod kontrolą USG. 4. Biopsja gruboigłowa piersi pod kontrolą USG (u pacjentek ze zmianami w piersi typu BI-RADS 3,4,5). 5. Ocena receptorów ER, PR, HER2, Ki67 w przypadku diagnozy raka piersi w biopsji gruboigłowej. 6. Badanie USG przezpochwowe. 7. Badanie CA125 w surowicy krwi. 8. Coroczne USG tarczycy (u nosicieli mutacji genu CHEK2 od 20.r.ż.). 9. Wizyta konsultacyjna - omówienie wyników badań kontrolnych. <p>Dodatkowe koszty opieki – nadzoru onkologicznego nad nosicielami mutacji.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dodatkowa wizyta konsultacyjna lekarska - koordynacja opieki (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego). 2. Interwałowe badanie piersi metodą rezonansu magnetycznego. 3. Interwałowe USG TV. 4. Interwałowe badanie CA125 w surowicy krwi. 5. Interwałowe USG piersi (tylko u pacjentek ze zmianą opisaną w MRI piersi do dalszej diagnostyki). 6. Interwałowa biopsja piersi pod kontrolą USG (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa / biopsja gruboigłowa). 7. Badania immunohistochemiczne w przypadku diagnozy raka piersi w biopsji gruboigłowej. 	<p>Dodatkowe koszty opieki nad pacjentką/pacjentem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Coroczna konsultacja lekarska, skierowanie na badania, koordynacja opieki (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego). 2. Kolonoskopia (w tym koszt znieczulenia/sedacji). 	<p>VHL</p> <p>4. Koszt opieki nad pacjentem:</p> <p>coroczna konsultacja przez lekarza; MRI głowy i rdzenia kręgowego od 11 r.ż. (co 1–3 lat w zależności od zmian obecności OUN); USG jamy brzusznej (corocznie); TK (lub MRI) jamy brzusznej (co 2-3 lata); konsultacja okulistyczna od 1 r.ż.; badanie dna oka w lustrze Goldmana od 6 r.ż..</p>

Zmienne	Moduł I	Moduł II	Moduł III
Mierniki realizacji modułu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liczba rodzin/osób objętych opieką. 2. Liczba rodzin, u których wykryto mutację genu BRCA1 i/lub BRCA2. 3. Liczba wykrytych nowotworów. 4. Liczba kobiet, u których wykonano profilaktyczną adneksktoię. 5. Liczba osób, u których wykryto mutację do liczby osób poddanych badaniu molekularnemu. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liczba rodzin/osób objętych opieką. 2. Liczba wykrytych nosicieli mutacji genów APC i/lub MLH1, MSH2 i MSH6 3. Liczba wykrytych nowotworów. 4. Liczba osób, u których wykryto mutację do liczby osób poddanych badaniu molekularnemu. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liczba pacjentów wprowadzonych do programu, u których zrealizowano pełne programy opieki. 2. Liczba wykrytych nosicieli mutacji genu RB1. 3. Liczba osób, u których wykryto mutację do liczby osób poddanych badaniu molekularnemu. 4. Liczba pacjentów z chorobą VHL wprowadzonych do programu, u których zrealizowano pełne programy opieki. 5. Liczba wykrytych nosicieli mutacji genu VHL. 6. Liczba i lokalizacja wykrytych nowotworów. 7. Liczba osób, u których wykryto mutację do liczby osób poddanych badaniu molekularnemu.

BD – brak danych

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie załącznika nr 2a: Opis „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika” na lata 2019-2021.; załącznika nr 2a: Opis „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł II – wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy” na lata 2019-2021 oraz załącznika nr 2a: Opis „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł III – Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL),” na lata 2018-2021.]

5.2. Strategia Walki z Rakiem

Strategia powstała w 2014 r. z inicjatywy ówczesnego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) przy współudziale innych towarzystw naukowych, Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, organizacji pacjenckich i pozarządowych, reprezentantów podmiotów leczniczych, środowisk akademickich oraz ekspertów wielu dziedzin. W maju 2017 r. zaktualizowano dokument uwzględniając zmiany w systemie finansowania świadczeń onkologicznych wynikających m.in. z wprowadzenia pakietu onkologicznego, powołania Krajowej Rady ds. Onkologii oraz wprowadzenia nowych regulacji dotyczących sporządzania map potrzeb zdrowotnych oraz utworzenia instytucji zajmującej się taryfikacją świadczeń zdrowotnych.

Celem nadrzędnym Strategii jest poprawa populacyjnych wskaźników zachorowalności i umieralności związanej z chorobami nowotworowymi w Polsce oraz jakości życia chorych na nowotwory. W ramach tego priorytetu zakłada się przedstawienie długofalowych celów i działań obejmujących walkę z rakiem w kompleksowym i wielosektorowym ujęciu. Opis proponowanych rozwiązań oparty jest na doświadczeniach innych państw europejskich oraz międzynarodowych zaleceniach dotyczących tworzenia podobnych dokumentów, z uwzględnieniem polskich uwarunkowań ekonomicznych, społecznych i kulturowych. Projekt zakłada, że poprawę populacyjnych wskaźników zachorowalności i umieralności na nowotwory będzie można uzyskać zarówno w sposób bezpośredni, jak i poprzez promocję prozdrowotnych zachowań w społeczeństwie, poprawę jakości szkolenia kadr medycznych czy wspieranie nauki i badań nad rakiem.

Dokument identyfikuje, że jednym z największych wyzwań w obszarze opieki onkologicznej w Polsce jest opóźnione rozpoznawanie nowotworów. Do wczesnego rozpoznania konieczne są programy zdrowotne, systemowe usprawnienie funkcjonowania i wzmocnienie roli podstawowej opieki zdrowotnej w systemie walki z rakiem. **W ramach Strategii wyodrębniono Działanie 23.3. „Indywidualizacja programów wczesnej diagnostyki dla pacjentów o podwyższonym, genetycznie uwarunkowanym ryzyku”.** Strategia odnosi się do realizowanego w ramach NPZChN programu opieki nad pacjentami z wysokim ryzykiem dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów oraz wskazuje, iż wraz z postępem badań naukowych, **grupy ryzyka powinny być poszerzane o pacjentów, których diagnostyka dotychczas nie**

była możliwa, ponieważ programy przesiewowe w tych grupach charakteryzują się wyższą skutecznością i efektywnością kosztową.

5.3. Narodowa Strategia Onkologiczna

Strategia jest programem wieloletnim na lata 2020–2030 przyjętym przez Radę Ministrów uchwałą z dnia 4 lutego 2020 r.¹⁷² na mocy ustawy z dnia 26 kwietnia 2019 r. o *Narodowej Strategii Onkologicznej*¹⁷³. NSO jest bezpośrednio powiązana z koncepcją Krajowej Sieci Onkologicznej. To dokument strategiczny wskazujący kierunki rozwoju poszczególnych obszarów onkologii oraz prezentujący działania, które powinny być podjęte w celu obniżenia śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi i jednocześnie zwiększenia efektywności i dostępu do leczenia tych schorzeń a także rozwijania innowacyjnych metod leczenia.

Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r.¹⁷⁴ w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej kontynuowane są zadania rozpoczęte w NPZChN, w tym zadania z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe.

W obrębie działania 11 „Rozszerzenie zakresu i wprowadzenie nowych metod badań przesiewowych” NSO wyodrębnia poddziałanie 11.3 określające **wprowadzenie od 2022 r. opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory złośliwe finansowanej ze środków publicznych (NFZ)**. Finansowanie ww. opieki do końca roku 2021 pozostaje nadal w ramach NSO. Wymogiem wprowadzenia opieki finansowanej ze środków publicznych jest opracowanie modelu i warunków realizacji, co stanowi przedmiot niniejszego zlecenia.

¹⁷² Uchwała Nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. *Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030* (M.P. 2020 poz. 189)

¹⁷³ Ustawa z dnia 26 kwietnia 2019 r. o *Narodowej Strategii Onkologicznej* (Dz.U. 2019 poz. 969)

¹⁷⁴ Uchwała Nr 11 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. uchylająca uchwałę w sprawie ustanowienia programu wieloletniego na lata 2016–2024 pod nazwą „*Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych*” (M.P. 2020 poz. 190)

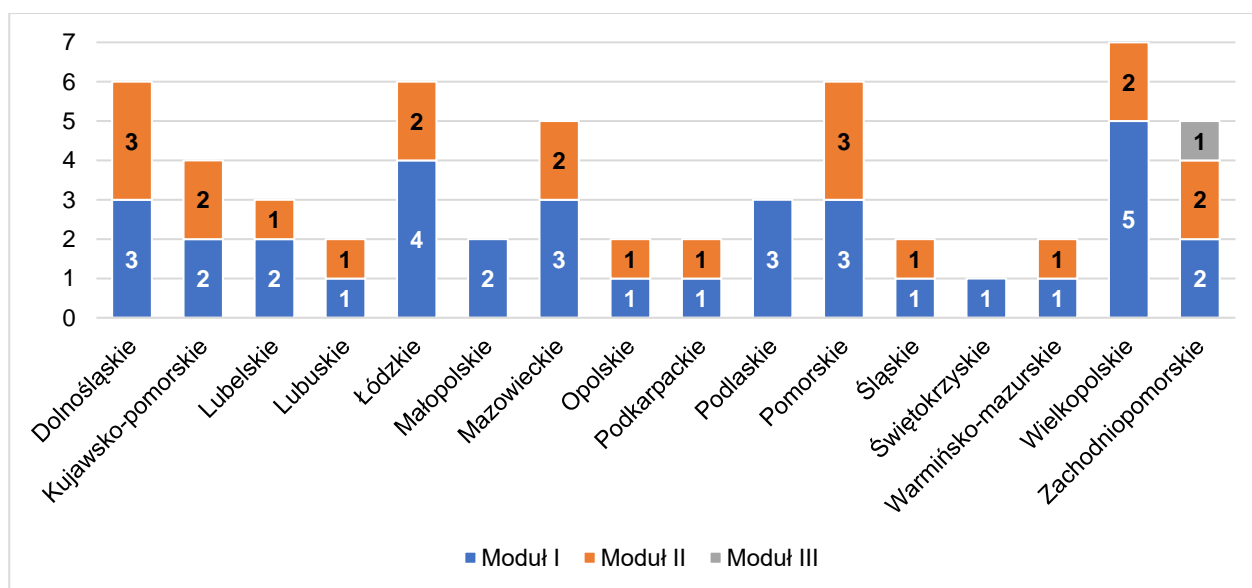
6. Analiza sprawozdań z realizacji Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w latach 2012–2019

6.1. Realizatorzy Programu

Realizacja Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe jest obecnie zapewniona przez **36 podmiotów leczniczych** (stan na 04.2021). W ramach poszczególnych modułów realizacja Programu jest zapewniona przez:

- moduł I – 35 podmiotów leczniczych;
- moduł II – 22 podmioty lecznicze;
- moduł III – 1 podmiot leczniczy.

Analiza realizatorów w podziale na województwa pozwala określić, że **w przypadku modułu I w każdym województwie znajduje się przynajmniej jeden podmiot realizujący Program**. Świadczenia w ramach **modułu II są dostępne 13 województwach** z wyłączeniem województwa małopolskiego, podlaskiego oraz świętokrzyskiego. Z kolei **moduł III realizowany jest wyłącznie w województwie zachodniopomorskim**. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 14. Liczba realizatorów Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce, w podziale na województwa.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową listę podmiotów leczniczych będących realizatorem Programu.

Tabela 14. Lista realizatorów Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce, w podziale na moduły oraz województwa.

Lp.	Nazwa realizatora	Adres	Województwo	Miasto	Moduł		
					I	II	III
1	SPZOZ	ul. Leśna 27/29, 58-100 Świdnica	dolnośląskie	Świdnica	TAK	TAK	-
2	Dolnośląskie Centrum Onkologii	Pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław	dolnośląskie	Wrocław	TAK	TAK	-
3	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny	ul. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław	dolnośląskie	Wrocław	TAK	TAK	-

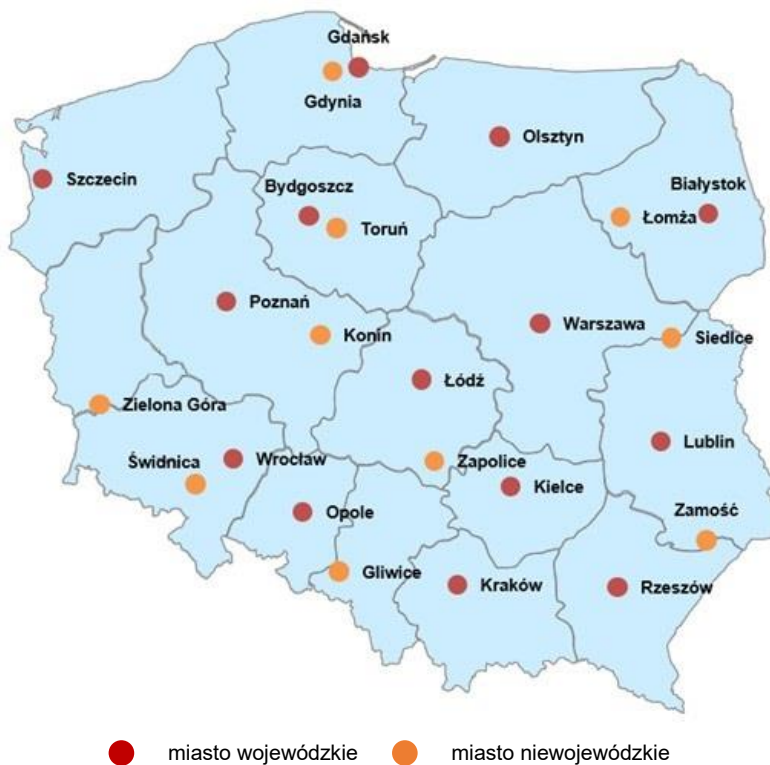
Lp.	Nazwa realizatora	Adres	Województwo	Miasto	Moduł		
					I	II	III
4	Centrum Onkologii w Bydgoszczy im. Prof. Franciszka Łukaszczyka	ul. Dr I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz	kujawsko-pomorskie	Bydgoszcz	TAK	TAK	-
5	NZOZ Pracownia Genetyki Nowotworów	ul. Marii Skłodowskiej-Curie 73, 87-100 Toruń	kujawsko-pomorskie	Toruń	TAK	TAK	-
6	SPSK nr 4	ul. Dr K. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin	lubelskie	Lublin	TAK	TAK	-
7	SP Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II	al. Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość	lubelskie	Zamość	TAK	-	-
8	Prywatna Poradnia Onkologiczna Robert Sibilski	ul. Wazów 42, 65-001 Zielona Góra	lubuskie	Zielona Góra	TAK	TAK	-
9	Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki	ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź	łódzkie	Łódź	TAK	-	-
10	SALVE MEDICA Sp. z o.o. Sp. k.	ul. Szparagowa 10, 91-211 Łódź	łódzkie	Łódź	TAK	-	-
11	Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika	ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź	łódzkie	Łódź	TAK	TAK	-
12	P.P.H.U Genos S.c.	Strońsko 20a, 98-161 Zapolice	łódzkie	Zapolice	TAK	TAK	-
13	Centrum Medycyny Profilaktycznej Sp. z o.o.	ul. Komorowskiego 12, 30-106 Kraków	małopolskie	Kraków	TAK	-	-
14	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie	ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków	małopolskie	Kraków	TAK	-	-
15	Centrum Medyczno-Diagnostyczne Sp. z o.o.	ul. Nikłowa 9, 08-110 Siedlce	mazowieckie	Siedlce	TAK	TAK	-
16	Europejskie Centrum Zdrowia Otwock Sp. z o.o.	ul. Żytnia 16, lok. c., 01-014 Warszawa	mazowieckie	Warszawa	TAK	-	-
17	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy	ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa	mazowieckie	Warszawa	TAK	TAK	-
18	SPZOZ Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego	ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole	opolskie	Opole	TAK	TAK	-
19	Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina	ul. Chopina 2, 35-055 Rzeszów	podkarpackie	Rzeszów	TAK	TAK	-
20	Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok	podlaskie	Białystok	TAK	-	-
21	Podlaskie Centrum Medyczne „Genetics” Leśniewicz spółka jawna	ul. Parkowa 14/84, 15-224 Białystok	podlaskie	Białystok	TAK	-	-
22	Zakład Patomorfologii i Profilaktyki Onkologicznej Krzysztof Dach	ul. Piłsudskiego 11a, 18-400 Łomża	podlaskie	Łomża	TAK	-	-
23	COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.	ul. Nowe Ogrody 1-6, 80-803 Gdańsk	pomorskie	Gdańsk	TAK	TAK	-
24	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk	pomorskie	Gdańsk	TAK	TAK	-
25	Szpital Pomorskie Sp. z o.o.	ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia	pomorskie	Gdynia	TAK	TAK	-
26	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach	ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice	śląskie	Gliwice	TAK	TAK	-
27	Świętokrzyskie Centrum Onkologii SPZOZ	ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce	świętokrzyskie	Kielce	TAK	-	-
28	SPZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii	al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn	warmińsko-mazurskie	Olsztyn	TAK	TAK	-
29	Przychodnia lekarska „KOMED”	ul. Wojska Polskiego 6, 62-500 Konin	wielkopolskie	Konin	TAK	-	-

Lp.	Nazwa realizatora	Adres	Województwo	Miasto	Moduł		
					I	II	III
30	Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny UM im. Karola Marcinkowskiego	ul. Polna 33, 60-535 Poznań	wielkopolskie	Poznań	TAK	-	-
31	Ośrodek Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów im. Aliny Pienkowskiej S. A.	ul. Kazimierza Wielkiego 24/26, 61-863 Poznań	wielkopolskie	Poznań	TAK	-	-
32	Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego UM im. Karola Marcinkowskiego	ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	wielkopolskie	Poznań	-	TAK	-
33	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM im. Karola Marcinkowskiego	ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań	wielkopolskie	Poznań	TAK	-	-
34	Wielkopolskie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie	ul. Garbary 15, 61-866 Poznań	wielkopolskie	Poznań	TAK	TAK	-
35	Innowacyjna Medycyna Sp. z o.o.	ul. Akacyjowa 2, 71-253 Szczecin	zachodniopomorskie	Szczecin	TAK	TAK	-
36	SPSK nr 1 im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego Pomorskiego UM	ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin	zachodniopomorskie	Szczecin	TAK	TAK	TAK

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

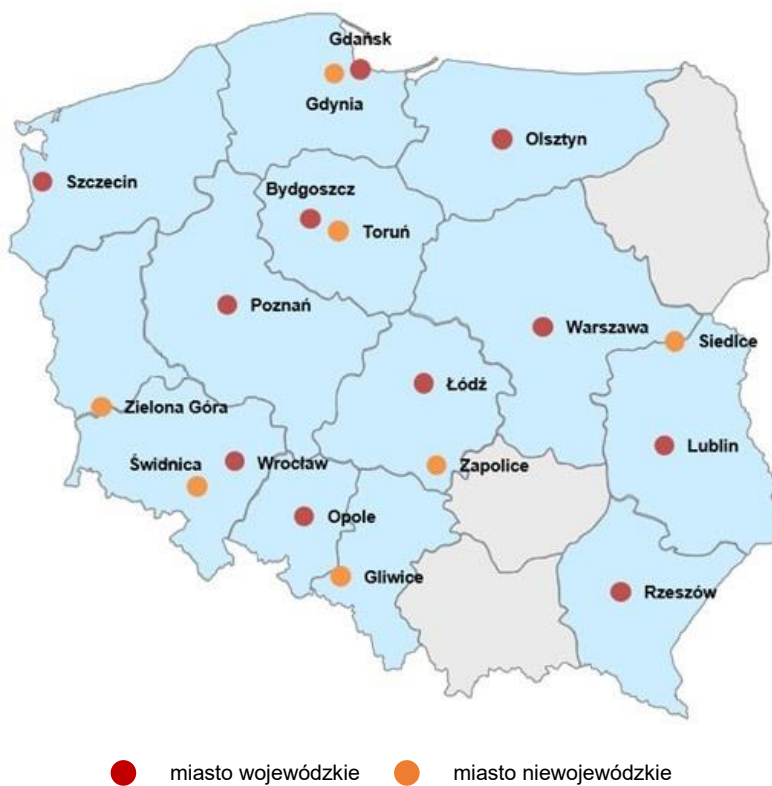
Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli powyżej, **zdecydowana większość podmiotów leczniczych, które świadczą usługi zdrowotne w ramach Programu są podmiotami, których organami założycielskimi są jednostki publiczne** (n=26, 72%), przy czym 10 podmiotów świadczących usługi to niepubliczne zakłady opieki zdrowotnej (28%).

Przeprowadzona analiza rozlokowania realizatorów Programu w podziale na poszczególne moduły została przedstawiona na rysunkach poniżej. W przypadku modułu I, 35 podmiotów leczniczych będących realizatorami zlokalizowana jest w 24 miastach, w tym 14 z nich są to miasta wojewódzkie. W odniesieniu do modułu II, 22 podmioty lecznicze znajdują się 18 miastach, natomiast 11 z nich są to miasta wojewódzkie. W przypadku modułu III, występuje 1 realizator znajdujący się w Szczecinie (miasto wojewódzkie). Warto jednak zwrócić uwagę, że w przypadku modułu I, pokrycie kraju podmiotami realizującymi jest stosunkowo równomierne, z wyjątkiem części województwa mazowieckiego, jak i województw nadmorskich. W przypadku modułu II, można zaobserwować brak pokrycia podmiotami realizującymi Program w województwach: małopolskie, świętokrzyskie, podlaskie. Szczegółowa analiza modułu III jest niemożliwa do przeprowadzenia z uwagi na zaangażowanie wyłącznie jednego realizatora.



Rysunek 15. Rozłożenie geograficzne miast, w których znajdują się podmioty będące realizatorami Programu w ramach Modułu I.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]



Rysunek 16. Rozłożenie geograficzne miast, w których znajdują się podmioty będące realizatorami Programu w ramach Modułu II.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]



Rysunek 17. Rozłożenie geograficzne miast, w których znajdują się podmioty będące realizatorami Programu w ramach Modułu III.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

6.2. Wyniki z sprawozdań realizacji Programu

Wyniki realizacji „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe” (zwanego dalej Programem) przedstawiono na podstawie dostępnych sprawozdań z realizacji NPZChN obejmujących lata 2012–2019^{175,176,177} udostępnionych przez MZ.

Jak przedstawiono w Rozdziale 5.1.1 analizowany Program dotyczy trzech modułów, tj.: **moduł I** – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika; **moduł II** – wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy; **moduł III** – profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów – siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL). Szczegółowa charakterystyka programu znajduje się w ww. rozdziale.

Należy jednak dodać, że w trzech edycjach Programu (tj. 2016, 2017, 2018 r.) uwzględniono dodatkowo następujące jednostki chorobowe: zespół Peutza-Jeghersa (ang. *Peutz Jeghers Syndrome*, PJS), zespół

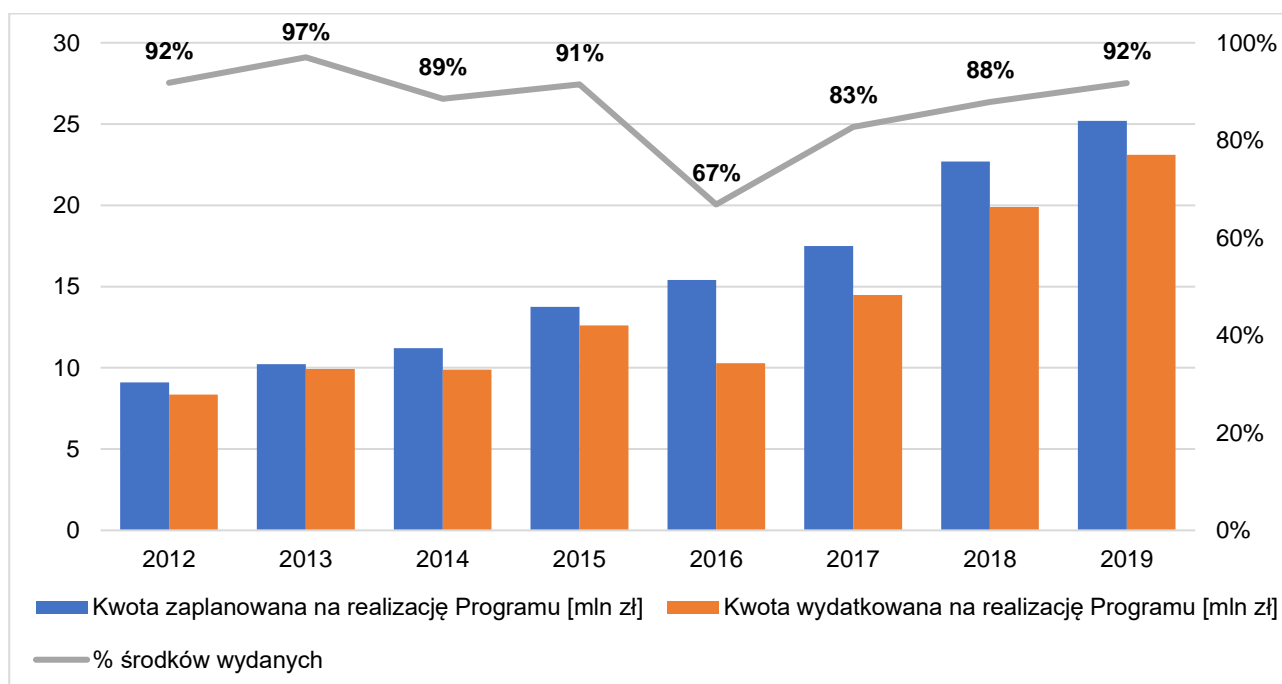
¹⁷⁵ MZ. (2015). Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych na lata 2006-2015. Pozyskano z: <http://www.archiwum.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych-na-lata-2006-2015/>, dostęp z 08.02.2021

¹⁷⁶ Sejm. (2016). Druk nr. 584. Sprawozdanie z realizacji „Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych” za 2015 r. Pozyskano z: <https://orka.sejm.gov.pl/Druki8ka.nsf/0/29A873F4807A7730C1257FCC002D4D4D/%24File/584.pdf>, dostęp z 08.02.2021

¹⁷⁷ Ogólnopolska Federacja Onkologiczna. (2020). W lutym 2020 roku Rada Ministrów uchyliła Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016 – 2024. W to miejsce przyjęto Narodową Strategię Onkologiczną. Pytamy o sprawozdania z NPZChN za lata 2016 – 2019 oraz realizację programu w tych latach. Pozyskano z: <http://federacjaonkologiczna.pl/2020/05/20/w-lutym-2020-roku-rada-ministrow-uchylila-narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych-na-lata-2016-2024-w-to-miejsce-przyjeto-narodowa-strategie-onkologiczna-pytamy-o-sprawozdania-z-npzchn-za/>, dostęp z 08.02.2021

polipowatości młodzieńczej (ang. *juvenile polyposis syndrome*, JPS) oraz zespół polipowatości recesywnej, oraz dodano je do modułu III w 2016 i 2017 r. oraz do modułu II w 2018 r. Natomiast w 2017 r. uwzględniono ww. jednostki chorobowe w nazwie modułu (jako: Moduł III – Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów – siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL), zespół Peutza-Jeghersa, zespół polipowatości recesywnej, zespół polipowatości młodzieńczej).

W latach 2012–2019 zaplanowano łącznie na realizację Programu kwotę ok. 125,1 mln zł, natomiast wydatkowano ok. 108,5 mln zł, co stanowiło prawie 87% zaplanowanych środków. Wraz z kolejnymi latami programu kwota planowana wzrastała – z 9,1 mln zł w roku 2012 do prawie 25,2 mln zł w roku 2019 (wzrost o ok. 176%). Zauważyć można wzrost kwoty wydatkowanej wraz z kolejnymi edycjami Programu – z 8,4 mln zł w roku 2012 do 23,1 mln zł w roku 2019 (wzrost o ok. 176%). Wyjątek stanowi rok 2016, gdzie odnotowano spadek kwoty wydatkowanej względem roku poprzedniego (spadek o ok. 18%). Dane dla każdego sprawozdanego roku przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 18. Środki wydatkowane na Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce, w latach 2012–2019 [mln zł].

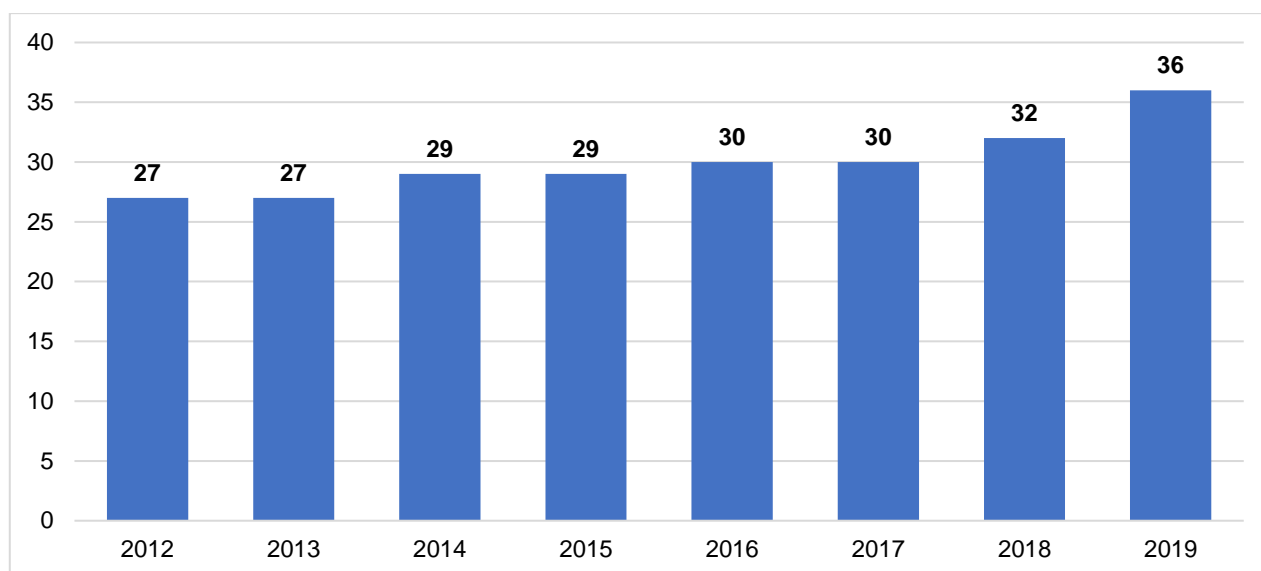
[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki z analizy sprawozdań, z realizacji Programu w podziale na główne moduły programu.

6.2.1. Moduł I

Liczba poradni

W latach 2012–2019 **stopniowo zwiększała się liczba poradni onkologicznych (i/lub genetycznych) biorących udział w Programie, w ramach modułu I** – z 27 poradni w 2012 r. do 36 poradni w roku 2019. Szczegółową liczbę poradni w poszczególnych latach przedstawiono na poniższym wykresie.

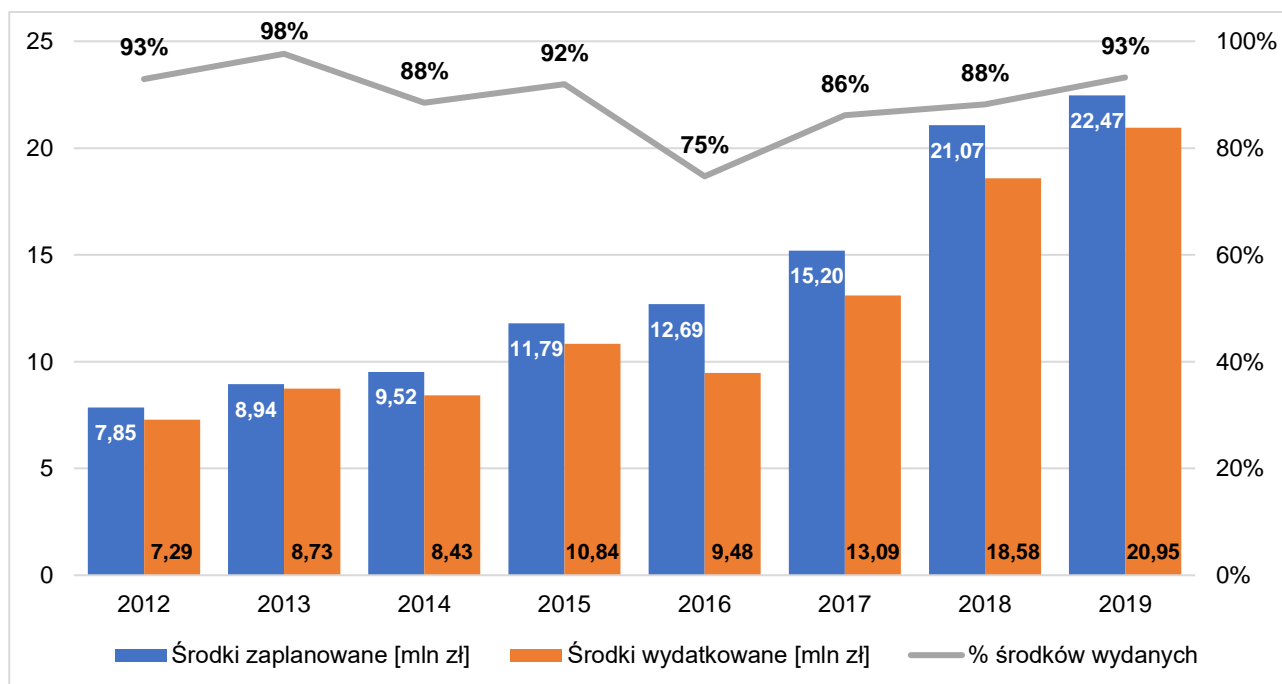


Rysunek 19. Liczba poradni onkologicznych i/lub genetycznych biorących udział w Programie, w ramach modułu I w latach 2012–2019.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Wydatki w ramach modułu I

Zgodnie ze sprawozdaniami z realizacji Programu w latach 2012–2019, z zaplanowanej kwoty 109 537 327 zł na realizację modułu I wydatkowano 97 392 514 zł, co stanowiło prawie 89%. Największy odsetek, prawie 98% zaplanowanych wydatków zrealizowano w roku 2013, natomiast najmniejszy, tj. ok. 75%, w roku 2016. Autorzy sprawozdań z realizacji Programu zwracają uwagę na niewykorzystanie wszystkich środków przez realizatorów w stosunku do wartości zawartych umów, które spowodowane było przede wszystkim objęciem opieką mniejszej liczby rodzin niż pierwotnie zakładano, a co za tym idzie wykonaniem mniejszej liczby badań. Dane dotyczące budżetu w poszczególnych latach przedstawiono na wykresie poniżej.

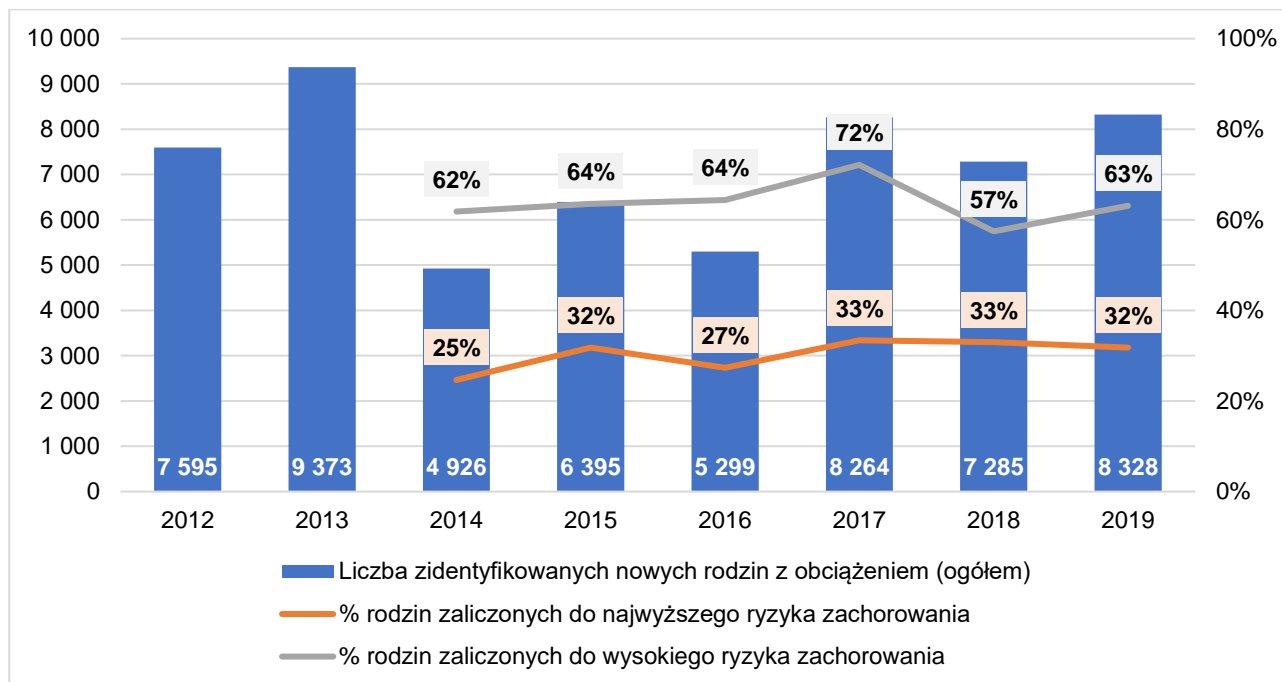


Rysunek 20. Budżet przeznaczony na realizację modułu I Programu w latach 2012–2019 [mln zł] (opracowanie własne AOTMiT).

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Zidentyfikowanie nowych rodzin oraz klasyfikacja do grup ryzyka

W latach 2012–2019, w ramach modułu I zidentyfikowano 57 465 rodzin w grupie ryzyka raka piersi i/lub jajnika, najczęściej w roku 2013 (9 373 rodzin), natomiast najmniej w roku 2014 (4 926 rodzin). Dodatkowo, w latach 2014–2019 raportowano również liczbę rodzin zakwalifikowanych do grupy najwyższego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika. Najwięcej rodzin z tej grupy odnotowano w roku 2017 (2 760 rodzin; ok. 33% ogółu), natomiast najmniej w roku 2014 (1 214 rodzin; ok. 25% ogółu). Łącznie w latach 2014-2019 zidentyfikowano 40 497 rodzin, z czego 12 503 (prawie 31%) rodziny zakwalifikowano do grupy najwyższego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika, a 25 922 do grupy wysokiego ryzyka (ok. 64%). Warto zaznaczyć, że liczba rodzin z wysokiego ryzyka zachorowania dominowała, przewyższając około dwukrotnie liczbę rodzin z najwyższego ryzyka zachorowania w każdym raportowanym roku, w ramach Programu. Szczegółowe dane dotyczące ww. treści przedstawiono poniżej.



Rysunek 21. Rodziny włączone w dany rok (2012–2019) do Programu oraz rodziny zaklasyfikowane do grupy najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania, w ramach modułu I.

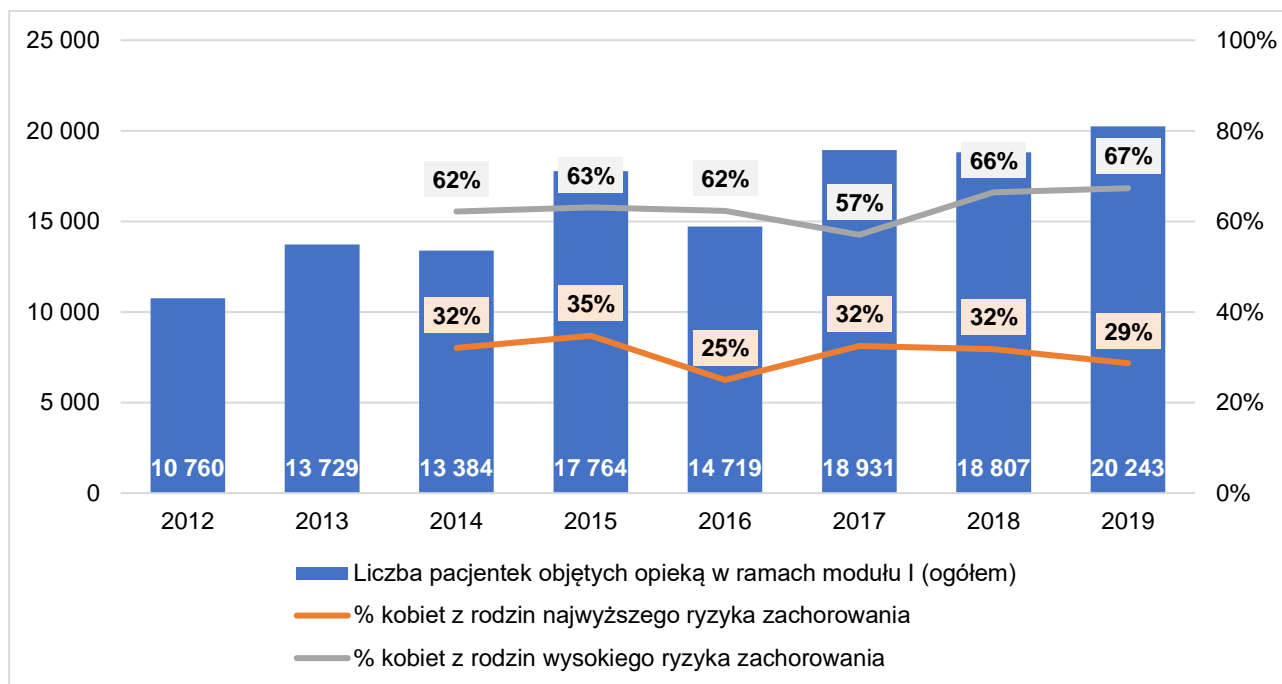
* Rodziny najwyższego ryzyka zachorowania, tj. rodziny, w których wystąpiły trzy lub więcej zachorowań na raka piersi i/lub jajnika wśród krewnych I i II st. włączając w to probantkę oraz rodziny, w których wystąpiły metachroniczne zachorowania na raka drugiej piersi, jajnika lub trzonu macicy a także rodziny nosicielki mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2;

** Rodziny wysokiego ryzyka zachorowania, tj. rodziny probantek u których zachorowania na raka piersi i/lub jajnika rozpoznano przed 40 r. ż. i rodziny w których wystąpiły dwa zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w tym jedno przed 50 r.ż.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Objęcie pacjentów opieką oraz podział na grupy wysokiego i najwyższego ryzyka zachorowania

W latach 2012–2019, w ramach modułu I objęto opieką 128 337 pacjentek. Wykazano trend rosnący liczby pacjentek objętych opieką, która wahała się od 10 760 w roku 2012 do 20 243 w roku 2019. Ponadto warto zaznaczyć, że od roku 2014 rozpoczęto raportowanie liczby osób z podziałem na grupy najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania. W latach 2014–2019 objęto opieką 103 848 pacjentek, w tym 32 067 (niemal 31%) kobiet z rodzin najwyższego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika oraz 65 622 (ponad 63%) kobiety z rodzin ryzyka wysokiego. Szczegółowe dane zostały przedstawione na wykresie poniżej.

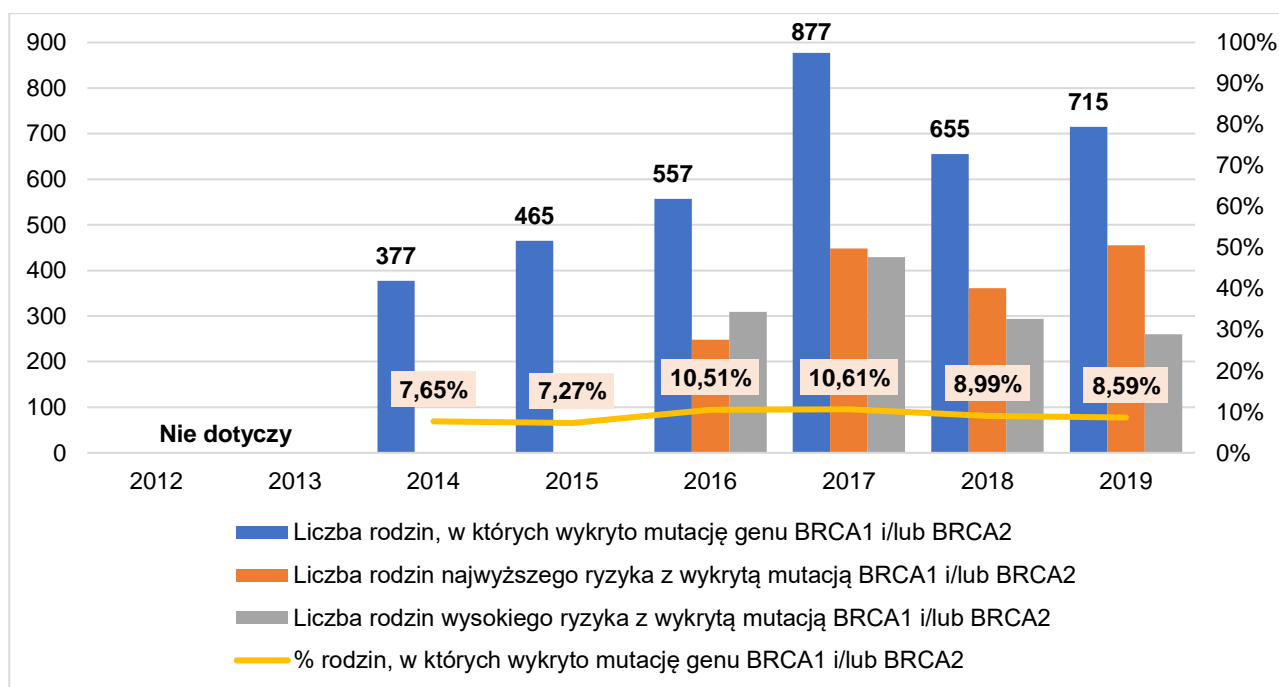


Rysunek 22. Liczba pacjentek objętych opieką w ramach modułu I (2012–2019 r.) wraz z przedstawieniem procentowego udziału grupy najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Zidentyfikowane mutacje genu u rodzin (tzw. nosiciele genów silnych predyspozycji)

Sprawozdania z realizacji Programu, z lat 2012–2013, nie zawierają informacji na temat wykonanych badań mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2. **Badania te są raportowane od 2014 roku.** Ponadto, w roku 2016 dodano również podział rodzin, u których wykryto mutacje ww. genów, na rodziny najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi lub jajnika. W latach 2014–2019 odnotowano 3 646 (9% zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem) rodzin z wykrytą mutacją genu BRCA1 i/lub BRCA2. Natomiast **w latach 2016–2019 odnotowano 2 804 rodziny (około 10 % wszystkich nowo zidentyfikowanych rodzin), u których wykryto mutację genu BRCA1 i/lub BRCA2, w tym 1 512 rodzin najwyższego ryzyka zachorowania oraz 1 292 rodziny ryzyka wysokiego.** Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 23. Mutacje genu BRCA1 i/lub BRCA2 wykryte u rodzin objętych opieką w ramach modułu I.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Zidentyfikowane mutacje genu u poszczególnych pacjentów (tzw. nosiciele genów silnych predyspozycji)

Sprawozdania z realizacji Programu z lat 2012–2015 nie zawierają informacji na temat liczby osób z wykrytą mutacją genu BRCA1 i/lub BRCA2. **Dane te są raportowane od 2016 roku.** Należy zwrócić uwagę, że **w roku 2017 odnotowano największą liczbę osób z wykrytą mutacją BRCA1 i/lub BRCA2 zarówno w odniesieniu do pięciu najczęstszych mutacji (7 036 osób; ponad 37% wszystkich osób objętych opieką), jak i do zastosowania metody NGS (493 osoby; prawie 3% wszystkich osób objętych opieką).** Natomiast **w latach 2016–2019, liczby te były znacznie mniejsze**, tj. w 2016 roku zidentyfikowano 380 osób z mutacją genu BRCA1 i/lub BRCA2 w odniesieniu do 5 najczęstszych mutacji oraz 70 osób w odniesieniu do metody NGS, w roku 2018 było tych osób analogicznie: 586 i 140, a w 2019 r. – 716 i 208. Ponadto, **w 2018 roku wprowadzono kolejny test genetyczny – wykrywający mutację genu CHEK2 i PALB2, który pozwolił na zidentyfikowanie w 2018 r. 252 pacjentów z mutacją genu CHEK2 i PALB2 (ok. 1,3% wszystkich osób objętych opieką) i 376 pacjentów w 2019 r. (ok. 1,8% wszystkich osób objętych opieką).** Szczegółowe dane dla realizacji kolejnych lat modułu I przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Liczba osób objętych opieką w ramach modułu I wraz z przedstawieniem liczby wykrytych mutacji genowych.

Rok Programu	Liczba osób objętych opieką w ramach programu (ogółem)	Liczba osób z wykrytą mutacją BRCA1 i/lub BRCA2 (5 najczęstszych mutacji)*	Liczba osób, u których wykryto mutację BRCA1 i/lub BRCA2 (metodą NGS)**	Liczba osób, u których wykryto mutację genu CHEK2 i PALB2	Odsetek osób z wykrytą mutacją BRCA1 i/lub BRCA2 (5 najczęstszych mutacji)	Odsetek osób, u których wykryto mutację BRCA1 i/lub BRCA2 (metodą NGS)	Odsetek osób, u których wykryto mutację genu CHEK2 i PALB2
2012	10 760	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2013	13 729	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2014	13 384	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2015	17 764	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2016	14 719	380	70	ND	2,58%	0,48%	ND
2017	18 931	7 036	493	ND	37,17%	2,60%	ND

Rok Programu	Liczba osób objętych opieką w ramach programu (ogółem)	Liczba osób z wykrytą mutacją BRCA1 i/lub BRCA2 (5 najczęstszych mutacji)*	Liczba osób, u których wykryto mutację BRCA1 i/lub BRCA2 (metodą NGS)**	Liczba osób, u których wykryto mutację genu CHEK2 i PALB2	Odsetek osób z wykrytą mutacją BRCA1 i/lub BRCA2 (5 najczęstszych mutacji)	Odsetek osób, u których wykryto mutację BRCA1 i/lub BRCA2 (metodą NGS)	Odsetek osób, u których wykryto mutację genu CHEK2 i PALB2
2018	18 807	586	140	252	3,12%	0,74%	1,34%
2019	20 243	716	208	376	3,53%	1,03%	1,86%
RAZEM	128 337	8 718	911	628	11,99%	1,25%	1,61%

ND – Nie dotyczy – brak informacji o wykonanych badaniach mutacji genów;

* Do 5 najczęstszych mutacji w genie BRCA zaliczono: 5382insC (c.5266dupC), C61G (c.181T>G), 4153delA (c.4035delA), 185delAG (c.66_67delAG) oraz 3819delGTAAA (c.3756_3759delGTCT);

** Badanie metodą NGS wykonano u pacjentek o najwyższym prawdopodobieństwie wykrycia mutacji (powyżej 20-25%). Badanie wykonywane było u chorych na raka piersi i/lub jajnika, u których nie wykryto żadnej z 5 najczęstszych mutacji oraz spełniono odpowiednie warunki (m.in. u chorej rozpoznano raka jajnika i posiada ona przynajmniej jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50 rokiem życia lub u której rozpoznano raka jajnika).

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych ze sprawozdań z realizacji Programu MZ]

Wykryte nowotwory

W latach 2012–2019, w ramach modułu I wykryto łącznie 1 288 przypadków choroby nowotworowej, w tym 846 nowotworów piersi (ok. 66%) oraz 441 przypadków nowotworów jajnika (ok. 34%). Liczba wykrytych przypadków choroby nowotworowej była największa w roku 2019 (312 nowotworów, w tym 176 piersi i 136 jajnika), 2015 (217 nowotworów, w tym 138 piersi i 79 jajnika) i 2017 (192 nowotwory, w tym 115 piersi i 77 jajnika), natomiast w pozostałych latach oscylowała pomiędzy 102 a 127. Szczegółowe dane dot. ww. treści przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Liczba pacjentek objętych opieką w ramach modułu I Programu wraz z uwzględnieniem wykrytych nowotworów.

Rok Programu	Liczba pacjentek objętych opieką (ogółem)	Liczba wykrytych nowotworów (ogółem)	Liczba wykrytych nowotworów piersi	Liczba wykrytych nowotworów jajnika	Odsetek pacjentek u których wykryto nowotwór**
2012	10 760	106	85	21	0,99%
2013	13 729	113	81	32	0,82%
2014	13 384	127*	80	46	0,95%
2015	17 764	217	138	79	1,22%
2016	14 719	119	85	34	0,81%
2017	18 931	192	115	77	1,01%
2018	18 807	102	86	16	0,54%
2019	20 243	312	176	136	1,54%
RAZEM	128 337	1 288	846	441	1,00%

* W tym jeden nowotwór inny niż piersi lub jajnika – nie uszczegółowiono typu nowotworu;

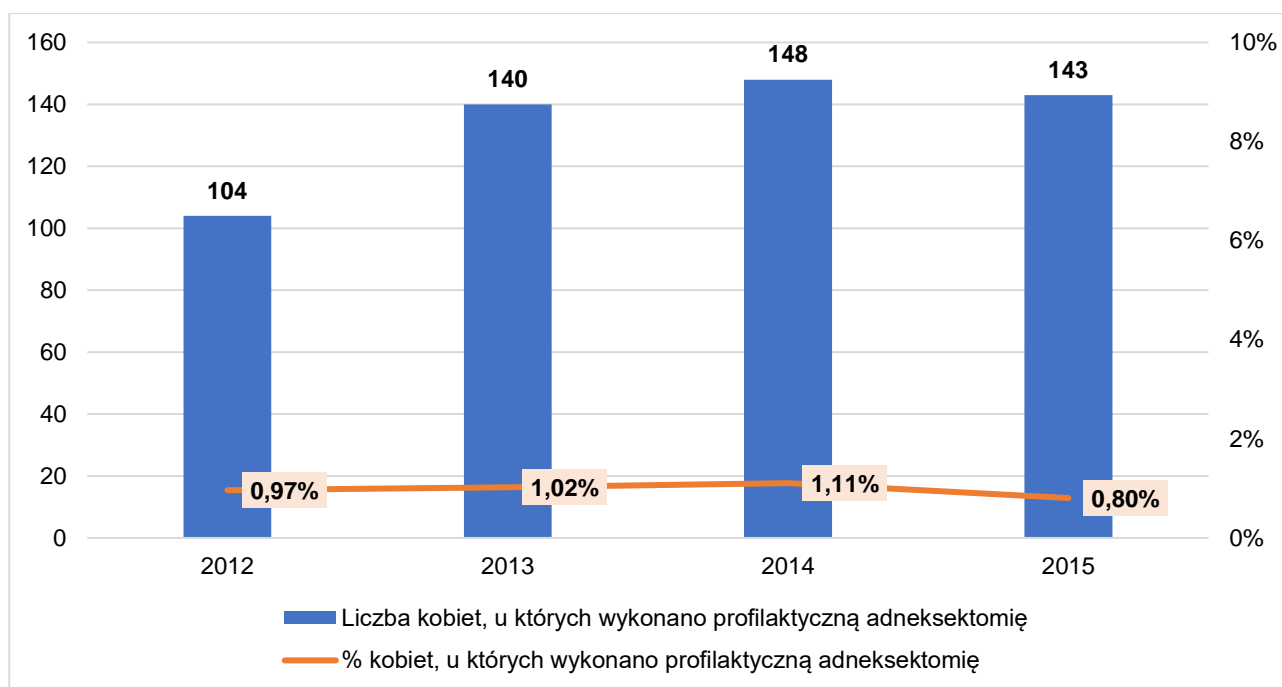
** Przy założeniu, że u jednej pacjentki wykryto tylko jeden nowotwór

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych ze sprawozdań z realizacji Programu MZ]

Profilaktyczna adneksktomia¹⁷⁸

W sprawozdaniach z lat 2012–2015 raportowano wykonanie zabiegu profilaktycznej adneksktomii, wskazując, że wykonano łącznie 535 ww. zabiegów, czyli u prawie 1% kobiet objętych opieką w ramach modułu I Programu. Liczba ta wzrastała od 2012 roku (104 zabiegi) do 2014 roku (148 zabiegów) i minimalnie spadła w roku 2015 (143 zabiegi). W sprawozdaniach z pozostałych lat nie raportowano liczby wykonanych zabiegów. Dane przedstawia poniższy wykres.

¹⁷⁸ Z przyp. analityka: zabieg adneksktomii polega na profilaktycznym usunięciu jajników i jajowodów



Rysunek 24. Liczba kobiet, u których wykonano profilaktyczną adneksktoię w latach 2012–2015, w ramach modułu I Programu.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Osiągnięte wskaźniki w odniesieniu do wydatków

W ramach analizy efektywności modułu I Programu, w poszczególnych latach ujętych w opracowaniu (2012–2019) określono również wartości wskaźników osiągniętych w ramach wybranych kategorii w stosunku do wydanych środków. W ramach tego elementu analizy oceniono uzyskane wartości poniższych parametrów na każde wydane w danym roku 100 tys. zł.:

- liczba zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem;
- liczba zidentyfikowanych rodzin najwyższego ryzyka;
- liczba zidentyfikowanych rodzin wysokiego ryzyka;
- liczba pacjentów objętych opieką;
- liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką;
- liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką;
- liczba wykrytych nosicieli mutacji genów;
- liczba wykrytych nowotworów.

Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Efektywność działań w ramach modułu I Programu z uwzględnieniem poniesionych nakładów (wskaźniki osiągnięte w poszczególnych kategoriach przypadające na każde wydane 100 tys. zł).

Rok	Liczba zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem (ogółem)	Liczba zidentyfikowanych rodzin najwyższego ryzyka	Liczba zidentyfikowanych rodzin wysokiego ryzyka	Liczba pacjentów objętych opieką	Liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką	Liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką	Liczba wykrytych nosicieli mutacji	Liczba wykrytych nowotworów (ogółem)
2012	104	ND	ND	148	ND	ND	ND	1,45
2013	107	ND	ND	157	ND	ND	ND	1,29
2014	58	14	36	159	51	99	4	1,51
2015	59	19	37	164	57	103	4	2,00
2016	56	15	36	155	39	97	5	1,26
2017	63	21	46	145	47	82	58	1,47
2018	39	13	23	101	32	67	5	0,55
2019	40	13	25	97	28	65	6	1,49

Liczba wykrytych nosicieli mutacji - w sprawozdaniach za lata 2014-2015 podano liczbę rodzin;

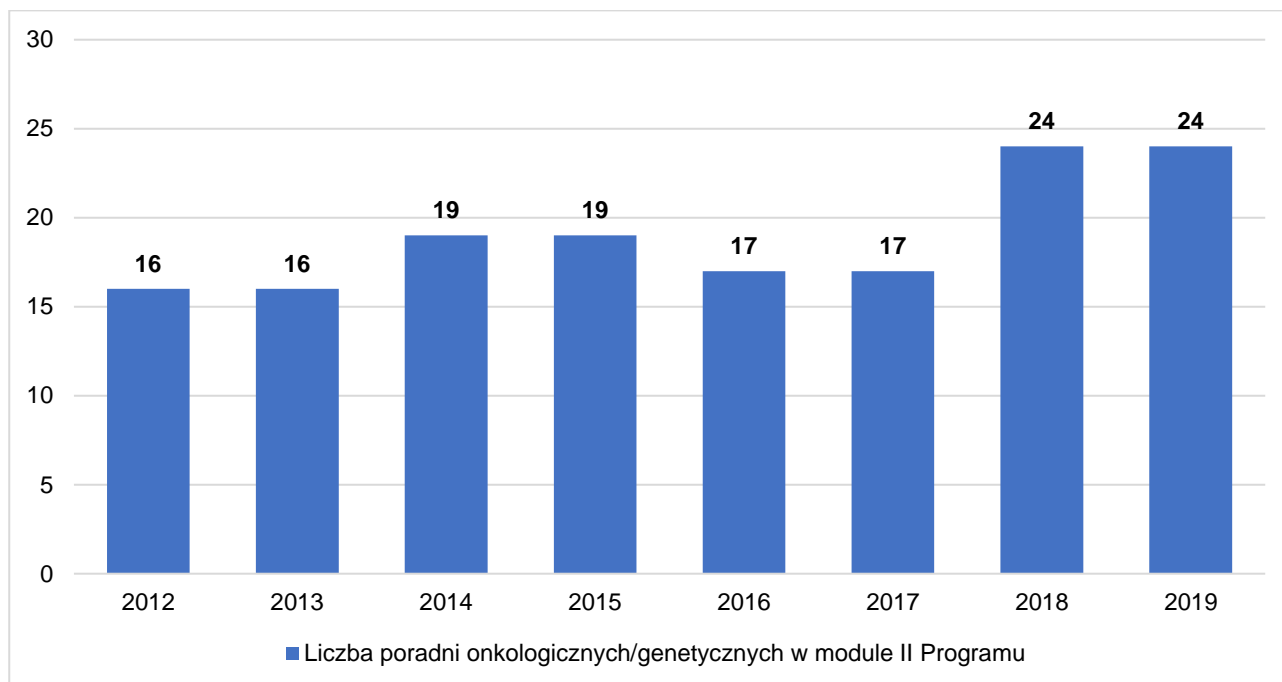
ND – Nie dotyczy, w danym sprawozdaniu nie uszczegółowiono tego typu danych

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

6.2.2. Moduł II

Liczba poradni

W latach 2012 -2019 liczba przychodni onkologicznych i/lub genetycznych zaangażowanych w ramach modułu ulegała niewielkim zmianom. **W latach 2012–2017 wahała się w przedziale 16–19 jednostek, jedynie w ostatnich dwóch analizowanych latach uległa znaczącemu zwiększeniu do 24 przychodni.** Szczegółową liczbę poradni uczestniczących w module II programu zamieszczono na wykresie poniżej.

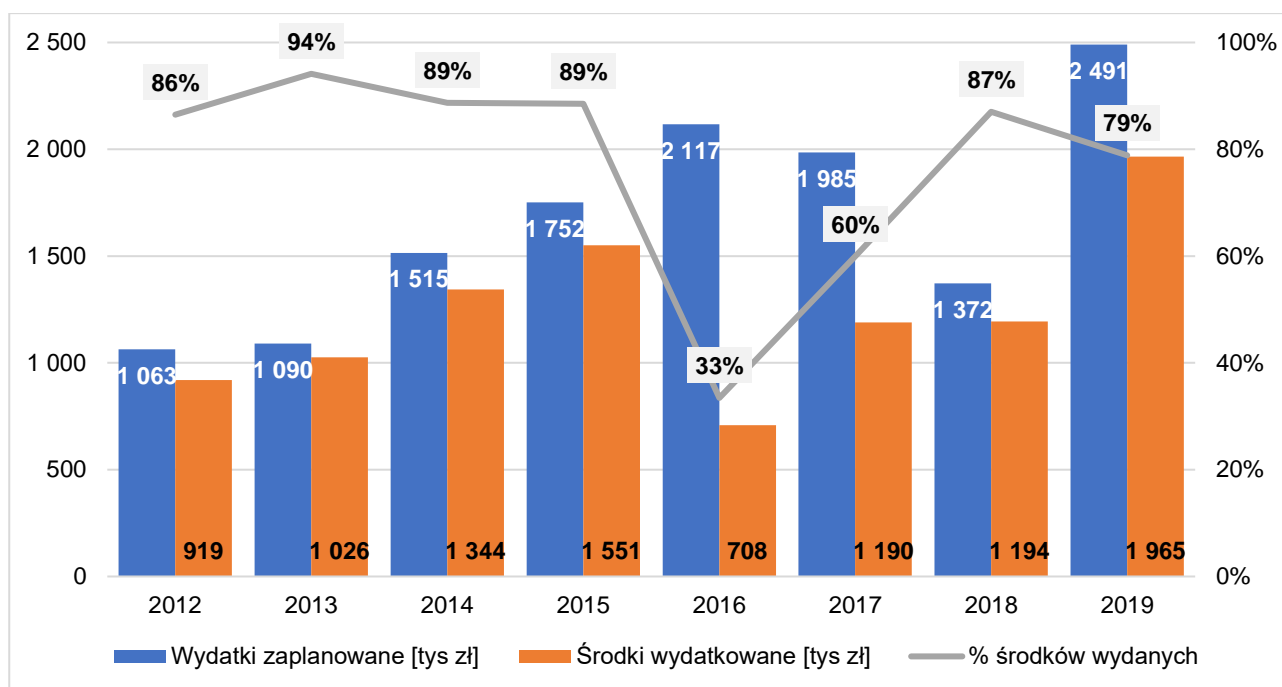


Rysunek 25. Liczba poradni onkologicznych i/lub genetycznych uczestniczących w Programie w latach 2012–2019 w ramach modułu II.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Wydatki w ramach modułu

W latach 2012–2019 na działania w ramach modułu II **zaplanowano łącznie wydatki w wysokości 13 384 258 zł, z czego faktycznie wydano 9 896 564 zł (74% zaplanowanych wydatków).** Znacząco mniejsza kwota w porównaniu do planu wynika z niewykorzystania wszystkich środków przez realizatorów w stosunku do wartości zawartych umów. Wskazuje się, że podobnie jak w przypadku realizacji modułu I Programu, spowodowane to było objęciem opieką mniejszej liczby rodzin niż pierwotnie zakładano (mniej wykonanych badań). **Sz szczególnie istotna różnica dotyczy lat 2016 i 2017 (odpowiednio: 33,4% i 59,9% zaplanowanych wydatków).** Dane dotyczące zaplanowanych i faktycznych wydatków przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 26. Planowane i faktyczne wydatki w ramach modułu II Programu w latach 2012–2019.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

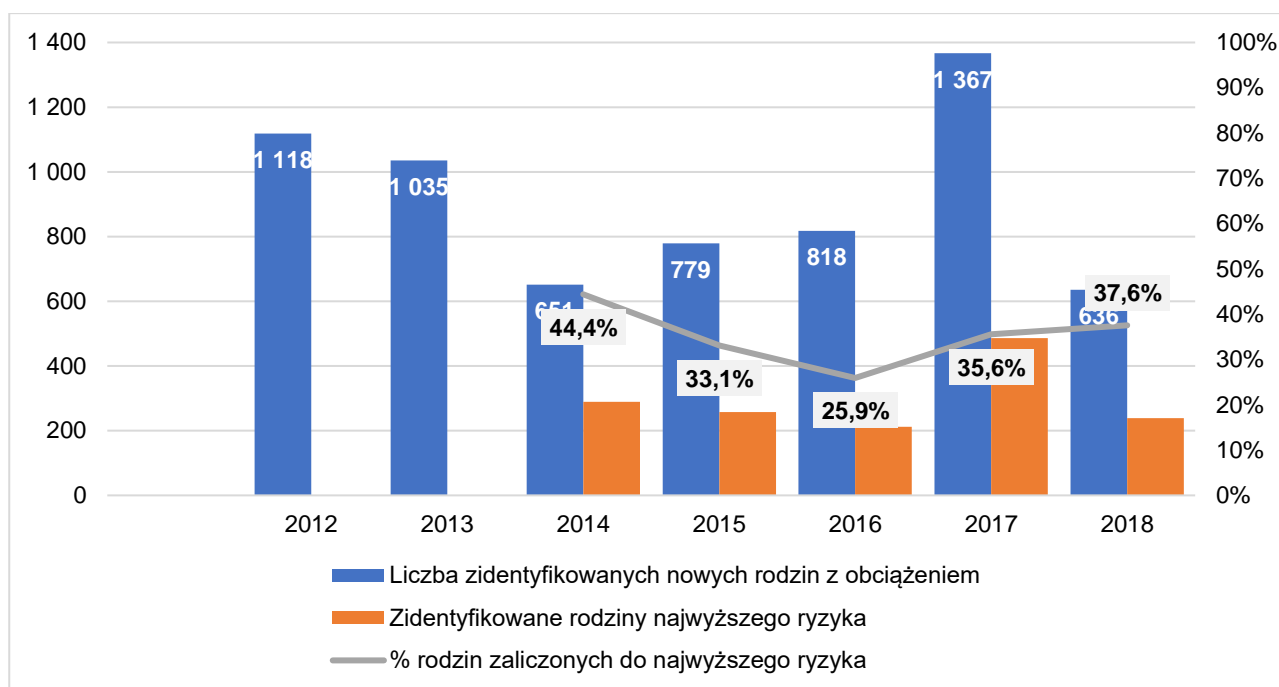
Liczba rodzin i pacjentów objętych działaniami w ramach modułu oraz rodzin zakwalifikowanych do grup wysokiego i najwyższego ryzyka.

W ramach Programu, w latach 2012–2019 do rejestru rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy wprowadzono 7 007 rodzin. W rodzinach tych wykonano badania nosicielstwa mutacji genów zwiększających ryzyko zachorowania. Ich wyniki pozwoliły na zakwalifikowanie w sumie 1 723 rodzin do grupy najwyższego ryzyka. Należy przy tym zauważyć dwie istotne kwestie:

- w latach 2012–2013 nie wykonywano badań nosicielstwa mutacji genów;
- w kolejnych latach wykonywania badań **systematycznie rozbudowywano panel genów poddawanych badaniom** (w latach 2014–2015 badano mutacje genów MMR lub APC, w latach 2016–2017 mutacje genów APC, MLH1, MSH2, MSH6 i EPCAM, w latach 2018–2019 panel badanych genów obejmował geny APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM).

Liczba rodzin objętych opieką w poszczególnych latach realizacji Programu charakteryzuje się dużą zmiennością. W początkowych latach analizowanego okresu (2012–2013) rokrocznie do Programu trafiało ponad 1 000 rodzin, po czym, w latach 2014 – 2016 i 2018–2019 liczba ta została znacząco zredukowana (odpowiednio: 651, 779, 818, 636 i 603 rodziny). Wyjątkiem był rok 2017, w którym do Programu trafiło 1 367 rodzin wysokiego ryzyka.

Analiza liczby rodzin wysokiego ryzyka włączonych do rejestru i wyników ich badań mutacji genowych wskazuje na **stosunkowo stały odsetek rodzin kwalifikowanych do grupy najwyższego ryzyka** (ok. 35% w latach 2014–2019). Najwięcej rodzin zakwalifikowano do tej grupy w 2017 roku (486 wobec pozostałych lat analizowanego okresu, w których kwalifikowano nie więcej niż 289 rodzin/rok). Wynika to najprawdopodobniej z ogólnej liczby rodzin włączonych do Programu. Co interesujące, **na ten parametr nie miało wpływu zwiększenie panelu genów poddawanych badaniom pod kątem występowania mutacji.** Należy przy tym zauważyć, że analizie poddano wyniki badań dla stosunkowo krótkiego okresu 6 lat. Szczegółowe dane zamieszczono na wykresie poniżej.

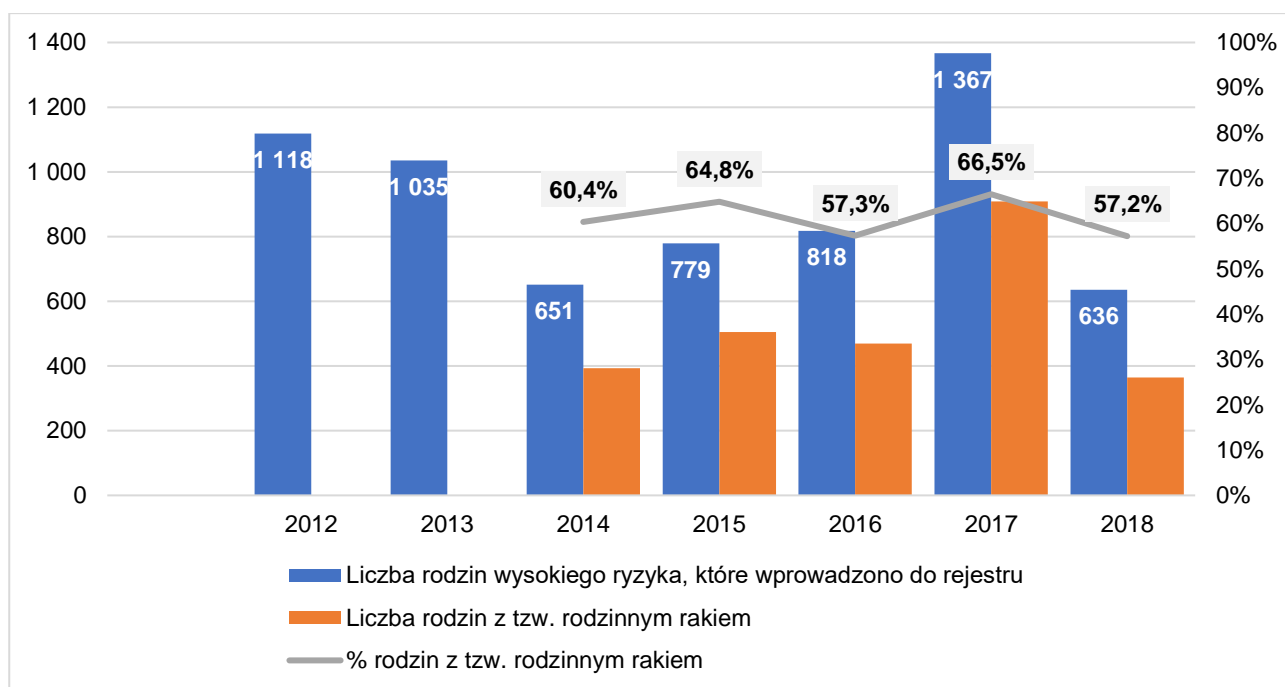


Rysunek 27. Rodziny objęte działaniami w ramach modułu II Programu oraz rodziny zakwalifikowane do grupy najwyższego ryzyka.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Liczba rodzin z tzw. rodzinnym rakiem jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy

Podobnych do powyższych wyników dostarcza analiza odsetka zidentyfikowanych rodzin z tzw. nowotworami rodzinnymi. **Do tej grupy każdego roku kwalifikowanych jest ok. 60% rodzin objętych Programem (dane dla okresu 2014–2019, w latach 2012–2013 nie prowadzono kwalifikacji rodzin do tej grupy).** Podobnie jak w przypadku rodzin o najwyższym ryzyku, także w tej kategorii najwięcej rodzin zakwalifikowano w 2017 roku (szczegóły na wykresie poniżej).

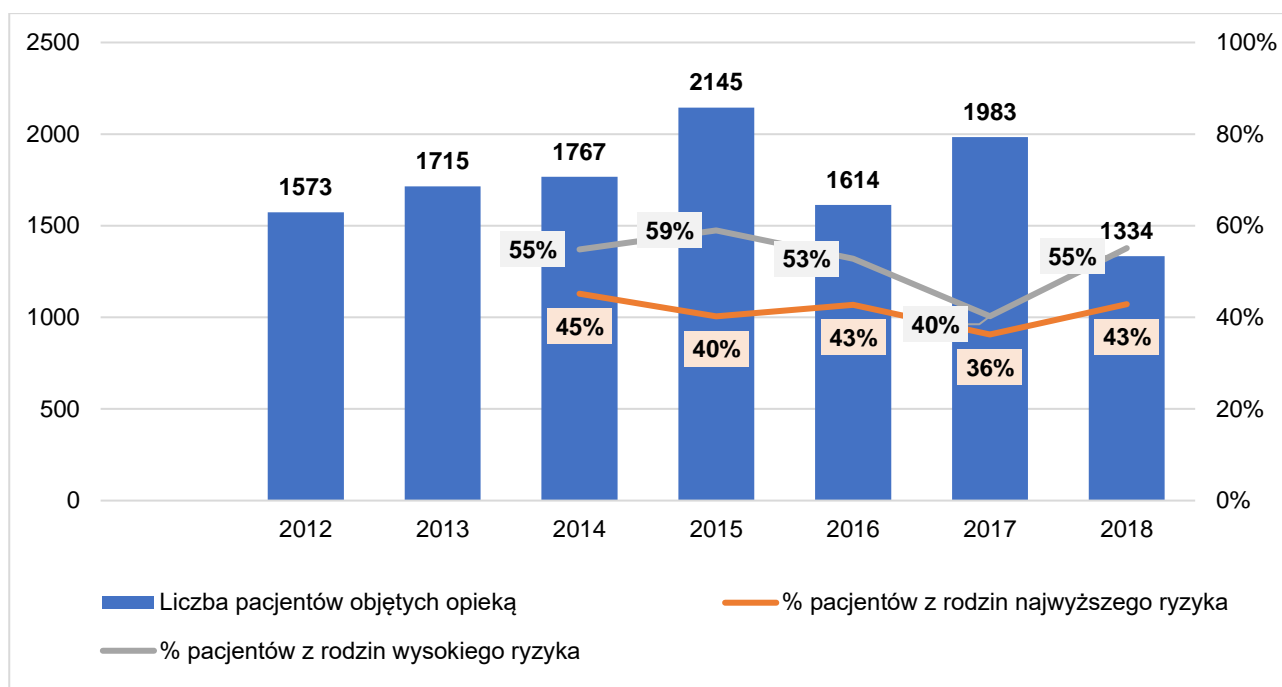


Rysunek 28. Liczba rodzin z tzw. rodzinnymi nowotworami zidentyfikowana w ramach modułu II Programu.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Pacjenci objęci opieką, w tym pacjenci z rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka raka jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy

W ramach modułu II Programu, w latach 2012–2019 opieką objęto ogółem 13 581 pacjentów. Przeprowadzone badania umożliwiły określenie ich poziomu zagrożenia nowotworami jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy. Do rodzin o najwyższym poziomie ryzyka zakwalifikowano 4 395 pacjentów, do rodzin o wysokim poziomie ryzyka – 5 474 pacjentów. Należy przy tym zauważyć, że kategoryzacja ryzyka została w ramach modułu wprowadzona od 2014 roku.

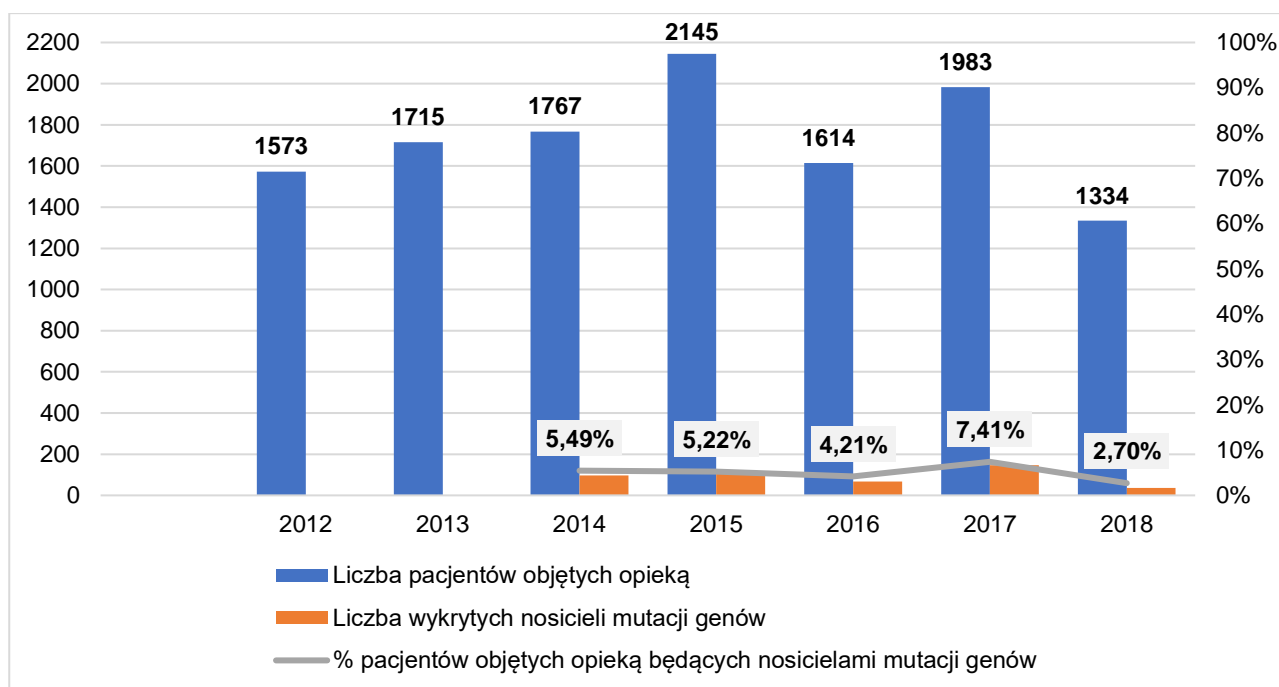


Rysunek 29. Pacjenci objęci opieką w ramach modułu II Programu, w tym odsetki pacjentów z rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Pacjenci objęci opieką i pacjenci zidentyfikowani jako nosiciele mutacji (tzw. nosiciele genów silnych predyspozycji)

Oprócz określenia poziomu ryzyka pacjentów z rodzin włączonych do Programu **wykrywano także wśród nich osoby będące nosicielami mutacji sprzyjających onkogenezie nowotworów jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy**. W latach 2014–2019 (w dwóch początkowych latach analizowanego okresu nie prowadzono tych badań) wykryto ogółem 525 nosicieli mutacji – najwięcej w latach 2014, 2015 i 2017 (odpowiednio: 97, 112, 147), znacząco mniej w latach 2016, 2018 i 2019 (odpowiednio: 68, 36 i 65). Szczegółową liczbę osób objętych opieką i wykrytych nosicieli genów silnych predyspozycji zamieszczono na wykresie poniżej.



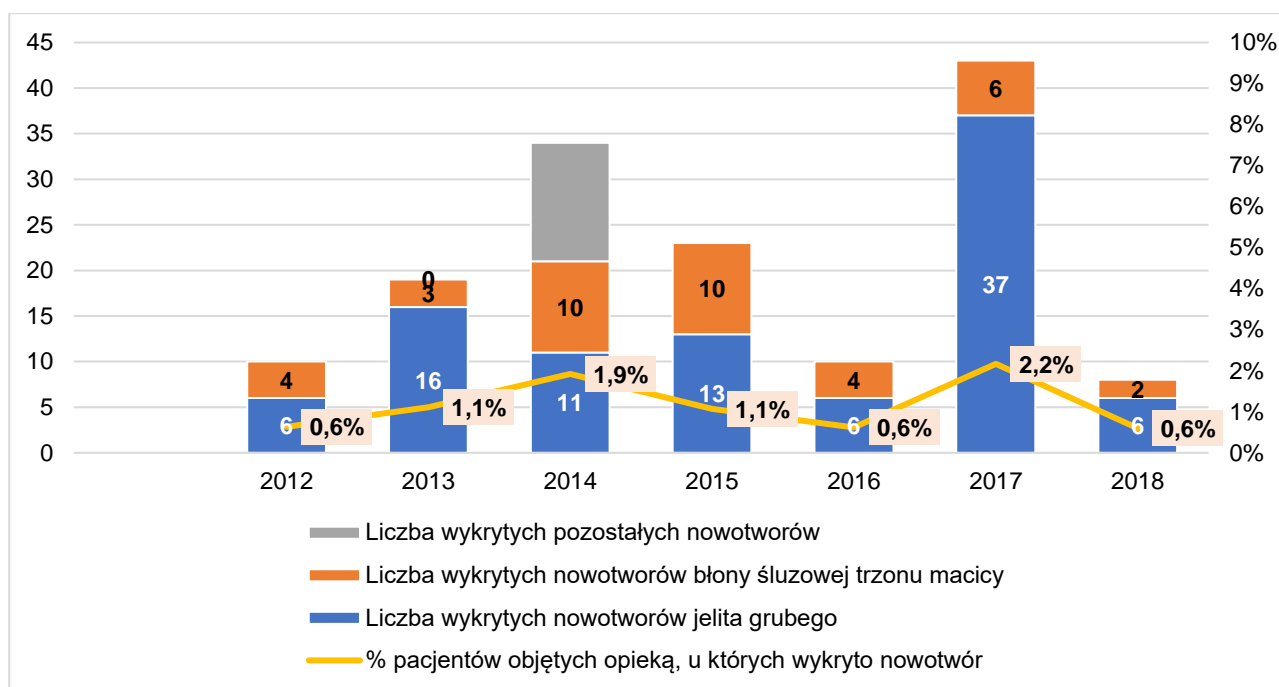
Rysunek 30. Nosiciele mutacji sprzyjających onkogenezie wykryci w ramach modułu II Programu.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Nowotwory wykryte u pacjentów objętych opieką w ramach modułu II

Badania realizowane w ramach modułu II Programu, oprócz umożliwienia stratyfikacji rodzin i pacjentów pod kątem ryzyka, doprowadziły także do wykrycia konkretnych przypadków nowotworów. **W latach 2012–2019 w ramach modułu wykryto ogółem 174 przypadki nowotworu, w tym 119 – jelita grubego, 42 – błony śluzowej trzonu macicy i 13 innych.** Najwięcej przypadków wykryto w latach 2017 (43 przypadki: 37 – jelita grubego, 6 – błony śluzowej trzonu macicy) i 2014 (34 przypadki: 11 – jelita grubego, 10 – błony śluzowej trzonu macicy, 13 – innych nowotworów¹⁷⁹). Należy zauważyć, że **2014 rok był jedynym w analizowanym okresie, w którym w ramach modułu wykryto przypadki nowotworu inne niż rak jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.** W przedłożonych sprawozdaniach nie określono jednak dokładnie, jakie inne nowotwory zostały wykryte w ramach danego modułu. **Największy odsetek nowotworów wśród ogólnej liczby pacjentów objętych opieką zidentyfikowano w 2017 roku (2,17%).** W pozostałych latach odsetek ten nie przekroczył 2% (w 2014 r. – 1,92%, w tym inne nowotwory, w 2019 r. – 1,86%), a uwzględniając wyłącznie podstawowe nowotwory, na które ukierunkowany jest moduł II (jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy) – wyniósł maksymalnie 1,86%. Szczegółowe dane dotyczące liczby zidentyfikowanych nowotworów u pacjentów włączonych do modułu II przedstawiono na wykresie poniżej.

¹⁷⁹ W sprawozdaniu dot. realizacji Programu nie uszczegółowiono dodatkowo wykrytych typów nowotworów



Rysunek 31. Przypadki nowotworu wykryte u pacjentów objętych opieką w ramach modułu II.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Osiągnięte wskaźniki w odniesieniu do wydatków

W ramach analizy efektywności modułu II Programu, w poszczególnych latach ujętych w opracowaniu (2012–2019) określono również wartości wskaźników osiągniętych w ramach wybranych kategorii w stosunku do wydanych środków. W ramach tego elementu analizy oceniono uzyskane wartości poniższych parametrów na każde wydane w danym roku 100 tys. zł.:

- liczba zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem;
- liczba zidentyfikowanych rodzin najwyższego ryzyka;
- liczba rodzin z tzw. rodzinnym rakiem jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy;
- liczba pacjentów objętych opieką;
- liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką;
- liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką;
- liczba wykrytych nosicieli mutacji genów;
- liczba wykrytych nowotworów.

Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Efektywność działań w ramach modułu II Programu z uwzględnieniem poniesionych nakładów (wskaźniki osiągnięte w poszczególnych kategoriach przypadające na każde wydane 100 tys. zł).

Rok	Liczba zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem	Liczba zidentyfikowanych rodzin najwyższego ryzyka	Liczba rodzin z tzw. rodzinnym rakiem jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy	Liczba pacjentów objętych opieką	Liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką	Liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką	Liczba wykrytych nosicieli mutacji genów	Liczba wykrytych nowotworów
2012	122	ND	ND	171	ND	ND	ND	1,09
2013	101	ND	ND	167	ND	ND	ND	1,85
2014	48	22	29	131	59	72	7,2	2,53
2015	50	17	33	138	56	82	7,2	1,48
2016	116	30	66	228	97	120	9,6	1,41
2017	115	41	76	167	60	67	12,4	3,61
2018	53	20	30	112	48	62	3,0	0,67
2019	31	12	17	74	38	44	3,3	1,37

ND – Nie dotyczy, w danym sprawozdaniu nie uszczegółowiono tego typu danych

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

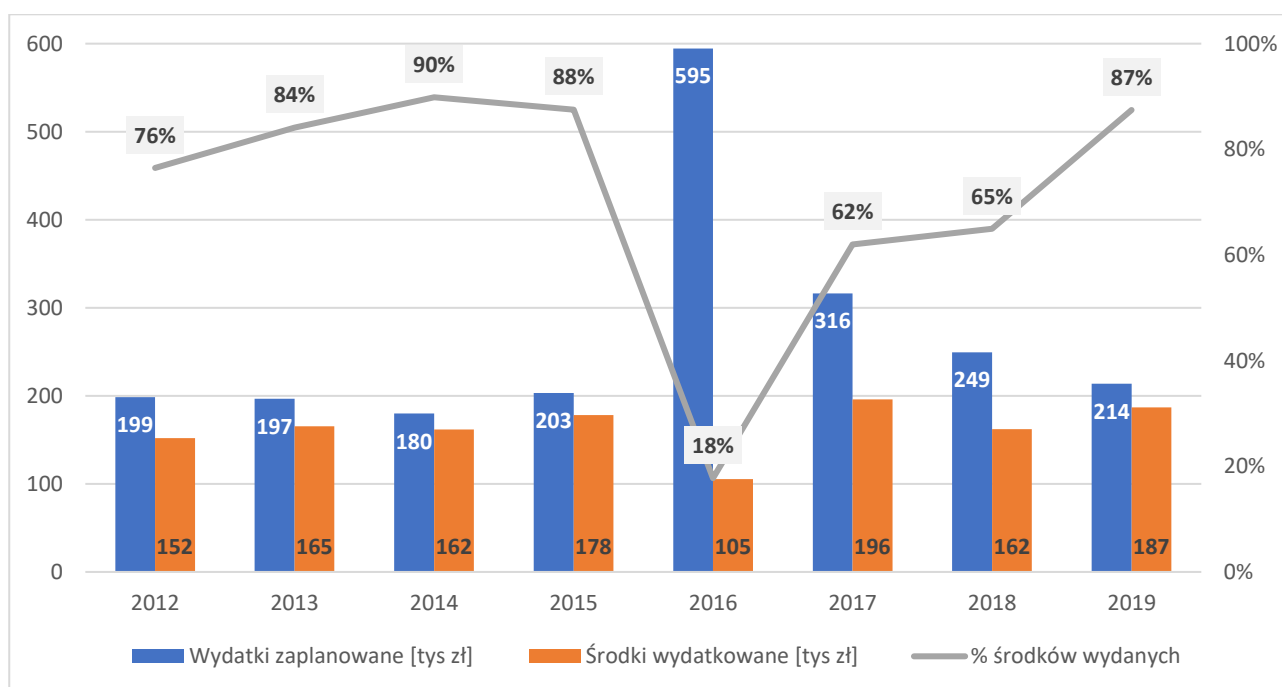
6.2.3. Moduł III

Liczba poradni

W ramach modułu III liczbę poradni onkologicznych i/lub ginekologicznych uczestniczących w Programie odnotowano jedynie w sprawozdaniach z lat 2016–2018 (w każdym przypadku zaangażowanych w działania było 8 poradni) i 2019 r. (1 poradnia). W latach 2016 i 2017 spośród nich 1 prowadziła działania w zakresie siatkówczaka, 2 – choroby von Hippel-Lindau, 1 – zespołu Peutza Jeghersa, 2 – zespołu polipowatości recesywnej i 2 – zespołu polipowatości młodzieńczej. Dane dla 2018 r. wskazują 8 podmiotów, w tym 1 poradnię w zakresie siatkówczaka i 2 poradnie w zakresie choroby VHL. Poradnia uczestnicząca w programie w 2019 r. prowadziła działania w zakresie obu wskazań – siatkówczaka i choroby VHL.

Wydatki w ramach modułu

W latach 2012–2019 na działania, w ramach modułu III Programu zaplanowano 2 152 646 zł łącznie, z czego faktycznie wydano 1 307 407 zł (60,7% zaplanowanych wydatków). Znacząco mniejsza kwota w porównaniu do planu wynika z niewykorzystania wszystkich środków przez realizatorów w stosunku do wartości zawartych umów. Podobnie jak w pozostałych modułach, sytuacja ta była spowodowana objęciem opieką mniejszej liczby rodzin niż pierwotnie zakładano, a tym samym wykonaniem mniejszej liczby badań. **Szczególnie istotna różnica dotyczy 2016 r. (17,7% zaplanowanych wydatków).** Dane dotyczące zaplanowanych i faktycznych wydatków przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 32. Planowane i faktyczne wydatki w ramach modułu III w latach 2012–2018.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Rodziny z obciążeniami włączone do Programu i wykryte nowotwory (dane dla siatkówczaka i VHL)

Prowadzone w latach 2012–2019 działania doprowadziły do zidentyfikowania 726 rodzin z obciążeniami zwiększającymi ryzyko zachorowania na główne nowotwory ujęte w module III (siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau – VHL). Największą dynamiką przyrostu liczby nowo zidentyfikowanych rodzin charakteryzowały się pierwsze lata analizowanego okresu. **W latach 2012–2015 zidentyfikowano 557 rodzin, co stanowi 76,7% całkowitej ich liczby w latach 2012–2019.** Rozkład tej zmiennej pokrywa się w dużej mierze z liczbą wykrytych nowotworów, których w sumie wykryto 418 (w tym najwięcej w latach 2013 – 2015: 332 co stanowi 79,4% całkowitej liczby wykrytych przypadków). Należy przy tym zauważyć, że w 2016

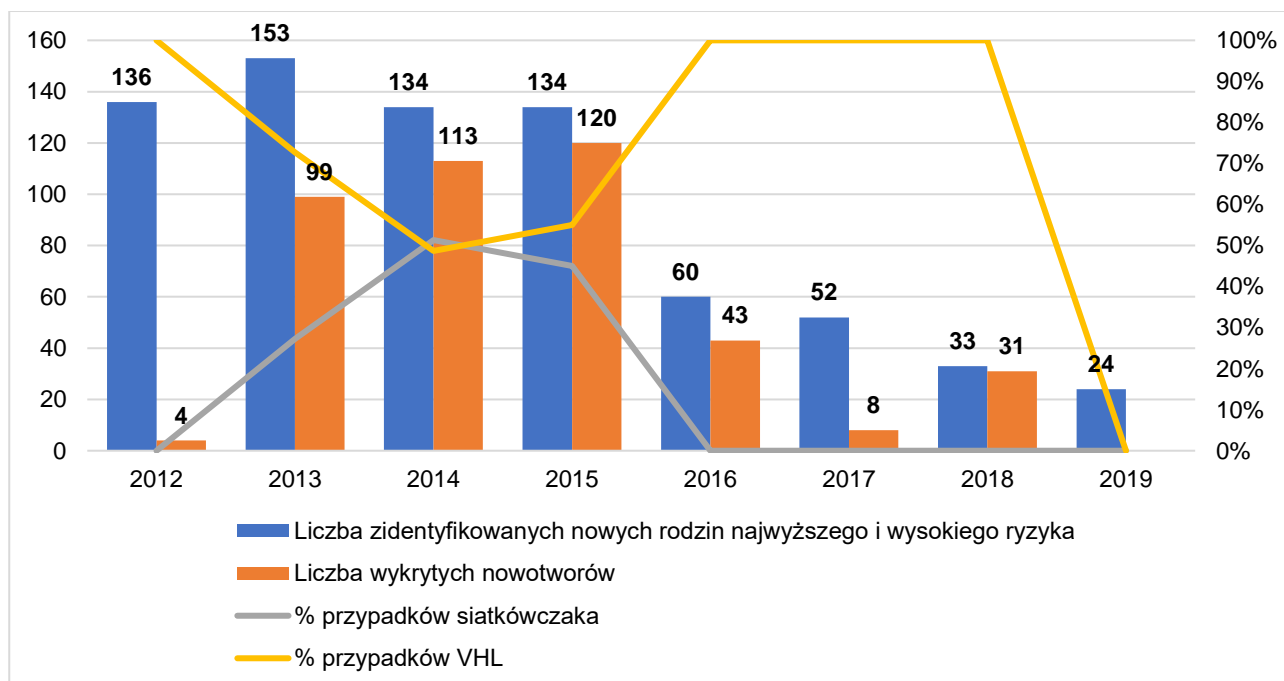
i 2018 roku liczba wykrytych nowotworów jest bliska liczbie zidentyfikowanych rodzin. Jedynie w latach 2012 i 2017 wartości dla obu zmiennych różnią się w znacznym stopniu (wyraźnie większa liczba zidentyfikowanych rodzin w odniesieniu do wykrytych przypadków raka). **Ostatni rok ujęty w analizie jest jedynym, w którym nie wykryto żadnego przypadku nowotworu w ramach działań, w danym module III.**

Dwie trzecie ogólnej liczby zdiagnozowanych nowotworów stanowiły przypadki VHL, 33,25% – siatkówczaka. W latach: 2012 i 2016–2018 nie zdiagnozowano żadnego przypadku siatkówczaka, dlatego też wykrycie VHL określono jako 100% zdiagnozowanych nowotworów.

Należy przy tym zauważyć, że **istnieją zasadnicze różnice pomiędzy danymi dotyczącymi nowych przypadków siatkówczaka pochodzącymi ze sprawozdań z realizacji Programu i danymi epidemiologicznymi.** Te ostatnie wskazują na roczną liczbę ok. 20-25 nowych przypadków. Dane ze sprawozdań MZ wskazują natomiast, że w latach 2014–2015 liczba wykrytych przypadków ok. dwukrotnie przekroczyła szacunkową zapadalność w Polsce. Z kolei w latach 2016–2019, nie zidentyfikowano żadnego przypadku siatkówczaka, nie objęto też opieką żadnego nowego pacjenta i zidentyfikowano w Programie jedynie 10 nowych rodzin (wszystkie w 2016 r.). **W przedłożonych sprawozdaniach z Programu brakuje informacji na temat ewentualnych przyczyn takiego stanu rzeczy.**

Z kolei, w przypadku choroby VHL każdego roku (z wyjątkiem lat 2012, 2017 i 2019, w których wykryto odpowiednio: 4, 8, 0 nowotworów) w ramach Programu diagnozowano znacząco większą liczbę przypadków niż wskazują na to dane dotyczące zapadalności (ok. 8–14 przypadków/rok). Z drugiej strony, dostępne dane informują o ok. 1000 osób z VHL żyjących w Polsce. Potencjalną przyczyną większej wykrywalności może być objęcie Programem dużej liczby obciążonych rodzin w pierwszych latach analizowanego okresu, po których liczba zidentyfikowanych rodzin spadła i tym samym zmniejszyła się również liczba zidentyfikowanych przypadków VHL. Wydaje się, że pełna interpretacja danych wymaga wydłużenia okresu obserwacji na kolejne lata.

Szczegółowe dane w zakresie sprawozdawanych informacji zamieszczono na wykresie poniżej.



Rysunek 33. Liczba zidentyfikowanych rodzin z obciążeniami i nowotwory wykryte w ramach modułu III.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

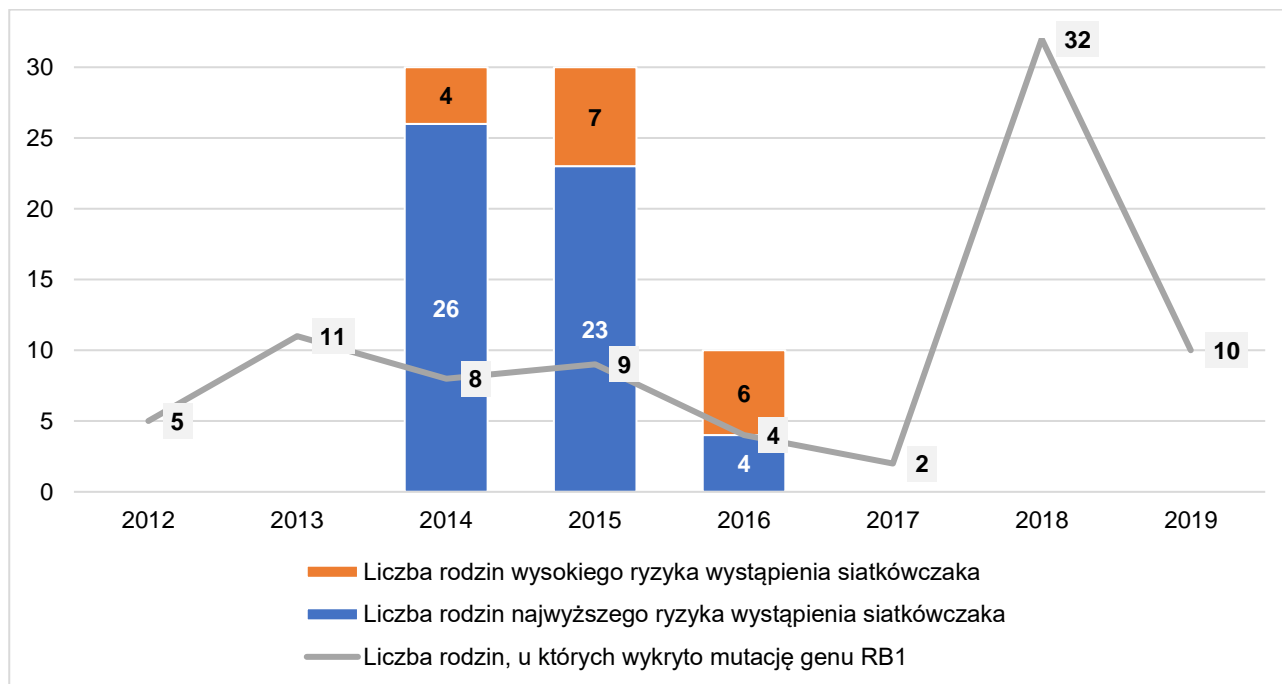
Siatkówczak – zidentyfikowane rodziny z obciążeniami i rodziny z wykrytą mutacją genu RB1

W ramach modułu III, w latach 2014–2019 zidentyfikowano 70 rodzin z wysokim ryzykiem zachorowania na siatkówczaka (w tym 53 rodziny zaklasyfikowano do rodzin najwyższego ryzyka a 17 do wysokiego). W pierwszych dwóch latach ujętych w analizie (2012–2013) w sprawozdaniach z realizacji Programu nie

ustosunkowano się do ww. zmiennej. **Wszystkie rodziny zostały zidentyfikowane w okresie 2014–2016, natomiast w latach 2017–2019 nie wykryto żadnego przypadku siatkówczaka wśród rodzin biorących udział w Programie.**

Dla całego analizowanego okresu dostępne są natomiast dane dotyczące liczby rodzin, u których wykryto mutację genu RB1 zwiększającego ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Jest to o tyle istotne, że wykrycie tej mutacji umożliwia wprowadzenie skutecznego schematu postępowania profilaktycznego oraz wczesnego rozpoznania i leczenia nowotworu, często z zachowaniem gałki ocznej. **W latach 2012–2019 zidentyfikowano łącznie 81 rodzin z mutacją ww. genu RB1, w tym najwięcej takich przypadków w 2018 r. (32 przypadki).**

Szczegółowe dane zamieszczono na wykresie poniżej.



Rysunek 34. Liczba rodzin o wysokim ryzyku wystąpienia siatkówczaka włączonych do modułu III oraz rodzin z wykrytą mutacją genu.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

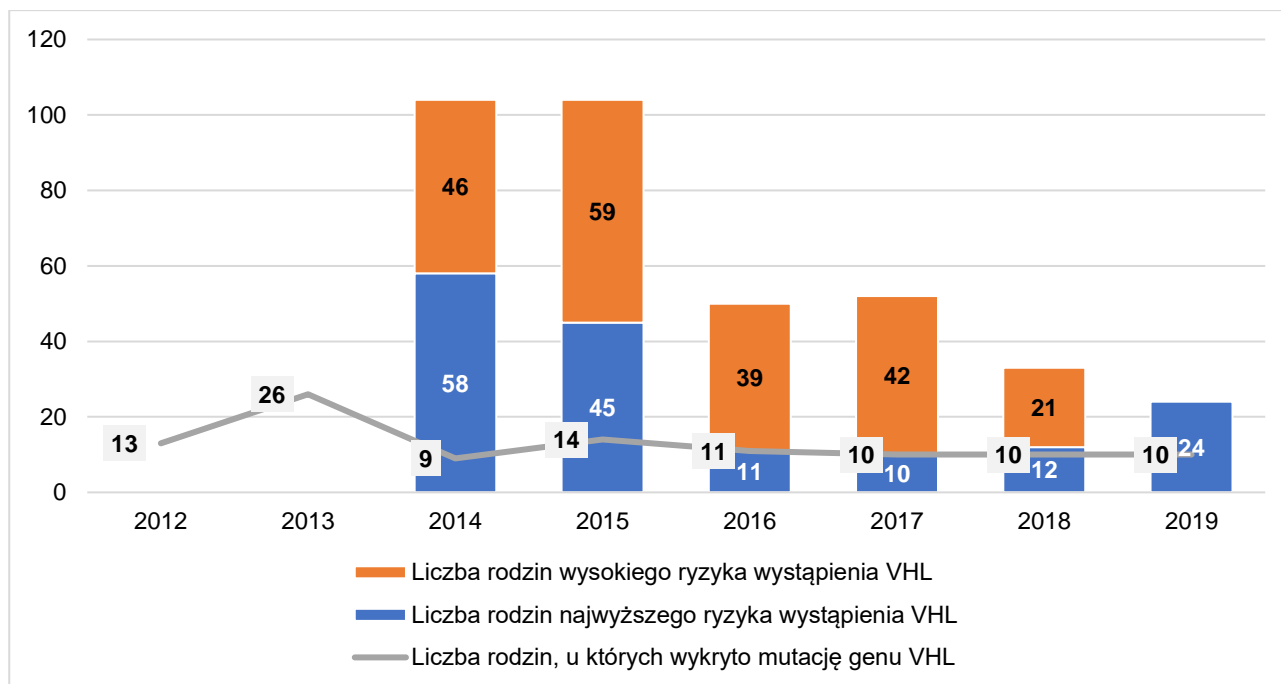
Siatkówczak – liczba pacjentów objętych opieką

W ramach modułu III Programu, w latach 2014–2019 objęto opieką ogółem 60 pacjentów, wszystkich włączono do programu w 2014 i 2015 roku (po 30 pacjentów w każdym roku). W kolejnych latach analizowanego okresu nie objęto opieką żadnego dodatkowego pacjenta. Należy przy tym zauważyć, że wszyscy pacjenci objęci opieką należeli do rodzin o najwyższym ryzyku zachorowania na siatkówczaka.

VHL – zidentyfikowane rodziny z obciążeniami i rodziny z wykrytą mutacją genu VHL

W ramach modułu III Programu, w latach 2014–2019 zidentyfikowano 367 rodzin z wysokim ryzykiem zachorowania na VHL (w tym 160 rodzin zaklasyfikowano do rodzin najwyższego ryzyka, a 207 rodzin do grupy wysokiego ryzyka). Sprawozdania z lat 2012–2013 nie odnoszą się do danej zmiennej. Najwięcej rodzin obciążonych zidentyfikowano w 2014 i 2015 r. (po 104 rodziny). W kolejnych latach realizacji modułu III, liczba zidentyfikowanych rodzin była mniejsza (2016: 50, 2017: 52, 2018: 33, 2019: 24).

Dla całego analizowanego okresu dostępne są natomiast dane dotyczące liczby rodzin, u których wykryto mutację genu VHL zwiększającego ryzyko wystąpienia zespołu rodzinnej predyspozycji do nowotworów. **W latach 2012–2019 zidentyfikowano łącznie 103 rodziny z ww. mutacją genu VHL, w tym najwięcej takich przypadków w 2013 r. (26 przypadków).** W pozostałych latach, liczba rodzin z wykrytą mutacją genu VHL ulegała jedynie niewielkim zmianom (od 9 do 14 przypadków). Szczegółowe dane zamieszczono na wykresie poniżej.

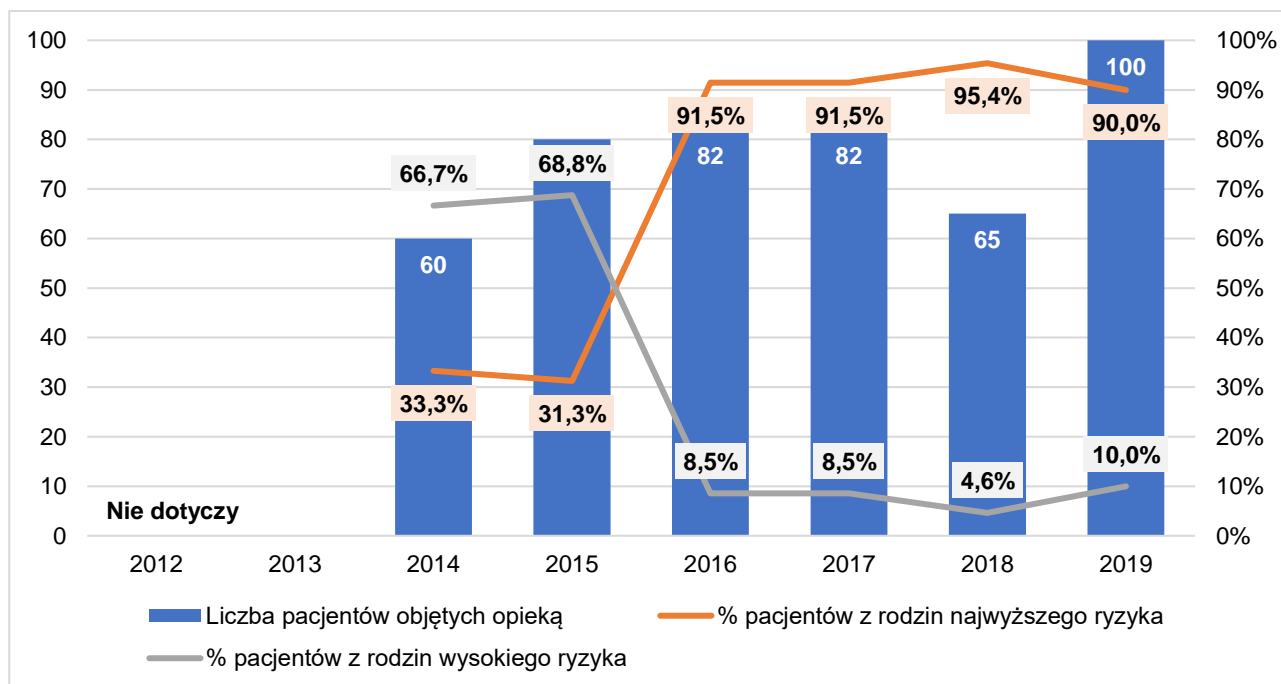


Rysunek 35. Liczba rodzin zagrożonych wystąpieniem VHL włączonych do modułu III oraz rodzin z wykrytą mutacją genu VHL.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

VHL – liczba pacjentów objętych opieką

W latach 2014–2019 opieką objęto 469 pacjentów zagrożonych zachorowaniem na VHL. Spośród nich 347 pacjentów (74%) było członkami rodzin o najwyższym ryzyku zachorowania a 122 (26%) – o ryzyku wysokim. Liczba pacjentów objętych opieką w poszczególnych latach wahała się w przedziale od 60 do 100 pacjentów. Szczegółowe dane zamieszczono na wykresie poniżej.



Rysunek 36. Pacjenci objęci opieką w ramach modułu III i odsetek pacjentów z rodzin o wysokim i najwyższym zagrożeniu VHL.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Pozostałe jednostki chorobowe prowadzące do rozwoju choroby nowotworowej (zespół polipowatości młodzieńczej, zespół polipowatości recesywnej, zespół Peutza Jeghersa)

W ramach modułu III Programu, w latach 2016 i 2017 prowadzono program opieki nad rodzinami zagrożonymi zespołem polipowatości młodzieńczej. W ramach działań w 2016 r. nie zidentyfikowano żadnej rodziny, natomiast w 2017 r. były to 4 rodziny (3 najwyższego i 1 wysokiego ryzyka). Opieką objęto 8 pacjentów (7 z rodzin najwyższego ryzyka i 1 z rodziny o wysokim ryzyku), u których wykryto 8 mutacji genów odpowiedzialnych za wzrost ryzyka (geny BMPR1A, SMAD4 lub PTEN). W tej grupie pacjentów wykryto też 5 przypadków zachorowania na nowotwór.

W ramach części modułu III, dedykowanej opiece nad rodzinami zagrożonymi zespołem polipowatości recesywnej, objęto nią 3 rodziny, a w nich 5 pacjentów. Wszystkie rodziny zostały włączone do Programu w 2017 roku (dostępne są także dane dla 2016 r. – nie zidentyfikowano żadnej rodziny).

W ramach działań związanych z zespołem Peutza-Jeghersa nie zidentyfikowano żadnej rodziny o wysokim, uwarunkowanym dziedzicznie ryzyku zachorowania.

Osiągnięte wskaźniki w odniesieniu do wydatków

W ramach analizy efektywności modułu II Programu w poszczególnych latach ujętych w opracowaniu (2012 – 2019) określono również wartości wskaźników osiągniętych w ramach wybranych kategorii w stosunku do wydanych środków. W ramach tego elementu analizy oceniono uzyskane wartości poniższych parametrów na każde wydane w danym roku 100 tys. zł.:

- liczba zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem;
- liczba zidentyfikowanych rodzin najwyższego ryzyka;
- liczba zidentyfikowanych rodzin wysokiego ryzyka;
- liczba pacjentów objętych opieką;
- liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką;
- liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką;
- liczba wykrytych nosicieli mutacji genów (RB1 lub VHL);
- liczba wykrytych nowotworów.

Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Efektywność działań w ramach modułu III Programu z uwzględnieniem poniesionych nakładów (wskaźniki osiągnięte w poszczególnych kategoriach przypadające na każde wydane 100 tys. zł).

Rok	Liczba zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem (ogółem)	Liczba zidentyfikowanych rodzin najwyższego ryzyka	Liczba zidentyfikowanych rodzin wysokiego ryzyka	Liczba pacjentów objętych opieką	Liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką	Liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką	Liczba rodzin, u których wykryto mutację genu RB1 lub VHL	Liczba wykrytych nowotworów (ogółem)
2012	90	ND	ND	ND	ND	ND	12	2,63
2013	93	ND	ND	ND	ND	ND	22	59,9
2014	83	52	31	56	31	25	11	69,9
2015	75	38	37	62	31	31	13	67,4
2016	57	14	43	78	71	7	14	40,8
2017	30	5	23	42	38	4	6	6,63
2018	20	7	13	40	38	2	26	19,1
2019	13	13	0	53	48	5	11	0

ND – Nie dotyczy, w danym sprawozdaniu nie uszczegółowiono tego typu danych

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

6.3. Wnioski z analizy sprawozdań realizacji Programu

Analizę danych dotyczących realizacji działań prewencji onkologicznej w ramach „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe” wykonano na podstawie dostępnych sprawozdań MZ za okres 2012–2019 r.

Na przestrzeni lat obowiązywania Programu odnotowano wzrost budżetu (zarówno kwoty planowane, jak i wydatkowane) przeznaczanego na jego realizację. Kwota planowana wzrosła – z 9,1 mln zł w roku 2012 do prawie 25,2 mln zł w roku 2019 (wzrost o ok. 176%), natomiast kwota wydatkowana wzrosła – z 8,4 mln zł w roku 2012 do 23,1 mln zł w roku 2019 (wzrost o ok. 175%). **Wyjątek stanowił jedynie rok 2016, w którym odnotowano spadek kwoty wydatkowanej względem roku poprzedniego (o ok. 18%).**

Wraz z okresem realizacji Programu, **zaobserwowano też wzrost liczby poradni onkologicznych i/lub genetycznych zaangażowanych w projekt.** Jednak **informacje te adekwatne są dla modułu I** – w 2012 r. 27 jednostek, a w roku 2019 już 36 – **oraz modułu II** – w roku 2012 było ich 16 a w roku 2019 już 24 (liczba poradni zmniejszyła się natomiast w roku 2016). **Wyjątek stanowił moduł III**, ponieważ w sprawozdaniach z lat 2012–2015 nie raportowano liczby placówek uczestniczących w danym module, w latach 2016–2018 ich liczba była stała (8 poradni), z kolei w 2019 r., w Programie uczestniczyła tylko 1 poradnia.

W ramach Programu zidentyfikowano łącznie 65 174 nowe rodziny z obciążeniem, w tym 57 465 w module I (ponad 88% wszystkich rodzin), 7 007 w module II (niemal 11%) oraz 702 w module III (ok. 1,1%). **Zarówno w module I, jak i w module II nie było możliwe wskazanie ogólnego trendu.** W module I Programu, liczba nowo zidentyfikowanych rodzin oscylowała pomiędzy 4 926 (w roku 2014) a 9 373 (w roku 2013), natomiast w module II pomiędzy 603 (w roku 2019) a 1 367 (w roku 2017). **Za to w module III zaobserwowano trend malejący** – w roku 2012 zidentyfikowano 136 rodzin a w roku 2019 już tylko 24 rodziny (spadek o ok. 82% względem roku 2012). **Wyjątek stanowił jedynie rok 2013, gdzie odnotowano wzrost liczby rodzin względem roku poprzedniego (o 12,5%).**

W trakcie trwania Programu objęto opieką 142 460 pacjentów, w tym zdecydowaną większość w ramach modułu I – 128 337 (90,1% wszystkich pacjentów w Programie). W ramach modułu II objęto opieką 13 581 (9,5%) pacjentów a w ramach modułu III – 542 (0,4%) pacjentów. **Zauważono tendencję rosnącą w liczbie osób objętych opieką w kolejnych latach w ramach modułu I** – od 10 760 pacjentów w roku 2012 do 20 243 pacjentów w roku 2019. Zaznaczyć należy, że w roku 2016 odnotowano spadek liczby pacjentów względem roku poprzedniego.

Od 2014 r. rozpoczęto raportowanie liczby rodzin oraz liczby osób objętych Programem uwzględniając przynależność do grupy najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na dany nowotwór. **Wyjątek stanowi moduł II, w którym nie określono przynależności do wysokiej grupy ryzyka wśród rodzin z obciążeniem** (podano jedynie liczbę rodzin najwyższego ryzyka oraz rodzin z tzw. rodzinnym nowotworem). **W ramach modułu I Programu, w latach 2014–2019 odnotowano dwukrotnie większą liczbę rodzin wysokiego ryzyka (25 922 rodziny) w porównaniu do rodzin najwyższego ryzyka (12 503 rodziny)** oraz prawie dwukrotnie większą liczbę osób wysokiego ryzyka objętych opieką (65 622 osoby) w porównaniu do osób najwyższego ryzyka objętych opieką (32 067 osób). **W ramach modułu II można zauważyć, że liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka (5 474 pacjentów), których objęto opieką również przeważa nad liczbą pacjentów najwyższego ryzyka (4 395 pacjentów),** jednakże w mniejszym stopniu (o około 24% więcej) niż w module I. Natomiast **w module III w latach 2014–2019 odnotowano zbliżone liczby** – 225 rodzin wysokiego ryzyka i 216 rodzin najwyższego ryzyka oraz 123 pacjentów wysokiego ryzyka i ponad trzykrotnie więcej, bo 414 pacjentów najwyższego ryzyka (stanowiąc tym samym wyjątek w porównaniu z modułami I i II).

Jak wskazują wyniki sprawozdań za lata 2012–2019, **w ramach Programu wykryto łącznie 1 885 przypadków nowotworów**, w tym 1 288 (68,3% wszystkich nowotworów) w ramach modułu I, 174 (9,2%) w ramach modułu II oraz 423 (22,5%) w ramach modułu III. **Najwięcej zidentyfikowano nowotworów piersi – 846 (blisko 45%).** Następnie odnotowano 441 (ponad 23%) nowotworów jajnika, 279 (niemal 15%) VHL, 139 (7,4%) siatkówczaka, 119 (ponad 6%) nowotworów jelita grubego, 42 (2,2%) nowotworów błony śluzowej trzonu macicy oraz 5 (ok. 0,3%) nowotworów w przebiegu zespołu polipowatości młodzieńczej. Nie jest jednak możliwe określenie trendów w wykrywaniu ww. nowotworów, w kolejnych latach trwania Programu.

Osiągnięte wskaźniki w odniesieniu do wydatków – Moduł I

Program realizowany w 2015 r., w ramach modułu I, osiągnął największą efektywność (rozumianą jako wysokość osiągniętych wskaźników w przeliczeniu na każde wydane w danym roku 100 tys. zł) w przypadku następujących wskaźników:

- liczba pacjentów objętych opieką – 164 (kolejna wartość: 159 w roku 2014);
- liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką – 57 (kolejna wartość: 51 w 2014 r.);
- liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką – 103 (kolejna wartość: 99 w 2014 r.);
- liczba wykrytych nowotworów (ogółem) – 2,00 (kolejna wartość: 1,51 w 2014 r.).

Warto nadmienić, że kwota wydatkowana w 2015 r. wyniosła 10 841 386 zł, stanowiąc tym samym czwartą kwotę w analizowanym okresie (2012–2019). Wyższe kwoty wydatkowano w latach: 2019 (20 950 866 zł), 2018 (18 580 174 zł) i 2017 (13 093 155 zł).

Wysoką efektywność kosztową osiągnął również Program realizowany w 2017 roku. Analiza osiągniętych wskaźników przypadających na każde wydane 100 tys. zł wskazuje na osiągnięcie najwyższej efektywności w następujących kryteriach:

- liczba zidentyfikowanych rodzin najwyższego ryzyka – 21 (kolejna wartość: 19 w 2015 r.);
- liczba zidentyfikowanych rodzin wysokiego ryzyka – 46 (kolejna wartość: 37 w 2015 r.);
- liczba wykrytych nosicieli mutacji – 58 (kolejna wartość: 6 w 2019 r.).

Należy dodać, że liczba wykrytych nosicieli mutacji mogłaby ulec zmianie, gdyby możliwe było określenie szczegółowej liczby osób w latach 2014–2015 (w sprawozdaniach uwzględniono jedynie liczbę rodzin, u których wykryto mutacje genów – po 4 rodziny w raportowanych latach).

Natomiast w roku 2013 osiągnięto najwyższą efektywność (w przeliczeniu na każde wydane 100 tys. zł) w liczbie zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem – 107 (kolejna wartość: 104 w roku 2012).

Osiągnięte wskaźniki w odniesieniu do wydatków – Moduł II

Program realizowany w 2017 roku, w ramach modułu II, osiągnął największą efektywność w szeregu wskaźników (w przeliczeniu na każde wydane 100 tys. zł):

- zidentyfikowano największą liczbę rodzin o najwyższym poziomie ryzyka – 41 (kolejna wartość: 30 w 2016 r.);
- włączono największą liczbę rodzin z tzw. rodzinnym rakiem jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy – 76 (kolejna wartość: 66 w 2016 r.);
- wykryto największą liczbę nosicieli mutacji genów – 12,4 (kolejna wartość: 9,6 w 2016 r.);
- wykryto najwięcej przypadków nowotworów – 3,61 (kolejna wartość: 2,53 w roku 2014).

Warto dodać, że faktyczna kwota wydatkowana w tym roku (1 189 596 zł) była piątą kwotą w analizowanym okresie (2012–2019). Wyższe kwoty wydatkowano w latach: 2019 (1 965 470 zł), 2015 (1 551 070 zł), 2014 (1 343 650 zł) i 2018 (1 194 033 zł).

Wysoką efektywność kosztową osiągnął również Program realizowany w 2016 roku. Analiza osiągniętych wskaźników przypadających na każde wydane 100 tys. zł wskazuje na osiągnięcie najwyższej efektywności w następujących kryteriach:

- liczba pacjentów objętych opieką – 228 (kolejna wartość: 171 w 2012 r.);
- liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką – 97 (kolejna wartość: 60 w 2017 r.);
- liczba pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką – 120 (kolejna wartość: 82 w 2015 r.).

Natomiast w roku 2012 osiągnięto najwyższą efektywność (w przeliczeniu na 100 tys. zł) w liczbie zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem – 122 (kolejna wartość: 116 w roku 2016).

Osiągnięte wskaźniki w odniesieniu do wydatków – Moduł III

Program realizowany w 2016 roku, w ramach modułu III, osiągnął największą efektywność w szeregu wskaźników (w przeliczeniu na każde wydane 100 tys. zł):

- liczba zidentyfikowanych rodzin wysokiego ryzyka – 43 (kolejna wartość: 37 w roku 2015);
- liczba pacjentów objętych opieką – 78 (kolejna wartość: 62 w roku 2015);
- liczba pacjentów z rodzin najwyższego ryzyka, których objęto opieką – 71 (kolejna wartość: po 48 w roku 2019).

Warto dodać, że kwota wydatkowana w roku 2016 wynosiła 105 488 zł, stanowiąc najniższą kwotę w analizowanym okresie (2012-2019). Najwyższe kwoty wydatkowano w latach: 2017 (196 006 zł), 2019 (187 025 zł), 2015 (178 011 zł) i 2013 (165 400 zł).

Wysoką efektywność kosztową osiągnął również Program realizowany w 2014 roku. Analiza osiągniętych wskaźników przypadających na każde wydane 100 tys. zł wskazuje na osiągnięcie najwyższej efektywności w następujących kryteriach:

- liczba zidentyfikowanych rodzin najwyższego ryzyka – 52 (kolejna wartość: 38 w roku 2015);
- liczba wykrytych nowotworów (ogółem) – 70 (kolejna wartość: 67 w roku 2015).

Natomiast najwyższą efektywność (w przeliczeniu na każde wydane 100 tys. zł) w:

- liczbie zidentyfikowanych nowych rodzin z obciążeniem – osiągnięto w roku 2013 – 93 (kolejna wartość: 90 w roku 2012);
- liczbie pacjentów z rodzin wysokiego ryzyka, których objęto opieką – osiągnięto w roku 2015 – 31 (kolejna wartość: 25 w roku 2014);
- liczbie rodzin, u których wykryto mutację genu RB1 lub VHL – osiągnięto w roku 2018 – 26 (kolejna wartość: 22 w roku 2013).

7. Analiza zasobów opieki zdrowotnej w Polsce, w zakresie prewencji, diagnostyki i leczenia nowotworów dziedzicznych

7.1. Personel

Podstawą systemu opieki zdrowotnej, gwarantującą jakość oraz dostępność do świadczeń, jest personel medyczny. W polskim systemie opieki zdrowotnej, w obszarze opieki onkologicznej, obserwowany jest od wielu lat problem wzrastającego zapotrzebowania na usługi zdrowotne (wynikający m.in. ze zwiększonej liczby przypadków niektórych nowotworów), przy jednoczesnym deficycie zasobów ludzkich niezbędnych do ich realizacji. W ramach analizy zasobów opieki zdrowotnej należy mieć na uwadze, że od dłuższego czasu prowadzone są działania mające na celu identyfikację i przeciwdziałanie zjawisku deficytów kadrowych. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2020 r. w sprawie określenia priorytetowych dziedzin medycyny (Dz.U. 2020 poz. 1156) określa obszary wymagające dodatkowych działań ze strony decydentów opieki zdrowotnej. Zgodnie z powyższym, priorytetowymi dziedzinami medycyny, związanymi z udzielaniem świadczeń z zakresu prewencji nowotworów dziedzicznych, charakteryzującymi się największymi deficytami kadrowymi, są między innymi:

- chirurgia ogólna,
- chirurgia onkologiczna,
- onkologia i hematologia dziecięca,
- onkologia kliniczna,
- patomorfologia,
- pediatria.

Mając na uwadze zakres opracowania (prewencja i wczesna diagnostyka nowotworów ujętych w analizie, tj. raka piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczaka i choroby VHL) najbardziej istotna jest dostępność personelu medycznego świadczącego usługi związane z prewencją i wczesną diagnostyką nowotworów: genetyków klinicznych, onkologów klinicznych, chirurgów onkologicznych, chirurgów ogólnych, chirurgów dziecięcych. W ramach badania ankietowego przeprowadzonego wśród dotychczasowych realizatorów Programu wskazano także: psychologów, psychiatrów, psychoonkologów, ginekologów/specjalistów ginekologii i położnictwa, ginekologów onkologicznych, radiologów, radioterapeutów, patomorfologów, endokrynologów, lekarzy internistów, chirurgów plastycznych, rehabilitantów, fizjoterapeutów i anestezjologów (w przypadku zasadności wykonania zabiegu operacyjnego). Istotnym elementem systemu opieki jest także lekarz podstawowej opieki zdrowotnej będący często pierwszym specjalistą, z którym kontakt ma pacjent z potencjalnie wyższym, uwarunkowanym dziedzicznie ryzykiem wystąpienia nowotworu.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie rejestrowanej w Naczelnej Izbie Lekarskiej liczby lekarzy wg dziedzin na dzień 31 marca 2021 r. Dla każdej dziedziny medycyny wskazano przy tym nowotwory, dla których lekarze danej specjalności mają szczególne znaczenie w prewencji i wczesnej diagnostyce. Tabela nie obejmuje specjalistów z zakresu psychoonkologii, którzy obecnie nie są uznawani za zawód medyczny (trwają prace związane ze zmianą ich statusu¹⁸⁰). Kursywą zaznaczono dane dla dziedzin szczególnie istotnych dla funkcjonowania systemu opieki nad osobami obciążonymi zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów dziedzicznych. Dla nich wskazano także czy istnieje ograniczenie w dostępności do lekarzy.

Wskaźnik liczby lekarzy na 100 tys. mieszkańców dla dziedzin medycyny określonych jako szczególnie istotne dla programu opieki nad ww. osobami wykazuje znaczące zróżnicowanie. Mając na uwadze szczególną wagę dla prawidłowego funkcjonowania programu, bez względu na wskazanie, kluczowym ograniczeniem dostępności personelu medycznego wydaje się niewystarczająca liczba genetyków klinicznych (0,37 lekarza/100 tys. ludności). Stosunkowo niewielu jest też specjalistów endokrynologii ginekologicznej

¹⁸⁰ Rynek Zdrowia. (2019). Psychoonkolog - będzie nowy zawód medyczny? Pozyskano z: <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Psychoonkolog-bedzie-nowy-zawod-medyczny,201026,1013.html>, dostęp z 14.04.2021

i rozrodczości (0,22), ginekologii onkologicznej (0,88) oraz onkologii i hematologii dziecięcej (0,60). Należy przy tym zauważyć, że lekarze z tych dziedzin są szczególnie istotni dla opieki nad pacjentami w wybranych nowotworach.

Zestawienie przedstawia dane w odniesieniu do liczby lekarzy **wykonujących zawód** oraz liczbę lekarzy specjalistów przypadających na 100 tys. ludności.

Tabela 20. Zestawienie liczbowe lekarzy wykonujących zawód wg dziedziny i stopnia specjalizacji mających zastosowanie w prewencji i wczesnej diagnostyce nowotworów objętych raportem na dzień 31.03.2021 roku.

Dziedzina specjalizacji	Liczba specjalistów	Liczba specjalistów I st.	Łącznie specjaliści w danej dziedzinie	Liczba lekarzy specjalistów wykonujących zawód na 100 tys. ludności ¹⁸¹	Zakres wskazań onkologicznych	Ograniczenie dostępności*
Audiologia i foniatria	378	0	378	0,98	Siatkówczak	-
Anestezjologia i intensywne terapia	5 880	1 212	7 092	18,48	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	nie
Chirurgia dziecięca	864	278	1 142	2,98	siatkówczak, choroba VHL	tak
Chirurgia ogólna	6 395	2 553	8 948	23,31	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	nie
Chirurgia onkologiczna	955	0	955	2,49	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	tak
Chirurgia plastyczna	249	0	249	0,65	rak piersi	-
Choroby wewnętrzne	19 275	9 892	29 167	75,99	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	nie
Diagnostyka laboratoryjna	130	102	232	0,60	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	-
Endokrynologia	1 580	0	1 580	4,12	rak piersi, jajnika, jelita grubego, choroba VHL	-
Endokrynologia ginekologiczna i rozrodczość	84	0	84	0,22	rak jajnika, trzonu macicy	tak
Gastroenterologia	1 109	0	1 109	2,89	rak jelita grubego	tak
Genetyka kliniczna	141	0	141	0,37	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	tak
Ginekologia onkologiczna	337	0	337	0,88	rak piersi, jajnika, trzonu macicy	tak
Medycyna nuklearna	312	11	323	0,84	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	-

¹⁸¹ Liczbę ludności przyjęto wg danych Głównego Urzędu Statystycznego, dane dotyczące struktury ludności na dzień 31.12.2019 r., pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2020-roku,7,17.html>, dostęp z 13.04.2021

Dziedzina specjalizacji	Liczba specjalistów	Liczba specjalistów I st.	Łącznie specjaliści w danej dziedzinie	Liczba lekarzy specjalistów wykonujących zawód na 100 tys. ludności ¹⁸¹	Zakres wskazań onkologicznych	Ograniczenie dostępności*
Neurologia	3 660	800	4 460	11,62	siatkówczak, choroba VHL	-
Okulistyka	3 804	953	4 757	12,39	siatkówczak, choroba VHL	nie
Onkologia i hematologia dziecięca	229	0	229	0,60	siatkówczak, choroba VHL	tak
Onkologia kliniczna	1 044	0	1 044	2,72	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	tak
Otorynolaryngologia	2 267	1 126	3 393	8,84	choroba VHL	-
Otorynolaryngologia dziecięca	213	0	213	0,55	choroba VHL	-
Patomorfologia	617	179	796	2,07	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	-
Pediatrya	7 883	7 262	15 145	39,46	siatkówczak, choroba VHL	nie
Perinatologia	107	0	107	0,28	siatkówczak, choroba VHL	-
Położnictwo i ginekologia	6 625	1 246	7 871	20,51	rak piersi, jajnika, trzonu macicy	nie
Psychiatria	3 832	517	4 349	11,33	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	-
Radiologia i diagnostyka obrazowa	3 400	522	3 922	10,22	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	nie
Radioterapia onkologiczna	678	157	835	2,18	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	-
Rehabilitacja medyczna	1 886	170	2 056	5,36	rak piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego, siatkówczak, choroba VHL	-
Seksuologia	205	0	205	0,53	rak piersi, jajnika, trzonu macicy	-

* Ograniczenie dostępności dla kluczowych dziedzin medycyny określono szacunkowo na podstawie liczby lekarzy wykonujących zawód przypadającej na 100 tys. ludności i liczby wskazań, dla których lekarze danej dziedziny są istotni z punktu widzenia prewencji i wczesnej diagnostyki (np. w przypadku genetyków klinicznych jest to każdy nowotwór objęty analizą a w przypadku onkologa/hematologa dziecięcego lub okulisty jest to siatkówczak i choroba VHL).

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: w zakresie liczby lekarzy - Naczelna Izba Lekarska (2021), pozyskano z: <https://nil.org.pl/rejestry/centralny-rejestr-lekarzy/informacje-statystyczne>, dostęp z 14.04.2021, w zakresie liczby ludności: Główny Urząd Statystyczny (2019), pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2020-roku,7,17.html>, dostęp z 14.04.2021]

7.2. Sprzęt

Z uwagi na kluczowe znaczenie specjalistycznych urządzeń medycznych w procesie wczesnej diagnostyki nowotworów objętych opracowaniem, przeanalizowano dostępność wybranych urządzeń:

- rezonansu magnetycznego (RM),
- tomografu komputerowego (TK),
- pozytonowego tomografu emisyjnego (PET),
- mammografu,
- ultrasonografu (USG).

Przedstawione poniżej dane pochodzą z Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych¹⁸².

Rezonans magnetyczny

Wytyczne kliniczne wskazują na istotną rolę RM w procesie nadzoru nad osobami ze zdiagnozowanymi dziedzicznymi nowotworami objętymi analizą lub zagrożonymi ich wystąpieniem. Badanie RM różnych obszarów ciała (m.in. kręgosłupa, mózgu, innych tkanek miękkich) rekomendowane jest w diagnostyce raka piersi, jelita grubego, siatkówczaka i choroby VHL.

Ogółem w 2019 r., w Polsce dostępne były 404 rezonanse magnetyczne (1,05 urządzenia/100 tys. mieszkańców). Najwięcej urządzeń znajdowało się w województwie mazowieckim (75). W pozostałych województwach liczba urządzeń mieściła się w przedziale od 7 (woj. lubuskie) do 41 (woj. śląskie). Największe zagęszczenie tych urządzeń wystąpiło w woj. kujawsko-pomorskim (1,45/100 tys. mieszkańców), łódzkim (1,39) i mazowieckim (1,38). W pozostałych województwach wartość tego parametru była zbliżona i wahała się w przedziale od 0,69 (woj. lubuskie) do 1,22 (woj. świętokrzyskie)¹⁸³. Szczegółowe dane dla wszystkich województw przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Liczba rezonansów magnetycznych w poszczególnych województwach oraz liczba urządzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.

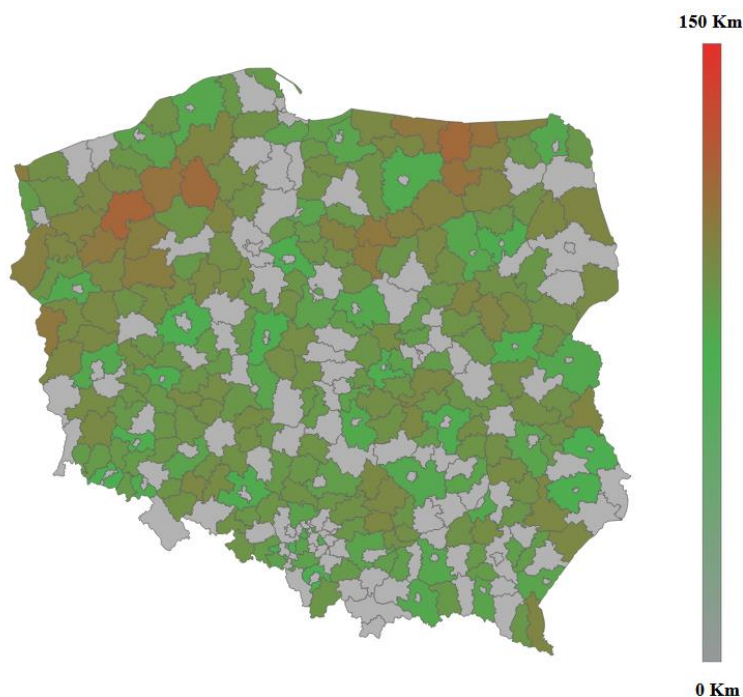
Województwo	Liczba urządzeń	Liczba urządzeń/100 tys. mieszkańców
dolnośląskie	23	0,79
kujawsko-pomorskie	30	1,45
lubelskie	23	1,09
lubuskie	7	0,69
łódzkie	34	1,39
małopolskie	33	0,97
mazowieckie	75	1,38
opolskie	11	0,91
podkarpackie	22	1,03
podlaskie	14	1,19
pomorskie	21	0,90
śląskie	41	0,91
świętokrzyskie	15	1,22
warmińsko-mazurskie	11	0,77
wielkopolskie	29	0,83
zachodniopomorskie	15	0,88
SUMA/WSKAŹNIK DLA POLSKI	404	1,05

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Na poniższej mapie przedstawiono dostępność do rezonansu magnetycznego definiowaną jako odległość (w km) do najbliższego urządzenia.

¹⁸² Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Podstawowe statystyki. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=2957>, dostęp z 19.04.2021

¹⁸³ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021



Rysunek 37. Odległość do najbliższego rezonansu magnetycznego (dane za rok 2019)

[Źródło: Baza analiz systemowych i wdrożeniowych. Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Tomograf komputerowy

Badanie TK jest rekomendowane przez wytyczne kliniczne w ramach nadzoru nad pacjentami ze zdiagnozowanym dziedzicznym rakiem jelita grubego i chorobą VHL lub zagrożonych ich wystąpieniem. Jest również wskazywane w niektórych z pozostałych wskazań objętych analizą, z zastrzeżeniem badania RM jako pierwszego wyboru (z uwagi na mniejsze dawki promieniowania jonizującego przyjmowane przez pacjenta w porównaniu z badaniem TK).

Ogółem w 2019 r., w Polsce dostępnych było 777 tomografów komputerowych (2,02 urządzenia/100 tys. mieszkańców). Podobnie jak w przypadku RM najwięcej urządzeń znajdowało się w województwie mazowieckim (136). W pozostałych województwach liczba urządzeń mieściła się w przedziale od 18 (woj. lubuskie) do 92 (woj. śląskie). Największe ich zagęszczenie (liczba urządzeń na 100 tys. mieszkańców) występowało w województwach: mazowieckim (2,51), łódzkim (2,48) i lubelskim (2,23). Najmniejszą wartość ten parametr przyjmował w województwach: zachodniopomorskim (1,47), warmińsko-mazurskim (1,62) i dolnośląskim (1,72)¹⁸⁴. Szczegółowe dane dla wszystkich województw przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Liczba tomografów w poszczególnych województwach oraz liczba urządzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.

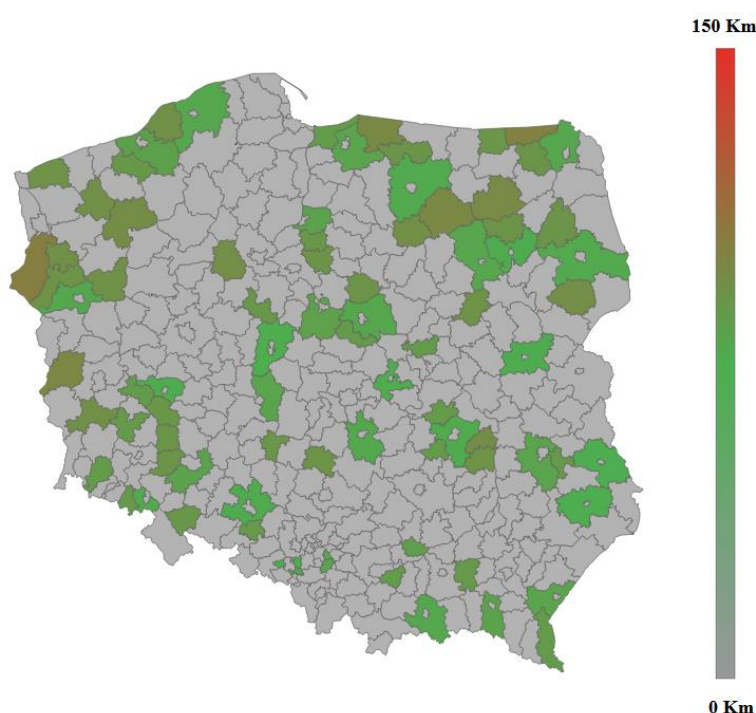
Województwo	Liczba urządzeń	Liczba urządzeń/100 tys. mieszkańców
dolnośląskie	50	1,72
kujawsko-pomorskie	43	2,07
lubelskie	47	2,23
lubuskie	18	1,78
łódzkie	61	2,48
małopolskie	62	1,82
mazowieckie	136	2,51
opolskie	20	2,04

¹⁸⁴ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Województwo	Liczba urzędzeń	Liczba urzędzeń/100 tys. mieszkańców
podkarpackie	43	2,02
podlaskie	23	1,95
pomorskie	42	1,79
śląskie	92	2,04
świętokrzyskie	24	1,94
warmińsko-mazurskie	23	1,62
wielkopolskie	68	1,94
zachodniopomorskie	25	1,47
SUMA/WSKAŹNIK DLA POLSKI	777	2,02

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Na poniższej mapie przedstawiono dostępność do tomografu komputerowego definiowaną jako odległość (w km) do najbliższego urzędzenia.



Rysunek 38. Odległość do najbliższego tomografu komputerowego (dane za rok 2019)

[Źródło: Baza analiz systemowych i wdrożeniowych. Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Pozytonowy tomograf emisyjny (PET)

Badanie PET jest rekomendowane przez wytyczne kliniczne w ramach nadzoru nad pacjentami ze zdiagnozowaną dziedziczną chorobą VHL lub zagrożonymi jej wystąpieniem.

Ogółem w Polsce, w 2019 roku, dostępne były 32 pozytonowe tomografy emisyjne (0,08 urzędzenia/100 tys. mieszkańców). Najwięcej urzędzeń znajdowało się w województwach: mazowieckim (6), śląskim (4), małopolskim i kujawsko-pomorskim (po 3). W każdym z pozostałych województw funkcjonowało 1 lub 2 urzędzenia tego typu. Największe ich zagęszczenie (liczba urzędzeń na 100 tys. mieszkańców) występowało w województwach: kujawsko-pomorskim (0,14), mazowieckim (0,11), lubuskim i opolskim (po 0,10), najmniejsze w województwach: pomorskim (0,04), podkarpackim (0,05), wielkopolskim i zachodniopomorskim (po 0,06)¹⁸⁵. Szczegółowe dane dla wszystkich województw przedstawiono w tabeli poniżej.

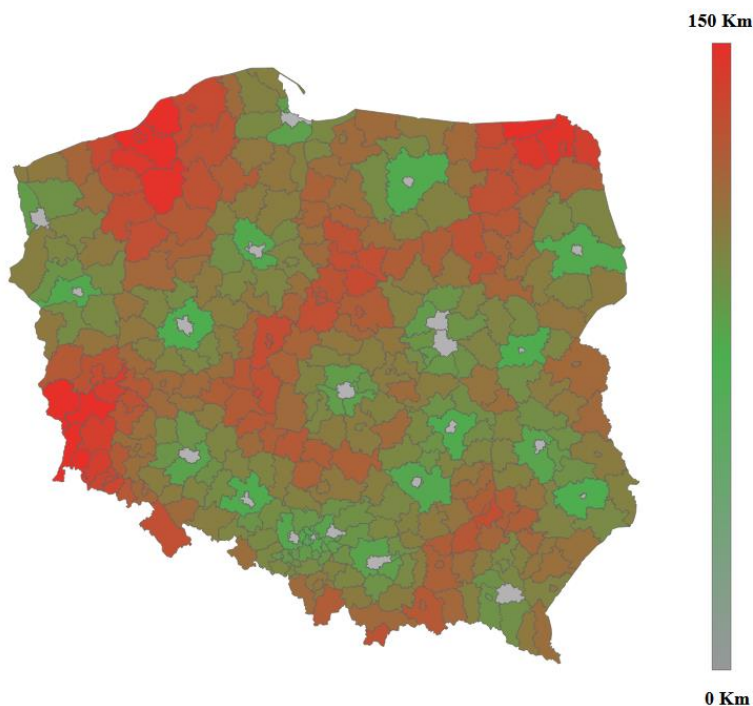
¹⁸⁵ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021

Tabela 23. Liczba urzędzeń PET w poszczególnych województwach oraz liczba urzędzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.

Województwo	Liczba urzędzeń	Liczba urzędzeń/100 tys. mieszkańców
dolnośląskie	2	0,07
kujawsko-pomorskie	3	0,14
lubelskie	2	0,09
lubuskie	1	0,10
łódzkie	2	0,08
małopolskie	3	0,09
mazowieckie	6	0,11
opolskie	1	0,10
podkarpackie	1	0,05
podlaskie	1	0,08
pomorskie	1	0,04
śląskie	4	0,09
świętokrzyskie	1	0,08
warmińsko-mazurskie	1	0,07
wielkopolskie	2	0,06
zachodniopomorskie	1	0,06
SUMA/WSKAŹNIK DLA POLSKI	32	0,08

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Na poniższej mapie przedstawiono dostępność do pozytonowego tomografu emisyjnego definiowaną jako odległość (w km) do najbliższego urzędzenia.

**Rysunek 39. Odległość do najbliższego pozytonowego tomografu emisyjnego (dane za rok 2019)**

[Źródło: Baza analiz systemowych i wdrożeniowych. Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Mammograf

Badanie mammograficzne jest rekomendowane przez wytyczne kliniczne w ramach nadzoru nad pacjentami ze zdiagnozowanym dziedzicznym nowotworem piersi lub zagrożonymi jego wystąpieniem. Wytyczne zalecają

również wykonywanie tych badań w ramach badań przesiewowych pacjentów zagrożonych lub ze zdiagnozowanym zespołem Peutza-Jeghersa.

Ogółem w 2019 r., w Polsce dostępnych było 757 mammografów (1,97 urządzenia/100 tys. mieszkańców). Najwięcej urządzeń znajdowało się w województwach: mazowieckim (180) i pomorskim (84). W pozostałych województwach liczba mammografów mieściła się w przedziale od 9 (woj. opolskie) do 64 (woj. wielkopolskie). Największe ich zagęszczenie (liczba urządzeń na 100 tys. mieszkańców) występowało w województwach: pomorskim (3,58) i mazowieckim (3,32). W większości pozostałych województw wartość tego współczynnika była zbliżona (od 1,66 do 2,09). Jedynie w pięciu województwach (zachodniopomorskim, świętokrzyskim, śląskim, podlaskim i opolskim) zagęszczenie mammografów było wyraźnie niższe (od 0,92 do 1,44)¹⁸⁶. Szczegółowe dane dla wszystkich województw przedstawiono w tabeli poniżej.

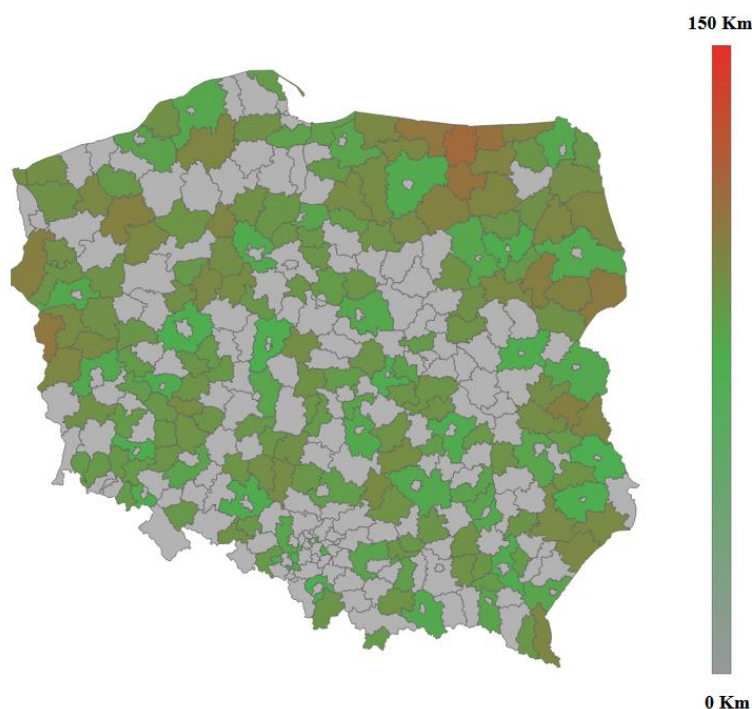
Tabela 24. Liczba mammografów w poszczególnych województwach oraz liczba urządzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.

Województwo	Liczba urządzeń	Liczba urządzeń/100 tys. mieszkańców
dolnośląskie	48	1,66
kujawsko-pomorskie	39	1,88
lubelskie	44	2,09
lubuskie	20	1,98
łódzkie	52	2,12
małopolskie	42	1,23
mazowieckie	180	3,32
opolskie	9	0,92
podkarpackie	39	1,83
podlaskie	17	1,44
pomorskie	84	3,58
śląskie	62	1,37
świętokrzyskie	14	1,13
warmińsko-mazurskie	24	1,69
wielkopolskie	64	1,83
zachodniopomorskie	19	1,12
SUMA/WSKAŹNIK DLA POLSKI	757	1,97

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Na poniższej mapie przedstawiono dostępność do mammografu definiowaną jako odległość (w km) do najbliższego urządzenia.

¹⁸⁶ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021



Rysunek 40. Odległość do najbliższego mammografu (dane za rok 2019)

[Źródło: Baza analiz systemowych i wdrożeniowych. Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiv.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Ultrasonograf

Ultrasonografia jest badaniem przesiewowym rekomendowanym przez wytyczne kliniczne w ramach nadzoru nad pacjentami z obciążeniami genetycznymi w:

- raku piersi i/lub jajnika (USG piersi, TV),
- zespołach związanych z dziedzicznym rakiem jelita grubego i/lub błony śluzowej trzonu macicy (USG TV, endometrium, tarczycy, trzustki, jamy brzusznej),
- siatkówczaku (USG prenatalne),
- chorobie VHL (USG jamy brzusznej).

Ogółem w 2019 r., w Polsce dostępnych było 14 149 aparatów USG (37 urządzeń/100 tys. mieszkańców). Najwięcej urządzeń znajdowało się w województwach: śląskim (2 445) i mazowieckim (1 759). W pozostałych województwach liczba ultrasonografów mieściła się w przedziale od 364 (woj. lubuskie) do 1 302 (woj. wielkopolskie). Największe ich zagęszczenie (liczba urządzeń na 100 tys. mieszkańców) występowało w województwach: śląskim (54) i opolskim (42). W pozostałych województwach wartość tego współczynnika była zbliżona (od 31 do 38)¹⁸⁷. Szczegółowe dane dla wszystkich województw przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Liczba aparatów USG w poszczególnych województwach oraz liczba urządzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.

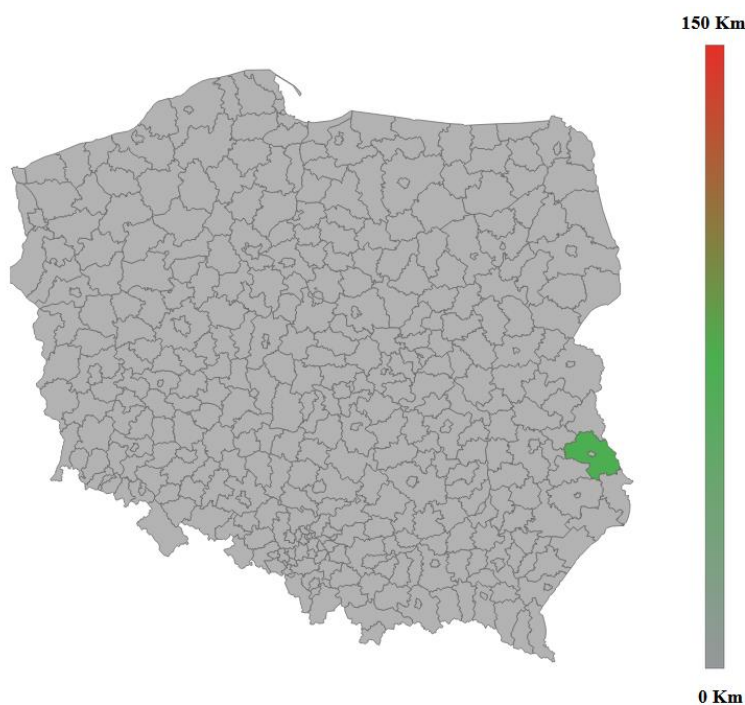
Województwo	Liczba urządzeń	Liczba urządzeń/100 tys. mieszkańców
dolnośląskie	1112	38
kujawsko-pomorskie	709	34
lubelskie	648	31
lubuskie	364	36
łódzkie	838	34

¹⁸⁷ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiv.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021

Województwo	Liczba urzędzeń	Liczba urzędzeń/100 tys. mieszkańców
małopolskie	1207	35
mazowieckie	1759	32
opolskie	410	42
podkarpackie	707	33
podlaskie	409	35
pomorskie	734	31
śląskie	2445	54
świętokrzyskie	452	37
warmińsko-mazurskie	449	32
wielkopolskie	1302	37
zachodniopomorskie	604	36
SUMA/WSKAŹNIK DLA POLSKI	14149	37

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

Na poniższej mapie przedstawiono dostępność do ultrasonografu definiowaną jako odległość (w km) do najbliższego urzędzenia.



Rysunek 41. Odległość do najbliższego ultrasonografu (dane za rok 2019)

[Źródło: Baza analiz systemowych i wdrożeńiowych. Sprzęt medyczny. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.04.2021]

7.3. Podmioty udzielające świadczeń z zakresu nowotworów objętych analizą

Na dzień 16 kwietnia 2021 r., zgodnie z danymi Rejestru Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (RPWDL), w Polsce zarejestrowanych było łącznie 1 405 podmiotów udzielających stacjonarnych i całodobowych świadczeń szpitalnych, 1 121 podmiotów udzielających świadczeń stacjonarnych całodobowych innych niż szpitalne oraz **23 563 jednostki udzielające ambulatoryjnych**

świadczeń zdrowotnych¹⁸⁸. Poniżej przedstawiono dane o liczbie poradni, oddziałów i pracowni pełniących kluczową rolę w prewencji i wczesnej diagnostyce nowotworów: piersi, jajnika, trzonu macicy, jelita grubego oraz siatkówczaka i choroby VHL. Z uwagi na szerokie spektrum nowotworów objętych analizą przedstawiono dane dla jednostek ochrony zdrowia mających znaczenie zarówno w przypadku wszystkich wymienionych wskazań (np. poradnie i/lub oddziały genetyczne, chirurgii onkologicznej, chirurgii ogólnej, onkologiczne, genetyczno-onkologiczne, leczenia bólu, radio- i chemioterapii) jak i istotnych dla wybranych nowotworów (np. poradnie i/lub oddziały ginekologii onkologicznej (rak jajnika i trzonu macicy), profilaktyki chorób piersi, chirurgii plastycznej (rak piersi), gastroenterologiczne i proktologiczne (rak jelita grubego), okulistyczne, otolaryngologiczne, pediatryczne, neurologiczne (siatkówczak i/lub choroba VHL).

Tabela 26. Liczba wybranych poradni specjalistycznych, oddziałów szpitalnych oraz pracowni zarejestrowanych w Rejestrze Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą na dzień 16 kwietnia 2021 roku¹⁸⁹.

Komórka organizacyjna	Liczba podmiotów
Poradnie specjalistyczne	
Poradnia lekarza podstawowej opieki zdrowotnej	6024
Poradnia chorób wewnętrznych	2265
Poradnia chorób tarczycy	121
Poradnia położniczo-ginekologiczna	3531
Poradnia ginekologiczna	761
Poradnia ginekologiczna dla dziewcząt	286
Poradnia endokrynologiczno-ginekologiczna	175
Poradnia ginekologii onkologicznej	108
Poradnia profilaktyki chorób piersi	356
Poradnia endokrynologiczna	2389
Poradnia gastroenterologiczna	1308
Poradnia proktologiczna	521
Poradnia medycyny nuklearnej	26
Poradnia nefrologiczna	795
Poradnia dermatologiczna	3104
Poradnia onkologiczna	1153
Poradnia chirurgii ogólnej	3006
Poradnia chirurgii onkologicznej	551
Poradnia chirurgii plastycznej	403
Poradnia genetyczno-onkologiczna	6
Poradnia genetyczna	206
Poradnia neurologiczna	3795
Poradnia leczenia bólu	684
Poradnia radioterapii	72
Poradnia chemioterapii	71
Poradnia onkologii i hematologii dziecięcej	48
Poradnia rehabilitacyjna	2616
Poradnia pediatryczna	1524
Poradnia okulistyczna	2782
Poradnia otolaryngologiczna	3139
Poradnia audiologiczna	243

¹⁸⁸ Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. (2021). Wyszukiwanie Podmiotów Leczniczych. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021

¹⁸⁹ Zestawienie nie obejmuje podmiotów, dla których zarejestrowano ww. komórki organizacyjne dla dzieci

Komórka organizacyjna	Liczba podmiotów
Poradnia psychologiczna	1939
Oddziały szpitalne	
Oddział położniczo-ginekologiczny	369
Oddział ginekologiczny	61
Oddział ginekologii onkologicznej	32
Oddział onkologiczny	59
Oddział onkologii klinicznej/chemioterapii	83
Oddział chirurgiczny ogólny	517
Oddział chirurgii onkologicznej	89
Oddział onkologii i hematologii dziecięcej	14
Oddział gastroenterologiczny	76
Oddział medycyny nuklearnej	7
Oddział neurologiczny	218
Oddział rehabilitacyjny	313
Oddział pediatryczny	339
Oddział chirurgii plastycznej	55
Oddział okulistyczny	196
Oddział otolaryngologiczny	190
Pracownie i zakłady diagnostyczno-zabiegowe	
Pracownia genetyczna	44
Pracownia pozytonowej tomografii emisyjnej	21
Pracownia histopatologii	137
Pracownia cytologiczna	163
Pracownia mammografii	340
Pracownia radiologii zabiegowej	191
Pracownia diagnostyki mikrobiologicznej	286
Pracownia rezonansu magnetycznego	332
Pracownia tomografii komputerowej	586
Pracownia endoskopii	1051
Medyczne laboratorium diagnostyczne	1516
Pracownia rentgenodiagnostyki ogólnej	2674
Pracownia USG	3748
Pracownia lub zakład medycyny nuklearnej	64

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

Z uwagi na potencjalne różnice w dostępie pacjentów do najbardziej istotnych poradni, oddziałów i pracowni dokonano analizy ich rozmieszczenia w poszczególnych województwach. Pod uwagę wzięto rozmieszczenie placówek z następujących dziedzin:

- genetyki i genetyki onkologicznej,
- onkologii (w tym onkologii i hematologii dziecięcej oraz onkologii klinicznej/chemioterapii),
- chirurgii onkologicznej,
- ginekologii onkologicznej.

Należy przy tym zauważyć, że część placówek funkcjonuje w ramach tego samego podmiotu (np. poradnia przyszpitalna i oddział szpitalny).

Poradnie i pracownie genetyczne

Poradnie i laboratoria genetyczne są podmiotami kluczowymi dla prawidłowego funkcjonowania programu opieki nad osobami zagrożonymi i dotkniętymi nowotworami dziedzicznymi. W przypadku każdego wskazania ujętego w analizie wytyczne kliniczne zalecają wykonanie badań genetycznych mających na celu wykrycie ew. mutacji genetycznych zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworów. Standardy funkcjonowania ośrodków genetycznych są uregulowane Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.03.2006 r. (z późn. zm.) w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (załącznik 4)¹⁹⁰.

Ogółem w Polsce funkcjonują 253 podmioty ochrony zdrowia związane z badaniami genetycznymi, w tym 209 poradni genetycznych i genetyczno-onkologicznych oraz 44 pracownie genetyczne (stan na 16 kwietnia 2021 roku). Najwięcej placówek prowadzi działalność w województwie mazowieckim (68, w tym 58 poradni genetycznych i genetyczno-onkologicznych oraz 10 pracowni genetycznych). W pozostałych województwach liczba poradni i pracowni genetycznych jest znacząco mniejsza (od 1 do 31). Najmniej placówek genetycznych funkcjonuje w województwach: opolskim (1), warmińsko-mazurskim (3), lubuskim (4) i świętokrzyskim (6)¹⁹¹. Dane dla wszystkich województw zamieszczono w tabeli i na wykresie poniżej.

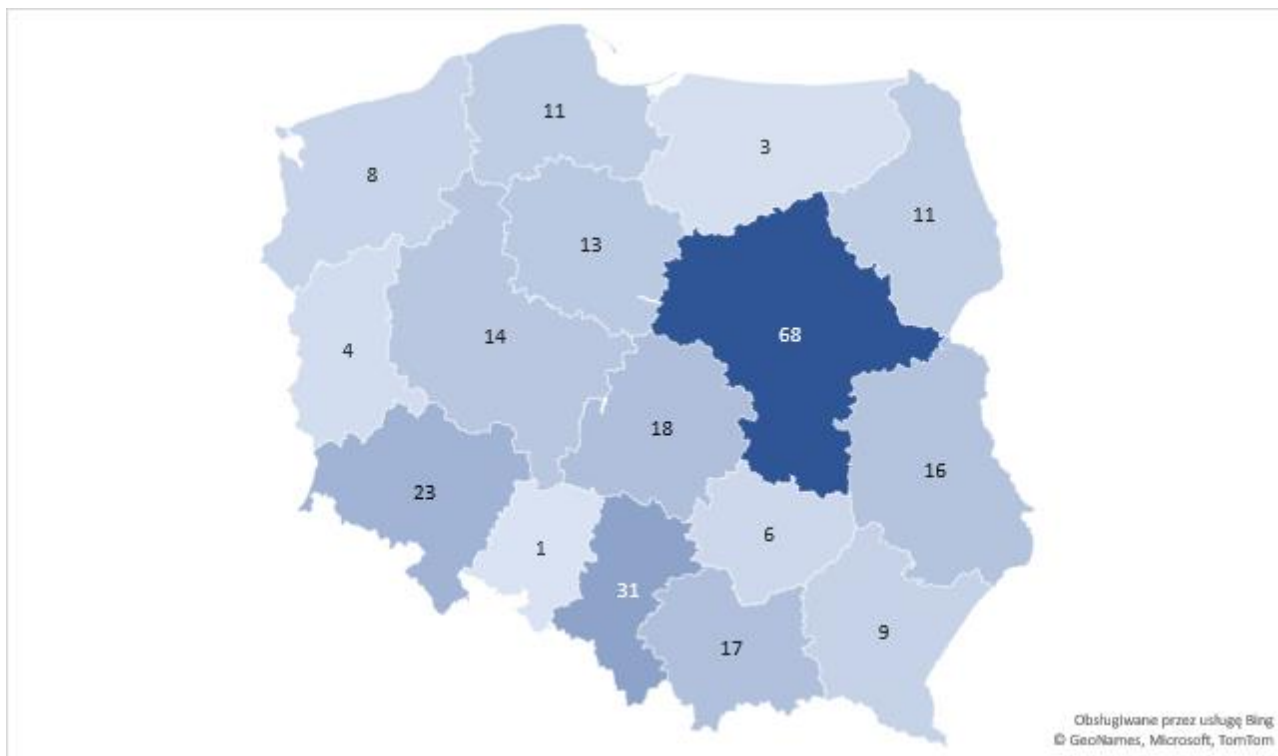
Tabela 27. Liczba poradni/pracowni genetycznych lub genetyczno-onkologicznych wg województw.

Województwo	Poradnie genetyczne i genetyczno-onkologiczne [1]	Pracownie genetyczne [2]	[1] + [2]
dolnośląskie	21	2	23
kujawsko-pomorskie	11	2	14
lubelskie	12	4	16
lubuskie	4	0	4
łódzkie	16	2	18
małopolskie	13	4	17
mazowieckie	58	10	68
opolskie	1	0	1
podkarpackie	7	2	9
podlaskie	6	5	12
pomorskie	10	1	11
śląskie	27	4	31
świętokrzyskie	3	3	6
warmińsko-mazurskie	3	0	3
wielkopolskie	10	4	14
zachodniopomorskie	7	1	9
SUMA	209	44	256

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

¹⁹⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23.03.2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych. Tekst jednolity: Dz.U. 2019 poz. 1923 z późn. zm. Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190001923>, dostęp z 27.04.2021

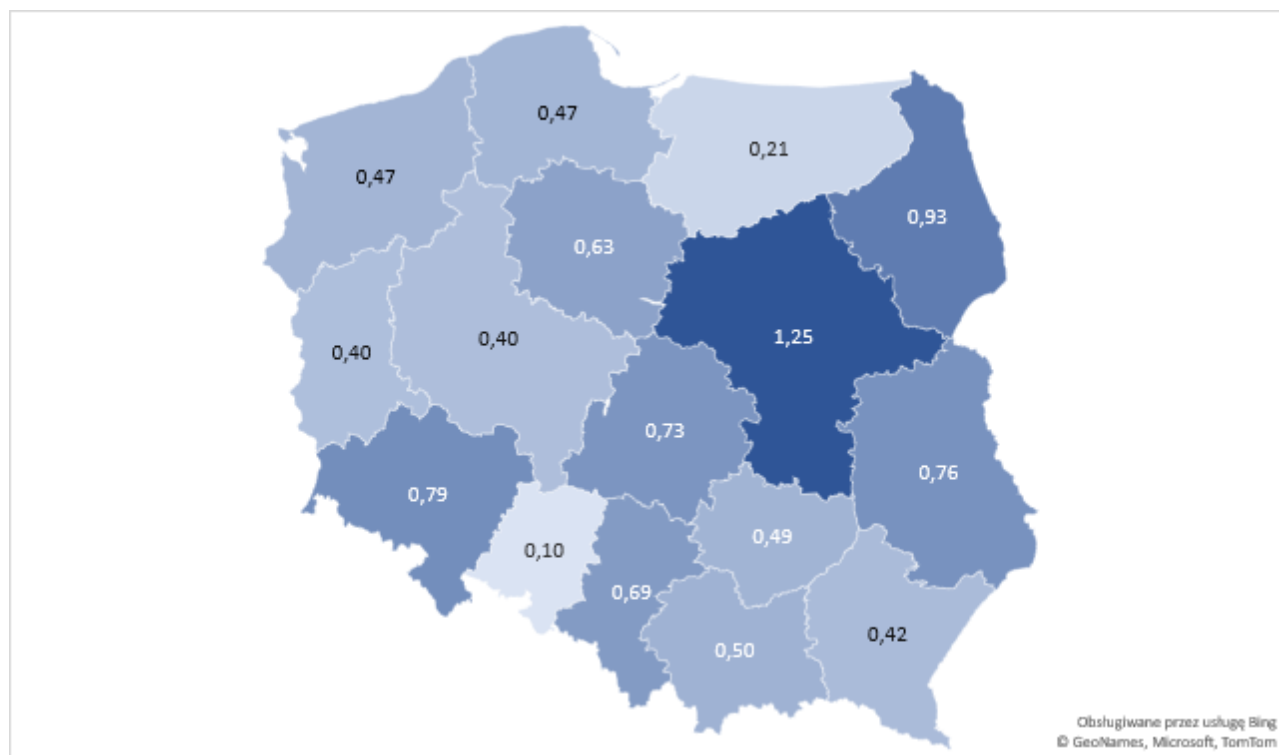
¹⁹¹ Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. (2021). Wyszukiwanie Podmiotów Leczniczych. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021



Rysunek 42. Rozmieszczenie geograficzne poradni i pracowni genetycznych/genetyczno-onkologicznych w Polsce

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

Dokonano także analizy dostępności do poradni i pracowni genetycznych/genetyczno-onkologicznych w stosunku do ludności zamieszkującej poszczególne województwa. Średnio na 100 tysięcy mieszkańców Polski przypadało 0,66 poradni lub pracowni genetycznej/genetyczno-onkologicznej. Największą liczbę placówek w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców odnotowano w województwach: mazowieckim (1,25) i podlaskim (0,93). W kolejnych 12 województwach wartość tego parametru mieściła się w przedziale od 0,40 (woj. lubuskie i wielkopolskie) do 0,79 (woj. dolnośląskie) a znaczące obniżenie wartości tego parametru odnotowano w woj. warmińsko-mazurskim (0,21) i opolskim (0,10). Dane dla wszystkich województw zamieszczono na wykresie poniżej.



Rysunek 43. Rozmieszczenie geograficzne poradni i pracowni genetycznych/genetyczno-onkologicznych na 100 tys. mieszkańców

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search> oraz Główny Urząd Statystyczny. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2020-roku,7,17.html>, dostęp z 16.04.2021]

Poradnie genetyczne, podobnie jak poradnie chirurgiczne czy internistyczne, mają swoje profile. Zatem nie wszystkie poradnie genetyczne świadczą usługi w zakresie wykrywania mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na nowotwory dziedziczne. Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC) wskazuje 16 poradni genetycznych o profilu „nowotwory dziedziczne”. Są one zlokalizowane w województwach: pomorskim (4 poradnie), mazowieckim (3), lubelskim (2), łódzkim (2), dolnośląskim, lubuskim, podlaskim, świętokrzyskim i wielkopolskim (po 1 poradni). PTGC nie wskazuje żadnej poradni w pozostałych województwach. Szczegółowe ich zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Poradnie genetyczne o profilu działalności związanym z nowotworami dziedzicznymi wskazane przez PTGC.

Lp.	Nazwa poradni	Adres	Województwo
1.	Wielospecjalistyczna Przychodnia Lekarska Fundacji Akademii Medycznej (FAM)	ul. M. Curie-Skłodowskiej, 50-52, 50-369 Wrocław	dolnośląskie
2.	NZOZ Genomed	ul. Tomasz Zana 29/XIX, 20-601 Lublin	lubelskie
3.	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli	ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin	lubelskie
4.	NZOZ Centrum Genetyki Medycznej GENESIS	ul. Towarowa 20, Zielona Góra	lubuskie
5.	NZOZ Genos	ul. Strońsko 20 a, 98-161 Zapolice	łódzkie
6.	NZOZ Genos	ul. Piotrkowska 204/210, 90-369 Łódź-Śródmieście	łódzkie
7.	NZOZ Genomed	ul. Ponczowa 12, 02-971 Warszawa	mazowieckie
8.	MedGen	ul. Orzycka, 27, 02-695 Warszawa	mazowieckie
9.	INVICTA, Klin ka Zdrowia Kobiety	ul. Złota 6, 00-019, Warszawa	mazowieckie
10.	Podlaskie Centrum Genetyki Klinicznej 'Genetics'	ul. Parkowa 14/84, 15-224 Białystok	podlaskie
11.	Klin ka Położnictwa, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	ul. Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk	pomorskie
12.	Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku	ul. Marii Skłodowskiej Curie 2, Gdańsk	pomorskie

Lp.	Nazwa poradni	Adres	Województwo
13.	NZOZ Przychodnia Dąbrowa-Dąbrówka	ul. Sojowa 22, 81-589, Gdynia	pomorskie
14.	INVICTA, Klin ka Zdrowia Kobiety	ul. Rajska 10, 80-850, Gdańsk	pomorskie
15.	Świętokrzyskie Centrum Onkologii	ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce	świętokrzyskie
16.	NZOZ Centrum Genetyki Medycznej GENESIS	ul. Grudzieniec 4, 60-601 Poznań	wielkopolskie

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, pozyskano z: <http://ptgc.pl/poradnie-genetyczne/profile-poradni-genetycznych-2/>, dostęp z 20.04.2021]

Szerszą listę 62 ośrodków wykonujących badania genetyczne w kierunku nowotworów dziedzicznych zamieszcza na swojej stronie internetowej Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych¹⁹². Takie usługi świadczy też część dotychczasowych realizatorów Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – tj. 27 świadczeniodawców posiadających w swoich strukturach poradnię genetyczną (pełną listę realizatorów zamieszczono w Rozdziale 6.1 niniejszego opracowania).

Z kolei 29 ośrodków (15 prywatnych i 14 publicznych) zostało ujętych w rankingu laboratoriów genetycznych przygotowanym przez portal www.zdrowegeny.pl¹⁹³. Uwzględnia on szereg aspektów istotnych dla jakości wykonywanych badań genetycznych, w tym: certyfikaty ISO, weryfikację przez Europejską Agencję Kontroli Jakości Badań Genetycznych (ang. *European Molecular Genetics Quality Network*, EMQN) i/lub inne ośrodki zagraniczne (*Labquality*, *CF Network* czy *CEQA*), stosowanie NGS i działalność naukową laboratoriów. Liczbę objętych rankingiem laboratoriów spełniających ww. kryteria przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Liczba laboratoriów genetycznych ujętych w rankingu portalu ZdroweGeny.pl spełniających wybrane kryteria jakościowe.

Kryterium	Liczba laboratoriów spełniających kryterium
Certyfikaty ISO (przynajmniej 1 dotyczący działalności medycznej)	22
Weryfikacja EQMN	15
Weryfikacja – inne ośrodki zagraniczne	20
NGS (przynajmniej 1% badań wykonywanych tą metodą)	13
Działalność naukowa	Dorobek: 8 – bardzo duży, 3 – duży, 3 – średni, 8 - działalność prowadzona.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie *Rankingu laboratoriów genetycznych (2016)*. Pozyskano z: https://zdrowegeny.pl/cmsstatic/ranking_laboratoriow_genetycznych_2016.pdf, dostęp z 27.04.2021]

Poradnie i oddziały onkologiczne

Ogółem w Polsce funkcjonuje 1 271 placówek onkologicznych (stan na 16.04.2021 r.), w tym:

- 1 153 poradnie onkologiczne,
- 118 oddziałów onkologicznych i oddziałów onkologii klinicznej/chemioterapii.

Najwięcej placówek onkologicznych prowadzi działalność w województwie mazowieckim (252, w tym 233 poradnie i 19 oddziałów) i śląskim (223, w tym 213 poradni i 10 oddziałów). W pozostałych województwach liczba poradni i oddziałów onkologicznych jest znacząco mniejsza (od 12 do 138). Najmniej placówek onkologicznych funkcjonuje w województwach: świętokrzyskim (12), opolskim (17), warmińsko-mazurskim (19) i lubuskim (23). Stosunkowo niewielka liczba takich podmiotów działa także w województwie podlaskim (27), podkarpackim (29) i zachodniopomorskim (33). Dane dla wszystkich województw zamieszczono w tabeli i na wykresie poniżej.

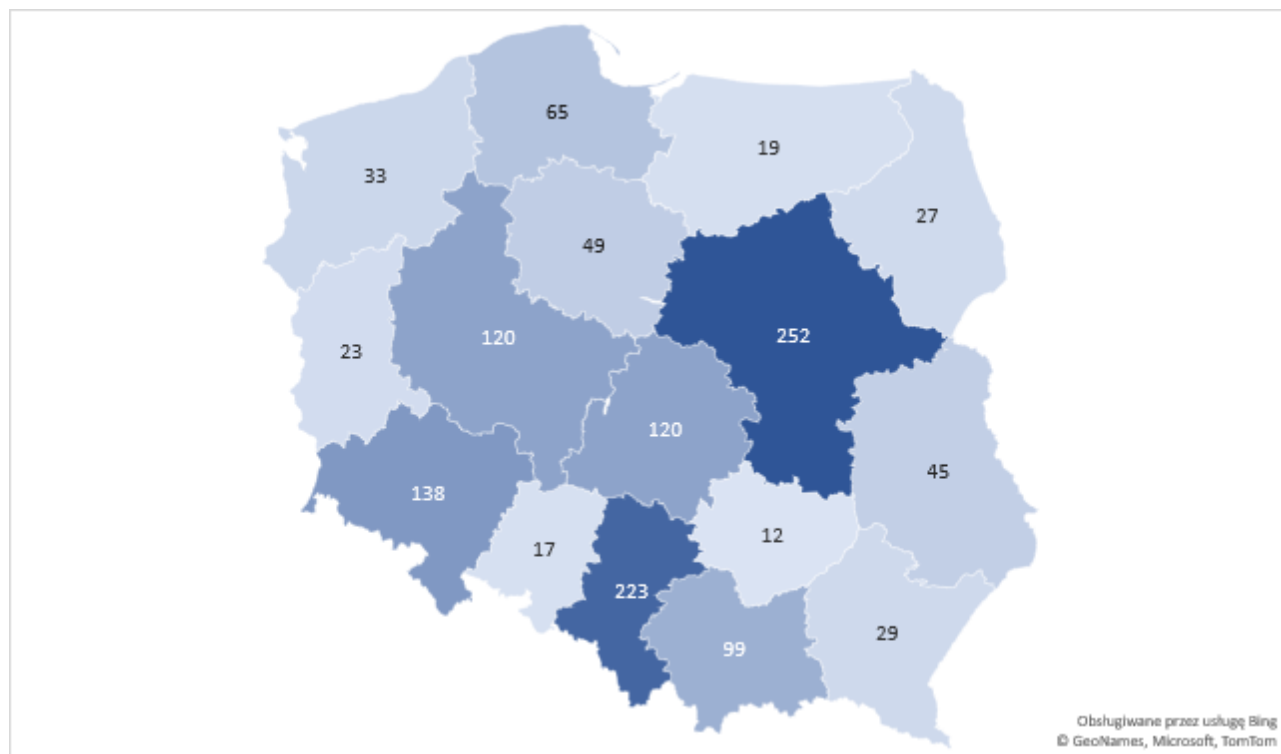
¹⁹² Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych. (2021). *Jednostki wykonujące testy genetyczne*. Pozyskano z: http://genetyka.com/?page_id=119, dostęp z 27.04.2021

¹⁹³ Sikora, M. (2016). *Ranking laboratoriów genetycznych*. Pozyskano z: <https://zdrowegeny.pl/centrum-prasowe/laboratoria-genetyczne-ranking-2016>, dostęp z 27.04.2021

Tabela 30. Liczba poradni/oddziałów z dziedziny onkologii – podział na województwa.

Województwo	Poradnie onkologiczne [1]	Oddziały onkologiczne i klinicznej/chemioterapii [2]	[1] + [2]
dolnośląskie	124	14	138
kujawsko-pomorskie	45	4	49
lubelskie	37	8	45
lubuskie	21	2	23
łódzkie	112	8	120
małopolskie	91	8	99
mazowieckie	233	19	252
opolskie	16	1	17
podkarpackie	23	6	29
podlaskie	22	5	27
pomorskie	59	6	65
śląskie	213	10	223
świętokrzyskie	10	2	12
warmińsko-mazurskie	15	4	19
wielkopolskie	106	14	120
zachodniopomorskie	26	7	33
SUMA	1153	118	1271

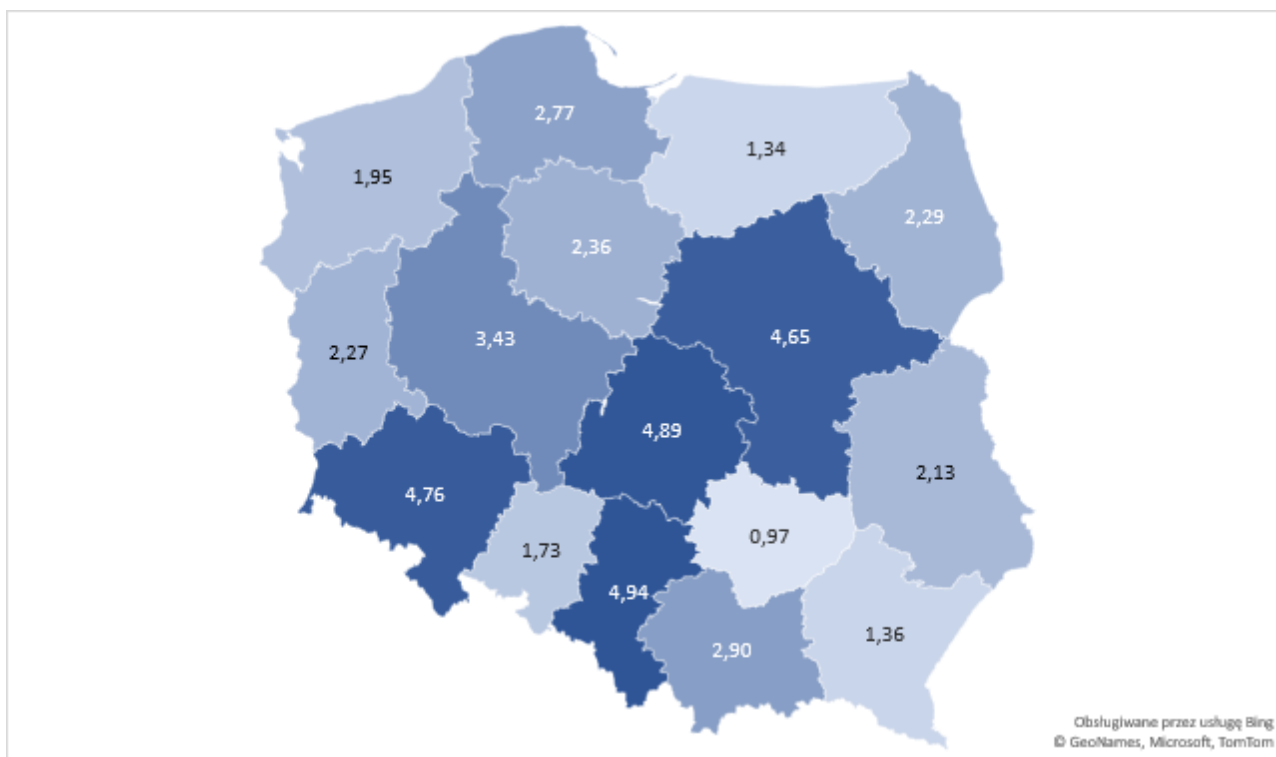
[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

**Rysunek 44. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów onkologicznych**

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

Dokonano także analizy dostępności do poradni i oddziałów onkologicznych w stosunku do ludności zamieszkującej poszczególne województwa. Średnio na 100 tysięcy mieszkańców Polski przypadało 3,31 poradni i oddziałów onkologicznych. Największą liczbę placówek odnotowano w czterech województwach: śląskim (4,94), łódzkim (4,89), dolnośląskim (4,76) i mazowieckim (4,65). W pozostałych województwach liczba takich placówek na 100 tys. mieszkańców nie przekroczyła wartości 3,43 (woj. wielkopolskie),

najmniejsze wartości przyjmując w przypadku województw: świętokrzyskiego (0,97), warmińsko-mazurskiego (1,34) i podkarpackiego (1,36). Dane dla wszystkich województw zamieszczono na wykresie poniżej.



Rysunek 45. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów onkologicznych - na 100 tys. mieszkańców

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search> oraz Główny Urząd Statystyczny. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2020-roku,7,17.html>, dostęp z 16.04.2021]

Poradnie i oddziały onkologii i hematologii dziecięcej

Ogółem w Polsce funkcjonują 62 placówki onkologii i hematologii dziecięcej (stan na 16.04.2021 r.), w tym:

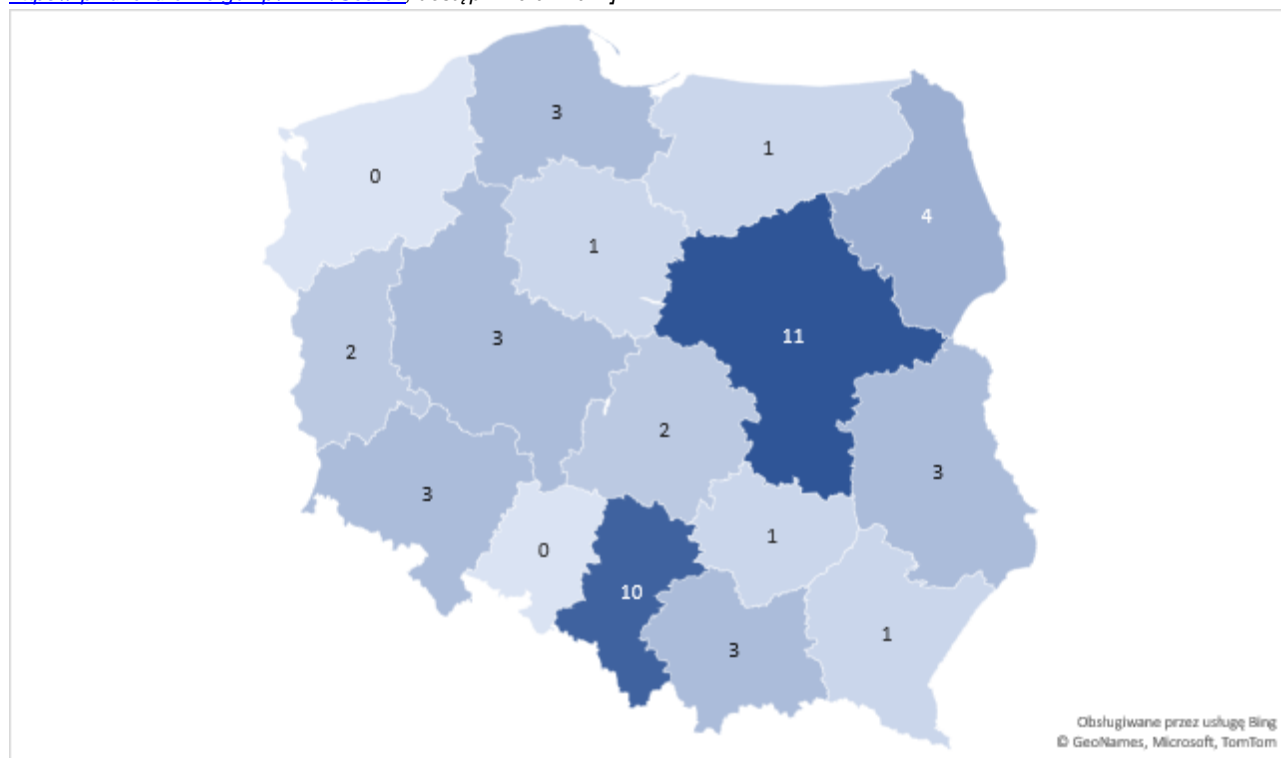
- 48 poradni onkologii i hematologii dziecięcej,
- 14 oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej.

Najwięcej placówek onkologii i hematologii dziecięcej prowadzi działalność w województwie mazowieckim (13, w tym 11 poradni i 2 oddziały) i śląskim (13, w tym 10 poradni i 3 oddziały). W pozostałych województwach liczba podmiotów tego typu jest znacząco mniejsza i nie przekracza 4. **W województwach: opolskim i zachodniopomorskim nie funkcjonują żadne podmioty z tej dziedziny.** Dane dla wszystkich województw zamieszczono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 31. Liczba poradni/oddziałów z dziedziny onkologii i hematologii dziecięcej – podział na województwa.

Województwo	Poradnie onkologii i hematologii dziecięcej [1]	Oddziały onkologii i hematologii dziecięcej [2]	[1] + [2]
dolnośląskie	3	0	3
kujawsko-pomorskie	1	1	2
lubelskie	3	1	4
lubuskie	2	0	2
łódzkie	2	1	3
małopolskie	3	1	4
mazowieckie	11	2	13
opolskie	0	0	0
podkarpackie	1	1	2
podlaskie	4	1	5
pomorskie	3	0	3
śląskie	10	3	13
świętokrzyskie	1	1	2
warmińsko-mazurskie	1	1	2
wielkopolskie	3	1	4
zachodniopomorskie	0	0	0
SUMA	48	14	62

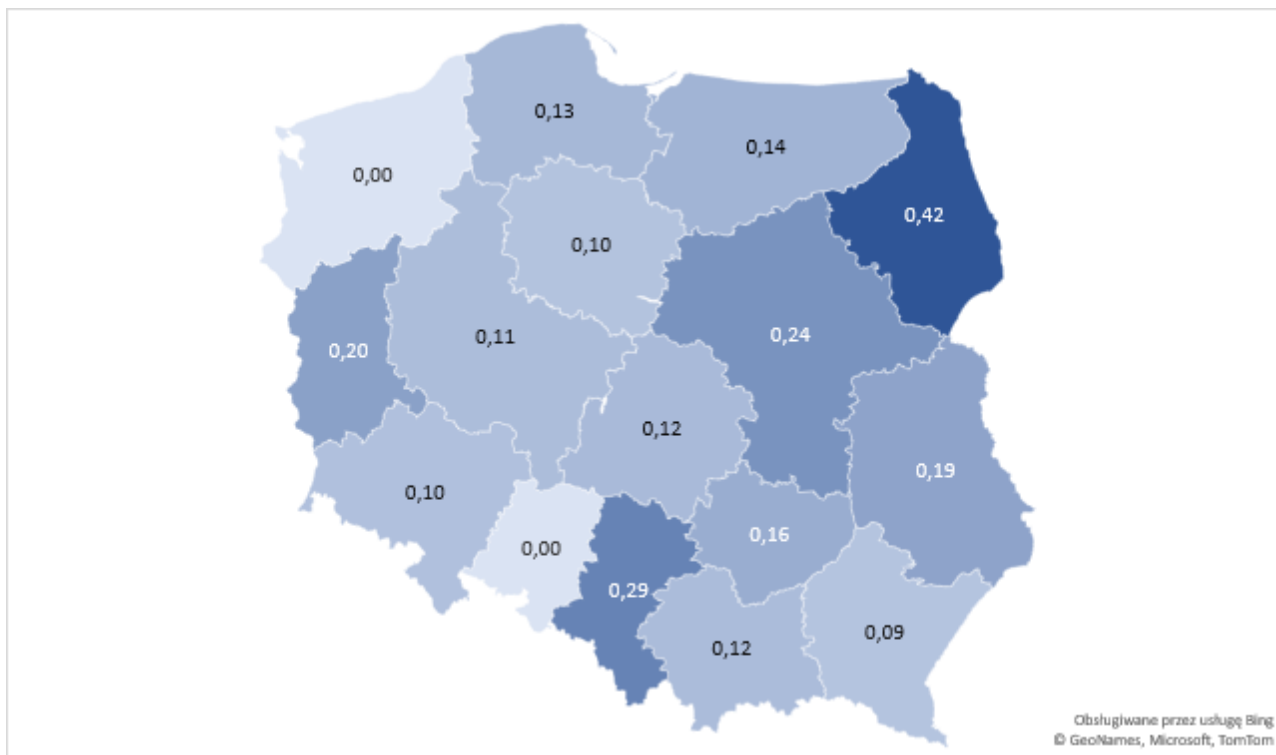
[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

**Rysunek 46. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej**

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

Dokonano także analizy dostępności do poradni i oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej w stosunku do ludności zamieszkującej poszczególne województwa. Średnio na 100 tysięcy mieszkańców Polski przypadało 0,16 poradni i oddziałów o danym profilu. Największą liczbę placówek w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców odnotowano w województwach: podlaskim (0,42) śląskim (0,29) i mazowieckim (0,24). W pozostałych województwach ich liczba mieściła się w przedziale 0,09 – 0,20, z wyjątkiem województw: opolskiego

i zachodniopomorskiego, w których nie funkcjonują żadne podmioty z tej dziedziny medycyny. Dane dla wszystkich województw zamieszczono na wykresie poniżej.



Rysunek 47. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej – na 100 tys. mieszkańców

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search> oraz Główny Urząd Statystyczny. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2020-roku,7,17.html>, dostęp z 16.04.2021]

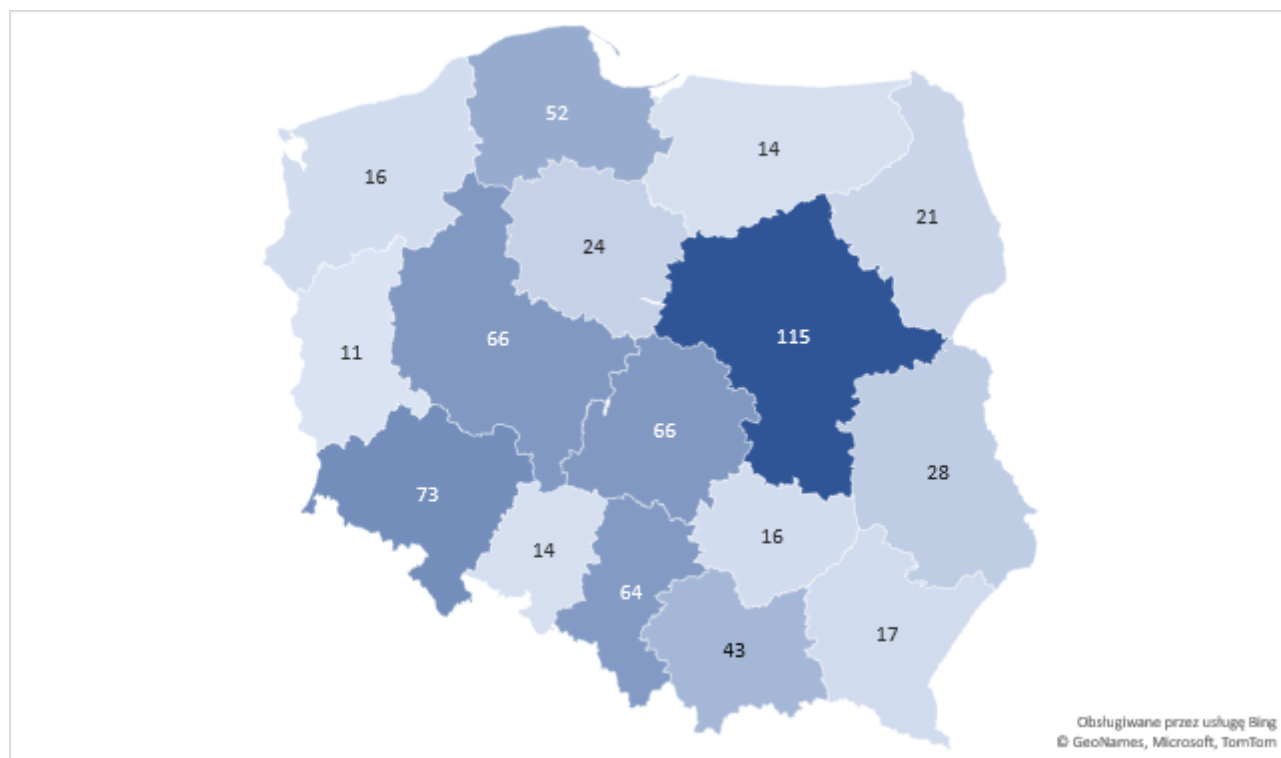
Poradnie i oddziały chirurgii onkologicznej

Ogółem w Polsce funkcjonuje 640 placówek chirurgii onkologicznej, w tym 551 poradni i 89 oddziałów (stan na 16.04.2021 r.). Najwięcej placówek prowadzi działalność w województwie mazowieckim (115, w tym 97 poradni i 18 oddziałów). W pozostałych województwach liczba poradni i oddziałów chirurgii onkologicznej jest znacząco mniejsza (od 11 do 73). Najmniej placówek chirurgii onkologicznej funkcjonuje w województwach: lubuskim (11), opolskim (14), warmińsko-mazurskim (14), świętokrzyskim (16) i podkarpackim (17). Dane dla wszystkich województw zamieszczono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 32. Liczba poradni/oddziałów chirurgii onkologicznej – podział na województwa.

Województwo	Poradnie chirurgii onkologicznej [1]	Oddziały chirurgii onkologicznej [2]	[1] + [2]
dolnośląskie	59	14	73
kujawsko-pomorskie	22	2	24
lubelskie	23	5	28
lubuskie	10	1	11
łódzkie	56	10	66
małopolskie	40	3	43
mazowieckie	97	18	115
opolskie	12	2	14
podkarpackie	15	2	17
podlaskie	19	2	21
pomorskie	44	8	52
śląskie	56	8	64
świętokrzyskie	15	1	16
warmińsko-mazurskie	11	3	14
wielkopolskie	59	7	66
zachodniopomorskie	13	3	16
SUMA	551	89	640

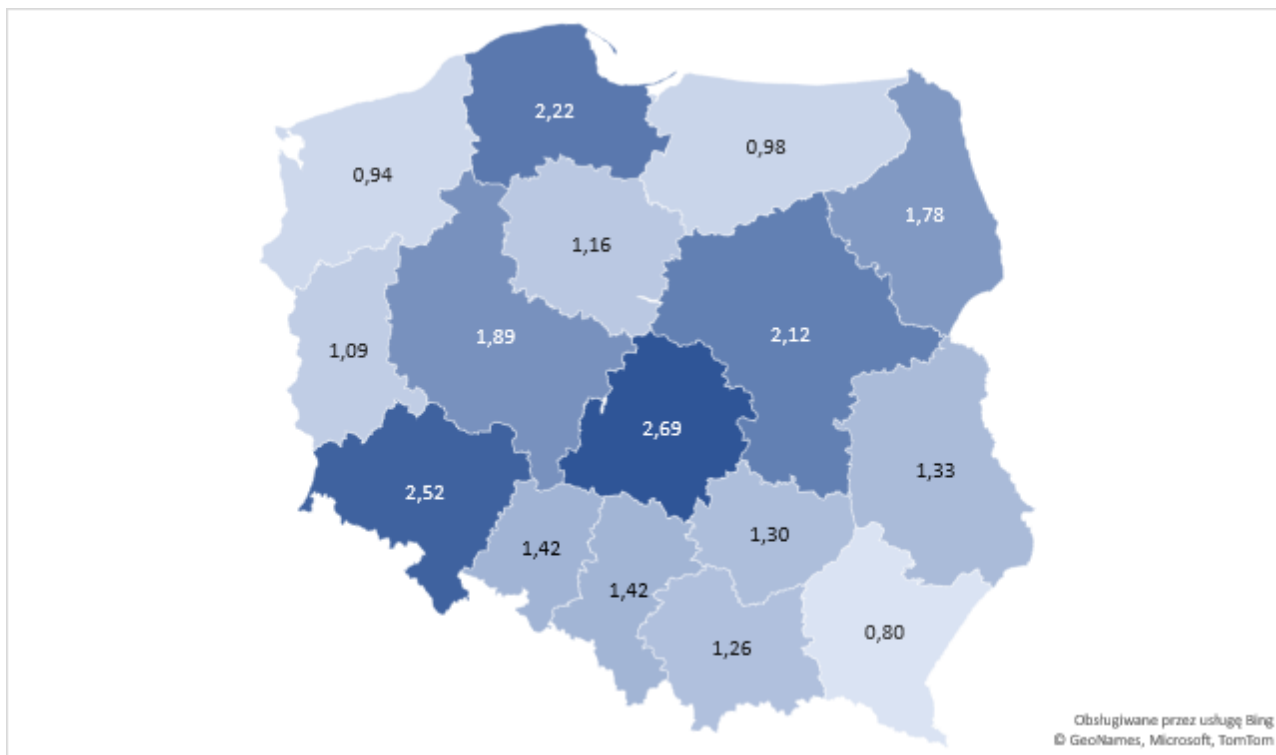
[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

**Rysunek 48. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów chirurgii onkologicznej**

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

Dokonano także analizy dostępności do poradni i oddziałów chirurgii onkologicznej w stosunku do ludności zamieszkującej poszczególne województwa. Średnio na 100 tysięcy mieszkańców Polski przypadało 1,67 poradni i oddziałów chirurgii onkologicznej. Największą liczbę placówek w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców odnotowano w województwach: łódzkim (2,69), dolnośląskim (2,52), pomorskim (2,22) i mazowieckim (2,12). W pozostałych województwach ich liczba mieściła się w przedziale 0,80 (woj.

podkarpackie) – 1,89 (woj. wielkopolskie). Dane dla wszystkich województw zamieszczono na wykresie poniżej.



Rysunek 49. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów chirurgii onkologicznej – na 100 tys. mieszkańców

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search> oraz Główny Urząd Statystyczny. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2020-roku,7,17.html>, dostęp z 16.04.2021]

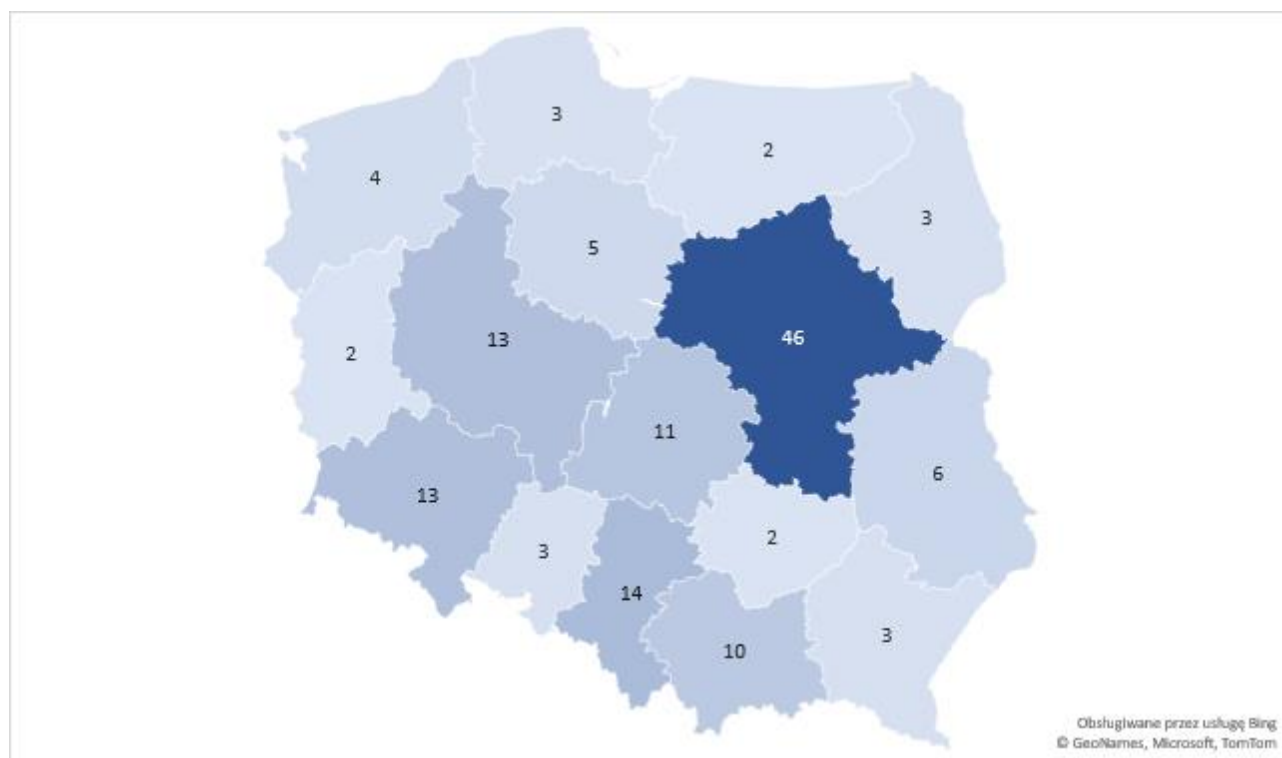
Poradnie i oddziały ginekologii onkologicznej

Ogółem w Polsce funkcjonuje 140 placówek ginekologii onkologicznej, w tym 108 poradni i 32 oddziały. Najwięcej tego rodzaju placówek prowadzi działalność w województwie mazowieckim (46, w tym 38 poradni i 8 oddziałów). W pozostałych województwach liczba takich podmiotów nie przekracza 13-14 (woj. śląskie, dolnośląskie i wielkopolskie). Najmniej placówek ginekologii onkologicznej funkcjonuje w województwach: opolskim (1), warmińsko-mazurskim (3), lubuskim (4) i świętokrzyskim (6). Dane dla wszystkich województw zamieszczono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 33. Liczba poradni/oddziałów ginekologii onkologicznej – podział na województwa.

Województwo	Poradnie ginekologii onkologicznej [1]	Oddziały ginekologii onkologicznej [2]	[1] + [2]
dolnośląskie	11	2	13
kujawsko-pomorskie	4	1	5
lubelskie	4	2	6
lubuskie	2	0	2
łódzkie	8	3	11
małopolskie	8	2	10
mazowieckie	38	8	46
opolskie	2	1	3
podkarpackie	2	1	3
podlaskie	1	2	3
pomorskie	1	2	3
śląskie	14	0	14
świętokrzyskie	1	1	2
warmińsko-mazurskie	0	2	2
wielkopolskie	9	4	13
zachodniopomorskie	3	1	4
SUMA	108	32	140

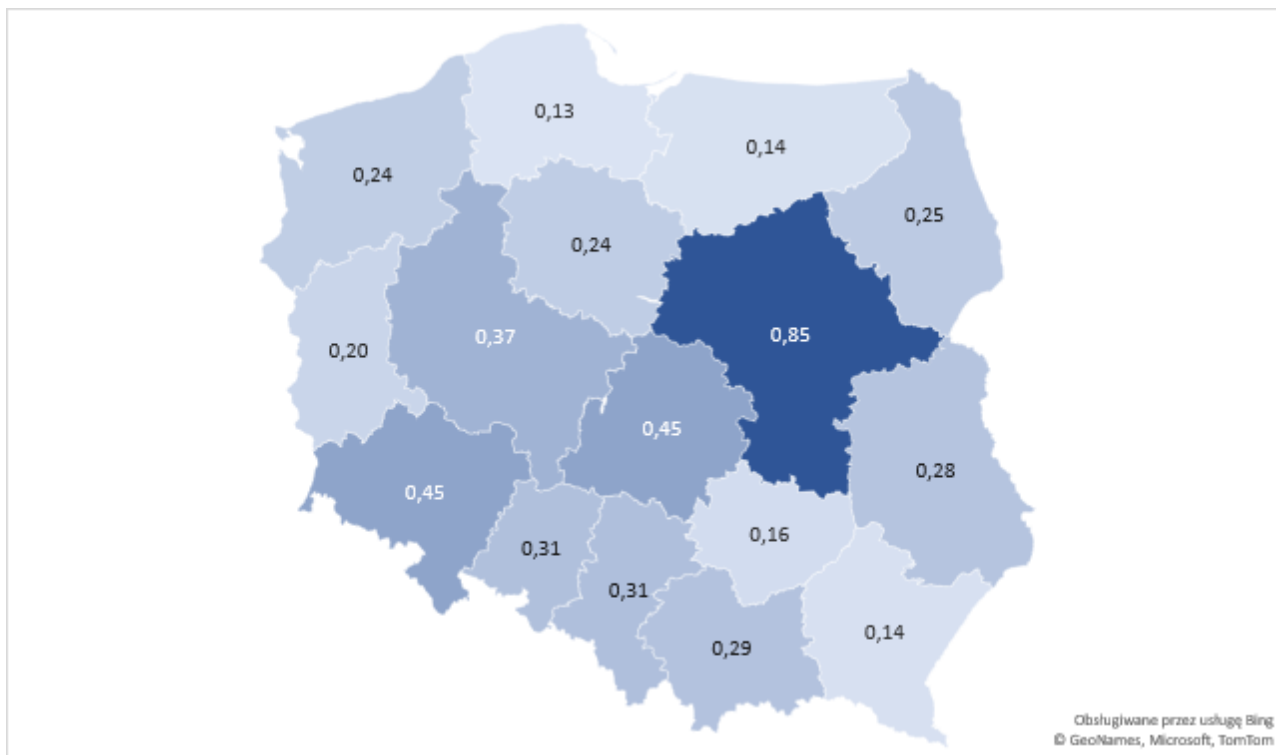
[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą (2021). Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

**Rysunek 50. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów ginekologii onkologicznej**

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search>, dostęp z 16.04.2021]

Dokonano także analizy dostępności do poradni i oddziałów ginekologii onkologicznej, w stosunku do ludności zamieszkującej poszczególne województwa. Średnio na 100 tysięcy mieszkańców Polski przypadało 0,36 poradni i oddziałów ginekologii onkologicznej. Największą wartość tego parametru odnotowano w województwach: mazowieckim (0,85), łódzkim i dolnośląskim (po 0,45). W pozostałych województwach jego wartość mieściła się w przedziale 0,13-0,16 (woj. pomorskie, podkarpackie, warmińsko-mazurskie).

i świętokrzyskie) – 0,37 (woj. wielkopolskie). Dane dla wszystkich województw zamieszczono na wykresie poniżej.



Rysunek 51. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów ginekologii onkologicznej – na 100 tys. mieszkańców

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Rejestr Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą. Pozyskano z: <https://rpwdl.ezdrowie.gov.pl/RPM/Search> oraz Główny Urząd Statystyczny. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2020-roku,7,17.html>, dostęp z 16.04.2021]

7.4. Dostępność do świadczeń z zakresu prewencji wybranych nowotworów dziedzicznych

Czas oczekiwania na świadczenia medyczne przedstawiono na podstawie danych dostępnych w Bazie Analiz Systemowych i Wdrożeniowych Ministerstwa Zdrowia¹⁹⁴. Najbardziej aktualne na dzień opracowania raportu dane obejmowały dostępność do świadczeń w lutym 2020 r. Poniżej zestawiono średni czas oczekiwania na przyjęcie w wybranych poradniach, najbardziej istotnych z punktu widzenia analizy. Przeciętny czas oczekiwania na świadczenia poradni genetycznej dla przypadków stabilnych wynosi 216 dni, dla przypadków pilnych – 123 dni. Przeciętny czas oczekiwania na badania genetyczne wynosi ok. 140 dni, niezależnie od pilności przypadku. Krótszy jest średni czas oczekiwania na poradę specjalistyczną w zakresie chirurgii onkologicznej (przypadek pilny – 20 dni, stabilny – 44) i ginekologii onkologicznej (24 dni – dane tylko z 1 poradni). W ramach opieki onkologicznej istotna jest także możliwość skorzystania z poradni psychologicznej, gdzie czas oczekiwania na świadczenie wynosi przeciętnie 76 dni (przypadek stabilny). Dane uwzględniają również ogólną kategorię świadczeń ujętych jako „świadczenia z zakresu onkologii”. Dla nich średni czas oczekiwania wynosi 11 dni w trybie pilnym i 48 dla przypadków stabilnych.

W tabeli zamieszczono także dane w zakresie dostępności do wybranych badań diagnostycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne w procesie nadzoru nad osobami zagrożonymi nowotworami dziedzicznymi. W przypadku tych świadczeń, średni czas oczekiwania w trybie pilnym wahał się od 20-30 dni (kolonoskopia,

¹⁹⁴ Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Czas oczekiwania na świadczenia medyczne. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3406>, dostęp z 21.04.2021

gastroskopia, TK, PET) do 46 dni (RM). W przypadkach stabilnych przeciętny czas oczekiwania mieścił się w przedziale od 26 (PET) do 130 dni (kolonoskopia).

Należy przy tym zauważyć, że wskazania dla większości wymienionych w tabeli świadczeń obejmują również wskazania w zakresie nowotworów o podłożu niedziedzicznym oraz te, które nie są związane z nowotworami. W związku z tym duża liczba oczekujących zmniejsza dostęp do świadczeń pacjentów wymagających diagnostyki i nadzoru w związku z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworów dziedzicznych objętych analizą.

Tabela 34. Dane na temat czasu oczekiwania na świadczenia medyczne w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (okres sprawozdawczy – luty 2020 r.).

Komórka organizacyjna/ świadczenie	Kategoria medyczna przypadku	Czas oczekiwania (dni)			Liczba osób oczekujących	Liczba świadczeniodawców
		Przeciętny	Najkrótszy	Najdłuższy		
Poradnia genetyczna	Pilny	123	0	268	1310	27
	Stabilny	216	0	493	17596	38
Badania genetyczne	Pilny	146	0	207	387	8
	Stabilny	140	0	304	2502	16
Świadczenia z zakresu onkologii	Pilny	11	0	99	1862	143
	Stabilny	48	0	235	36258	353
Poradnia chirurgii onkologicznej	Pilny	20	0	50	595	56
	Stabilny	44	0	240	9451	129
Poradnia ginekologii onkologicznej	Pilny	-	-	-	-	-
	Stabilny	24	24	24	28	1
Poradnia psychologiczna	Pilny	262	0	376	229	21
	Stabilny	76	0	548	3506	124
Kolonoskopia	Pilny	24	0	26	52	3
	Stabilny	130	0	509	89202	515
Gastroskopia	Pilny	30	0	129	5681	407
	Stabilny	63	0	276	64080	565
Rezonans magnetyczny	Pilny	46	0	229	54426	321
	Stabilny	104	0	409	172652	335
Tomografia komputerowa	Pilny	27	0	170	20954	435
	Stabilny	50	0	272	110383	498
Pozytonowa tomografia emisyjna	Pilny	27	4	42	662	16
	Stabilny	26	3	82	1770	20

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Bazy analiz systemowych i wdrożeniowych. Kolejki. Pozyskano z: <https://basiv.mz.gov.pl/index.html#visualization?id=3406>, dostęp z 21.04.2021]

Niektóre świadczenia rekomendowane przez wytyczne kliniczne w ramach opieki nad osobami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe wymagają postępowania chirurgicznego (zabiegi profilaktyczne redukujące ryzyko, np. kolektomia i proktokolektomia w raku jelita grubego, mastektomia w raku piersi, salpingo-ooforektomia i histerektomia w raku jajnika i/lub trzonu macicy). Dlatego w analizie ujęto również dane dotyczące dostępności do wybranych oddziałów szpitalnych. Dla przypadków pilnych czas oczekiwania na leczenie szpitalne wynosi przeciętnie od 10-11 dni (oddziały onkologii klinicznej/ chemioterapii i ginekologii onkologicznej) do 22 dni w przypadku oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej. Zaklasyfikowanie przypadku jako stabilnego oznacza oczekiwanie w przedziale od 15 (oddziały onkologii klinicznej/chemioterapii) do 152 dni (oddziały chirurgii onkologicznej).

Tabela 35. Dane na temat czasu oczekiwania na świadczenia medyczne w zakresie leczenia szpitalnego (okres sprawozdawczy – luty 2020 r.).

Komórka organizacyjna/ świadczenie	Kategoria medyczna przypadku	Czas oczekiwania (dni)			Liczba osób oczekujących	Liczba świadczeniodawców
		Przeciętny	Najkrótszy	Najdłuższy		
Oddział chirurgii onkologicznej	Pilny	18	0	44	170	20
	Stabilny	152	0	648	3425	47

Komórka organizacyjna/ świadczenie	Kategoria medyczna przypadku	Czas oczekiwania (dni)			Liczba osób oczekujących	Liczba świadczeniodawców
		Przeciętny	Najkrótszy	Najdłuższy		
Oddział onkologii i hematologii dziecięcej	Pilny	22	0	36	5	2
	Stabilny	58	10	173	215	6
Oddział ginekologii onkologicznej	Pilny	11	6	28	18	3
	Stabilny	47	7	94	1185	20
Oddział onkologiczny	Pilny	17	0	35	112	15
	Stabilny	16	0	41	631	27
Oddział onkologii klinicznej/ chemioterapii	Pilny	10	1	24	27	5
	Stabilny	15	0	19	1073	28

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Bazy analiz systemowych i wdrożeniowych. Kolejki. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3406>, dostęp z 21.04.2021]

Dokonano również analizy ograniczeń w dostępności do świadczeń w dłuższym horyzoncie czasowym. Na wykresach poniżej przedstawiono rozkład przeciętnego czasu oczekiwania (w dniach) na wybrane świadczenia udzielane w ramach opieki nad pacjentami zagrożonymi nowotworami dziedzicznymi od stycznia 2018 do lutego 2020 r¹⁹⁵. W przypadku poradni specjalistycznych najdłuższy przeciętny czas oczekiwania dotyczy poradni genetycznych (od 86 do 141 dni w przypadkach pilnych i od 202 do 252 dni w przypadkach stabilnych) oraz wykonania badań genetycznych (od 48 do 200 dni w przypadkach pilnych i od 102 do 166 dni w przypadkach stabilnych). Istotnym ograniczeniem jest także czas oczekiwania na wizytę w poradni psychologicznej (od 166 do 302 dni w przypadkach pilnych i od 72 do 219 dni w przypadkach stabilnych). Najkrótszy czas oczekiwania dotyczył poradni ginekologii onkologicznej (brak ograniczeń w przypadkach pilnych i maksymalnie 31 dni w przypadkach stabilnych). Dla badań diagnostycznych czas oczekiwania na świadczenie w przypadkach pilnych w końcowym okresie analizowanego przedziału czasowego był zbliżony i nie przekroczył 61 dni (najdłuższy czas oczekiwania wystąpił dla kolonoskopii). Dla przypadków stabilnych najdłuższy czas oczekiwania dotyczył badania RM (od 104 do 182 dni) i kolonoskopii (od 115 do 184 dni)¹⁹⁶.

Przeanalizowano także dane dotyczące liczby osób oczekujących na wybrane świadczenia istotne z punktu widzenia programu opieki nad osobami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem wystąpienia wybranych nowotworów (przy czym kolejki do świadczeń obejmują pacjentów z różnymi wskazaniami – w tym z nowotworami niedziedzicznymi oraz wskazaniami nie związanymi z onkologią). W przypadku poradni specjalistycznych najwięcej osób oczekiwało na wizytę w poradni genetycznej (od ok. 400 do ok. 1 300 osób w przypadkach pilnych i od niemal 12 tys. do ok. 18 tys. w przypadkach stabilnych). W przypadku innych świadczeń zdecydowanie najwięcej osób oczekiwało na badanie RM (od ok. 54 tys. do 80 tys. osób w przypadkach pilnych i od ok. 166 tys. do 245 tys. osób w przypadkach stabilnych)¹⁹⁷.

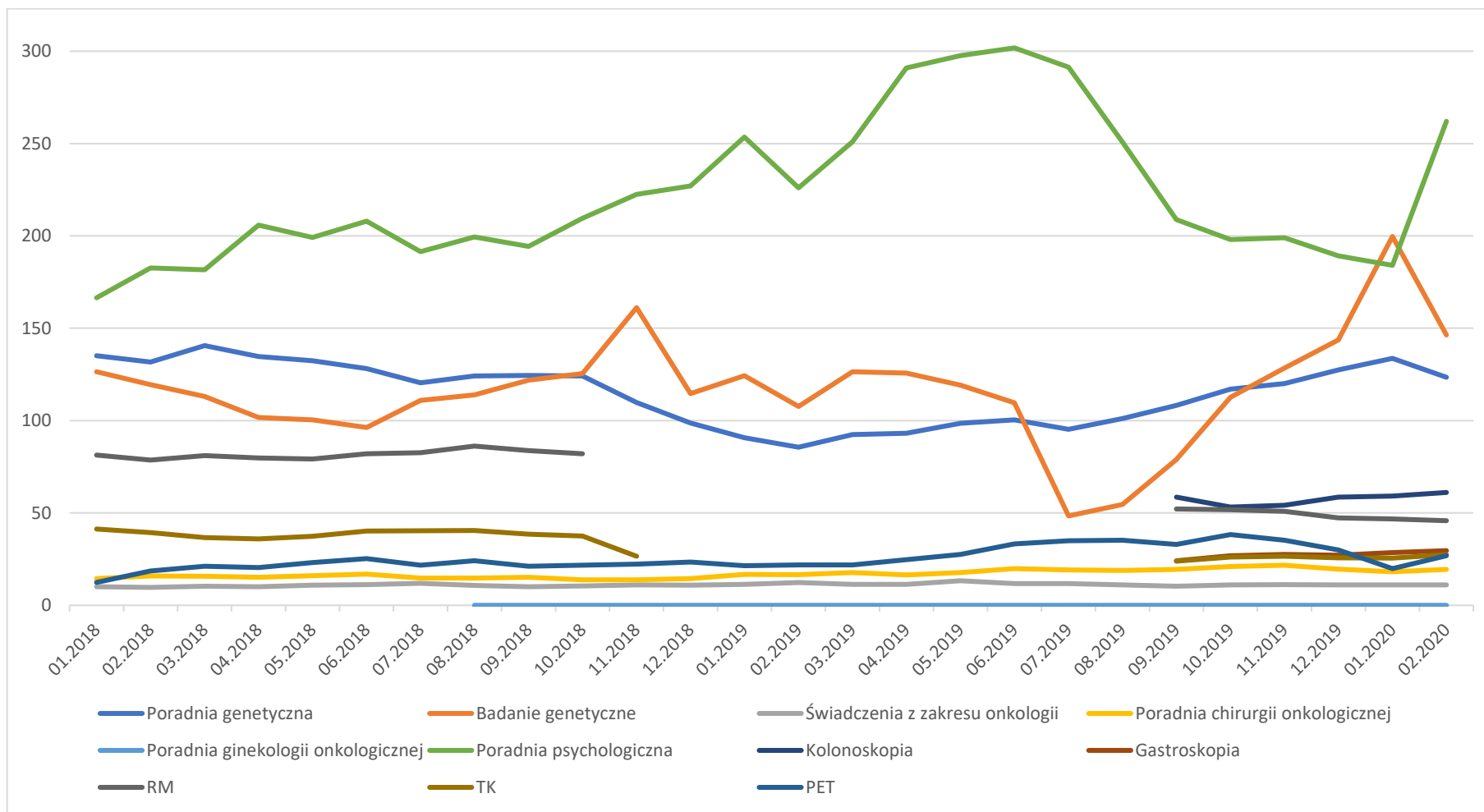
Należy przy tym zauważyć, że w przypadku niektórych świadczeń (RM, TK, kolonoskopia, gastroscopia, poradnia ginekologii onkologicznej) dane dla części punktów czasowych nie były dostępne¹⁹⁸.

¹⁹⁵ Baza analiz systemowych i wdrożeniowych. (2021). Czas oczekiwania na świadczenia medyczne. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3406>, dostęp z 22.04.2021

¹⁹⁶ Ibidem

¹⁹⁷ Baza analiz systemowych i wdrożeniowych. (2021). Czas oczekiwania na świadczenia medyczne. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3406>, dostęp z 22.04.2021

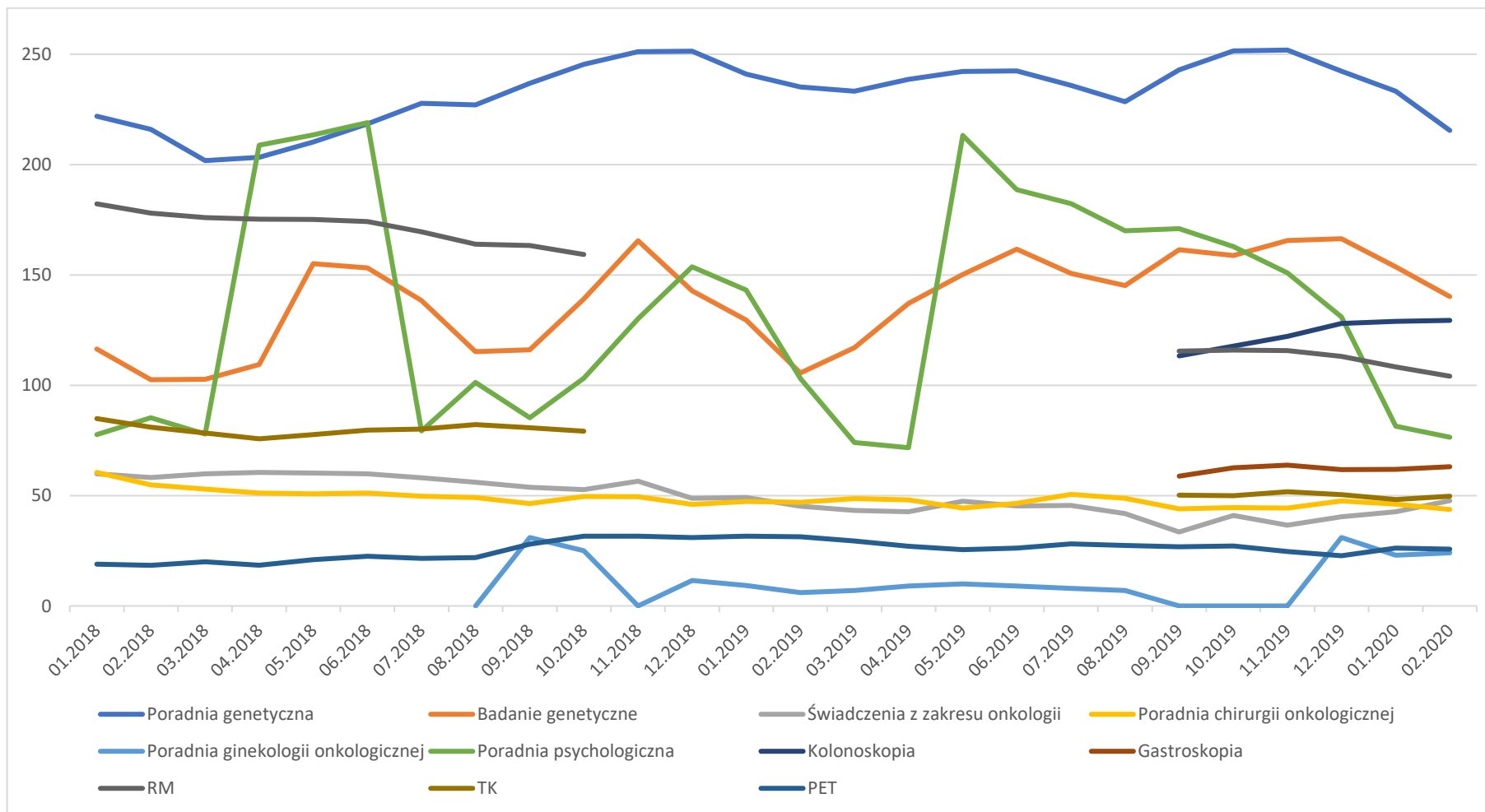
¹⁹⁸ Ibidem



Rysunek 52. Przeciętny czas oczekiwania (dni) na wybrane świadczenia istotne z punktu widzenia programu opieki nad pacjentami zagrożonymi nowotworami dziedzicznymi - przypadek pilny.*

[Źródło: Baza analiz systemowych i wdrożeniowych. Czas oczekiwania na świadczenia medyczne. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3406>, dostęp z 22.04.2021]

* Czas oczekiwania obejmuje wszystkich pacjentów ze wskazaniami do danego świadczenia, w tym z nowotworami niedziedzicznymi oraz wskazaniami nie związanymi z onkologią.



Rysunek 53. Przeciętny czas oczekiwania (dni) na wybrane świadczenia istotne z punktu widzenia programu opieki nad pacjentami zagrożonymi nowotworami dziedzicznymi - przypadek stabilny.*

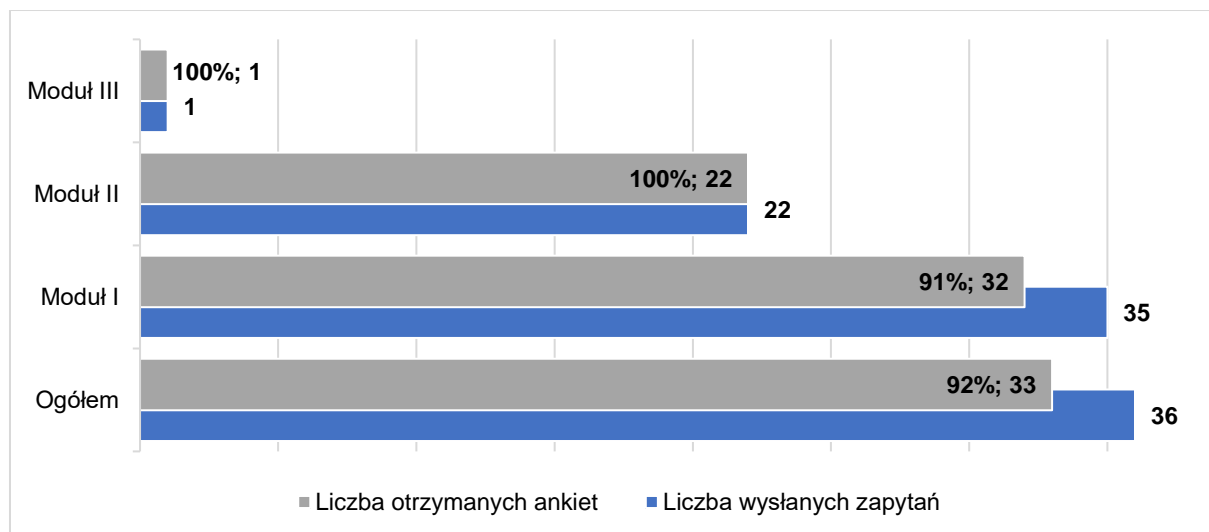
[Źródło: Baza analiz systemowych i wdrożeniowych. Czas oczekiwania na świadczenia medyczne. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3406>, dostęp z 22.04.2021]
 * Czas oczekiwania obejmuje wszystkich pacjentów ze wskazaniami do danego świadczenia, w tym z nowotworami niedziedzicznymi oraz wskazaniami nie związanymi z onkologią.

8. Analiza wyników ankiety wśród potencjalnych realizatorów obecnego Programu w kierunku opracowania modelu prewencji nowotworów dziedzicznych

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród świadczeniodawców (realizatorów Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w latach 2012–2019, dalej Programu) w okresie od dnia 8 kwietnia do 6 maja 2021 r., w celu identyfikacji informacji dotyczących sposobu organizacji Programu na poziomie realizatora. Dane uzyskane w toku badania kwestionariuszowego będą stanowiły wkład w prace nad rozwojem koncepcji zmian systemowych dotyczących modyfikacji w zakresie rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS).

Badanie przeprowadzono przy zastosowaniu elektronicznego kwestionariusza ankiety, który został rozesłany drogą elektroniczną do 36 podmiotów realizujących Program. Wypełnioną ankietę przesłało 33 świadczeniodawców, co stanowi 92% wysłanych zapytań (Rysunek 54). Szczegółowa lista realizatorów Programu została przedstawiona w Rozdziale 6.1. raportu. W przypadku podmiotów leczniczych będących realizatorem Programu, w ramach Modułu I uzyskano dane od 32/35 realizatorów, co stanowi 91% przesłanych zapytań. W ramach przeprowadzonego badania 100% podmiotów realizujących przesłało wyniki dla Modułu II (22/22). W przypadku Modułu III dostępny jest wyłącznie 1 podmiot realizujący, który również przekazał uzupełniony kwestionariusz.

W niniejszym rozdziale została przedstawiona analiza oraz wnioski na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego.



Rysunek 54. Wyniki badania ankietowego wśród realizatorów Programu.

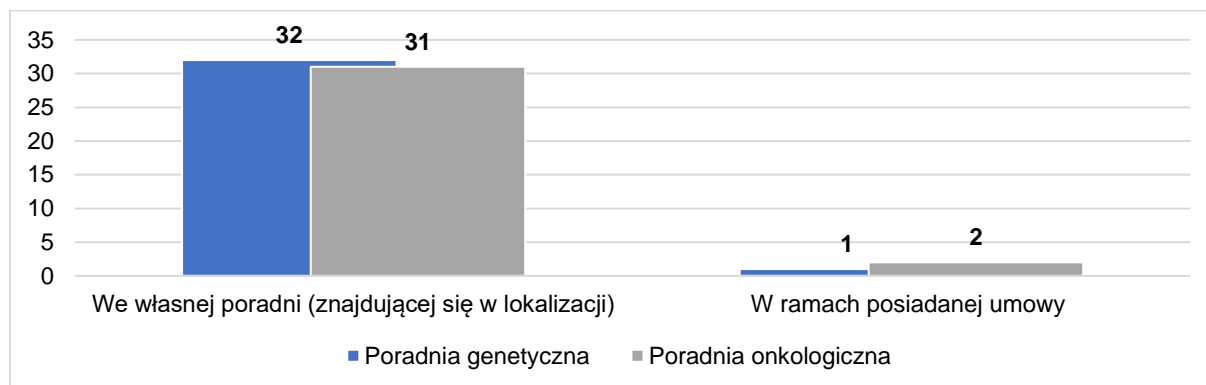
[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

8.1. Wyniki badania ankietowego

W badaniu ankietowym uzyskano szereg informacji dotyczących organizacji realizacji Programu. Część przedstawionych danych odnosi się bezpośrednio do realizacji poszczególnych modułów (wyniki przedstawiono w kolejnych podrozdziałach), ale też do informacji nt. ogólnej organizacji Programu. Poniżej w pierwszej kolejności przedstawiono informacje dotyczące organizacji Programu niezależnie od realizowanego modułu.

Świadczeniodawcy biorący udział w badaniu ankietowym udzielili odpowiedzi m.in. na temat dotyczący miejsca realizacji świadczeń zdrowotnych w ramach poradni onkologicznej i genetycznej. Zdecydowana

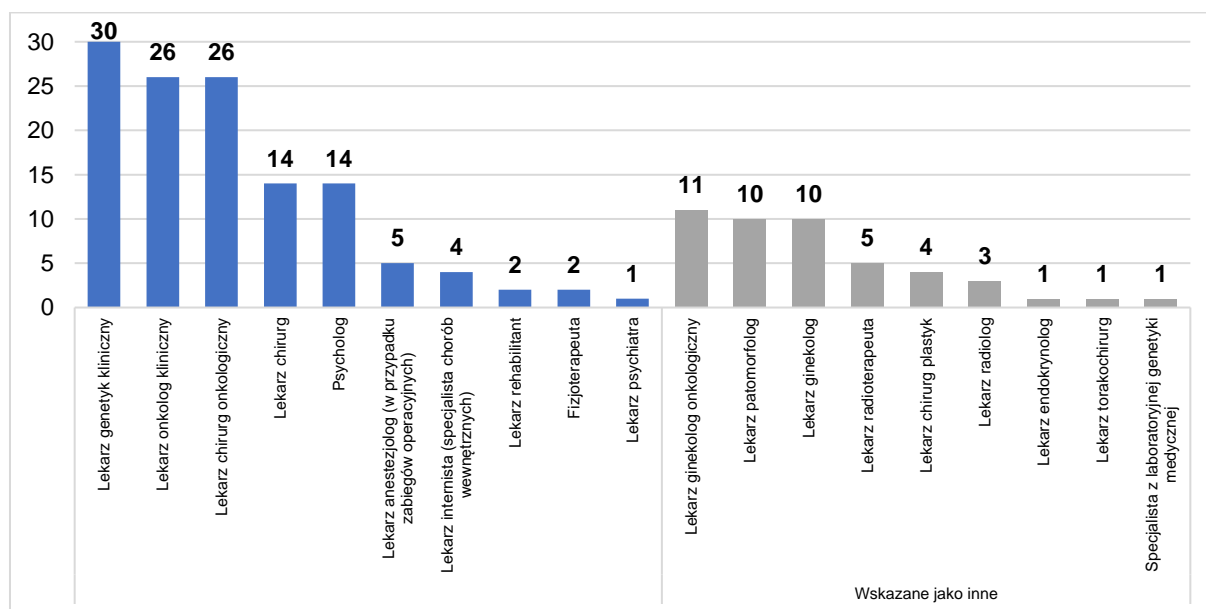
większość respondentów świadczy usługi zdrowotne w ramach poradni onkologicznej (31/33) i poradni genetycznej (32/33) w lokalizacji podmiotu realizującego Program (Rysunek 55).



Rysunek 55. Miejsce realizacji świadczeń zdrowotnych przez realizatorów programu w ramach poradni onkologicznej i genetycznej.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W ramach ankiety zapytano również o organizację zespołów wielodyscyplinarnych, których zadaniem jest wyodrębnienie pacjentów najwyższego ryzyka, u których należy rozważyć opcje postępowania profilaktyczno-farmakologicznego lub chirurgicznego. Na podstawie uzyskanych danych można stwierdzić, że we wszystkich badanych podmiotach ww. zespoły są organizowane i tworzone przez grono ekspertów z różnych dziedzin medycyny. Wśród najczęściej wymienianych członków wielodyscyplinarnych zespołów wskazywano: genetyka klinicznego, onkologa klinicznego i chirurga onkologicznego. Warto dodać, że część respondentów (≥ 10 odpowiedzi) zasugerowało też istotną obecność psychologa, lekarza chirurga, ginekologa onkologicznego, ginekologa i patomorfologa w ww. zespole. Szczegółowy wykaz ekspertów tworzących zespoły został przedstawiony na rysunku poniżej. W ramach niniejszego pytania realizatorzy mogli wybrać poszczególnych ekspertów medycznych z dostępnej listy (oznaczono kolorem niebieskim) lub wskazać dodatkowo samodzielnie ekspertów, którzy uczestniczą w ramach zespołów (oznaczono kolorem szarym) (Rysunek 56).

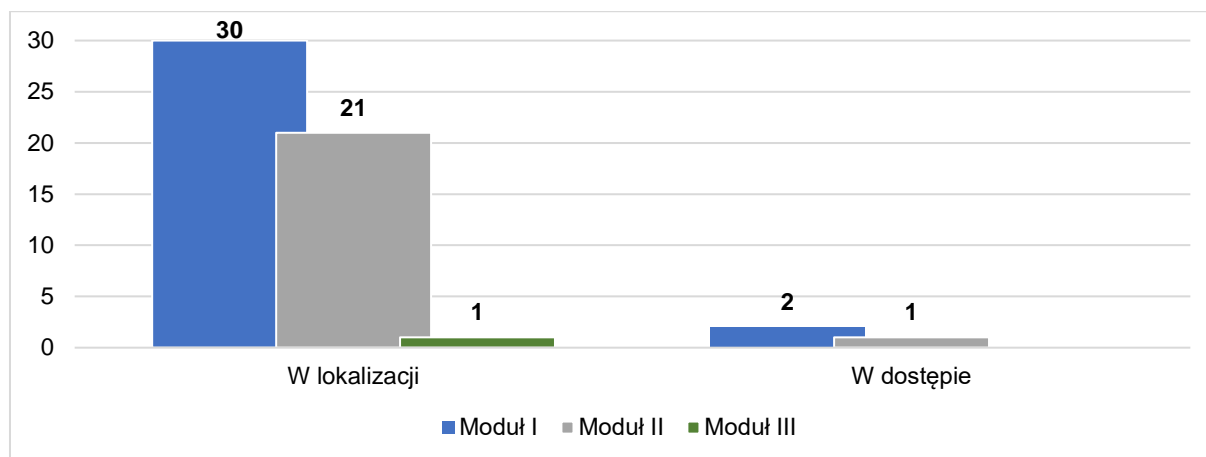


Rysunek 56. Wykaz ekspertów tworzących wielodyscyplinarny zespół mający na celu wyodrębnienie pacjentów najwyższego ryzyka, u których należy rozważyć opcje postępowania profilaktyczno-farmakologicznego lub chirurgicznego.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W ramach badania kwestionariuszowego poszukiwano również informacji dotyczących zasadności zapewnienia dodatkowego świadczenia w postaci porady psychoonkologicznej dla pacjentów będących nosicielami mutacji i objętych opieką w ramach Programu. W 70% odpowiedzi podmioty realizujące widzą zasadność dodatkowego świadczenia psychoonkologicznego (23/32), przy czym w 10 podmiotach realizujących (30%) nie wskazano takiej zasadności.

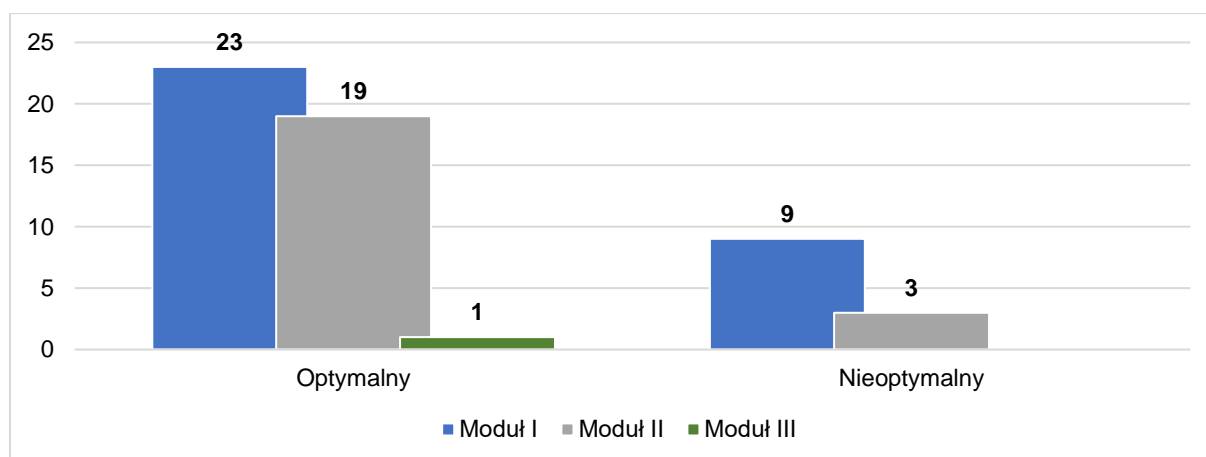
Większość ankietowanych prowadzi rejestr pacjentów biorących udział w Programie w lokalizacji podmiotu (Moduł I – 94%, Moduł II – 95%; Moduł III – 100%) (Rysunek 57).



Rysunek 57. Miejsce prowadzenia rejestru przez podmioty realizujące Program.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Szczegółowa analiza organizacji Programu pozwoliła na określenie optymalnego czasu oczekiwania na konsultację w ramach Programu (rysunek poniżej), który nie powinien być dłuższy niż 3 miesiące (90 dni). Zdecydowana większość świadczeniodawców uznała czas oczekiwania na konsultację, na poziomie 90 dni za optymalny (Moduł I – 72%; Moduł II – 86%; Moduł III – 100%). W łącznie 11 przypadkach wskazano, że czas oczekiwania na konsultację w ramach Programu jest za długi. Jednostki realizujące wskazały, że czas ten może zostać skrócony do 30 dni (6 realizatorów w ramach Modułu I oraz 3 realizatorów – Moduł II). Należy zaznaczyć, że jeden świadczeniodawca realizujący Moduł I wskazał optymalny czas wynoszący 21 dni, natomiast inny podmiot wskazał, że czas do odbycia konsultacji powinien wynosić zaledwie 3 dni. Z kolei, inny realizator Modułu I uznał, że czas oczekiwania na konsultację w ramach Programu jest za krótki i powinien zostać wydłużony aż do 180 dni.

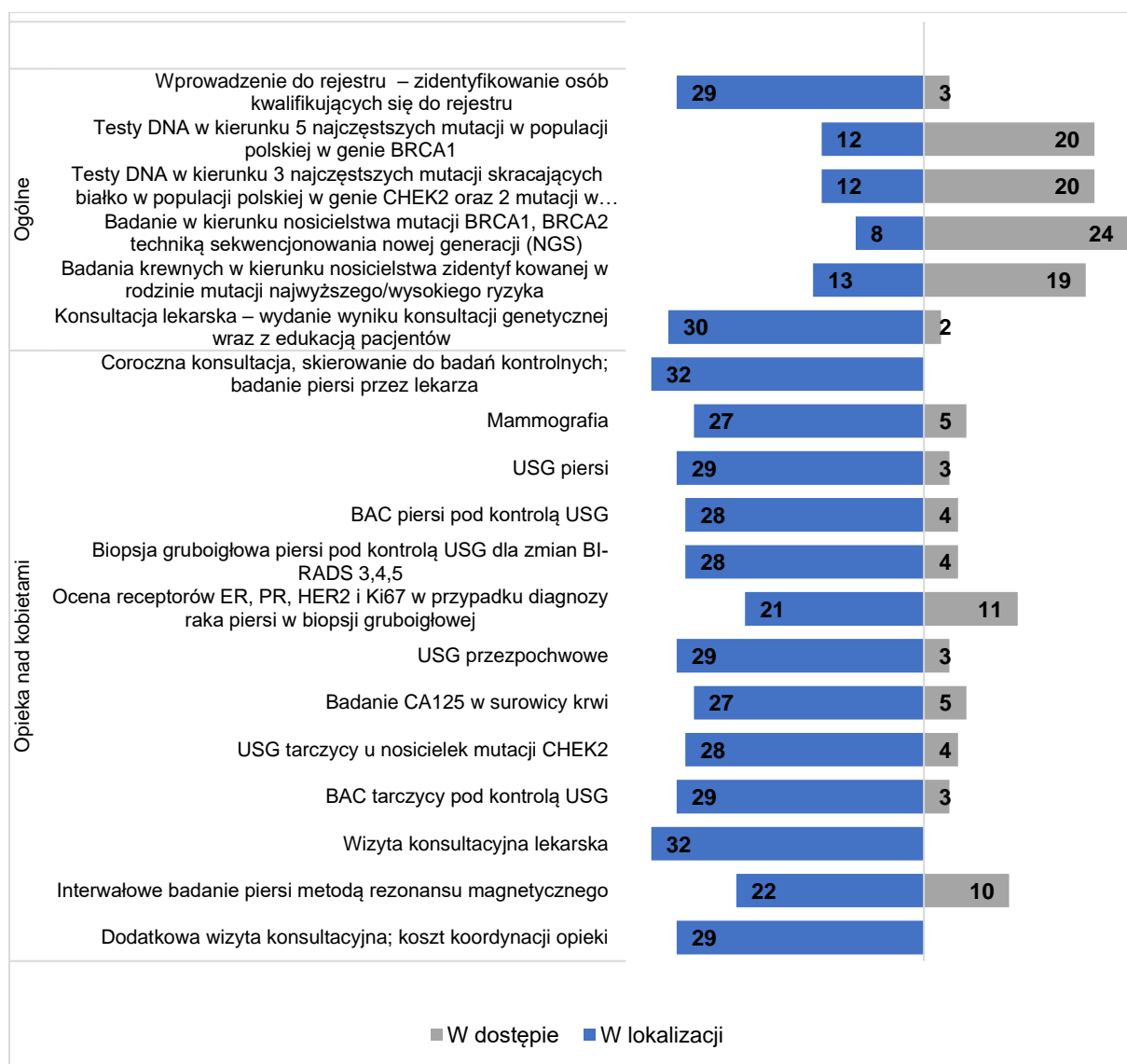


Rysunek 58. Odpowiedzi realizatorów na pytanie: Czy czas oczekiwania na konsultację w ramach Programu określony na nie dłuższy niż 3 miesiące (90 dni) jest optymalny.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

8.1.1. Szczegółowe dane dotyczące Modułu I

Świadczeniodawcy realizujący Moduł I zostali poproszeni o informację, które badania/procedury medyczne finansowane w zakresie Programu realizowane są w lokalizacji podmiotu, a które w ramach umowy o podwykonawstwo. Uzyskane dane przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 59. Miejsce wykonywania badań/procedur medycznych finansowanych w ramach Programu – Moduł I.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Wszyscy respondenci realizujący Moduł I (32/32) wskazują na przeprowadzanie w lokalizacji podmiotu leczniczego, w ramach opieki nad kobietami, corocznej konsultacji wraz ze skierowaniem do badań kontrolnych oraz badań piersi przez lekarza i wizyty konsultacyjnej lekarskiej. Zdecydowana większość świadczeniodawców deklaruje realizację w lokalizacji podmiotu takich badań/procedur medycznych jak: konsultacja lekarska wraz z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej oraz edukacją pacjentów (94%, 30/32) wprowadzenie do rejestru – zidentyfikowanie osób kwalifikujących się do rejestru (91%, 29/32) oraz w ramach opieki nad kobietami: dodatkowa wizyta konsultacyjna (91%, 29/32), USG piersi (91%, 29/32), USG przezpochwowe (91%, 29/32), BAC tarczycy pod kontrolą USG (91%, 29/32), BAC piersi pod kontrolą USG (88%, 28/32), USG tarczycy u nosicielek mutacji CHEK2 (88%, 28/32), biopsja gruboigłowa piersi pod kontrolą USG dla zmian BI-RADS 3,4,5 (88%, 28/32), mammografia (84%, 27/32) oraz badanie CA 125 w surowicy krwi (84%, 27/32). Następnie wskazano na realizację w ramach

podmiotu w zakresie opieki nad kobietami takich procedur jak: interwałowe badanie piersi metodą rezonansu magnetycznego (69%, 22/32), ocena receptorów ER, PR, HER2 i Ki67 w przypadku diagnozy raka piersi w biopsji gruboigłowej (66%, 21/32). Oprócz tego świadczeniodawcy deklarują realizację badań genetycznych w lokalizacji danego podmiotu leczniczego, do których należą: badanie krewnych w kierunku nosicielstwa zidentyfikowanej w rodzinie mutacji najwyższego/wysokiego ryzyka (41%, 13/32), testy DNA w kierunku 5 najczęstszych mutacji w populacji polskiej w genie BRCA1 (38%, 12/32), testy DNA w kierunku 3 najczęstszych mutacji skracających białko w populacji polskiej w genie CHEK2 oraz 2 mutacji w genie PALB2 (38%, 12/32) oraz badanie w kierunku nosicielstwa mutacji BRCA1, BRCA2 techniką NGS (25%, 8/32). Testy DNA w kierunku najczęstszych mutacji czy też badanie techniką NGS było realizowane najczęściej w ramach umów podwykonawstwa.

Respondenci zostali również zapytani o to, czy opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe powinna zostać uzupełniona o dodatkowe procedury, nieuwzględnione w obecnym Programie. Większość ankietowanych (53%, 17/32) uważa, że nie ma potrzeby włączenia dodatkowych badań/procedur medycznych. Natomiast 44% świadczeniodawców (14/32) przedstawia procedury, które powinny zostać dodatkowo uwzględnione w ramach realizacji Programu.

Realizatorzy Programu wskazują jako dodatkowe procedury następujące badania:

- USG jamy brzusznej u nosicielek mutacji w genie CHEK2 i PALB2;
- gastroscopia i kolonoskopia u nosicielek mutacji w genie CHEK2;
- badanie cytologiczne;
- USG tarczycy dla nosicielek mutacji w genach BRCA1/BRCA2/CHEK2/PALB2;
- mammografia z kontrastem/mammografia 3D;
- biopsję cienko/gruboigłową węzłów pachowych.
- MRI piersi w następujących wskazaniach:
 - pacjentki, u których nie wykryto mutacji z wysoką agregacją raków piersi/jajnika w rodzinie;
 - nosicielki mutacji CHEK2;
 - nosicielki mutacji w genie PALB2.

Do niezbędnych w Programie badań laboratoryjnych ankietowani zaliczają:

- u kobiet badanie stężenia progesteronu, TSH i kalcytoniny;
- u mężczyzn, będących nosicielami mutacji BRCA1/BRCA2, badanie markerów nowotworowych PSA i CA19-9.

Warta podkreślenia jest również odpowiedź dotycząca potrzeby dostosowania opieki nad osobami z dziedzicznym obciążeniem nowotworowym do aktualnych wytycznych międzynarodowych. Świadczeniodawcy wskazują także konieczność zabezpieczenia dostępu do świadczeń niezbędnych dla pacjentek z mutacjami genów predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika innych niż BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 (między innymi dotyczących nosicielek mutacji genów PTEN, TP53, RAD51C, RAD51D, ATM). Jeden z nich deklaruje, że poszerzenie diagnostyki w praktyce podmiotu leczniczego, który reprezentuje, o wyżej wymienione geny, przyczynia się do wykrycia wielu dodatkowych mutacji wśród rodzin obciążonych genetycznie. Oprócz tego respondent zwraca uwagę na celowość diagnostyki metodą MLPA oraz wskazuje, że ponad 15% wyników pozytywnych uzyskanych u pacjentów obciążonych wywiadem nowotworowym stanowią wyniki uzyskane wskazaną metodą w reprezentowanym podmiocie leczniczym. Świadczeniodawcy zgłaszają również potrzebę poszerzenia diagnostyki w wybranej grupie pacjentów o takie geny jak PTEN, STK11, TP53 oraz geny definiujące zespół Lyncha. Kolejnym ważnym aspektem wskazanym przez respondentów jest konieczność dodatkowej weryfikacji obecności mutacji u pacjentów z mutacją zidentyfikowaną w materiale z pierwszego pobrania oraz u krewnych nosicieli mutacji. Ankietowani wymieniają także konsultację psychoonkologa oraz ginekologa, a także profilaktyczne usunięcie jajników (poprzedzone badaniem RM miednicy mniejszej) oraz profilaktyczne usunięcie piersi.

W ramach badania ankietowego realizatorzy wskazali stosowane metody analityczne do identyfikacji mutacji w genach: BRCA1, BRCA2, PALB2 oraz CHEK2. Większość realizatorów Programu stosowało najczęściej metody sekwencjonowania w postaci metody Sangera oraz sekwencjonowania nowej generacji (NGS), jak również reakcję łańcuchowej polimerazy (ang. *Polymerase Chain Reaction*; PCR). Ponadto, wśród wskazanych przez respondentów technik analitycznych pojawiła się metoda MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) – będąca odmianą analizy PCR; a w pojedynczych jednostkach stosowana jest również metoda wysokosprawnej denaturującej chromatografii cieczowej (ang. *Denaturing High Performance Liquid Chromatography*; DHPLC).

W przypadku identyfikacji, którejkolwiek mutacji genu, respondenci nie wskazali jednogłośnie jednej stosowanej metody (tabela poniżej). Jedynie w przypadku genu BRCA1 88% (28/32) uzyskanych odpowiedzi dotyczyło zastosowania PCR (różnego typu analiz PCR). Analiza zastosowanych metod diagnostycznych pozwoliła wskazać, że ogólnie metody sekwencjonowania (metoda Sangera lub NGS) stosowano u 84% realizatorów w ramach identyfikacji mutacji w obrębie genu BRCA1 lub BRCA2 oraz adekwatnie w 50% i 41% w obrębie genu PALB2 i CHEK2.

Tabela 36. Metody analityczne służące do identyfikacji mutacji w genie w ramach Modułu I.

Metoda analityczna	BRCA1		BRCA2		PALB2		CHEK2	
	N	%	N	%	N	%	N	%
PCR	28	88	21	66	27	84	27	84
Metoda Sangera	24	75	20	63	15	47	13	41
NGS	23	72	25	78	6	19	3	9
MLPA	3	9	5	16	4	13	4	13
DHPLC	1	3	1	3	1	3	1	3

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W dalszej części ankiety świadczeniodawcy zostali zapytani, czy w ramach Programu powinny być identyfikowane również mutacje w obrębie innych genów. 84% jednostek realizujących (27/32) wskazała, że jest zasadne uwzględnienie dodatkowych genów w celu identyfikacji mutacji. W tabeli poniżej wymieniono wszystkie wskazane przez realizatorów geny, które należałoby dodatkowo identyfikować pod kątem występowania mutacji. Zdecydowana większość świadczeniodawców wskazała na zasadność uwzględnienia identyfikacji mutacji w obrębie genu TP53 (59%; 19/32).

Tabela 37. Wskazane przez realizatorów Programu inne mutacje w obrębie genów, które powinny zostać uwzględnione w Programie w ramach Modułu I.

Nazwa genu	N	%
TP 53	19	59
PTEN	5	16
ATM	4	13
CDH1	4	13
STK11	4	13
NBN	3	9
RAD51C	3	9
BARD1	2	6
BRIP1	2	6
NF1	2	6
RAD51D	2	6
CDKN2A	1	6
DICER1	1	3
EPCAM	1	3
FANCC	1	3
PMS2	1	3

Nazwa genu	N	%
RAD50	1	3
RAD51	1	3
XRCC2	1	3
XRCC3	1	3
NOD2	1	3
NBS1	1	3
CYP181	1	3

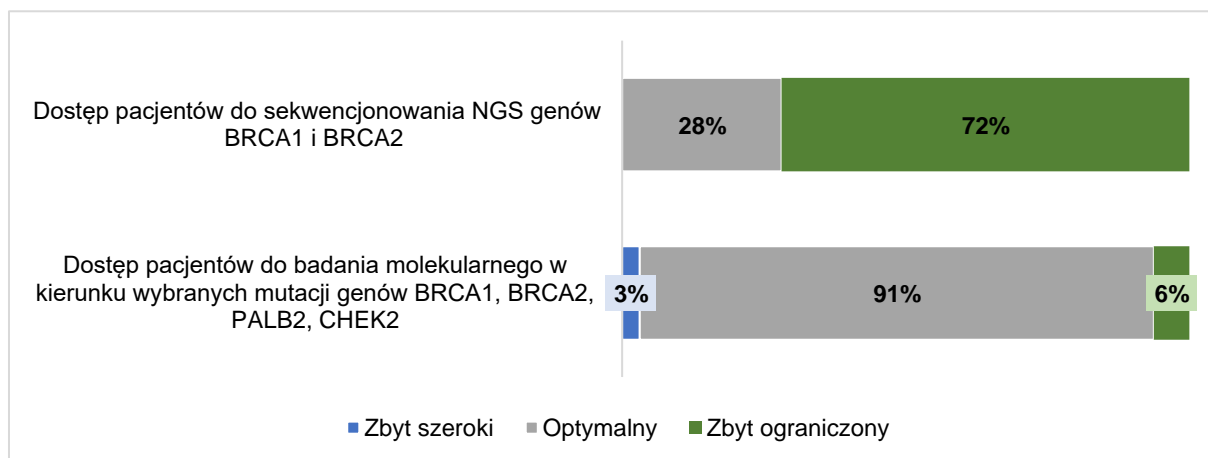
[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Świadczeniodawcy zostali zapytani o opinię dotyczącą zakresu dostępności (kryteria kwalifikacji) dla pacjentów do badania molekularnego w kierunku wybranych mutacji genów BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 (rysunek poniżej). Zdecydowana większość respondentów (91%, 29/32) deklaruje, że dostęp w ocenie realizatorów jest optymalny. Jeden ankietowany wskazał, że dostęp ten jest zbyt ograniczony, przy czym dwóch innych świadczeniodawców wskazało na zbyt szeroki dostęp do ww. badań.

Dodatkowo jeden podmiot wskazał na zasadność wykluczenia określonej grupy pacjentów z dostępu do badania molekularnego w kierunku wybranych mutacji genów BRCA1, BRCA2, PALB2 oraz CHEK2. Zgodnie z jego opinią, powołując się na kryteria NCCN (ver. 2.2021), dyskusyjne jest wykonywanie testów genetycznych u pacjentek z rakiem piersi rozpoznanym w wieku >65. r.ż., nieobciążonych klinicznie ani rodowodowo rakiem: piersi, jajnika, prostaty, trzustki wśród krewnych I/II/III stopnia. Z kolei dwóch innych świadczeniodawców uważa za niezbędne poszerzenie grupy docelowej o spektrum nowotworów w rodowodzie o rak tarczycy lub trzustki oraz pacjentki stosujące antykoncepcję.

W opinii 23 respondentów (72%) dostęp do sekwencjonowania metodą NGS genów BRCA1 i BRCA2 jest zbyt ograniczony. Pozostała część ankietowanych (28%, 9/32) uważa dostęp za optymalny. Żaden ze świadczeniodawców nie wskazuje grupy pacjentów, którą należałoby wykluczyć z dostępu do sekwencjonowania NGS genów BRCA1 i BRCA2.

Według 65% (15/23) świadczeniodawców dostęp do sekwencjonowania NGS genów BRCA1 i BRCA2 należy uwzględnić pacjentkom z potrójnie ujemnym rakiem piersi, bez wcześniejszych zachorowań w rodzinie na raka piersi i jajnika oraz niezależnie od wieku. Dodatkowo jeden realizator wskazał również na pacjentki z ujemnymi wynikami badań najczęstszych mutacji w genach BRCA1 i 2. Wśród kolejnych grup respondenci wymieniają również osoby zdrowe, których krewni chorzy onkologicznie nie żyją oraz pacjentki z rakiem piersi zdiagnozowanym poniżej 40. r.ż. Innymi kryteriami, na które świadczeniodawcy zwrócili uwagę są: obustronny rak piersi, obustronny rak piersi i jajnika, rdzeniasty rak piersi, współistnienie raka trzustki w rodzinie i raka prostaty u mężczyzn.

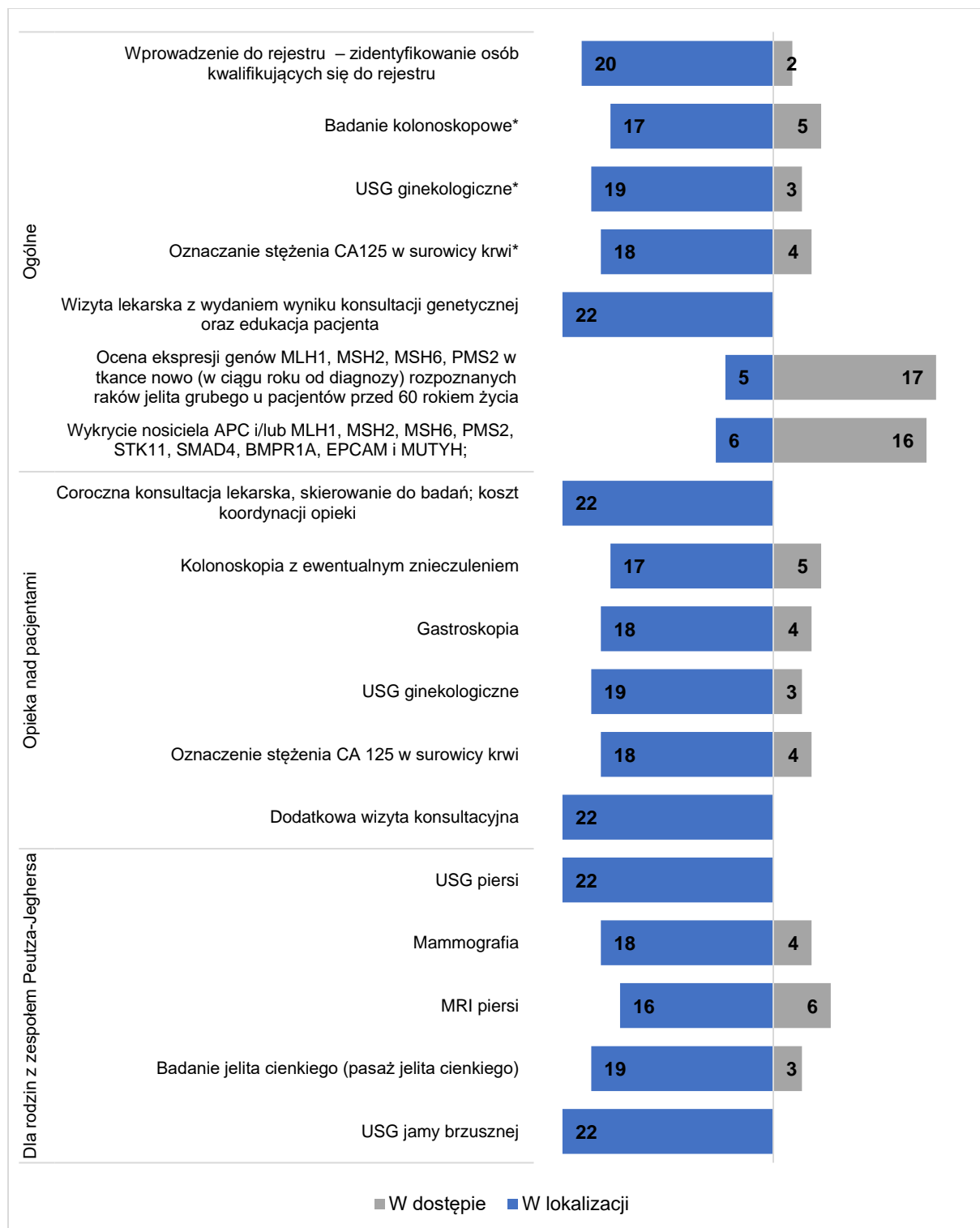


Rysunek 60. Ocena dostępu pacjentów do badań sekwencjonowania i molekularnego w ramach Programu – Moduł I.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

8.1.2. Szczegółowe dane dotyczące Modułu II

Świadczeniodawcy realizujący Moduł II zostali poproszeni o informację, które badania/procedury medyczne finansowane w zakresie Programu realizowane są w lokalizacji podmiotu, a które w ramach umowy o podwykonawstwo. Dane te przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 61. Miejsce wykonywania badań/procedur medycznych finansowanych w ramach Programu – Moduł II.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Wszyscy respondenci deklarują realizację takich badań/procedur medycznych w lokalizacji podmiotu leczniczego jak: wizyta lekarska z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej oraz edukacja pacjenta, coroczna konsultacja lekarska wraz ze skierowaniem do badań oraz dodatkowa wizyta konsultacyjna, a dla rodzin z zespołem Peutza-Jeghersa – USG piersi i USG jamy brzusznej. Jako następne w kolejności świadczenia/usługi zdrowotne, realizowane ogółem, w lokalizacji podmiotu leczniczego wskazano: zidentyfikowanie osób kwalifikujących się do rejestru (91%, 20/22), USG ginekologiczne (86%, 19/22), oznaczenie stężenia CA125 w surowicy krwi (82%, 18/22), kolonoskopia (77%, 17/22). W ramach opieki nad pacjentami świadczeniodawcy wskazują, że w lokalizacji podmiotów leczniczych realizowane są również m.in.: USG ginekologiczne (86%, 19/22), gastroscopia (82%, 18/22), oznaczenie stężenia CA125 w surowicy krwi (82%, 18/22) i kolonoskopia z ewentualnym znieczuleniem (77%, 17/22). Niewielka liczba ankietowanych (kolejno 6 oraz 5) wykonuje w lokalizacji badanie genetyczne wykrywające nosiciela APC i/lub MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, EPCAM i MUTYH oraz badanie genetyczne oceniające ekspresję genów MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2.

W odniesieniu do opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, świadczeniodawcy zostali poproszeni o opinię dotyczącą wprowadzenia innych, dodatkowych procedur. Blisko 55% realizatorów (12/22) stwierdziło, że nie ma potrzeby uwzględnienia dodatkowych procedur. Pozostała część świadczeniodawców (45%, 10/22) wyraziła przeciwnie zdanie. 9 respondentów (41%) wskazało konkretne badania/procedury, które w ich opinii powinny zostać włączone. Wśród propozycji zostały wymienione: gastroscopia, USG jamy brzusznej, USG piersi dla osób z HNCPP, USG jąder, konsultacja urologiczna, badanie tarczycy, TK/MRI głowy, TK/MRI jamy brzusznej oraz badanie markera HE-4. Oprócz tego respondenci deklarowali potrzebę uzupełnienia Programu o badania mutacji w zespołach rodzinnej predyspozycji do nowotworów całego układu pokarmowego, m. in. zespół Cowdena, zespół dziedzicznego raka żołądka, a także badania genów, których mutacje związane są z nowotworami jelita grubego: RPS20, POLE, POLD1, NTHL1, MSH3, MLH3, HREM1 oraz RNF43. Jeden ze świadczeniodawców zasugerował, że zgodnie z wytycznymi NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version: 1.2020* w nadzorze onkologicznym u wybranych pacjentów z zespołem Lyncha powinno zostać uwzględnione MRI i/lub EUS w kierunku raka trzustki, a u kobiet z zespołem Lyncha – dostęp do biopsji endometrium co 1–2 lata. Świadczeniodawca zasugerował również rozważenie badania ogólnego moczu z cytologicznym badaniem komórek osadu moczu u nosicieli mutacji genów MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM. W jednej z ankiet wskazano także, że do opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe należy wprowadzić badanie krewnych w kierunku nosicielstwa zidentyfikowanej w rodzinie mutacji oraz test DNA w zakresie jednej wybranej mutacji markerowej genu zwiększonego ryzyko nowotworu jelita grubego.

Realizatorzy Programu w ramach Modułu II do identyfikacji mutacji w genach: MLH1, MSH2, PMS2, APC, STK11, SMAD4, BMPR1A, EPCAM oraz MUTYH, podobnie jak w przypadku Modułu I, stosują metody sekwencjonowania (metody Sangera oraz NGS), a także metody molekularne (PCR, MLPA) oraz DHPLC. Szczegółowa analiza została przedstawiona w tabeli poniżej. Realizatorzy w większości przypadków w ramach Modułu II do identyfikacji mutacji w genach stosują przede wszystkim metody sekwencjonowania, przy czym częściej jest to NGS niż metoda Sangera (średnio 92% vs 65%) – średnio 94% realizatorów ogólnie stosuje metody sekwencjonowania (NGS i/lub metoda Sangera).

Tabela 38. Metody analityczne służące do identyfikacji mutacji w genie w ramach Modułu II.

Metoda analityczna	MLH1		MSH2		PMS2		APC		STK11		SMAD4		BMPR1A		EPCAM		MUTYH	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Metoda Sangera	14	64	15	68	14	64	14	64	13	59	13	59	13	59	13	59	14	64
PCR	4	18	4	18	4	18	3	14	2	9	1	5	1	5	2	9	2	9
NGS	19	86	19	86	20	91	20	91	19	86	19	86	19	86	19	86	20	91
MLPA	6	27	6	27	5	23	5	23	3	14	2	9	2	9	5	23	3	14
DHPLC	1	5	1	5	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

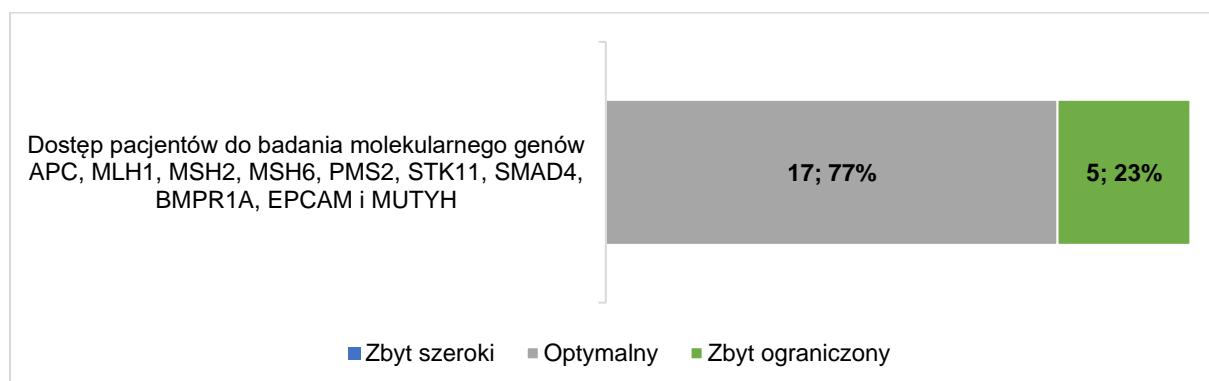
Świadczeniodawcy w ramach Modułu II wskazują w 82% (18/22) odpowiedzi brak potrzeby uwzględnienia dodatkowych genów, które należy identyfikować pod względem występowania mutacji. Zasadność uwzględnienia dodatkowych genów wskazuje jedynie 4 świadczeniodawców (18%). W poniższej tabeli wymienione zostały wszystkie geny wskazane przez świadczeniodawców, które powinny być identyfikowane pod kątem występowania mutacji.

Tabela 39. Wskazane przez realizatorów Programu inne mutacje w obrębie genów, które powinny zostać uwzględnione w Programie w ramach Modułu II.

Nazwa genu	N	%
NTHL1	3	14
CDH1	2	10
GREM1	2	10
POLD1	2	10
POLE	2	10
PTEN	2	10
RNF43	2	10
MLH3	1	5
MSH3	1	5
RPS20	1	5

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W dalszej części ankiety świadczeniodawcy mieli za zadanie ocenić, czy dostęp pacjentów do badania molekularnego genów: APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, EPCAM oraz MUTYH jest ich zdaniem optymalny (rysunek poniżej). Blisko 77% świadczeniodawców stwierdziło, że dostęp pacjentów do badań molekularnych jest optymalny, żaden realizator nie uznał dostępu jako zbyt szerokiego. 5 podmiotów (23%) wskazało dostęp jako zbyt ograniczony.



Rysunek 62. Ocena dostępu pacjentów do badania molekularnego genów APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, EPCAM i MUTYH w ramach Programu – Moduł II.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

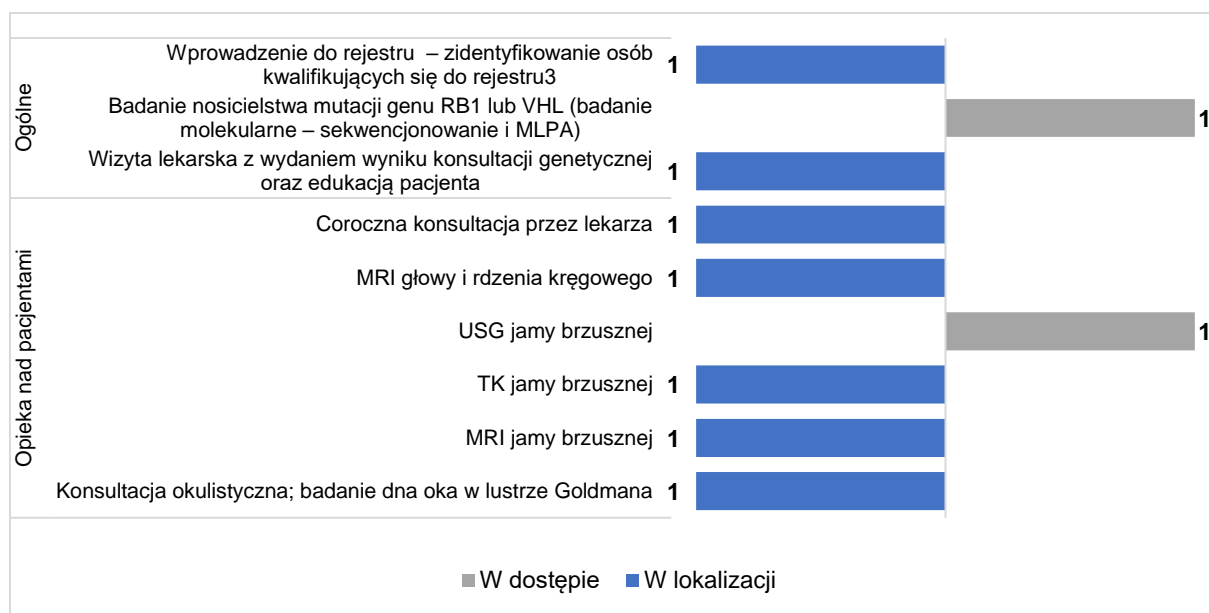
Wśród kluczowych ograniczeń w zakresie dostępu do badania molekularnego genów świadczeniodawcy wskazywali: niedoszacowanie kosztów badania. Niewłaściwy model płatności tylko za wyniki dodatnie, który powoduje ograniczenie badań ze względu na nieopłacone badania ujemne. Wykrywalność wynosi około 10%, polski model rozliczeniowy zakłada wykrywalność na poziomie około 30%. Ponadto kwalifikacja do badania niestabilności satelitarnej zawężona jest do nowotworów w ciągu 12 miesięcy od pierwotnej operacji oraz pacjentów poniżej 60. r.ż. Jest to test przesiewowy, który mógłby mieć zastosowanie na szerszej grupie pacjentów. Dodatkowo do badania molekularnego genów APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, EPCAM i MUTYH powinni być kierowani:

- wszyscy pacjenci z rozpoznaniem raka jelita grubego i brakiem ekspresji białka mutatorowego w badaniu IHC;

- wszyscy pacjenci, którzy spełniają kryteria *revised Bethesda Guidelines* (ujęte w dotychczasowym Module II), niezależnie od wyników badania IHC;
- krewni I stopnia dla niedostępnych w badaniu osób z rozpoznaniem nowotworu, w przypadkach, gdy w rodzinie spełnione są kryteria *revised Bethesda Guidelines*;
- pacjenci z obecnością ≥ 10 polipów przewodu pokarmowego lub z obecnością polipów hamartomatycznych przewodu pokarmowego.

8.1.3. Szczegółowe dane dotyczące Modułu III

Świadczeniodawca realizujący Moduł III został poproszony o informację, które badania/procedury medyczne finansowane w zakresie Programu realizowane są w lokalizacji podmiotu, a które w ramach umowy o podwykonawstwo (rysunek poniżej).



Rysunek 63. Miejsce wykonywania badań/procedur medycznych finansowanych w ramach Programu – Moduł III.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

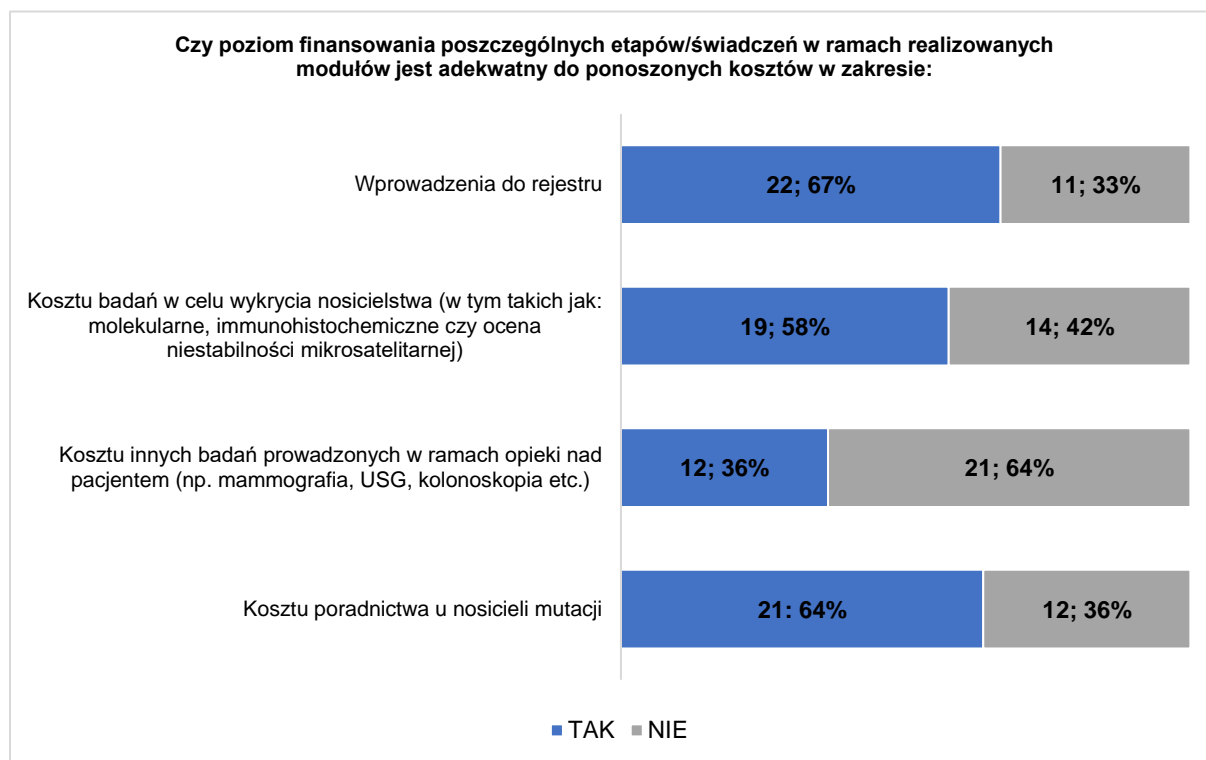
Świadczeniodawca zadeklarował, że posiada w lokalizacji zdecydowaną większość wymienionych w kwestionariuszu ankietowym badań/procedur medycznych, do których zalicza: wprowadzenie do rejestru, wizytę lekarską z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej oraz edukację pacjenta, coroczną konsultację lekarską, MRI głowy i rdzenia kręgowego, TK oraz MRI jamy brzusznej, a także badanie dna oka w lustrze Goldmana w ramach konsultacji okulistycznej. Jedynie badanie nosicielstwa mutacji genu RB1 lub VHL (MLPA oraz sekwencjonowanie) oraz USG jamy brzusznej zostały wskazane jako badania, które realizowane są w dostępie. Świadczeniodawca zasugerował też brak konieczności uzupełniania opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania o inne procedury niż te wymienione powyżej.

Realizator w odpowiedzi na pytania o metody analityczne służące do identyfikacji mutacji w genie RB1 oraz w genie VHL wskazał: izolację DNA oraz analizę wszystkich kodujących części z wykorzystaniem metody molekularnej MLPA i sekwencjonowania metodą NGS, i/lub Sangera. Oprócz tego, zdaniem świadczeniodawcy, identyfikacja mutacji w obrębie innych genów nie jest konieczna.

8.1.4. Szczegółowe dane dotyczące aspektów finansowych

W ramach przeprowadzonego badania ankietowego zwrócono się do świadczeniodawców z pytaniami dotyczącymi aspektów związanych z poziomem finansowania poszczególnych etapów/świadczeń w zakresie realizowanych modułów. Respondenci zostali poproszeni o stwierdzenie czy poziom

finansowania jest adekwatny do ponoszonych kosztów przez poszczególne jednostki realizujące Program (rysunek poniżej).



Rysunek 64. Aspekty dotyczące poziomu finansowania poszczególnych etapów/świadczeń w ramach realizowanych modułów w zakresie: wprowadzenia do rejestru, kosztu badań w celu wykrycia nosicielstwa, kosztu innych badań prowadzonych w ramach opieki nad pacjentem, kosztu poradnictwa u nosicieli mutacji.

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Zdecydowana większość świadczeniodawców (67%, 22/33) stwierdziła, że poziom finansowania poszczególnych świadczeń w ramach realizowanych modułów jest adekwatny do ponoszonych przez podmioty lecznicze kosztów. Pozostała część ankietowanych (33%, 11/33) jest przeciwnego zdania. W ich opinii ustawiczny wzrost kosztów badań histopatologicznych, badań obrazowych, wynagrodzeń lekarzy i personelu medycznego nie jest proporcjonalny do poziomu finansowania programu, który pozostaje niezmienny. Znacznym problemem wskazanym przez świadczeniodawców jest również brak środków na sfinansowanie kosztów osobowych obsługi administracyjnej rejestru oraz brak finansowania świadczeń realizowanych przez personel pielęgniarstwa z uwzględnieniem aktywnego zapraszania oraz ankietowania pacjentów. Świadczeniodawcy zauważają, że w przypadku realizacji umowy z udziałem podwykonawcy wycena niektórych świadczeń jest niższa od ceny zaoferowanej przez podwykonawcę. Wśród przyczyn nieadekwatnego poziomu finansowania Programu respondenci wymienili także zbyt niską wycenę porady genetycznej, biopsji, badań immunohistochemicznych oraz kolonoskopii ze znieczuleniem ogólnym. Świadczeniodawcy zasugerowali, że wycena wprowadzenia rodziny do rejestru nie pokrywa rzeczywistych kosztów gromadzenia danych dotyczących wywiadu rodzinnego. W tym punkcie podkreślona została także konieczność dostosowania oprogramowania do przechowywania danych.

Zdaniem przeważającej części świadczeniodawców (58%, 19/33) poziom finansowania w zakresie badań w celu wykrycia nosicielstwa jest adekwatny względem ponoszonych kosztów. Jednym z problemów, który zauważyła pozostała część świadczeniodawców, jest niska wycena procedur laboratoryjnych. Respondenci zwrócili uwagę na to, że niska wycena świadczeń skutkuje koniecznością korzystania z dużo tańszych, niż w innych krajach europejskich materiałów oraz oszczędzaniem na pracy personelu, co nieuchronnie prowadzi do działań na niekorzyść pacjenta. Kolejną przyczyną nieadekwatnego sposobu finansowania poszczególnych świadczeń do ponoszonych kosztów jest

nieprawidłowa wycena badań molekularnych polegająca na zwrocie kosztów za wykrytą mutację zamiast za wykonane badanie. W związku z wysokimi kosztami diagnostyki molekularnej, ankietowani sugerowali, że takie rozwiązanie prowadzi do ograniczonego dostępu do badań dla wielu pacjentów. Respondenci podkreślali, że poziom finansowania badań molekularnych, ze szczególnym uwzględnieniem badań metodą NGS jest zdecydowanie zbyt niski w stosunku do poniesionych kosztów i nie uwzględnia takich czynników jak średnie pokrycie oraz liczba ujętych w panelu genów. Świadczeniodawcy wyszczególnili zbyt niski poziom finansowania wykrywania mutacji w Module II tj. MLH1, MSH2, MSH6 PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, STK11, SMAD4, BMPR1 i PTEN. Innym, kluczowym problemem jest spadek liczby pacjentów wymagających leczenia onkologicznego spowodowany aktualną sytuacją epidemiczną w kraju (pandemia COVID-19 wywołana przez wirusa SARS-CoV-2). Zdaniem ankietowanych wzrost kosztów odnoszących się do zwiększonych wymagań reżimu sanitarnego oraz spadek liczby realizowanych procedur w pracowniach diagnostycznych doprowadzają do zwiększenia ceny pojedynczego badania a tym samym problemów w dostępie do tych badań dla pacjentów.

Zdecydowana większość respondentów (64%, 21/33) wskazywała, że poziom finansowania w zakresie innych badań prowadzonych w ramach opieki nad pacjentem jest wystarczający. Jako jedną z przyczyn braku proporcji między finansowaniem poszczególnych świadczeń a ponoszeniem kosztów z nimi związanych pozostali respondenci (36%) sugerowali niekorzystną sytuację epidemiczną w kraju, która wiąże się z zastosowaniem dodatkowych środków ochrony oraz zwiększonych kosztów pracy personelu medycznego. Ankietowani podkreślali, że pandemia powoduje zmniejszenie liczby pacjentów onkologicznych, a ze względu na spadek liczby realizowanych procedur w pracowniach diagnostycznych oraz laboratoriach, wzrasta koszt pojedynczego badania. Opinią świadczeniodawców koszty procedur ponoszone przez szpitale znacznie przekraczają poziom ich finansowania. Respondenci zadeklarowali potrzebę wzrostu finansowania zwłaszcza takich badań jak: USG, mammografia, kolonoskopia ze znieczuleniem, biopsja gruboigłowa piersi, USG tarczycy oraz biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy pod kontrolą USG. Należy zaznaczyć, że respondenci wskazywali również na zasadność wprowadzenia standaryzacji kosztów badań inwazyjnych.

Opinią większości świadczeniodawców (64%, 21/33), poziom finansowania w zakresie poradnictwa u nosicieli mutacji jest adekwatny do ponoszonych kosztów. Innego zdania było 36% świadczeniodawców (12/33), którzy wskazywali potrzebę wzrostu finansowania poradnictwa genetycznego w związku z wysokimi kosztami pracy lekarzy i personelu pomocniczego, kosztami materiałowymi oraz kosztami prowadzenia poradni genetycznej. Respondenci podkreślali również, że koszt wynagrodzeń lekarskich i personelu medycznego z każdym rokiem wzrasta nieproporcjonalnie do poziomu finansowania, który pozostaje stały. Wśród propozycji zmian świadczeniodawcy zadeklarowali potrzebę rozróżnienia poradnictwa genetycznego u osób z wynikiem negatywnym oraz u osób z dziedzicznym obciążeniem. Oprócz tego ankietowani wskazywali na konieczność weryfikacji wykrytej mutacji w drugim, niezależnym pobraniu krwi, którego koszt nie jest jednoznacznie wprowadzony do kosztorysu.

Ankietowani zostali również poproszeni o wymienienie świadczenia, które ich zdaniem nie jest dofinansowane oraz wskazanie właściwej wyceny. Odpowiedzi udzieliło 28 respondentów (85%), natomiast 1 z nich wstrzymał się z odpowiedzią, a pozostałych 4 świadczeniodawców wpisało kolejno: nie dotyczy (2), brak danych, brak takich procedur. Wśród propozycji wraz z konkretną zmianą wyceny znajdują się, między innymi, takie badania jak: mammografia, USG piersi, USG ginekologiczne, USG tarczycy oraz rezonans magnetyczny. Świadczeniodawcy podkreślali potrzebę zmiany wyceny badań genetycznych z uwzględnieniem badania najczęstszych mutacji w genie BRCA1, CHEK2 oraz PALB2, a także badania metodą NGS genów BRCA1 i BRCA2. Do diagnostyki genetycznej, która powinna zostać dofinansowana ankietowani włączyli również wykrywanie takich mutacji jak: MLH1, MSH2, MSH6 PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, STK11, SMAD4, BMPR1 i PTEN. Respondenci zwrócili przy tym uwagę, że obecna sytuacja epidemiczna nie pokrywa kosztów stałych utrzymania pracowni diagnostycznej, co wiąże się z niedoszacowaniem wyceny wyżej wymienionych badań molekularnych. Do procedur inwazyjnych, które, zdaniem ankietowanych, wymagają zmiany wyceny należą: biopsja cienkoigłowa, biopsja gruboigłowa z określeniem receptorów KI-67, HER2/również metodą FISH oraz gastroscopia i kolonoskopia ze znieczuleniem ogólnym. Ważne miejsce wśród odpowiedzi zajmuje

także potrzeba dofinansowania aktywnego zapraszania, aktywnego ankietowania oraz wizyty lekarskie: coroczna, konsultacyjna oraz z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej wraz z edukacją pacjenta.

Większość świadczeniodawców (60%, 20/33) uznało przyjętą w Programie odpłatność za badanie w kierunku nosicielstwa mutacji niezależnie od zastosowanej metody za adekwatną. Jeden ze świadczeniodawców podkreślał, że jest to najlepsza i najtańsza metoda podnoszenia jakości i skuteczności badań molekularnych. Przeciwną opinię wyraziło jednak 11 ankietowanych (33%), którzy uznali daną ww. odpłatność za duże ograniczenie i barierę w zlecaniu badań. Oprócz tego realizatorzy podkreślali, że wycena procedur pokrywa tylko koszt badania wykonanego przez podwykonawcę, bez wynagrodzenia personelu oraz kosztu materiałów i sprzętu jednorazowego. Wśród propozycji zmian ankietowani sugerowali, że zasadnym byłaby ocena czułości w odniesieniu do wykrywania nosicieli i efektywności kosztowej poszczególnych metod. Inną propozycją wyszczególnioną przez świadczeniodawców było dostosowanie zakresu badania genetycznego w określonych wskazaniach do wytycznych międzynarodowych (m. in. NCCN, ERN – *Genturis*) oraz zaprzestanie stosowania metod najtańszych wraz z ograniczaniem diagnostyki do wykrywania głównie najczęstszych przyczyn. Dwóch świadczeniodawców (6%) nie udzieliło odpowiedzi na przedmiotowe pytanie.

W ramach ankiety świadczeniodawcy zostali poproszeni również o przedstawienie stanowiska dotyczącego identyfikacji innych problemów związanych z realizacją Programu. Większość ankietowanych (64%, 21/33) nie zgłosiła innych problemów związanych z realizacją Programu. Zdaniem tej części świadczeniodawców Program wpływa bardzo korzystnie na promocję profilaktyki onkologicznej. Pozostali respondenci (33%, 11/33) byli przeciwnego zdania, a wśród wymienionych problemów podkreślali: brak środków finansowych na obsługę administracyjną rejestru, skomplikowaną sprawozdawczość, brak możliwości korekty pomyłek oraz obecną sytuację epidemiczną w kraju. Świadczeniodawcy zadeklarowali również potrzebę stworzenia jednolitego systemu rozliczeniowego wraz z rejestrem rodzin wysokiego ryzyka, przeprowadzania szkoleń dla realizatorów oraz opracowania materiałów – informatorów dla pacjentów. Oprócz tego ankietowani zasugerowali, aby do badań profilaktycznych nosicieli patogennych mutacji genów wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi, jajników, jelita grubego włączyć osoby poniżej 25. r.ż. Zasadne także, zdaniem świadczeniodawców, byłoby zapewnienie opieki mężczyznom-nosicielom mutacji w genach BRCA. Opinią jednego ze świadczeniodawców (3%) Program, poza kosztami, jest optymalny.

8.2. Kluczowe wnioski na podstawie badania ankietowego

- W badaniu ankietowym wzięło udział 33 podmioty lecznicze będących realizatorami Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w latach 2012–2019.
- Badanie przeprowadzono przy zastosowaniu elektronicznego kwestionariusza ankiety, który został rozesłany drogą elektroniczną do podmiotów realizujących Program.
- Odpowiedzi uzyskano od 33/36 realizatorów (zwrotność na poziomie 92%):
 - Moduł I – 32/35 (91%);
 - Moduł II – 22/22 (100%);
 - Moduł III – 1/1 (100%).
- Zdecydowana większość podmiotów realizuje świadczenia zdrowotne w ramach poradni onkologicznej i genetycznej w lokalizacji podmiotu (odpowiednio 31/33 oraz 32/33).
- We wszystkich podmiotach realizujących tworzone są wielodyscyplinarne zespoły eksperckie, najczęściej składające się z lekarza genetyka, onkologa, chirurga, psychologa, ginekologa, patomorfologa oraz innych.
- 70% realizatorów Programu wskazało zasadność uwzględnienia dodatkowego świadczenia psychoonkologicznego.
- Rejestr pacjentów biorących udział w Programie prowadzony jest najczęściej w lokalizacji podmiotu (Moduł I – 94%, Moduł II – 95%, Moduł III – 100%).

- Zdecydowana większość podmiotów uznała czas oczekiwania na konsultację na poziomie 90 dni za optymalny (Moduł I – 72%; Moduł II – 86%; Moduł III – 100%). Część realizatorów zaproponowało skrócenie czasu oczekiwania do 30 dni, natomiast jeden świadczeniodawca wskazał wydłużenie ww. czasu do 180 dni.
- Świadczeniodawcy przedstawili szereg procedur medycznych, które w ich opinii powinny zostać uwzględnione dodatkowo w poszczególnych modułach. W ramach modułów należy uwzględnić między innymi:
 - Moduł I – USG jamy brzusznej, badanie cytologiczne, MRI piersi oraz poszerzenie panelu badań genetycznych;
 - Moduł II – USG jamy brzusznej, TK jamy brzusznej i gastroscopia;
 - Moduł III – nie wskazano żadnych dodatkowych procedur.
- Najczęściej stosowane metody analityczne do identyfikacji mutacji w genach niezależnie od modułu obejmują: metody sekwencjonowania – metoda Sangera oraz NGS, a także PCR, MLPA oraz metodę DHPLC.
 - Moduł I – gen BRCA1 – 88% (28/32) uzyskanych odpowiedzi dotyczyło zastosowania PCR. Metody sekwencjonowania (metoda Sangera lub NGS) stosowano u 84% realizatorów w ramach identyfikacji mutacji w obrębie genu BRCA1 lub BRCA2 oraz w 50% i 41% w obrębie genu PALB2 i CHEK2;
 - Moduł II – realizatorzy w większości przypadków stosują głównie metody sekwencjonowania, przy czym częściej jest to NGS niż metoda Sangera (średnio 92 vs 65%) – średnio 94% realizatorów ogólnie stosuje metody sekwencjonowania;
 - Moduł III – do wykrywania mutacji w obrębie genu RB1 oraz w genie VHL stosowane są: MLPA oraz NGS i/lub metoda Sangera.
- Realizatorzy zaproponowali również identyfikację mutacji w innych genach niż uwzględnione w dotychczasowym Programie:
 - Moduł I – 84% jednostek realizujących (27/32) uznało, że zasadne jest uwzględnienie dodatkowych genów w celu identyfikacji mutacji. Zdecydowana większość świadczeniodawców wskazała potrzebę uwzględnienia identyfikacji mutacji w obrębie genu TP53 (59%; 19/32);
 - Moduł II – 82% świadczeniodawców (18/22) nie wskazało zasadności uwzględnienia dodatkowych genów;
 - Moduł III – brak propozycji.
- Świadczeniodawcy wyrazili również opinię dotyczącą dostępu pacjentów do badań molekularnych w kierunku wybranych mutacji genów:
 - Moduł I – 91% świadczeniodawców (29/32) uznało, że dostęp jest optymalny. Jeden podmiot wskazał, że zgodnie z wytycznymi NCCN dyskusyjne jest wykonywanie testów genetycznych u pacjentek z rakiem piersi rozpoznanym w wieku >65. r.ż., nieobciążonych klinicznie ani rodowodowo rakiem piersi, jajnika, prostaty, trzustki wśród krewnych I/II/III. Dwóch respondentów zaproponowało włączenie dodatkowej grupy pacjentów – rozszerzenie spektrum nowotworów w rodowodzie o nowotwory tarczycy lub trzustki oraz pacjentki stosujące antykoncepcję.
 - Moduł II – 77% świadczeniodawców (17/22) uznało, że dostęp jest optymalny. Natomiast ograniczenie w dostępie do badania molekularnego związane jest z niedoszacowaniem kosztów badania. Dodatkowo do badania molekularnego genów APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMP1A, EPCAM i MUTYH powinni być kierowani: wszyscy pacjenci z rozpoznaniem RJG i brakiem ekspresji białka mutatorowego w badaniu IHC; wszyscy pacjenci, którzy spełniają kryteria *revised Bethesda Guidelines*, niezależnie od wyników badania IHC; krewni I stopnia dla niedostępnych w badaniu osób z rozpoznaniem nowotworu,

w przypadkach gdy w rodzinie spełnione są kryteria *revised Bethesda Guidelines*; pacjenci z obecnością ≥ 10 polipów przewodu pokarmowego lub z obecnością polipów hamartomatycznych przewodu pokarmowego.

- Moduł III – w ramach tego modułu nie kierowano pytania do świadczeniodawców.
- Ankietowani zostali również zapytani (jedynie w przypadku Modułu I) o dostępność do sekwencjonowania metodą NGS genów BRCA1 i BRCA2. Blisko 72% odpowiedzi (23/32) wskazywało na zbyt ograniczony dostęp.
 - Według 65% (15/23) świadczeniodawców grupą pacjentów, którą należy uwzględnić w dostępie do sekwencjonowania metodą NGS genów BRCA1 i BRCA2, są pacjentki z potrójnie ujemnym rakiem piersi, bez wcześniejszych zachorowań w rodzinie na raka piersi i jajnika oraz niezależnie od wieku. Dodatkowo jeden respondent wskazał na pacjentki z ujemnymi wynikami badań najczęstszych mutacji w genach BRCA1 i 2. Osoby zdrowe, których krewni chorzy onkologicznie nie żyją oraz pacjentki z rakiem piersi zdiagnozowanym poniżej 40. r.ż. również powinny zostać włączone. Innymi kryteriami, na które świadczeniodawcy zwrócili uwagę są: obustronny rak piersi, obustronny rak piersi i jajnika, rdzeniasty rak piersi, współistnienie raka trzustki w rodzinie i rak prostaty u mężczyzn.

Kluczowe wnioski odnoszące się do aspektów finansowych realizacji Programu

- 67% (22/33) świadczeniodawców uznało, że poziom finansowania poszczególnych etapów jest adekwatny do ponoszonych kosztów, natomiast pozostałe 33% (11/33) świadczeniodawców wskazało m.in., że: wzrost kosztów badań histopatologicznych, obrazowych, wynagrodzeń personelu medycznego nie jest proporcjonalny do poziomu finansowania Programu. Znacznym problemem wskazanym przez świadczeniodawców jest również brak środków na sfinansowanie kosztów osobowych obsługi administracyjnej rejestru oraz brak finansowania świadczeń realizowanych przez personel pielęgniarski z uwzględnieniem aktywnego zapraszania oraz ankietowania pacjentów. Wśród przyczyn nieadekwatnego poziomu finansowania Programu respondenci wymienili także zbyt niską wycenę porady genetycznej, biopsji, badań immunohistochemicznych oraz kolonoskopii ze znieczuleniem ogólnym;
- 58% (19/33) realizatorów uznało poziom finansowania w zakresie badań celem wykrycia nosicielstwa jako adekwatny. Jednym z problemów, który zauważyła pozostała część świadczeniodawców, jest niska wycena procedur laboratoryjnych, a także nieprawidłowa wycena badań molekularnych polegająca na zwrocie kosztów za wykrytą mutację zamiast za przeprowadzone badanie. Respondenci podkreślali, że poziom finansowania badań molekularnych, ze szczególnym uwzględnieniem badań metodą NGS jest zdecydowanie zbyt niski w stosunku do poniesionych kosztów i nie uwzględnia takich czynników jak średnie pokrycie oraz liczba ujętych w panelu genów;
- 64% respondentów (21/33) uznało, że poziom finansowania w zakresie innych badań prowadzonych w ramach opieki nad pacjentem jest wystarczający. Opinią niektórych świadczeniodawców koszty procedur ponoszone przez szpitale znacznie przekraczają poziom ich finansowania.
- Poziom finansowania w zakresie poradnictwa u nosicieli mutacji jest adekwatny do ponoszonych kosztów w opinii 64% (21/33). Z kolei 36% świadczeniodawców (12/33) wskazało na potrzebę wzrostu finansowania poradnictwa genetycznego w związku wysokimi kosztami pracy lekarzy i personelu pomocniczego, kosztami materiałowymi oraz kosztami prowadzenia poradni genetycznej.
- Świadczeniodawcy przedstawili również świadczenia, które, ich zdaniem, nie są odpowiednio dofinansowane (mammografia, USG piersi, USG ginekologiczne, USG tarczycy oraz rezonans magnetyczny). Świadczeniodawcy podkreślali potrzebę zmiany wyceny badań genetycznych z uwzględnieniem badania najczęstszych mutacji w genie BRCA1, CHEK2 oraz PALB2, a także badania metodą NGS genów BRCA1 i BRCA2. Do

diagnostyki genetycznej, która powinna zostać dofinansowana, ankietowani zasugerowali też wykrywanie takich mutacji jak: MLH1, MSH2, MSH6 PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, STK11, SMAD4, BMPR1 i PTEN.

- Większość świadczeniodawców (60%, 20/33) uznało, że przyjęta w Programie odpłatność za badanie w kierunku nosicielstwa mutacji niezależnie od zastosowanej metody jest adekwatna. Jeden ze świadczeniodawców podkreślał, że jego zdaniem jest to najlepsza i najtańsza metoda podnoszenia jakości i skuteczności badań molekularnych. Dla 11 realizatorów (33%) ww. odpłatność stanowi duże ograniczenie i barierę w zleceniu badań.

9. Doświadczenia międzynarodowe w zakresie prewencji nowotworów dziedzicznych

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego przeglądu rozwiązań międzynarodowych w kwestii prewencji i wczesnej diagnostyki nowotworów dziedzicznych będących przedmiotem analizy, przedstawiono doświadczenia **10 wybranych państw (Australia, Kanada, Stany Zjednoczone Ameryki [USA], Wielka Brytania [UK], Dania, Szwecja, Norwegia, Francja, Niemcy, Węgry)**.

Wśród analizowanych krajów, w ramach odnalezionych informacji, głównie w **Kanadzie** (w określonych prowincjach, *Hereditary Cancer Program*¹⁹⁹) i **Australii** (w konkretnych dystryktach, *Familial Cancer Program*²⁰⁰) **realizowane są obecnie programy opieki nad osobami/rodzinami obciążonymi ryzykiem wybranych nowotworów dziedzicznych**. W Australii programy te dotyczą głównie raka piersi, jajnika i jelita grubego, a w Kanadzie program odnosi się do szerszego spektrum dziedzicznych nowotworów. W obu przypadkach podstawą programu jest **wykonanie dokładnego wywiadu w zakresie historii chorób w rodzinie** (analiza kwestionariusza²⁰¹ wypełnionego wcześniej przez pacjenta), **poradnictwo oraz stosowne testy genetyczne** adekwatne do danej jednostki chorobowej. W obu przypadkach do uczestnictwa w programie **kieruje lekarz pierwszego kontaktu (GP) lub lekarz specjalista, lub dyplomowana pielęgniarka (Kanada)**. Pacjent może zgłosić się też bezpośrednio, jednak w konsekwencji wymagane jest skierowanie od ww. personelu medycznego.

W pozostałych krajach opieka ta realizowana jest w bardzo zróżnicowany sposób. Mogą to być świadczenia uwzględnione w ramach kompleksowych usług zdrowotnych w danym kraju, ale też wewnętrzne programy działań prewencyjnych i diagnostycznych realizowane w ściśle określonych jednostkach medycznych.

Dodatkowo, w niektórych krajach realizowane są tzw. **rejestry osób/rodzin z genetycznymi predyspozycjami do nowotworów dziedzicznych** celem wykorzystania ustrukturyzowanego gromadzenia i analizy danych o gwarantowanej jakości w kierunku ciągłego doskonalenia opieki i wsparcia pacjentów w ww. zakresie np. w Niemczech – „HereditCaRe²⁰²” (od 2019 r.), w Australii – The NSW & ACT *Hereditary Cancer Registry*²⁰³, w USA – ICARE²⁰⁴ (*Inherited Cancer Registry*).

W rozdziałach poniżej przedstawiono podsumowania doświadczeń międzynarodowych w zakresie opieki nad osobami/rodzinami obciążonymi ryzykiem wybranych nowotworów dziedzicznych.

9.1. Dziedziczny rak piersi i rak jajnika

W zakresie prewencji nowotworów piersi/jajnika, w większości analizowanych krajów stosowane są odpowiednie ścieżki opieki/programy lub wzory postępowania adekwatne do specyfiki choroby. Doświadczenie międzynarodowe wskazuje na **niewątpliwą potrzebę realizacji badań/testów genetycznych w kierunku dziedzicznego raka piersi/jajnika** w rodzinach obciążonych daną chorobą nowotworową. Nie odnaleziono jednak szczegółowych informacji dla Węgier w ww. zakresie (źródła

¹⁹⁹ BC Cancer. (2021). *Hereditary Cancer*. Pozyskano z: <http://www.bccancer.bc.ca/our-services/services/hereditary-cancer>, dostęp z 15.04.2021

²⁰⁰ Government of Western Australia. (2021). *Familial Cancer Program*. Pozyskano z: https://healthywa.wa.gov.au/Articles/F_I/Familial-Cancer-Program, dostęp z 15.04.2021

²⁰¹ Przykład kwestionariusza z kanadyjskiego Programu HCP. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_Form-ReferralForm.pdf, dostęp z 15.04.2021

²⁰² Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. (2021). *Wegweisendes Register für mehr Wissen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs*. Pozyskano z: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/forschung-publikationen/register-hereditcare/>, dostęp z 15.04.2021

²⁰³ NSW Government. (2021). *Hereditary cancer registry*. Pozyskano z: <https://www.cancer.nsw.gov.au/what-we-do/supporting-cancer-care/hereditary-cancer-registry>, dostęp z 15.04.2021

²⁰⁴ ICARE. (2021). *What is Inherited Cancer?* Pozyskano z: <https://inheritedcancer.net/>, dostęp z 15.04.2021

sugerują jednak uzasadnienie dla badań genetycznych w kierunku mutacji BRCA1/2 u rodzin z wysokim obciążeniem rodzinnym).

W **Australii**, pomijając fakt realizacji programu dla osób z obciążeniem rodzinnym w niektórych dystryktach, w ramach tzw. Optymalnej onkologicznej ścieżki opieki w rodzinnym raku piersi/jajnika, **kobiety zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka kierowane są przez lekarza pierwszego kontaktu / lekarza prowadzącego**, na podstawie oceny rodzinnej historii medycznej i/lub narzędzia online FRA-BOC, **do tzw. centrów/klinik nowotworów rodzinnych bądź bezpośrednio w ramach porady specjalistycznej np. genetycznej, celem wykonania ww. testów na nosicielstwo określonej mutacji**. Oprócz powyższych kobieta w grupie ryzyka poddawana jest **rokrocznym badaniom kontrolnym** – mammografia i MRI piersi. Natomiast **istnieje możliwość** wdrożenia dalszych działań prewencyjnych po potwierdzeniu mutacji BRCA1 lub BRCA2, tj. **wykonanie profilaktycznej mastektomii lub obustronnego usunięcia przydatków przed menopauzą**.

W przypadku **Danii**, szczególną rolę przywiązuje się do tzw. kalkulowania/szacowania prawdopodobieństwa nosicielstwa patogennych mutacji z zastosowaniem **algorytmu BOADICEA** (zarówno w kierunku dziedzicznego raka piersi, jak i jajnika). Należy jednak pamiętać, że jest to wstępne oszacowanie ryzyka, które staje się podstawą dyskusji specjalistów genetyki klinicznej (**poradnictwo onkogenetyczne**) i generuje wdrożenie **dalszego postępowania profilaktycznego** (badania przesiewowe jak mammografia lub interwencje chirurgiczne w grupie bardzo wysokiego/wysokiego ryzyka raka piersi). W ramach **ścieżki kompleksowej opieki w nowotworach, np. jajnika, tworzonej przez Krajową Radę ds. Zdrowia**, zaznacza się, że postępowanie prewencyjne powinno być **uzależnione od obowiązujących wytycznych klinicznych**, a jednocześnie sugeruje się, że oprócz skierowania do poradni genetycznej, pacjentka powinna mieć możliwość uczestniczenia w **rokrocznych badaniach kontrolnych** (mammografia, badanie jajników oraz pomiar CA-125), warto **rozważyć też zabiegi redukujące ryzyko nowotworu** jak usunięcie przydatków (po zakończeniu planów rozrodczych), jedno- lub obustronna mastektomia.

We **Francji** kobiety (i ich rodziny) z wykrytą mutacją BRCA1/2 włączane są do tzw. **spersonalizowanych programów monitorowania**. Oprócz corocznych badań kontrolnych (mammografia, MRI/USG piersi) kobiet pozostających w grupie wysokiego ryzyka raka piersi (tj. mutacja BRCA1/2, rak piersi w wywiadzie rodzinnym, narażenie na promieniowanie), wdrażane są też **konsultacje onkogenetyczne**. Zarówno w przypadku dziedzicznego raka piersi, jak i raka jajnika wymagana jest **pisemna zgoda na wykonanie testów genetycznych**, natomiast potencjalnym nosicielom mutacji oferowana jest **dodatkowo opieka psychologiczna**. Ponadto, w ramach programu wspierającego działania w zakresie genetyki molekularnej, francuski Instytut Onkologii (INCa) promuje równy dostęp do badań molekularnych dla swoich obywateli.

Jak wspomniano wcześniej, w **Kanadzie** wdrażany jest ogólny **Hereditary Cancer Program**²⁰⁵, który **zapewnia realizację poradnictwa genetycznego i testy genetyczne mieszkańcom prowincji Kolumbia Brytyjska i Yukon**, którzy mogli odziedziczyć mutacje genów zwiększające ryzyko wystąpienia określonych typów nowotworu, **w tym raka piersi czy jajnika, jelita grubego, endometrium** (usługi te dostępne są również w innych prowincjach). Wśród zaleceń postępowania w ramach programu wymienia się również: **świadomość** raka piersi, **badania kontrolne** jak MRI/mammografia piersi i badanie fizykalne piersi i węzłów regionalnych, redukującą ryzyko **obustronną mastektomię** (po omówieniu korzyści/zagrożeń indywidualnie dla każdej pacjentki) oraz **chemoprewencję** (podobnie jak w przypadku mastektomii, po omówieniu korzyści/ryzyka). **W przypadku wysokiego ryzyka nowotworu jajnika rozważa się obustronne wycięcie przydatków** (35-45 r.ż. z potwierdzonymi mutacjami BRCA1/2 po zakończeniu planów rozrodczych) oraz **stosowanie doustnej antykoncepcji**.

W **Niemczech**, *German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer* (GC-HBOC), zapewnia **realizację kompleksowych porad dla rodzin z obciążeniem chorobą nowotworową piersi i/lub jajnika**, indywidualną kalkulację ryzyka, analizę genetyczną wszystkich obecnie znanych genów ryzyka (np. analiza panelu genów TruRisk®) oraz wdrożenie środków zapobiegawczych

²⁰⁵ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer. Pozyskano z: <http://www.bccancer.bc.ca/our-services/services/hereditary-cancer>, dostęp z 15.04.2021

(np. zintensyfikowanego programu wczesnego wykrywania/prewencji nowotworów). Możliwe jest wykonanie redukującej ryzyko mastektomii lub adnektomii, natomiast postępowanie w tym zakresie jest bardzo zindywidualizowane, a pacjentka ma zapewnione **wsparcie psychologiczne** w przypadku podjęcia tego rodzaju decyzji.

Zarówno w **Norwegii, jak i Szwecji** sugeruje się **potrzebę wykonania badań genetycznych dla populacji spełniającej kryteria obciążenia rodzinnego nowotworem piersi/jajnika**. W **Norwegii** wskazuje się, że pacjentka należąca do grupy wysokiego ryzyka dziedzicznego raka piersi/raka jajnika powinna być pod **opieką lokalnej poradni genetycznej**, natomiast nosicielki mutacji BRCA1/2 powinny być kierowane na **kontrolne, rokroczne badanie MRI piersi** od 25 r.ż. (a w przypadku mutacji TP53 nawet od 20 r.ż.). W ramach **funkcjonujących krajowych programów na rzecz raka piersi i nowotworów ginekologicznych**, oprócz podkreślenia znaczenia wywiadu rodzinnego i poradnictwa genetycznego dla członków rodziny obciążonej ryzykiem nowotworów piersi i jajnika, zaznacza się potrzebę kierowania osób z potwierdzonymi mutacjami genów na **obserwację lekarską** (np. ginekologa) celem przedstawienia **potencjalnych planów redukcji ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej**. W **Szwecji** oferuje się **odpowiednią opiekę kliniczną dla nosicieli mutacji BRCA1/BRCA2** (od 25 do co najmniej 74 r.ż.), uwzględniając: poradnictwo onkogenetyczne (możliwość analizy gen. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, BRIP1, RAD51C i RAD51D), obrazowanie piersi, konsultację ginekologiczną, zabiegi chirurgiczne np. salpingo-ooforektomię, a mężczyznom dodatkowo badanie przesiewowe w kierunku raka prostaty. Działania te, podobnie jak w przypadku Norwegii, **oferowane są w ramach krajowych programów opieki w raku piersi czy raku jajnika**.

W **USA**, sytuacja w zakresie prewencji dziedzicznego raka piersi/raka jajnika jest o **wiele bardziej złożona**. W **zależności od rozpatrywanego stanu, realizowane są programy prewencyjne przez konkretne placówki medyczne, a kwalifikacja odbywa się zazwyczaj za pośrednictwem lekarza pierwszego kontaktu** (np. program RISE, *High-Risk Breast and Ovarian Cancer Program - Swedish Cancer Institute, Cancer Prevention and Wellness Clinic*). Przykładowo w ramach programu *Cancer Prevention and Wellness Clinic* (Karolina Płn., USA) dla osób z grup wysokiego ryzyka raka piersi (>30 r.ż.) oferowano cykliczne badania fizykalne piersi, mammografię, MRI piersi oraz możliwość chemoprewencji. Z kolei, **w ramach ogólnej ścieżki postępowania z pacjentką z onkologicznym obciążeniem rodzinnym**, tzw. certyfikowany doradca genetyczny na podstawie dogłębnego wywiadu rodzinnego we współpracy z lekarzem onkologiem opracowuje **indywidualny plan opieki obejmujący wybór stosownych badań diagnostycznych, testów genetycznych i przedstawiający zalecenia co do zmiany stylu życia pacjentki**. W przypadku uwzględnienia w ww. planie chemoprewencji, asystent onkologiczny monitoruje kwestię działań niepożądanych. Kobieta otrzymuje również **możliwość konsultacji dietetyka i terapeuty rodzinnego**.

W **Wielkiej Brytanii**, kobiety ze **stwierdzoną już mutacją BRCA1/2 powyżej 30 r.ż.** mają możliwość uczestnictwa w **rokrocznym badaniu przesiewowym obejmującym MRI piersi i mammografię** (w zależności od ich wieku). W przypadku wystąpienia obciążenia rodzinnego, **doradcy genetyczni zalecają powiadomienie wszystkich członków rodziny o możliwości wykonania predykcyjnych testów genetycznych** (skierowanie przez GP do lokalnej poradni genetycznej, zarówno w zakresie raka piersi, jak i raka jajnika). Trzeba dodać, że **w przypadku rodzinnego raka piersi została określona stosowna ścieżka/standard postępowania zgodnie z NICE²⁰⁶**, rozpoczynając od opieki podstawowej po opiekę wysokospecjalistyczną.

²⁰⁶ NICE. (2021). *Familial breast cancer overview*. Pozyskano z: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/familial-breast-cancer/person-with-no-personal-history-of-breast-cancer-assessment-and-management-in-tertiary-care#path=view%3A/pathways/familial-breast-cancer/familial-breast-cancer-overview.xml&content=view-index>, dostęp z 16.04.2021

Tabela 40. Zestawienie działań prewencyjnych i diagnostycznych w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika, w analizowanych krajach.

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
Australia	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach dokumentu Optymalnej, onkologicznej ścieżki opieki w zakresie raka piersi²⁰⁷ (ang. <i>Optimal cancer care pathways, OCCP</i>), kobiety w grupie wysokiego ryzyka dziedzicznego nowotworu piersi powinny być skierowane przez swojego lekarza rodzinnego (lekarza pierwszego kontaktu) do centrum/kliniki leczenia nowotworów rodzinnych (ang. <i>family cancer clinic</i>) w celu przeprowadzenia testów genetycznych. Oprócz tego powinny mieć corocznie przeprowadzone następujące badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ mammografia (wykonana pierwszy raz w wieku o 5 lat młodszym niż ten, w którym u najmłodszego członka rodziny został zdiagnozowany rak piersi); ○ MRI piersi (pierwszy raz w wieku o 5 lat młodszym niż ten, w którym u najmłodszego członka rodziny został zdiagnozowany rak piersi do 50 r. ż.); • Dodatkowe zalecenia do rozważenia w ramach dokumentu OCCP: <ul style="list-style-type: none"> ○ wykonanie profilaktycznej mastektomii zwłaszcza u kobiet z mutacją genów BRCA1 lub BRCA2 (zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o ok. 95%); ○ wykonanie profilaktycznego obustronnego usunięcia przydatków u kobiet przed menopauzą, w wieku poniżej 40 lat (zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o ok. 50%). • Dokument rządowy <i>Cancer Insitute NSW 2021</i>²⁰⁸ (Australia, stan Nowa Południowa Walia) wskazuje, że wszystkie osoby, które należą do wymienionych niżej kategorii, powinny być skierowane do przeprowadzenia badań genetycznych przez lekarza specjalistę lub w poradni genetycznej lub w centrum leczenia chorób rodzinnych (zaleca się zapoznanie się z Przewodnikiem eviQ dla pracowników ochrony zdrowia zamawiających testy genetyczne): <ul style="list-style-type: none"> ○ wariant patogeny zidentyfikowany w rodzinie – niebadany dorosły krewny osoby ze zidentyfikowanym wariantem patogenym w genie predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika (np. BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, PALB2, CDH1); ○ osobista historia raka (występowanie co najmniej jednego z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> ▪ indywidualne cechy, które gwarantują skierowanie bez względu na inne czynniki; ▪ rak piersi u mężczyzn w każdym wieku; ▪ rak piersi i żydowskie pochodzenie; ▪ dwa pierwotne raki piersi u tej samej osoby, przy czym pierwszy wystąpił przed 60 r.ż.; ▪ dwa lub więcej różnych, ale powiązanych nowotworów u tej samej osoby w każdym wieku (np. rak piersi i jajnika); ▪ zdiagnozowany rak piersi ≤40 r.ż.; ▪ zrazikowy rak piersi oraz rodzinna historia zrazikowego raka piersi lub rozlanego raka żołądka; ▪ zdiagnozowany rak piersi <50 lat z ograniczoną strukturą rodziny lub ograniczoną wiedzą (np. adoptowany); ▪ rak piersi i historia osobista lub rodzinna wskazująca na: Zespół Peutz-Jeghersa (pigmentacja jamy ustnej i/lub polipowatość przewodu pokarmowego) Zespół hamartoma PTEN (makrocefalia, specyficzne zmiany śluzówkowo-skórne, rak endometrium lub tarczycy); Zespół Li-Fraumeni (rak piersi poniżej 50 r.ż., rak kory nadnerczy, mięsak, guzy mózgu); ○ rodzinna historia raka: dwóch krewnych I lub II stopnia, u których zdiagnozowano raka piersi lub jajnika, plus jeden lub więcej z wymienionych z tej samej strony rodziny (jeśli to możliwe, najpierw należy przeprowadzić testy genetyczne u chorego członka rodziny): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatkowy krewny/i z rakiem piersi lub jajnika; ▪ Rak piersi rozpoznany poniżej 50 r.ż.; ▪ Więcej niż jeden pierwotny rak piersi u tej samej kobiety; ▪ Raka piersi i jajnika u tej samej kobiety; ▪ Żydowskie pochodzenie; ▪ Rak piersi u mężczyzny; ▪ Rak trzustki;

²⁰⁷ Cancer Council. (2015). *Optimal care pathway for women with breast cancer*. Pozyskano z: <https://www.cancer.org.au/assets/pdf/breast-cancer-optimal-cancer-care-pathway>, dostęp z: 23.02.2021

²⁰⁸ Cancer Institute NSW, EviQ. (2021). *Breast cancer – referring to genetics*. Pozyskano z: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/referral-guidelines/1620-breast-cancer-referring-to-genetics>, dostęp z 12.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rak prostaty o wysokim stopniu złośliwości (Gleason>7²⁰⁹). • Dodatkowo, Sieć Podstawowej Opieki Zdrowotnej w południowo-wschodnim Melbourne (ang. <i>South Eastern Melbourne Primary Health Network</i>, SEMPHN) opracowała Ścieżkę postępowania w przypadku dziedzicznych zespołów rak piersi - rak jajnika (ang. <i>Familial Breast or Ovarian Cancer Syndromes pathway</i>), aby poprawić lokalną opiekę zdrowotną²¹⁰. W jej zakresie przedstawia się następujące działania: • Ocena/poznanie historii medycznej rodziny pacjenta z uwzględnieniem kulturowych uwarunkowań Aborygenów i mieszkańców Wysp Cieśniny Torresa. W przypadku obecności nowotworu wśród krewnych, zaleca się rozważenie skonstruowania drzewa genealogicznego z 3 pokoleń i zwrócenie uwagi w szczególności na: <ul style="list-style-type: none"> ○ rodzaj pierwotnych nowotworów występujących w rodzinie; ○ liczbę dotkniętych krewnych; ○ wiek zachorowania u członków rodziny; ○ liczbę nowotworów pierwotnych; ○ występowanie znanych przenośników mutacji; ○ pochodzenie przodków (szczególnie aszkenazyjskie); ○ względy kulturowe (pojęcie rodziny jest szersze niż genetyczne spokrewnienie dla wielu pacjentów – Aborygenów i mieszkańców wysp Cieśniny Torresa)²¹¹. • Oszacowanie kategorii ryzyka raka piersi i/lub jajnika za pomocą narzędzia online FRA-BOC (ang. <i>Familial Risk Assessment – Breast and Ovarian Cancer</i>) lub na podstawie historii rodzinnej pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kategoria 1 – średnie ryzyko lub nieco powyżej średniego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ponad 95% populacji kobiet; ▪ brak rodzinnej historii raka piersi lub rodzinnej historii raka piersi występującej u: <ul style="list-style-type: none"> • jednego krewnego pierwszego stopnia w wieku ≥ 50 lat; • jednego krewnego drugiego stopnia w dowolnym wieku; • dwóch krewnych pierwszego lub drugiego stopnia w wieku ≥ 50 lat, z różnych stron rodziny; • dwóch krewnych drugiego stopnia z tej samej strony rodziny, oboje z rakiem piersi w wieku ≥ 50 lat; ○ Kategoria 2 – umiarkowanie podwyższone ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mniej niż 4% populacji kobiet; ▪ historia rodzinna raka piersi występującego w którymkolwiek z poniższych przypadków: <ul style="list-style-type: none"> • jeden krewny pierwszego stopnia w wieku <50 lat; • dwóch krewnych pierwszego stopnia z tej samej strony rodziny; • dwóch krewnych drugiego stopnia z tej samej strony rodziny, z co najmniej jednym zdiagnozowanym w wieku <50 lat; ▪ bez dodatkowych cech grupy potencjalnie wysokiego ryzyka; ○ Kategoria 3 – potencjalnie wysokie ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mniej niż 1% populacji kobiet; ▪ historia rodzinna raka piersi lub jajnika występującego u dwóch krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z tej samej strony rodziny oraz co najmniej jeden z poniższych przypadków: <ul style="list-style-type: none"> • dodatkowi krewni chorzy na raka piersi lub raka jajnika; • krewny z rakiem piersi i jajnika; • rak piersi zdiagnozowany przed 40 rokiem życia; • rak piersi zdiagnozowany w obu piersiach; • żydowskie pochodzenie aszkenazyjskich; • rak piersi u krewnego płci męskiej; • krewny, który uzyskał pozytywny wynik testu na mutację genu wysokiego ryzyka, np. w genach takich jak BRCA1 lub BRCA2.

²⁰⁹ Z przyp. analityka: Skala Gleasona – zalecany przez Światową Organizację Zdrowia sposób oceny patomorfologicznej raka gruczołu krokowego, silnie skorelowany z rokowaniem oraz ze stadium zaawansowania klinicznego

²¹⁰ South Eastern Melbourne PHN. (2019). *Familial Breast or Ovarian Cancer Syndromes*. Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Breast_or_Ovarian_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 05.03.2021

²¹¹ South Eastern Melbourne PHN. (2019). *Familial Breast or Ovarian Cancer Syndromes*. Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Breast_or_Ovarian_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 05.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<p>Badania genetyczne BRCA1 i BRCA2 są w pełni finansowane dla pacjentów wysokiego ryzyka²¹²;</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku stwierdzenia, że pacjentka jest potencjalnie wysokiego ryzyka lub jest krewnym wysokiego ryzyka nosiciela mutacji genu predyspozycji raka piersi i/lub jajnika (BRCA1, BRCA2, TP53, PLAB2, PTEN, STK11), lekarz kieruje ją do Rodzinnej Poradni Genetycznej (ang. <i>Familial Genetic Counselling Service</i>) w celu przedstawienia dalszej oceny i porady. Skierowanie na testy genetyczne może wystawić wyłącznie lekarz prowadzący (najlepiej zlecić je genetykowi). Są one objęte programem Medicare, ale tylko dla kobiet dotkniętych rakiem piersi lub jajnika, które spełniają określone kryteria (wskazane przez <i>NSW Government</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ kryteria dla osób z historią raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> ▪ inwazyjny nieśluzowy nabłonkowy rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (niezależnie od wieku i stopnia) oraz bliski krewny (3 lub więcej) z rakiem piersi lub jajnika; ▪ inwazyjny nabłonkowy rak jajnika (niezależnie od wieku, stopnia i podtypu), w tym śluzowy oraz jedno z poniższych: ▪ osobista historia drugiego raka związanego z zespołem Lyncha (gruczolakorak jelita grubego, endometrium, jelita cienkiego, żołądka, jajnika lub trzustki, rak urotelialny moczowodu lub miednicy nerkowej, rak dróg żółciowych, guz mózgu, guz gruczołu łojowego); ▪ bliski krewny (3 lub więcej) z rakiem jelita grubego lub trzonu macicy w wieku poniżej 50 lat; ▪ dwóch lub więcej bliskich krewnych (3 lub więcej) z rakiem związanym z zespołem Lyncha (gruczolakorak jelita grubego, endometrium, jelita cienkiego, żołądka, jajnika lub trzustki, rak urotelialny moczowodu lub miednicy nerkowej, rak dróg żółciowych, guz mózgu, guz gruczołu łojowego); ▪ osoba z rakiem jajnika, u której badanie guza wykryło somatyczną mutację BRCA1 lub BRCA2; ○ kryteria dla osób z rakiem w rodzinie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bliski krewny (3 lub więcej) z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oraz dodatkowy bliski krewny (3 lub więcej) z jednym z poniższych: ▪ nabłonkowy rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej; ▪ rak piersi; ▪ rak jelita grubego w wieku poniżej 50 lat; ▪ rak endometrium w wieku poniżej 50 lat^{213,214}.
Dania	<p>W kierunku dziedzicznego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólne zalecenia <i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>²¹⁵ (DBCG) dla kobiet z grupy bardzo wysokiego ryzyka (nosicielki mutacji BRCA1/BRCA2, kobiety, które mają w rodzinie krewnego 1. stopnia z rakiem piersi lub obciążonego mutacją genetyczną): <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczna mammografia w wieku od 30 do 50 lat; ○ coroczna mammografia w wieku od 50 do 69 lat; ○ mammografia co 2 lata w wieku powyżej 69 lat. • Zalecenia DBCG dla kobiet z grupy wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczna mammografia w wieku od 30 do 50 lat; ○ mammografia co 2 lata w wieku od 50 do 69 lat; ○ powyżej 69 r.ż. mammografia nie jest zalecana. • Zalecenia DBCG dla kobiet z grupy umiarkowanego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczna mammografia w wieku od 40 do 50 lat; ○ mammografia co 2 lata w wieku od 50 do 69 lat; ○ powyżej 69 r.ż. mammografia nie jest zalecana. • W Danii, w zakresie kalkulowania prawdopodobieństwa, że kobieta jest nosicielem patogennego wariantu BRCA1 lub BRCA2 na podstawie jej rodowodu i częstości populacji

²¹² South Eastern Melbourne PHN. (2019). *Familial Breast or Ovarian Cancer Syndromes*. Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Breast_or_Ovarian_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 05.03.2021

²¹³ South Eastern Melbourne PHN. (2019). *Familial Breast or Ovarian Cancer Syndromes*. Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Breast_or_Ovarian_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 05.03.2021

²¹⁴ EviQ. (2019). *Ovarian cancer – referring to genetics*. Pozyskano z: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/referral-guidelines/1905-ovarian-cancer-referring-to-genetics>, dostęp z 05.03.2021

²¹⁵ Terkildsen, M.. (2018). *Cancer genetic counseling in China and Denmark; a comparative anthropological perspective*. AU Library Scholarly Publishing Services. <https://doi.org/10.7146/aul.274.196>

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<p>patogennych alleli, zastosowanie znajduje tzw. algorytm BOADICEA²¹⁶ (<i>The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>). Zastosowanie tego algorytmu ma również znaczenie nie tylko w kierunku dziedzicznego raka piersi, ale i raka jajnika. Specjaliści używają tych narzędzi do sporządzania tego, co jest postrzegane jako wstępne oszacowanie ryzyka. Szacunki te są podstawą dyskusji szerszego gremium onkogenetycznego. Algorytm ten ma zastosowanie głównie w dużych oddziałach genetyki klinicznej służąc obliczaniu ryzyka zachorowania na raka piersi u pacjentek w ciągu ich całego życia na podstawie historii rodziny²¹⁷. Wynik ten umożliwia podział rodzin na klinicznie uzgodnione kategorie ryzyka poprzez skorelowanie wyników statystycznych BOADICEA z określonymi kategoriami ryzyka uwzględnionymi w wytycznych klinicznych. Rodziny, u których stwierdzono w ciągu życia 20-30% ryzyka zachorowania na raka piersi, są kategoryzowane do grupy umiarkowanego ryzyka raka piersi, a rodziny, u których stwierdzono > 30% ryzyka zachorowania na raka piersi są traktowane jako grupa wysokiego ryzyka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szacowanie ryzyka genetycznego jest uważane za główną praktykę oferowania możliwych interwencji profilaktycznych. W Dani stosuje się odpowiednie trajektorie zarządzania ryzykiem, które obejmują badania przesiewowe, ale i w razie potrzeby interwencje chirurgiczne. • Kobiety, które w populacji docelowej Programu przesiewowego w kierunku raka piersi w wieku 50-69 lat mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi (na podstawie wywiadu rodzinnego) mogą być monitorowane w ramach przedmiotowego Programu bez względu na to, czy ryzyko zachorowania jest umiarkowane lub wysokie. Natomiast kobietom ze stwierdzoną mutacją w genach BRCA1/BRCA2 oferuje się bardziej szczegółowe i indywidualnie dostosowane monitorowanie poza Programem badań przesiewowych²¹⁸. • Możliwe jest uzyskanie skierowanie od lekarza rodzinnego do poradni genetycznej, jeśli jedno z poniższych kryteriów jest spełnione: <ul style="list-style-type: none"> ○ rak piersi zdiagnozowany poniżej 40 r.ż.; ○ diagnoza raka piersi i raka jajnika; ○ diagnoza raka piersi przed 60 r.ż. (typ bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER2 tzw. potrójnie ujemny); ○ diagnoza obustronnego raka piersi; ○ diagnoza raka jajnika; ○ dwóch krewnych 1. stopnia z rakiem piersi przed 50 r.ż. i/lub rakiem jajnika; ○ trzech krewnych 1. stopnia z rakiem jajnika; ○ rak piersi zdiagnozowany u mężczyzny; ○ rodziny, u których została wykryta predysponująca do zachorowania na raka piersi mutacja genu. • Poradnictwo genetyczne obejmuje sporządzenie drzewa genealogicznego z historią zdrowotną członków rodziny, które stanowi podstawę oceny ryzyka zachorowania na raka piersi. Wykonywane są testy genetyczne polegające na pobraniu próbki krwi od tego krewnego w rodzinie, który miał w przeszłości postawioną diagnozę raka piersi lub aktualnie choruje na ten nowotwór. Analizę genetyczną przeprowadza się pod kątem mutacji przede wszystkim w genach BRCA1 i BRCA2. Oprócz tego bierze się również pod uwagę inne, rzadsze geny, których defekty zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi tj. PALB2, PTEN, STK11, TP53. • Kobietom, które są nosicielkami mutacji genetycznej BRCA1/BRCA2 zaleca się długoterminową kontrolę, która polega na przeprowadzaniu takich badań jak mammografia, USG piersi oraz MRI piersi z następującą częstotliwością: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczne MRI piersi w wieku 25-29 lat; ○ coroczna mammografia, USG piersi oraz w niektórych przypadkach MRI piersi w wieku od 30 r.ż. • Kobietom, które nie są nosicielkami mutacji genetycznych, ale należą do rodzin ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczną mammografię oraz USG piersi od 30 do 50 r.ż.; ○ od 50 do 70 r.ż. coroczną mammografię w ramach badania przesiewowego²¹⁹. <p>W kierunku dziedzicznego raka jajnika:</p>

²¹⁶ Terkelsen, T., Christensen, L. L., Fenton, D. C., Jensen, U. B., Sunde, L., Thomassen, M., & Skytte, A. B. (2019). Population frequencies of pathogenic alleles of BRCA1 and BRCA2: analysis of 173 Danish breast cancer pedigrees using the BOADICEA model. *Familial cancer*, 18(4), 381–388. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00141-9>

²¹⁷ Terkildsen, M. (2018). *Cancer genetic counseling in China and Denmark; a comparative anthropological perspective*. AU Library Scholarly Publishing Services. <https://doi.org/10.7146/aul.274.196>

²¹⁸ Vejborg, I., Mikkelsen, E., Garne, J. P., Bak, M., Lernevall, A., Mogensen, N. B., Schwartz, W., & Lynge, E. (2011). Mammography screening in Denmark. *Danish medical bulletin*, 58(6), C4287

²¹⁹ *Kræftens Bekæmpelse*. (2021). Arvelighed som årsag til brystkræft. Pozyskano z: <https://www.cancer.dk/brystkraeft-mammacancer/aarsager-brystkraeft/aarsager-brystkraeft-arvelighed/>, dostęp z: 05.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z Krajowymi wytycznymi dotyczącymi badania dziedzicznej predyspozycji do raka jajnika (dun. <i>National guideline for udredning af hereditær disposition til ovariecancer</i>) wszystkim kobietom z rakiem jajnika, niezależnie od wieku i rodzaju guza, należy zaoferować skierowanie na badania genetyczne. Genetyczne badanie molekularne opiera się na pochodzeniu i podtypie histologicznym raka jajnika, ze wskazaniem przeprowadzenia ich u osoby, która była najbardziej prawdopodobnym nosicielem patogenicznej odmiany²²⁰. Dodatkowo, pacjentkom u których podejrzewa się raka jajnika (w tym z predyspozycjami dziedzicznymi) oferuje się przystąpienie do „pakietowego kursu”/ścieżki dot. kompleksowej opieki w zakresie danego nowotworu (dun. <i>Pakkeforløb for kræft i æggestokkene</i>) stworzone przez Krajową Radę ds. Zdrowia. Zgodnie z kursem/ścieżką, pacjentkom, które miały raka jajnika i kobietom z ich rodzin należy zaoferować skierowanie na badania genetyczne (zazwyczaj mutacji genów BRCA1 i BRCA2, RAD51C / D, BRIP1, STK11 i MMR) zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi badań genetycznych u chorych na raka jajnika, przygotowanymi przez stowarzyszenia naukowe zajmujące się ww. obszarem, tematycznym²²¹. Oprócz skierowania do poradni genetycznej w ramach wspomnianej ścieżki sugeruje się również możliwość wykonywania badań przesiewowych, tj. mammografię, coroczne badania kontrolne jajników i pomiaru CA-125. Dla grupy bardzo wysokiego ryzyka przewiduje się też rozważenie operacji zmniejszającej ww. ryzyko, tj. usunięcie jajników i jajowodów, po zakończeniu planów rozrodczych oraz jedno-, obustronną mastektomię.
Francja	<p>W kierunku dziedzicznego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania kobiet z grupy wysokiego ryzyka (obciążone mutacją genów BRCA1/BRCA2, wywiadem rodzinnym oraz z historią radioterapii klatki piersiowej): zwykle od 30 r.ż. przeprowadza się raz w roku: mammografię, MRI lub USG piersi²²². Kobiety z grupy wysokiego ryzyka nie kwalifikują się do ogólnokrajowego programu badań przesiewowych. Grupa wysokiego ryzyka dotyczy kobiet z poniższymi kryteriami w wywiadzie rodzinnym: <ul style="list-style-type: none"> stwierdzony inwazyjny rak piersi lub rak przewodowy in situ (<i>z przyp. analityka</i>: in situ jest pojęciem, które oznacza brak nacieku komórek nowotworowych na tkanki znajdujące się poniżej błony podstawnej nabłonka²²³); atypowy rozrost zraz kowry lub rak zrazikowy in situ; przebyta radioterapia klatki piersiowej w młodym wieku w dużych dawkach (w tym historia napromieniowania z powodu choroby Hodgkina); predyspozycja genetyczna oparta na jednym z wyników: wynik Eisingera ≥ 3; brak informacji nt. mutacji genetycznej BRCA1 lub BRCA2 występującej w rodzinie; stwierdzenie ki ka przypadków raka piersi u krewnych 1. lub 2. stopnia w tej samej linii; zdiagnozowanie rak piersi w wieku równym lub poniżej 40 lat; obustronny rak piersi (zwłaszcza przed 65 r.ż.); rak jajnika; historia raka piersi u mężczyzn; Kobiety z mutacją w genach BRCA1 lub BRCA2 lub podejrzane o nosicielstwo mutacji genetycznej mają bardzo wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi. Kobiety (wraz z rodzinami), u których wykryto mutację BRCA są włączane do spersonalizowanego programu monitorowania. W przypadku rodzinnego występowania raka piersi wskazana jest konsultacja onkogenetyka. Onkogenetyk na podstawie szczegółowego wywiadu rodzinnego oraz wieku kobiety określa ryzyko zachorowania. Postępowanie w przypadku bardzo wysokiego ryzyka zachorowania: <ul style="list-style-type: none"> monitorowanie kliniczne od 20 r.ż. co 6 miesięcy; coroczne badanie obrazowe piersi od 30 r.ż. (MRI piersi oraz mammografia lub USG piersi w przypadku gęstego utkania). Postępowanie w przypadku wysokiego ryzyka zachorowania: <ul style="list-style-type: none"> MRI piersi w wieku, w którym najmłodszy członek rodziny miał rozpoznane raka piersi (minus 5 lat); coroczne badanie kliniczne od 20 r.ż.; mammografia w połączeniu z USG (w niektórych przypadkach) co rok od 40 r.ż. do 50 r.ż.;

²²⁰ Dansk Selskab for Medicinsk Genetik. (2019). *National guideline for udredning af hereditær disposition til ovariecancer, HOC*. Pozyskano z: https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/05/National-guideline-for-udredning-af-heredit%C3%A6r-disposition-til-ovariecancer_v1.0-April-2019-002.pdf, dostęp z: 05.03.2021

²²¹ Sundhedsstyrelsen. (2019). *Pakkeforløb for kræft i æggestokkene*. Pozyskano z: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kræft-2015-2019/AEggestokkene-2019/Pakkeforloeb-for-kræft-i-æggestokkene.ashx?la=da&hash=90133A54680DD62EA2A6200B187C51774444DBFD>, dostęp z: 05.03.2021

²²² Institut Curie. (2017). *Breast cancer*. Pozyskano z: <https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/breast-cancer-france-screening-program-women-between-50-and-74-years-age>, dostęp z: 23.02.2021

²²³ Streb, J. (2019). *Rak piersi Seminarium z onkologii 2019/2020. Klinika Onkologii, Katedra Onkologii UJ CM*. Pozyskano z: <https://onkologia.cm-uj.krakow.pl/cm/uploads/2020/06/Seminarium-RAK-PIERSI-studenci-2019.pdf>, dostęp z: 01.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<ul style="list-style-type: none"> ○ mammografia w połączeniu (w niektórych przypadkach) z USG piersi co do lata od 50 r.ż.²²⁴. • <i>Institut National Du Cancer</i> (ang. <i>The French National Cancer Institute, INCa</i>) w 2006 r. opracował specjalny program wspierający organizację genetyki molekularnej. Program opiera się na 28 tzw. przyszpitalnych platformach genetyki molekularnej, obejmujących laboratoria, w których wykonywane są badania genetyczne m. in. raka piersi. Badania oferowane są wszystkim pacjentom w regionie, niezależnie od placówki, w której są leczeni (szpital uniwersytecki/centrum onkologiczne/ośrodki szpitalne/placówki prywatne). Głównym celem programu jest równy dostęp do badań molekularnych dla wszystkich obywateli²²⁵. <p>W kierunku dziedzicznego raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We Francji INCa regularnie publikuje nowe zalecenia dotyczące postępowania prewencyjnego w kierunku dziedzicznego raka jajnika. Wszystkie raki jajnika, ale także niektóre przypadki izolowanego raka piersi stanowią obecnie wskazania do analizy genetycznej, np. tzw. potrójnie ujemne raki piersi²²⁶. • Konsultacja onkogenetyczna mająca na celu wykrycie mutacji genetycznych BRCA polega na prostym wywiadzie, bez badania klinicznego. Badanie genetyczne przeprowadza się za pomocą badania krwi, po uzyskaniu pisemnej zgody. Nikt nie jest zmuszony do wykonania badania genetycznego, jednakże informacje te są cenne dla innych członków rodziny. Dekret opublikowany w czerwcu 2013 r. nakłada obowiązek ujawnienia tych informacji innym członkom rodziny I stopnia. (rodzice, bracia i siostry). Jeśli osoba, u której te mutacje zostały zidentyfikowane, nie może lub nie chce się tym zająć, onkogenetyk będzie pełnił rolę pośrednika. Ponadto, zaleca się rozpoczęcie nadzoru/badań kontrolnych w wieku 20 lat, gdy przypadki raka piersi lub jajnika pojawiły się u bliskich krewnych bardzo wcześnie. Pacjentom oferowana jest również opieka psychologiczna²²⁷.
Kanada	<ul style="list-style-type: none"> • Jednym z pierwszych zorganizowanych programów przesiewowych dla kobiet z grupy wysokiego ryzyka był Ontario Breast Screening Program (wprowadzony w 2011 r.). Według kryteriów programu do grupy wysokiego ryzyka zaliczamy kobiety: <ul style="list-style-type: none"> ○ z potwierdzoną mutacją genetyczną BRCA1/BRCA2; ○ posiadające krewnego 1. stopnia z mutacją genetyczną; ○ z ryzykiem zachorowania równym lub większym niż 25% obliczonego za pomocą narzędzi oceny ryzyka; ○ z historią radioterapii klatki piersiowej w wieku od 10 do 30 r. ż. (minimum 8 lat wcześniej)²²⁸. • Powszechnie stosowanym narzędziem jest International Breast Intervention Study znane również jako model Tyrera-Cuzicka. W trakcie przeprowadzania oceny za pomocą modelu Tyrera-Cuzicka brane są pod uwagę takie czynniki jak: historia zdrowia rodziny i wiek zachorowania na nowotwór, wzrost, waga, historia reprodukcji, stosowanie hormonów i historia nietypowych biopsji²²⁹. • Kobiety w wieku 30-69 lat z grupy wysokiego ryzyka raz do roku mają przeprowadzoną mammografię oraz MRI piersi (lub USG piersi, jeśli MRI nie jest wskazane z powodów medycznych)²³⁰. • W ramach prowincji Kolumbii Brytyjskiej, Yukon, ale i w innych prowincjach Kanady realizowany jest Program Nowotworów Dziedzicznych (ang. <i>Hereditary Cancer Program</i>), który zapewnia poradnictwo genetyczne i testy genetyczne mieszkańcom prowincji, którzy mogli odziedziczyć zwiększone ryzyko wystąpienia określonych typów nowotworu.

²²⁴ Haute Autorité de Santé. (2015). Dépistage et prévention du cancer du sein. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf, dostęp z: 01.03.2021

²²⁵ Institut National Du Cancer. (2015). Implementation of nation-wide molecular testing in oncology in the French Health care system: quality assurance issues & challenges. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/20151020-21-breast-cancer-standards-nowak_en.pdf, dostęp z: 03.03.2021

²²⁶ Mutuelle Générale. (2018). Cancer du sein ou de l'ovaire héréditaire: il est urgent de repérer les femmes comportant une mutation génétique. Pozyskano z: <https://www.lamutuellegenerale.fr/le-mag-sante/femme/cancer-du-sein-ou-de-lovaire-hereditaire-il-est-urgent-de-reperer-les-femmes-comportant-une-mutation-genetique.html>, dostęp z 05.03.2021

²²⁷ Mutuelle Générale. (2018). Cancer du sein ou de l'ovaire héréditaire: il est urgent de repérer les femmes comportant une mutation génétique. Pozyskano z: <https://www.lamutuellegenerale.fr/le-mag-sante/femme/cancer-du-sein-ou-de-lovaire-hereditaire-il-est-urgent-de-reperer-les-femmes-comportant-une-mutation-genetique.html>, dostęp z 05.03.2021

²²⁸ Government of Canada. (2013). Organized Breast Cancer Screening Programs in Canada. Report On Program Performance in 2007 and 2008. Pozyskano z: http://publications.gc.ca/collections/collection_2015/aspc-phac/HP32-1-2008-eng.pdf, dostęp z: 23.02.2021

²²⁹ Heisey, R., & Carroll, J. C. (2016). Identification and management of women with a family history of breast cancer: Practical guide for clinicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 62(10), 799–803

²³⁰ Cancer Ontario. (2021). Cancer care. Pozyskano z: www.cancercareontario.ca, dostęp z: 23.02.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rak piersi i jajnika: <ul style="list-style-type: none"> ▪ poradnictwo genetyczne; ▪ testy genetyczne; ○ Rak piersi – kobiety; mutacje BRCA1/2 oraz PALB2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ świadomość raka piersi (ang. <i>breast cancer awareness</i>); ▪ coroczne badanie MRI; ▪ coroczne mammografie; ▪ badanie kliniczne piersi i węzłów regionalnych w połączeniu z odpowiednim obrazowaniem piersi; ▪ zmniejszająca ryzyko obustronna mastektomia; ▪ chemoprewencja - stosowanie leków zmniejszających ryzyko raka piersi (np. tamoksyfen, raloksyfen, anastrozol, eksemestan). ○ Rak piersi – mężczyźni; mutacje BRCA1/2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ świadomość wszelkich zmian w klatce piersiowej i węzłach; ▪ rozważenie corocznego badania fizykalnego, w tym badania klinicznego klatki piersiowej/piersi. ○ Rak jajnika: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obustronne usunięcie jajników i jajowodów (u pacjentek z mutacją BRCA1/2, 35-45 r.ż. po zakończeniu planów rozrodczych); ▪ obustronna salpingektomia (usunięcie jajowodów) z opóźnionym wycięciem jajnika; ▪ stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. • Ponadto, HCP umożliwia uwzględnienie również dziedzicznych zespołów nowotworowych (ang. <i>Hereditary Cancer Syndrome</i>)²³¹, który zawiera odniesienie do zespołu Li-Fraumeni wywołującego raka piersi. Zalecenia Programu: <ul style="list-style-type: none"> ○ ogólne uwagi dla dorosłych i dzieci: <ul style="list-style-type: none"> ▪ skierowanie się do lekarza pierwszego kontaktu lub dyplomowanej pielęgniarki w zakresie badań przesiewowych w kierunku raka i zapewnienia szybkiej oceny nowych objawów; ▪ badanie fizykalne co 3-4 miesiące od urodzenia do 18 roku życia, a następnie co 6 miesięcy, w tym dokładne badanie skóry i badanie neurologiczne; ▪ szybkie planowanie badań diagnostycznych pod kątem wszelkich trwających objawów i chorób (np. bóle głowy, bóle kości / kończyn, dyskomfort w jamie brzusznej); ▪ zalecenia utrzymania zdrowego trybu życia, w tym: zaprzestanie palenia papierosów, regularne ćwiczenia fizyczne, utrzymanie prawidłowej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu, unikanie nadmiernej ekspozycji na słońce; ▪ unikanie lub minimalizowanie narażenia na promieniowanie (w tym promieniowanie rentgenowskie). Nie należy jednak wstrzymywać promieniowania diagnostycznego lub terapeutycznego ze względu na obawy dotyczące narażenia na promieniowanie jonizujące. ○ rak piersi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ świadomość raka piersi od wieku pierwszego rozwoju; ▪ rozważenie obustronnej mastektomii zmniejszającej ryzyko; ▪ coroczny rezonans magnetyczny piersi w wieku 20-65 lat; w wieku 65 lat powinna odbyć się dyskusja pomiędzy kobietą a jej lekarzem na temat kontynuacji MRI na podstawie jej osobistych potrzeb, ryzyka raka, historii zdrowia i lokalnego dostępu; ▪ stosowanie mammografii i USG jako badań przesiewowych tylko w przypadku braku dostępu do rezonansu magnetycznego piersi; ▪ rozważenie USG piersi w okresie ciąży i laktacji; ▪ przyjmowanie leków zmniejszających ryzyko (np. tamoksyfen, raloksyfen, anastrozol, eksemestan) – mogą prawie o połowę zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, ale nie ma badań dotyczących ich stosowania przez kobiety z LFS. Decyzja o zastosowaniu takiego leku wymaga omówienia względnych korzyści i ryzyka wystąpienia skutków ubocznych.

²³¹ BC Cancer. (2021). *Hereditary Cancer Syndromes. Li-Fraumeni Syndrome*. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_LiFraumeniSyndrome.pdf, dostęp z 16.04.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kolejnym zespołem dziedzicznych nowotworów uwzględnionym w HCP i mającym m.in. wpływ na rozwój raka piersi jest zespół Peutza-Jeghera²³². Zalecenia Programu w odniesieniu do kobiet są następujące: <ul style="list-style-type: none"> ▪ świadomość raka piersi; ▪ coroczny MRI piersi w wieku 25-65 lat; ▪ coroczne mammografie rozpoczynające się w wieku 30 lat (kontynuowane tak długo, jak wskazano klinicznie) ▪ badanie kliniczne piersi i węzłów regionalnych przez doświadczonego pracownika ochrony zdrowia (CBE) co 12 miesięcy w połączeniu z odpowiednim obrazowaniem piersi ▪ niektóre kobiety z mutacjami STK11 mogą rozważać obustronną mastektomię zmniejszającą ryzyko, w zależności od historii rodziny. Decyzja ta wymaga omówienia korzyści i zagrożeń związanych z operacją w kontekście ogólnego stanu zdrowia kobiety, oczekiwanej długości życia i przekonań dotyczących zdrowia osobistego. ○ Ostatnim z dziedzicznych zespołów raka uwzględnionych w HCP, mającym wpływ na rozwój raka piersi jest zespół Cowdena (PTEN)²³³. Zalecenia Programu są następujące: <ul style="list-style-type: none"> ▪ świadomość raka piersi; ▪ coroczny rezonans magnetyczny piersi w wieku 30-65 lat; ▪ coroczne mammografie rozpoczynające się w wieku 30 lat (kontynuowane tak długo, jak wskazano klinicznie); ▪ badanie kliniczne piersi i węzłów regionalnych przez doświadczonego pracownika ochrony zdrowia co 12 miesięcy w połączeniu z odpowiednim obrazowaniem piersi; ▪ rozważenie obustronnej mastektomii zmniejszającej ryzyko, która zmniejsza ryzyko raka piersi o ponad 90%. Decyzja o tej operacji jest złożona i wymaga omówienia korzyści i zagrożeń w kontekście ogólnego stanu zdrowia kobiety, oczekiwanej długości życia i zdrowia osobistego; ▪ stosowanie leków zmniejszających ryzyko (np. tamoksyfen, raloksyfen, anastrozol, eksemestan) – mogą prawie o połowę zmniejszyć ryzyko rozwoju raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych. Decyzja o zastosowaniu takiego leku wymaga omówienia względnych korzyści i ryzyka skutków ubocznych.
Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> • Niemieckie Konsorcjum Rodzinnego Raka Piersi i Raka Jajnika (niem. <i>Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs</i>; ang. <i>German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer GC-HBOC</i>) to ogólnoniemieckie stowarzyszenie ośrodków uniwersyteckich, którego celem jest zapewnienie optymalnej opieki w całym kraju osobom poszukującym porady lub pacjentom z rodzinnym wywiadem w kierunku raka piersi i raka jajnika²³⁴. • Głównym celem Konsorcjum jest zapewnienie doradztwa dla rodzin wysokiego ryzyka, analizy genetycznej i profilaktyki. Aby osiągnąć ten cel, Konsorcjum oferuje kompleksową opiekę w wyspecjalizowanych ośrodkach dla pacjentów z rakiem piersi i jajnika w wywiadzie rodzinnym, co jest wykazane w umowach ubezpieczenia zdrowotnego na opiekę specjalną zgodnie z § 140a SGB V. Obejmuje to kompleksowe porady dla rodzin zagrożonych (tj. rodzin, w których wystąpiły przypadki raka piersi i/lub raka jajnika), indywidualne kalkulacje ryzyka, analizy genetyczne wszystkich obecnie znanych genów ryzyka oraz wdrożenie środków zapobiegawczych (tj. zintensyfikowany program wczesnego wykrywania/działań następczych i działań profilaktycznych)²³⁵. • W Konsorcjum lekarze i naukowcy ściśle współpracują przy wdrażaniu wyników badań w opiece klinicznej, współpracując na poziomie krajowym i międzynarodowym. Towarzystwo projekty badawcze są finansowane między innymi przez <i>German Cancer Aid</i>, Federalne Ministerstwo Zdrowia, Federalne Ministerstwo Edukacji i Badań oraz Fundusz Innowacji²³⁶.

²³² BC Cancer. (2021). *Hereditary Cancer Syndromes. Peutz-Jeghers Syndrome*. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_PeutzJeghersSyndrome.pdf, dostęp z 16.04.2021

²³³ BC Cancer. (2021). *Hereditary Cancer Syndromes. Cowden Syndrome*. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_CowdenSyndrome.pdf, dostęp z 16.04.2021

²³⁴ *Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. (2021). *Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. Pozyskano z: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>, dostęp z 05.03.2021

²³⁵ *Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. (2021). *Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. Pozyskano z: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>, dostęp z 05.03.2021

²³⁶ *Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. (2021). *Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. Pozyskano z: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>, dostęp z 05.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<ul style="list-style-type: none"> • Wskazania do wykonania testu genetycznego w ramach Konsorcjum (jeśli ma zastosowanie co najmniej jedno z kryteriów włączenia, może to wskazywać na przyczynę genetyczną. W tym przypadku warto zasięgnąć porady w wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się rodzinnym rakiem piersi i jajnika): <ul style="list-style-type: none"> ○ co najmniej trzy kobiety z rakiem piersi, niezależnie od wieku; ○ co najmniej dwie kobiety chore na raka piersi, w tym jedna przed 51 rokiem życia; ○ co najmniej jedna kobieta z rakiem piersi i co najmniej jedna kobieta z rakiem jajnika lub jedna kobieta z rakiem piersi i jajnika; ○ co najmniej dwie kobiety z rakiem jajnika niezależnie od wieku; ○ co najmniej jedna kobieta z rakiem piersi przed 36 r.ż.; ○ co najmniej jedna kobieta z obustronnym rakiem piersi, pierwsza przed 51 r.ż.; ○ co najmniej jeden mężczyzna z rakiem piersi i jedna kobieta z rakiem piersi lub jajnika niezależnie od wieku; ○ co najmniej jedna kobieta z potrójnie ujemnym rakiem piersi przed 50 r.ż.; ○ co najmniej jedna kobieta z rakiem jajnika przed 80 r.ż.²³⁷. • Inne badania, które są wykonywane w ramach Konsorcjum: <ul style="list-style-type: none"> ○ MRI piersi; ○ mammografia; ○ USG piersi; ○ badanie piersi przez klinicystę²³⁸. • Lekarze rodzinni mają obowiązek przeprowadzić z każdym ze swoich pacjentów szczegółowy wywiad rodzinny i poinformować o możliwości wykonania testów genetycznych. Przed wykonaniem badań genetycznych osoby z podejrzeniem mutacji genu BRCA1/BRCA2 muszą skontaktować się z lekarzem, który odbył szkolenie w zakresie poradnictwa genetycznego²³⁹. • Możliwe jest w ramach środków redukujących ryzyko rozwoju nowotworów piersi/jajnika wykonanie zabiegów chirurgicznych jak mastektomia czy adnektomia, natomiast jest to postępowanie wysoce zindywidualizowane. Pacjentka musi być poinformowana o korzyściach/zagrożeniach i ewentualnej utracie jakości życia. W tym zakresie zapewnione jest wsparcie psychologiczne²⁴⁰.
Norwegia	<ul style="list-style-type: none"> • W Norwegii funkcjonuje zarówno Krajowy Program Działań na rzecz Raka Piersi²⁴¹ (nor. <i>Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft</i>), jak i Krajowy Program Działań na rzecz Nowotworów Ginekologicznych²⁴² (nor. <i>Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft</i>). W obu programach znajduje się odniesienie do działań związanych z prewencją, diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem raka jajnika / raka piersi oraz nawiązanie do badań przesiewowych i genetycznych kobiet z predyspozycjami genetycznymi. <p>W kierunku dziedzicznego/rodzinnego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z Krajowym Programem na rzecz Raka Piersi, badanie w zakresie rodzinnego/dziedzicznego raka piersi powinno co do zasady obejmować przede wszystkim jedną lub więcej osób z rodziny, które same chorują lub miały raka. Jeśli do takiego badania nie

²³⁷ Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. (2021). Indikationen für einen Gentest. Pozyskano z: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/indikationen-gentest/>, dostęp z 05.03.2021

²³⁸ Health Atlas. (2020). GC-HBOC - German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Pozyskano z: <https://www.health-atlas.de/projects/2>, dostęp z: 23.02.2021

²³⁹ Health Policy Partnership. (2019). Genetic testing for BRCA mutations: country profile for Germany. Pozyskano z: https://www.healthpolicypartnership.com/wp-content/uploads/Genetic_testing_for_BRCA_mutations_Germany.pdf, dostęp z: 02.03.2021

²⁴⁰ Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. (2021). Risikoreduzierende Operationen. Pozyskano z: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/praevention/risikoreduzierende-operationen/>, dostęp z 15.04.2021

²⁴¹ Helsedirektoratet. (2021). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Pozyskano z: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkreft%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf>, /attachment/inline/54aa081b-9a76-409b-850f-abf657174663:51d8dc251082211d0a3eb4838486564e7378e26b/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20pasienter%20med%20brystkreft.pdf, dostęp z 15.04.2021

²⁴² Helsedirektoratet. (2020). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Pozyskano z: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/Gynekologisk%20kreft%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf>, /attachment/inline/2a961270-1ffb-4e75-bda9-2c91d928b0b3:260d6374135a50d0d3f15b7a9bdd4c6bf5d562f5/Gynekologisk%20kreft%20-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf, dostęp z 04.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<p>jest dostępny żaden pacjent z nowotworem, zdrowi krewni pierwszego stopnia chorego mogą zostać skierowani na poradnictwo genetyczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentek z nowotworem do testów genetycznych w kierunku mutacji BRCA1/2 może kierować lekarz onkolog lub chirurg onkolog. Pacjentki, które miały raka piersi mogą zostać skierowane przez lekarza pierwszego kontaktu do poradni genetycznej celem wykonania badań. • W przypadku osób zdrowych możliwe jest wykonanie predykcyjnych badań genetycznych w poradni genetycznej oraz kierowanie na dalsze rokroczne badania kontrolne (mammografia, USG piersi), jeśli spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ kobieta z rakiem piersi w wieku ≤ 50 lat; ○ mężczyzna z rakiem piersi niezależnie od wieku; ○ kobieta z potrójnie ujemnym rakiem piersi ≤ 60 lat; ○ kobieta z obustronnym rakiem piersi ≤ 60 lat; ○ kobieta z rakiem jajnika; ○ kobieta z rakiem piersi i dodatnim wywiadem rodzinnym, zdefiniowana przez co najmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ krewni pierwszego stopnia z rakiem piersi, średni wiek ≤ 55 lat; ▪ dwoje krewnych pierwszego stopnia z rakiem piersi, niezależnie od wieku; ▪ krewna pierwszego stopnia z rakiem jajnika; ▪ krewny pierwszego stopnia z rakiem prostaty ≤ 55 lat; <p>Wszystkie przypadki raka powinny znajdować się po tej samej stronie rodziny.</p> • Kobiety z grupy wysokiego ryzyka powinny przynależeć do lokalnej poradni genetycznej. • Kobietom z grupy szczególnie wysokiego ryzyka (nosicielki mutacji BRCA1/BRCA2) zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczne MRI piersi od 25 r.ż. (a w przypadku mutacji TP53 już od 20 r.ż.); • Kobietom z grupy wysokiego ryzyka (z obciążeniem rodzinnym, ale w przypadku, gdy mutacja markerowa nie została ustalona) zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczną mammografię w wieku od 30 do 60 lat; ○ od 60 lat udział w publicznym programie przesiewowym Norwegian Breast Cancer Screening Program²⁴³. <p>W kierunku dziedzicznego raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z Krajowym Programem na rzecz Nowotworów Ginekologicznych, w kierunku raka jajnika należy zaoferować badanie genetyczne genów BRCA1 i BRCA2. Wymagana jest dobrowolna i świadoma zgoda pacjentki na badania genetyczne. Osoba zlecająca badanie genetyczne jest odpowiedzialna za przekazanie wyniku pacjentce: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku braku wykrycia patogennych wad genetycznych: nie można wykluczyć przyczyny dziedzicznej, jeśli w rodzinie doszło do kumulacji raka, pacjentce należy zaproponować skierowanie na poradnictwo/badania genetyczne; ○ w przypadku wykrycia patogennych wad genetycznych: pacjentkę należy skierować na poradnictwo genetyczne; bardzo ważna jest ocena rodziny i poradnictwo genetyczne dla członków rodziny; ○ w przypadku wykrycia wariantu genu o niepewnym znaczeniu klinicznym (zmienna o niepewnym znaczeniu): pacjentkę należy skierować na oddział genetyki medycznej w celu uzyskania informacji na temat możliwości dalszych badań; zmienna o niepewnym znaczeniu nie może być interpretowana jako defekt genetyczny powodujący chorobę²⁴⁴. • Ponadto wskazuje się, że poradnictwo genetyczne obejmuje ocenę ryzyka zachorowania na raka, przedstawienie oferty badań genetycznych oraz informacje o konsekwencjach. W przypadku wykrycia mutacji chorobotwórczej genetyk powinien: <ul style="list-style-type: none"> ○ skierować pacjentkę na obserwację lekarską i przedstawić środki zmniejszające ryzyko dotyczące raka piersi; ○ skierować pacjentkę do ginekologa. Konsultacja obejmuje wywiad ginekologiczny i stan kliniczny oraz, w porozumieniu z pacjentką, plan obserwacji, który może obejmować regularne USG z markerami raka jajnika, a także informacje o środkach wpływających na seksualność, ciążę i karmienie piersią, antykoncepcję, środki

²⁴³ Research Council of Norway. (2017). Research-based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program Final report. Pozyskano z: <https://www.regjeringen.no/contentassets/444d08daf15e48aca5321f2cefaac511/mammografirapport-til-web.pdf>, dostęp z: 03.03.2021

²⁴⁴ Helsedirektoratet. (2020). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/Gynekologisk%20kreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachment/inline/2a961270-1ffb-4e75-bda9-2c91d928b0b3:260d6374135a50d0d3f15b7a9bdd4c6bf5d562f5/Gynekologisk%20kreft%20-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf, dostęp z: 04.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
Stany Zjednoczone Ameryki	zmniejszające ryzyko, takie jak salpingektomia i wycięcie jajnika, zastępowanie hormonów i ryzyko późnych skutków po usunięciu jajnika oraz alternatywy dla hormonalnej terapii zastępczej, jeśli kobieta ma raka piersi.
	<ul style="list-style-type: none"> • W 2014 r. w <i>Novant Health Derrick L. Davis Cancer Center</i> został uruchomiony pilotażowy program badań przesiewowych, którego celem było zidentyfikowanie kobiet z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi. Po sukcesie tego pilotażu w Centrum Onkologii NHDLD powstał program <i>Cancer Prevention and Wellness Clinic</i>, którego celem, oprócz identyfikacji, było wdrożenie odpowiednich działań zapobiegających zachorowaniu na nowotwór piersi w grupie podwyższonego ryzyka. Program ten, na podstawie zaleceń <i>National Comprehensive Cancer Network</i>, rekomenduje, aby kobiety z większym niż 20% ryzykiem zachorowania (oraz powyżej 30 r.ż.) podjęły następujące działania: <ul style="list-style-type: none"> ○ badanie kliniczne piersi co 6-12 miesięcy; ○ mammografia co 6-12 miesięcy; ○ coroczne MRI piersi; ○ rozważenie chemoprewencji (tamoksifen/raloksyfen/inhibitor aromatazy). • Ważne miejsce zajmuje również samoświadomość piersi oraz samobadanie. Ryzyko zachorowania obliczane jest za pomocą modelu Tyrera-Cuzicka. • Kobiety z grupy ryzyka są pod kontrolą certyfikowanego doradcy genetycznego, który w pierwszej kolejności przeprowadza szczegółowy wywiad rodzinny uwzględniający historię chorób trzech pokoleń, omawia badania genetyczne i kieruje na nie pacjentkę, jeśli są ku temu wskazania. Doradca genetyczny razem z asystentem lekarza onkologa (ang. <i>oncology physician's assistant, PA</i>) opracowują indywidualny plan opieki obejmujący wybór badań diagnostycznych, testów genetycznych oraz zmianę stylu życia. PA zajmuje się również monitorowaniem działań niepożądanych chemoprewencji (najczęściej decyzja o jej zastosowaniu jest podejmowana na podstawie wyniku obliczonego za pomocą skali ryzyka Gaila). W ramach programu kobiety mają możliwość również konsultacji z dietetykiem oraz terapeutą rodzinnym²⁴⁵. • Program RISE (ang. <i>risk assessment, imaging, surveillance, education</i>) dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi. Na program składa się: wypełnienie kwestionariusza nt. swojego zdrowia oraz historii chorób członków najbliższej rodziny, badanie kliniczne piersi, konsultacja doradcy genetycznego, badania genetyczne oraz badania obrazowe²⁴⁶. • <i>High-Risk Breast and Ovarian Cancer Program</i> (program zorganizowany przez <i>Swedish Cancer Institute</i> – szpital z główną siedzibą w Seattle), którego celem jest opracowanie i wdrożenie spersonalizowanego planu redukcji ryzyka oraz planu badań przesiewowych dla osób będących w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi/raka jajnika. Program oferuje: <ul style="list-style-type: none"> ○ kompleksową ocenę kliniczną; ○ ocenę ryzyka raka i edukację zdrowotną; ○ indywidualny plan ograniczania ryzyka, monitorowania i zarządzania wysokim ryzykiem; ○ badania genetyczne²⁴⁷. • Do programu kobiety są kierowane na podstawie wywiadu rodzinnego przeprowadzonego przez swojego lekarza pierwszego kontaktu²⁴⁸. • Warto dodać, że oprócz ww. również inne wyspecjalizowane jednostki medyczne oferują programy wewnętrzne, np. Program dziedzicznych nowotworów uwzględniający syndrom dziedzicznego raka piersi i jajnika (ang. <i>Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome</i>) w Uconn Health w Farmington: <ul style="list-style-type: none"> ○ oferta badań genetycznych, kontrolnych oraz chemioterapii i zabiegów profilaktycznych²⁴⁹.

²⁴⁵ Association of Community Cancer Centers. (2017). *A Pathway for Identifying Women at Increased Risk for Breast Cancer*. Pozyskano z: https://www.accc-cancer.org/docs/documents/oncology-issues/articles/ma17/ma17-a-pathway-for-identifying-women-at-increased-risk-for-breast-cancer.pdf?sfvrsn=c53dda1c_11, dostęp z: 03.03.2021

²⁴⁶ Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (2021). *RISE: A Screening Program for People at Increased Breast Cancer Risk*. Pozyskano z: <https://www.mskcc.org/cancer-care/risk-assessment-screening/screening/breast-cancer-screening-programs/increased-breast-risk>, dostęp z: 03.03.2021

²⁴⁷ Swedish Cancer Institute. (2021). *High-Risk Breast and Ovarian Cancer Program*. Pozyskano z: <https://www.swedish.org/services/cancer-institute/our-services/high-risk-breast-and-ovarian-cancer-program>, dostęp z: 03.03.2021

²⁴⁸ Swedish Cancer Institute. (2013). *Recommended Cancer Screenings*. Pozyskano z: <https://www.swedish.org/~media/images/swedish/pdf/recommended%20cancer%20screenings%20pdf.pdf>, dostęp z: 03.03.2021

²⁴⁹ Uconn Health. (2021). *Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome*. Pozyskano z: <https://health.uconn.edu/medical-genetics/hereditary-cancer-program/hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome/>, dostęp z 05.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
Szwecja	<ul style="list-style-type: none"> • W Narodowym Programie Opieki w Raku Piersi (szw. <i>Nationellt vårdprogram bröstcancer</i>) przedstawiono kryteria zasadności wykonania badań w przypadku podejrzenia obciążenia rodzinnego rakiem piersi (badania genetyczne dotyczące raka, w tym genetyczne testy molekularne). Są one następujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ rak piersi ≤ 40 lat; ○ rak piersi ≤ 50 lat, jeśli występuje co najmniej jeden dodatkowy przypadek raka piersi u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia w tej samej gałęzi rodziny. Obustronny rak piersi liczy się jako dwa przypadki. Drugim przypadkiem może być również rak jajnika lub jajowodu, wczesny rak prostaty (przed 65 rokiem życia) czy rak trzustki; ○ rak piersi ≤ 60 lat, jeśli są co najmniej dwa dodatkowe przypadki raka piersi u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia w tej samej gałęzi rodziny. Obustronny rak piersi liczy się jako dwa przypadki. Pozostałymi przypadkami może być również rak jajnika lub jajowodu, wczesny rak prostaty (przed 65 rokiem życia) lub rak trzustki; ○ potrójnie ujemny rak piersi w wieku ≤ 60 lat; ○ rak piersi u mężczyzny niezależnie od wieku; ○ rak jajnika, w tym rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej (bez śluzu, bez granic) niezależnie od wieku; ○ rak jajnika, w tym rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej niezależnie od wieku. ○ przypadki, gdy w tkance guza wykryto wariant związany z chorobą, wymagana jest dodatkowa analiza normalnej tkanki (krwi) w celu określenia lub wykluczenia dziedziczności; ○ przypadki, w których pozytywny wynik analizy genetycznej miałby bezpośrednie znaczenie dla leczenia pacjenta z jawnym rakiem, niezależnie od historii rodziny; ○ kryteria spełnione w przypadku innego dziedzicznego zespołu obejmującego raka piersi/jajnika²⁵⁰. • Ponadto, wskazuje się, że osobom będącym nosicielami zidentyfikowanej mutacji w BRCA1 lub BRCA2 należy zaoferować odpowiednią opiekę kliniczną w wieku od 25 do co najmniej 74 r.ż., w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ poradnictwo onkogenetyczne w celu uzyskania dogłębnych informacji i omówienia rozszerzonych testów w rodzinie; ○ coroczne obrazowanie (piersi) od 25 do około 74 r.ż., w tym MRI piersi do około 55 r.ż.; ○ informacje o możliwości mastektomii zmniejszającej ryzyko; ○ regularny, dostosowany do indywidualnych potrzeb kontakt z ginekologiem, który może udzielić informacji na temat salpingo-ooforektomii zmniejszającej ryzyko i innych aktualnych problemów ginekologicznych. Wskazane jest rozpoczęcie tego kontaktu w około 30 r.ż.; ○ salpingo-ooforektomia zmniejszająca ryzyko jest zalecana u kobiet będących nosicielkami mutacji BRCA1 i BRCA2 po zakończeniu rozrodu, w przypadku mutacji BRCA1 w wieku około 35-40 lat, w przypadku mutacji BRCA2 w wieku około 40-50 lat; ○ po zmniejszającej ryzyko salpingo-ooforektomii u kobiety przed menopauzą bez wcześniejszego rozpoznania raka piersi, zaleca się hormonalną terapię zastępczą do około 50 r.ż.; ○ mężczyznom nosicielom mutacji BRCA2 należy zaoferować badanie przesiewowe w kierunku raka prostaty od 40 r.ż. do momentu, gdy leczenie nie będzie już miało znaczenia w diagnostyce raka prostaty²⁵¹. • W Narodowym Programie Opieki nad Rakiem Jajnika (szw. <i>Nationellt vårdprogram äggstockscancer</i>) przedstawiono następujące zalecenia dotyczące dziedziczności raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyczna salpingo-ooforektomia zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika i jest zalecana u kobiet nosicielek BRCA1 i BRCA2 po zakończeniu rozrodu, nosicielek BRCA1 w wieku około 35-40 lat oraz nosicielek BRCA2 w wieku około 40-50 lat; ○ wszystkim kobietom z rakiem jajnika (nie typu borderline) należy zaoferować analizę genetyczną w kierunku BRCA1 i BRCA2; ponadto kobietom z rakiem jajnika można również zaoferować analizę pod kątem MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, BRIP1, RAD51C i RAD51D;

²⁵⁰ Regionala Cancercentrum i Samverkan. (2020). *Nationellt vårdprogram bröstcancer*. Pozyskano z: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brustcancer/vardprogram/artlig-brustcancer/#chapter-10-2-Utredning-av-misstankt-artlighet>, dostęp z 04.03.2021

²⁵¹ Regionala Cancercentrum i Samverkan. (2020). *Nationellt vårdprogram bröstcancer*. Pozyskano z: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brustcancer/vardprogram/artlig-brustcancer/#chapter-10-2-Utredning-av-misstankt-artlighet>, dostęp z 04.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyczna salpingo-ooforektomia zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika i jest zalecana u kobiet nosicielek BRCA1 i BRCA2 po zakończeniu rozrodu, nosicielek BRCA1 w wieku około 35-40 lat oraz nosicielek BRCA2 w wieku około 40-50 lat; ○ wszystkim kobietom z rakiem jajnika (nie typu <i>borderline</i>) należy zaoferować analizę genetyczną w kierunku BRCA1 i BRCA2; ponadto kobietom z rakiem jajnika można również zaoferować analizę pod kątem MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, BRIP1, RAD51C i RAD51D; ○ zaleca się pobranie próbki tkanki guza z guza pierwotnego do badań przesiewowych w kierunku genów BRCA1 i BRCA2. Sprawdzony wariant chorobotwórczy oznacza, że jest dziedziczny lub nabyty. W przypadku stwierdzenia takiego stanu pacjenta należy skierować do poradni genetyki onkologicznej w celu dalszego zbadania. Dziedziczność należy zawsze potwierdzić analizą normalnej tkanki (np. krwi); ○ w przypadku silnego podejrzenia dziedzicznego raka jajnika, pacjentce należy zaproponować skierowanie do poradni genetyki onkologicznej w celu zbadania, nawet jeśli nie zidentyfikowano patogenicznej odmiany; ○ zdrowych nosicieli wariantu dziedzicznego patogenu należy poinformować o zabiegach profilaktycznych i innych środkach zmniejszających ryzyko; ○ nie ma dowodów na to, że regularne badania ultrasonograficzne i CA 125 zmniejszają śmiertelność z powodu raka jajnika u nosicielek mutacji. Dlatego przede wszystkim zaleca się profilaktyczne obustronne wycięcie salpingo-ooforektomii; ○ po salpingo-ooforektomii zmniejszającej ryzyko przed menopauzą należy stosować hormonalną terapię zastępczą do około 50 roku życia, chyba że wcześniej rozpoznano raka piersi. ○ kobiety z dziedzicznym zwiększonym ryzykiem raka jajnika mają znaczący efekt ochronny złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i należy im je zaoferować, jeśli nie przeszły operacji profilaktycznej²⁵².
Węgry	<ul style="list-style-type: none"> • Od 2002 r. na Węgrzech funkcjonuje narodowy program przesiewowy w kierunku raka piersi dla kobiet w wieku 45-65 lat. Program obejmuje badanie mammograficzne przeprowadzane co 2 lata²⁵³. • Wysokie prawdopodobieństwo rozwoju raka piersi i raka jajnika uzasadnia analizę mutacji genów BRCA1 i BRCA2 u osób z grupy ryzyka. Obecnie zaleca się badanie przesiewowe w rodzinach pod kątem któregośkolwiek z następujących schorzeń: <ul style="list-style-type: none"> ○ rak piersi w obu piersiach; ○ mnogie pierwotne raki piersi lub raki piersi i jajnika; ○ rak piersi u mężczyzny; ○ wystąpienie któregośkolwiek z powyższych 3 przypadków u krewnego pierwszego stopnia; ○ rak piersi przed 40 rokiem życia; ○ jedna lub więcej piersi i jedna lub więcej krewnych z rakiem jajnika po tej samej stronie pokrewieństwa; ○ krewny z potwierdzoną mutacją BRCA1/2²⁵⁴.
Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety z grupy wysokiego ryzyka, obciążone mutacjami BRCA1 i BRCA2, które ukończyły 30 lat, mają możliwość uczestniczenia w corocznym badaniu przesiewowym zorganizowanym przez NHS. NHS Breast Screening Programme działa na poziomie lokalnym od 2013 roku. • Dla nosicielek mutacji genowej zalecane są następujące coroczne badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ MRI piersi w wieku 30-39 lat; ○ mammografia oraz MRI piersi w wieku 40-49 lat; ○ mammografia (oraz w zależności od gęstości utkania piersi MRI piersi) dla kobiet od 50 r.ż. • Oprócz tego, dla kobiet obciążonych mutacją genową BRCA1/BRCA2, począwszy od 20 r.ż., NHS zaleca comiesięczne samobadanie piersi. Samobadanie powinno być wykonywane 5-

²⁵² Regionala Cancercentrum. (2020). Nationellt vårdprogram äggstockscancer, epithelial. Pozyskano z: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aggstockscancer-epitelial/vardprogram/screening-och-arftlighet/#chapter-6-1-Screening-av-asymtomatisk-kvinnor-utan-pavisad-arftlig-risk>, dostęp z 04.03.2021

²⁵³ Kivés, Z., Juhász, K., Csákvári, T., Ágoston, I., & Endrei, D. (2018). Cancer screening policy in Hungary. *International journal of cancer*, 143(4), 1003–1004. <https://doi.org/10.1002/ijc.31372>

²⁵⁴ Deltagene. (2021). Örökletes emlő- és petefészekrák a BRCA1 és BRCA2 gének mutációi. Pozyskano z: <https://www.deltagene.hu/brca>, dostęp z 05.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	<p>10 dni po miesiączce a w razie jakichkolwiek wątpliwości należy poinformować o tym swojego lekarza.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doradcy genetyczni rekomendują powiadomienie wszystkich najbliższych członków rodziny (oprócz dzieci) osoby z obciążeniem genetycznym. Przekazują list informacyjny zawierający najważniejsze informacje na podstawie którego członkowie rodziny mogą poprosić swojego lekarza rodzinnego o skierowanie do lokalnej poradni genetycznej. W poradni genetycznej krewny po wizycie u doradcy genetycznego, decyduje czy chce mieć wykonany predykcyjny test genetyczny²⁵⁵. • Postępowanie u kobiet z grupy średniego i wysokiego ryzyka nie chorujących wcześniej na raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczna mammografia powinna być wykonywana u kobiet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w wieku 40-49 lat z grupy średniego ryzyka; ▪ w wieku 40-59 lat z grupy wysokiego ryzyka, ale z 30% (lub mniejszym) prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji genu BRCA lub TP53; ▪ w wieku 40-59 lat, które nie miały wykonanych testów genetycznych, ale z 30% (lub większym) prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji genu BRCA1 lub BRCA2; ▪ w wieku 40-69 lat, które są nosicielkami mutacji genu BRCA1 lub BRCA2. ○ coroczne MRI piersi powinno być wykonywane u kobiet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w wieku 30-49 lat, które nie miały wykonywanych testów genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji genu BRCA; ▪ w wieku 30-49 lat, które są nosicielkami mutacji genu BRCA1 lub BRCA2; ▪ w wieku 20-49 lat, które nie miały wykonywanych testów genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji genu TP53; ▪ w wieku 20-49 lat, które są nosicielkami genu TP53²⁵⁶. • Postępowanie u kobiet, które miały w przeszłości zdiagnozowanego raka piersi i u których występuje obciążający wywiad rodzinny: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczna mammografia dla kobiet w wieku 50-69 lat z historią raka piersi, które są w grupie wysokiego ryzyka (włączając te kobiety, które są nosicielkami mutacji genu BRCA1 lub BRCA2, ale nie są nosicielkami mutacji genu TP53); ○ coroczne MRI dla kobiet w wieku 30-49 lat z przebyłym rakiem piersi, które są w grupie wysokiego ryzyka (włączając kobiety z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2)²⁵⁷. • Kobiety z rodzinnym obciążeniem zachorowania na raka powinny być skierowane przez swojego lekarza rodzinnego do poradni genetycznej²⁵⁸. • W UK została określona ścieżka postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (ang. <i>pathway</i>) w przypadku rodzinnego raka piersi w oparciu o dowody naukowe zgodnie ze standardami NICE²⁵⁹ (szczegółowy opis – patrz rozdział <i>Prewencja nowotworów dziedzicznych w rekomendacjach klinicznych</i>). <p>W kierunku dziedzicznego raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazuje się, że ryzyko zachorowania na raka jajnika jest wyższe niż przeciętne, jeśli u 2 lub więcej krewnych z tej samej strony rodziny zostanie zdiagnozowany rak jajnika lub rak piersi w młodym wieku, szczególnie w wieku poniżej 50 lat. • Zaleca się poinformowanie swojego lekarza rodzinnego, jeśli podejrzewa się u siebie zwiększone ryzyko raka jajnika. Lekarz może skierować pacjentkę do lokalnej poradni genetycznej, która może ocenić ryzyko i ewentualnie umieścić w brytyjskim rejestrze rodzinnych nowotworów jajnika. Podczas wizyty pacjentka otrzyma również poradę

²⁵⁵ Royal Marsden NHS. (2013). *A beginner's guide to BRCA1 and BRCA2*. Pozyskano z: [beginners-guide-to-brca1-and-brca2.PDF \(shared-d7-royalmarsden-publicne-live.s3.amazonaws.com\)](https://www.amazonaws.com/publicne-live.s3.amazonaws.com/shared-d7-royalmarsden-publicne-live.s3.amazonaws.com), dostęp z: 02.03.2021

²⁵⁶ NHS England. (2019). *Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer West Midlands Expert Advisory Group for Breast Cancer*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf>, dostęp z: 23.02.2021

²⁵⁷ NHS England. (2019). *Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer West Midlands Expert Advisory Group for Breast Cancer*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf>, dostęp z: 23.02.2021

²⁵⁸ NHS England. (2019). *Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer West Midlands Expert Advisory Group for Breast Cancer*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf>, dostęp z: 23.02.2021

²⁵⁹ NICE. (2021). *Familial breast cancer overview*. Pozyskano z: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/familial-breast-cancer/person-with-no-personal-history-of-breast-cancer-assessment-and-management-in-tertiary-care#path=view%3A/pathways/familial-breast-cancer/familial-breast-cancer-overview.xml&content=view-index>, dostęp z 16.04.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika
	dotyczącą dostępnych opcji, które mogą obejmować regularne badania w celu wykrycia raka jajnika lub piersi we wczesnym stadium. Opcje mogą również obejmować operację usunięcia jajników , zmniejszając ryzyko zachorowania na raka jajnika ²⁶⁰ .

9.2. Dziedziczny rak jelita grubego i rak błony śluzowej trzonu macicy

Opieka nad pacjentką/pacjentem i rodzinami obciążonymi ryzykiem zachorowania na dziedzicznego RJG czy raka błony śluzowej trzonu macicy mimo wielu punktów wspólnych (jak np. szczegółowy wywiad rodzinny, możliwość poradnictwa onkogenetycznego i badania przesiewowe np. kolonoskopia) jest zróżnicowana w zakresie analizowanych państw. Pacjent czy też jego rodzina mogą być kierowani bezpośrednio do opieki specjalistycznej (np. poradnia genetyczna) przez lekarza pierwszego kontaktu, mogą zostać zakwalifikowani do ogólnokrajowego programu badań przesiewowych, czy też do wyspecjalizowanych, wewnętrznych programów dedykowanych uwarunkowanym genetycznie jednostkom chorobowym

W **Australii**, podobnie jak w przypadku rodzinnego raka jajnika/piersi, realizowana jest **optymalna ścieżka opieki onkologicznej dla rodzinnych nowotworów jelita grubego i/lub trzonu macicy**. W jej ramach wykonywane są m.in. badania genetyczne, ale też omówienie innych strategii prewencyjnych i badań przesiewowych w kierunku RJG. Wyjściowym elementem ścieżki jest zbadanie historii chorób w rodzinie pacjenta (drzewo genealogiczne z trzech pokoleń) i/lub ocena ryzyka indywidualnego oraz wyników badań iFOBT lub kolonoskopii, oraz ocena potrzeby analizy genetycznej pod kątem ewentualnych mutacji patogennych. Jeśli ryzyko nowotworu jest wysokie, **osoby z obciążeniem rodzinnym nowotworem jelita grubego/ trzonu macicy** kierowane są **przez lekarza pierwszego kontaktu do tzw. centrów/klinik nowotworów rodzinnych lub bezpośrednio do poradni genetycznych**.

W **Danii** realizowany jest **program/plan badań przesiewowych obejmujący rodziny z predyspozycjami do rozwoju RJG**, ustalany w wyniku **wywiadu rodzinnego** (ocena drzewa genealogicznego, kryteria amsterdamskie, zachorowalność na raka i wiek rozpoznania choroby), **ekspresji biomarkerów techniką IHC, poradnictwa genetycznego**. Regularne wykonywanie kolonoskopii i badania per rectum wdrażane jest u nosicieli adekwatnych mutacji genowych (co 2 lata z zespołem Lyncha; co 5 lat z rodzinnym RJG). Z kolei, w ramach opieki nad pacjentkami z podejrzeniem/ryzykiem raka trzonu macicy, podobnie jak w przypadku raka piersi/jajnika oferowany jest dostęp do tzw. „**pakietowego kursu**” / **ścieżki dot. kompleksowej opieki w zakresie raka trzonu macicy** (dun. *Pakkeforløb for kræft i livmoderen*) stworzonego przez Krajową Radę ds. Zdrowia (badania profilaktyczne i poradnictwo genetyczne).

We **Francji**, podobnie jak w przypadku prewencji dziedzicznego raka piersi/jajnika, głównym elementem danego rodzaju prewencji RJG są **konsultacje onkogenetyczne, testy potwierdzające mutację genową oraz konsultacja gastroenterologiczna i wykonanie kolonoskopii** (z barwieniem lub bez). Interwencje te wykonywane są **w grupie bardzo wysokiego lub wysokiego ryzyka**. W zakresie predyspozycji genetycznych do rozwoju **raka trzonu macicy** zaleca się **dotatkowo badania kontrolne** (monitorowanie) endometrium u kobiet już od 30 r.ż.

W **Kanadzie**, jak już przedstawiono wcześniej, realizowany jest **Hereditary Cancer Program**, zapewniający mieszkańcom dostęp **do poradnictwa genetycznego** m.in. w kierunku RJG czy raka trzonu macicy na podstawie skierowania od **lekarza pierwszego kontaktu**. Oprócz poradnictwa oferowane są również badania przesiewowe jak kolonoskopia (dla RJG, a w przypadku raka trzonu macicy skринing nie jest rekomendowany), natomiast u niektórych osób można rozważyć **profilaktyczną kolektomię lub histerektomię** (w zależności od wskazania). Poza wspomnianym programem

²⁶⁰ Cancer Research UK. (2019). Ovarian cancer. Screening. Pozyskano z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/ovarian-cancer/getting-diagnosed/screening>, dostęp z 05.03.2021

oferowane są też usługi w ramach tzw. lokalnych programów/inicjatyw dla osób z grupy ryzyka zachorowania na RJG (np. program SCOPE), również na podstawie skierowania lekarza pierwszego kontaktu/rodzinnego.

W **Niemczech**, *German Consortium for Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (GC-HNPCC)*, zapewnia realizację **kompleksowych porad dla rodzin z obciążeniem rodzinnym RJG: badania genetyczne oraz histopatologiczne**. Wcześniej działania te były finansowane przez organizację non-profit, w chwili obecnej wpisane są w standardową opiekę nad pacjentem w Niemczech. W zakresie **raka trzonu macicy, kobiety obciążone ryzykiem zachorowania mogą uzyskać stosowne informacje w zakresie prewencji od lekarza ginekologa** (np. na temat potrzeby wykonania przezpochwowego USG czy biopsji endometrium). W przypadku potwierdzonych predyspozycji genetycznych **oferuje się programy zintensyfikowanego wczesnego wykrywania raka trzonu a w przypadku podejrzenia choroby** – kieruje się do certyfikowanych ośrodków ginekologiczno-onkologicznych. Zaznacza się tutaj potrzebę realizacji **poradnictwa/wsparcia psychospołecznego**.

W **USA**, działania prewencyjne w kierunku dziedzicznego RJG **wykonywane są w wielu ośrodkach opieki zdrowotnej**, gdzie standardem jest **badanie immunohistochemiczne** pod kątem ekspresji białek **MMR** związanych z zespołem Lyncha, badanie niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), badanie w kierunku mutacji BRAF i analiza hipermetylacji promotora MLH1. W ramach badań przesiewowych wykonywana jest **kolonoskopia oraz tzw. nadzór pozajelitowy** np. endoskopia dwunastnicy u osób z FAP. Wśród **innych metod prewencyjnych** wskazuje się **możliwość profilaktycznych zabiegów chirurgicznych lub chemoprewencji** (postępowanie silnie zindywidualizowane). Podobnie **w kierunku dziedzicznego raka trzonu macicy, wyspecjalizowane ośrodki medyczne oferują programy wewnętrzne** jak np. *Hereditary Uterine and Ovarian Cancer Program* w *Baylor College of Medicine* wykonując **poradnictwo genetyczne, badania w kierunku mutacji genetycznych, koordynację badań przesiewowych u pacjentów z dziedzicznym zespołem nowotworowym, zabiegi chirurgiczne zmniejszające ryzyko nowotworów ginekologicznych**, oraz kierując na badania przesiewowe i zabiegi chirurgiczne zmniejszające ryzyko w przypadku innych nowotworów, jeśli jest to wymagane.

W **Szwecji** zalecane postępowanie, w ramach tzw. Narodowego Programu Opieki w Nowotworach Jelita Grubego i Odbytnicy sugeruje potrzebę **wykonania badań pod kątem mutacji MMR** (przy pomocy MSI lub IHC) czy **kolonoskopii**. Skierowanie na badania genetyczne jest rozpatrywane po spełnieniu ściśle określonych kryteriów. W przypadku osób, u których istnieje **wysokie ryzyko dziedziczenia choroby nowotworowej jelita grubego** w zakresie standardu postępowania sugeruje się: **przeгляд historii chorób w rodzinie** (drzewo genealogiczne), **analizę genetyczną pod kątem mutacji genów MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 i EPCAM** (powiązanych z zespołem Lyncha), **APC, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, STK11 i PTEN** (z różnymi zespołami polipowatości) z DNA żyjącego członka rodziny z historią nowotworu jelita lub macicy/ z archiwum DNA; **po potwierdzeniu mutacji u ww. chorego można dokonać badania genetycznego u innych narażonych członków rodziny**; a w przypadku braku mutacji wszelkie badania kontrolne są niepotrzebne. Z kolei, **w przypadku funkcjonującego w Szwecji, Narodowego Programu Opieki w Raku Endometrium, podkreśla się potrzebę dokładnego wywiadu rodzinnego**, a w przypadku występującego RJG i raka trzonu macicy w rodzinie lub zachorowania pacjentki przed 50 r.ż. na nowotwór, kieruje się pacjenta do **poradni onkogenetycznej** celem wykonania ewentualnych badań w kierunku mutacji genetycznych. **U kobiet z zespołem Lyncha lub ich rodzin z danym zespołem zaleca się regularną kolonoskopię i rokroczne badanie ginekologiczne** (USG przezpochwowe +/- biopsję endometrium).

W **Wielkiej Brytanii** podkreśla się znaczenie odpowiedniej **weryfikacji historii rodzinnej** mając na uwadze dziedzicznego RJG i zespoły predysponujące do jego rozwoju, natomiast lekarz pierwszego kontaktu kieruje daną osobę z grupy ryzyka do dalszego postępowania. **W zależności od grupy ryzyka** pacjent kierowany jest na badanie przesiewowe – **kolonoskopię i/lub badanie genetyczne** celem potwierdzenia/wykluczenia mutacji predysponującej do zachorowania. W przypadku **kobiet wysokiego ryzyka raka trzonu macicy, tj. z zespołem Lyncha, sugeruje się potrzebę wykonania przezpochwowego USG i histeroskopii** (w wieku 35-40 lat). Lekarz specjaliści sugerują też **możliwość usunięcia przydatków i/lub macicy** po zrealizowaniu planów rozrodczych kobiety jako zabiegu redukującego ryzyko zachorowania.

Dla **Norwegii i Węgier** nie odnaleziono szczegółowych informacji w zakresie konkretnych kierunków działań dla rodzin genetycznie obciążonych ryzykiem nowotworu jelita grubego czy trzonu macicy. Trzeba jednak dodać, że w **Norwegii** funkcjonuje **Krajowy program działań oparty o wytyczne w zakresie nowotworów ginekologicznych** sygnalizując m.in. **potrzebę badań genetycznych** u pacjentów spełniających ściśle określone kryteria (np. co najmniej 1 krewny z rakiem trzonu lub RJG poniżej 50 r.ż.) lub **potrzebę badań przesiewowych, ale wśród pacjentek z rakiem trzonu w kierunku identyfikacji zespołu Lyncha** (predysponującego do rozwoju raka trzonu).

Tabela 41. Zestawienie działań prewencyjnych i diagnostycznych w dziedzicznym nowotworze jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy, w analizowanych krajach.

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
Australia	<ul style="list-style-type: none"> • Program skriningowy (<i>National Bowel Cancer Screening Program</i>²⁶¹) obejmujący osoby w wieku 50-74 lata w interwale co 2 lata: test iFOBT (ang. <i>immunochemical fecal occult blood test</i>) do wykonania w warunkach domowych przesyłany jest pocztą; osoby z obciążającym wywiadem rodzinnym (u krewnego 1. stopnia wystąpił rak jelita grubego w wieku poniżej 50 lat; u krewnych 1. stopnia wystąpił więcej niż 1 przypadek RJG) są kierowane na dalsze badania przez swojego GP. • Działania prewencyjne dla osób z grupy niskiego, średniego oraz wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ grupa wysokiego ryzyka obejmuje osoby posiadające: <ul style="list-style-type: none"> ▪ trzech lub więcej krewnych 1. stopnia lub kombinację krewnych 1. stopnia i 2. stopnia ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego; ▪ dwóch lub więcej krewnych 1. lub 2. stopnia zdiagnozowanych z rakiem jelita grubego w połączeniu z 1 z następujących czynników ryzyka: wieloogniskowy rak jelita grubego lub rak jelita grubego u osoby w wieku poniżej 50 lat lub dziedziczny, niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (HNPCC), inaczej zespół Lyncha; ▪ przynajmniej jednego krewnego 1. stopnia lub 2. stopnia z zespołem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej jelita grubego (FAP) (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>); ▪ rodzinę obciążoną mutacją genetyczną skorelowaną z wysokim ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. ○ Rekomenduje się, żeby osoby z grupy wysokiego ryzyka kierowane były kierowane do centrów/klinik nowotworów rodzinnych w celu dalszej oceny ryzyka i ewentualnych badań genetycznych. Zaleca się również skierowanie do specjalisty w leczeniu raka jelita grubego celem zaplanowania odpowiedniego postępowania diagnostycznego²⁶². ○ Zalecane badania dla osób z gr. wysokiego ryzyka: od 34 do 44 r. ż. test iFOBT (ang. <i>immunochemical fecal occult blood test</i>) co dwa lata, następnie od 45 do 74 r. ż. kolonoskopia co 5 lat²⁶³. • <i>Cancer Institute NSW</i> prowadzi program wspierający (oraz gromadzący dane) na temat osób z dziedzicznymi predyspozycjami do nowotworów złośliwych raka jelita grubego, a w szczególności z: <ul style="list-style-type: none"> ○ zespołem FAP; ○ zespołem Lyncha; ○ zespołem Peutza-Jeghersa (ang. <i>Peutza Jeghers Syndrome</i>, PJS); ○ zespołem polipowatości młodzieńczej (ang. <i>juvenile polyposis syndrome</i>, JPS); ○ zespołem polipowatości recesywnej uwarunkowany mutacjami w genie MUTYH²⁶⁴. • Ponadto <i>NSW Government</i> zaleca, aby wszystkie osoby, które należą do poniższych kategorii, były skierowane przez swojego lekarza, do badań genetycznych w poradni genetycznej lub w ośrodku zajmującym się rakiem rodzinnym: <ul style="list-style-type: none"> ○ wariant chorobotwórczy zidentyfikowany w rodzinie (niebadana krew osoby ze zidentyfikowanym wariantem patogennym w genie predyspozycji do raka jelita grubego [np. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, STK11]; rodzeństwo lub partner osoby z 2 patogennymi wariantami w MUTYH; niebadana krew osoby dorosłej będąca krewnym ze zidentyfikowanym wariantem patogennym w genie predyspozycji do raka endometrium, np.

²⁶¹ Australian Government Department of Health. (2021). *National Bowel Cancer Screening Program*. Pozyskano z: www.cancerscreening.gov.au/bowel, dostęp z 23.02.2021

²⁶² Cancer Council. (2014). *Optimal care pathway for people with colorectal cancer*. Pozyskano z: <https://www.cancer.org.au/assets/pdf/colorectal-cancer-optimal-cancer-care-pathway>, dostęp z: 23.02.2021

²⁶³ Jenkins, M. A., Ait Ouakrim, D., Boussioutas, A., Hopper, J. L., Ee, H. C., Emery, J. D., Macrae, F. A., Chetcuti, A., Wuellner, L., & St John, D. (2018). *Revised Australian national guidelines for colorectal cancer screening: family history*. *The Medical journal of Australia*, 209(10), 455–460. <https://doi.org/10.5694/mja18.00142>

²⁶⁴ NSW Government. (2021). *Hereditary cancers*. Pozyskano z: <https://www.cancer.nsw.gov.au/what-we-do/supporting-cancer-care/hereditary-cancers>, dostęp z: 04.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
	<p>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN; krewny osoby z rozpoznaniem klinicznym rodzinnym zespołem nowotworowym predysponującym do raka endometrium, np. zespół Lyncha, zespoły guza hamartoma PTEN);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby z osobistą historią raka lub polipami jelita grubego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ indywidualne cechy, które gwarantują skierowanie bez względu na inne czynniki; ▪ izolowany rak jelita grubego zdiagnozowany w wieku poniżej 50 lat; ▪ historia osobista raka jelita grubego i drugiego raka związanego z zespołem Lyncha (w tym 2 raki jelita grubego); ▪ historia osobista raka jelita grubego oraz wywiad rodzinny: 1 lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem jelita grubego lub trzonu macicy, z co najmniej jednym z nowotworów zdiagnozowanych w wieku poniżej 50 lat; ▪ historia osobista raka jelita grubego oraz historia rodzinna: 2 lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha, niezależnie od wieku, w którym zdiagnozowano raka; ▪ historia osobista dotycząca desmoidalnego guza w obrębie jamy brzusznej lub ściany jamy brzusznej rozpoznanej w wieku poniżej 60 lat; ▪ osobista historia wielu polipów gruczołu dna żołądka w przypadku braku leczenia inhibitorem pompy protonowej; ○ osoby z rakiem endometrium w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ indywidualne cechy, które gwarantują skierowanie bez względu na inne czynniki; ▪ rak endometrium w wieku poniżej 45 lat; ▪ rak endometrium oraz jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • osobista historia drugiego raka związanego z zespołem Lyncha (gruczolakorak jelita grubego, endometrium, jelita cienkiego, żołądka, jajnika lub trzustki, rak urotelialnego moczowodu lub miednicy nerkowej, raka dróg żółciowych, guza mózgu, guza gruczołów łojowych); • bliski krewny (1 lub 2 stopień) z rakiem jelita grubego lub trzonu macicy w wieku poniżej 50 lat; • dwóch lub więcej bliskich krewnych (1 lub 2 stopień) z rakiem związanym z zespołem Lyncha (jak powyżej); ▪ rak endometrium i cechy zespołu guza hamartoma PTEN, w tym między innymi: <ul style="list-style-type: none"> • makrocefalia; • hamartomatyczne polipy jelita grubego; • liczne brodawczaki błony śluzowej jamy ustnej; • mnogi trichilemmoma skóry; • rak tarczycy (nie rdzeniowy); ○ osoby z rakiem w rodzinie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cechy wystarczające do odesłania bez względu na inne czynniki; ▪ historia rodzinna dwóch lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem jelita grubego lub trzonu macicy, co najmniej jeden z rozpoznanych nowotworów w wieku poniżej 50 lat; ▪ historia rodzinna 3 lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha, niezależnie od wieku, w którym zdiagnozowano raka (rak związany z zespołem Lyncha obejmuje gruczolakoraka jelita grubego, endometrium, jelita cienkiego, żołądka, jajnika lub trzustki, raka przejściowo-komórkowego moczowodu lub miedniczki nerkowej, raka dróg żółciowych, guza mózgu, gruczołów łojowych, rogowiaaka kolczystokomórkowego)²⁶⁵. • Podobnie jak w przypadku rodzinnego raka piersi i raka jajnika, <u>w Australii wdrażane są optymalne ścieżki opieki w rodzinnych nowotworach jelita grubego i/lub trzonu macicy (ang. Familial Colorectal or Endometrial Cancer Syndromes pathway)</u>²⁶⁶. W ich ramach realizowane są działania takie jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ skierowanie do poradni genetycznej – poradnictwo genetyczne; ○ badania genetyczne; ○ omówienie alternatywnych badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego; ○ omówienie strategii prewencyjnych.

²⁶⁵ EviQ. (2019). Colorectal cancer or polyposis – referring to genetics. Pozyskano z: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/referral-guidelines/657-colorectal-cancer-or-polyposis-referring-to>, dostęp z 05.03.2021

²⁶⁶ South Eastern Melbourne PHN. (2019). Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Colorectal_or_Endometrial_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 03.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
	<ul style="list-style-type: none"> • W ścieżce wskazuje się na istnienie kilku rodzinnych zespołów raka jelita grubego, do których należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ zespół Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością, ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>, HNPCC), rodzenna polipowość gruczolakowata (ang. <i>Familial adenomatous polyposis</i>, FAP), polipowość związana z MYH (ang. <i>MYH-associated polyposis</i>, MAP) oraz inne rzadkie stany (zespół Peutz-Jeghersa, młodzieńcza polipowość i zespół Cowdena); ○ podkreśla się też, aby mieć na uwadze rodziny z obydwojma wykrytymi nowotworami: rakiem jelita i endometrium, ponieważ rak endometrium jest pierwszym rakiem występującym u 30% kobiet z zespołem Lyncha²⁶⁷. • Zaleca się poznanie historii medycznej rodziny pacjenta (z uwzględnieniem kulturowych uwarunkowań Aborygenów i mieszkańców Wysp Cieśniny Torresa). W przypadku obecności nowotworu wśród krewnych, zaleca się rozważenie skonstruowania drzewa genealogicznego z 3 pokoleń i zwrócenie uwagi w szczególności na: <ul style="list-style-type: none"> ○ rodzaj pierwotnych nowotworów występujących w rodzinie oraz liczbę krewnych dotkniętych chorobą; ○ wiek zachorowania u członków rodziny; ○ występowanie wielu nowotworów pierwotnych; ○ mutację w genie predyspozycji, np. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, MYH, APC; ○ wywiad osobisty lub rodzinny dotyczący polipowości okrężnicy; ○ względy kulturowe (pojęcie rodziny jest szersze niż genetyczne spokrewnienie dla wielu pacjentów – Aborygenów i mieszkańców wysp Cieśniny Torresa)²⁶⁸. • Jeśli pacjent nie ma zdiagnozowanej choroby należy ocenić: <ul style="list-style-type: none"> ○ ryzyko osobiste i wykonanie odpowiednich badań przesiewowych, takich jak badanie krwi utajonej w kale lub kolonoskopia; ○ potrzebę oceny genetycznej²⁶⁹. • Wskazania do skierowania na badania genetyczne obejmują wszystkie poniższe elementy: <ul style="list-style-type: none"> ○ krewny osoby z mutacją genową związaną z rakiem, np. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, MYH, APC; ○ ≥ 2 krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z RJG lub trzonu macicy, w tym jedna w wieku < 50 lat; ○ ≥ 3 krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha, niezależnie od wieku; ○ historia wielu polipów – zwłaszcza jeśli zdiagnozowano 10 lub więcej polipów, polipów młodzieńczych lub hamartomatycznych z wywiadem rodzinnym lub bez²⁷⁰. • Jeśli pacjent/pacjentka miał/a raka jelita grubego lub trzonu macicy, wskazania do skierowania obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ historię osobistą: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiele nowotworów związanych z zespołem Lyncha u tej samej osoby, należą do nich: rak jelita grubego, jelita cienkiego, endometrium, jajnika, żołądka i mózgu oraz rak nabłonka dróg moczowych z przejściowymi komórkami; ▪ izolowany rak jelita grubego lub rak endometrium w wieku < 50 lat w momencie rozpoznania; ▪ rzadkie guzy, np. guz desmoidalny, mięśniakomięsak gładkokomórkowy endometrium, liczne polipy dna żołądka; ○ charakterystykę patologii guza (należy rozważyć osoby, u których w młodym wieku (< 30 lat) zdiagnozowano polipy jelita grubego, liczne polipy lub rzadką patologię, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi skierowania do pacjentów z polipowością eviQ): <ul style="list-style-type: none"> ▪ polipy hamartomatyczne; ▪ młode polipy;

²⁶⁷ South Eastern Melbourne PHN. (2019). Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Colorectal_or_Endometrial_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 03.03.2021

²⁶⁸ South Eastern Melbourne PHN. (2019). Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Colorectal_or_Endometrial_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 03.03.2021

²⁶⁹ South Eastern Melbourne PHN. (2019). Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Colorectal_or_Endometrial_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 03.03.2021

²⁷⁰ South Eastern Melbourne PHN. (2019). Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Colorectal_or_Endometrial_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 03.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ polipy Peutza-Jeghersa; ○ znaczącą historię rodziny: <ul style="list-style-type: none"> ▪ krewny osoby ze znaną mutacją genową związaną z rakiem, np. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, MYH, APC; ▪ osoba dotknięta chorobą: <ul style="list-style-type: none"> • 2 krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, u których zdiagnozowano raka związanego z zespołem Lyncha; • ≥ 1 osoba krewna pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem jelita grubego lub trzonu macicy, w wieku <50 lat w momencie rozpoznania²⁷¹. • Ogólne założenia zarządzania ryzykiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeśli występuje potencjalnie wysokie ryzyko zachorowania, należy skierować pacjenta do poradni genetycznej; ○ w przypadku średniego lub umiarkowanego ryzyka lub niespełniania kryteriów eviQ dotyczących skierowania do rodzinnej poradni genetycznej, należy omówić alternatywne badania przesiewowe w kierunku RJG; ○ należy omówić z pacjentem ogólne strategie prewencyjne: regularne ćwiczenia fizyczne; dieta (np. zmniejszenie ilości tłuszczu w diecie, spożywanie owoców i warzyw, unikanie lub ograniczenie spożycia alkoholu); zaprzestanie palenia tytoniu²⁷².
Dania	<ul style="list-style-type: none"> • Program obejmujący rodziny z dziedziczną predyspozycją do rozwoju raka jelita grubego, na którą składa się: zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej FAP, zespół Lyncha, zespół Peutza-Jeghersa, zespół polipowatości młodzieńczej oraz zespół polipowatości recesywnej uwarunkowany mutacjami w genie MUTYH. Program ten obejmuje dokładny wywiad rodzinny (ocena drzewa genealogicznego, kryteria amsterdamskie²⁷³, zachorowalność na raka i wiek rozpoznania choroby), oznaczenie ekspresji biomarkerów technikami immunohistochemicznymi (IHC), a w przypadku wyników odbiegających od normy (zarówno w zakresie wywiadu, jak i IHC) wdrażane są konsultacje/poradnictwo genetyczne. • Program obejmuje regularnie wykonywaną kolonoskopię z częstotliwością uzależnioną rodzajem nosicielstwa mutacji genów: <ul style="list-style-type: none"> ○ badania dla pacjentów z rodzinnym występowaniem Zespołu Lyncha: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kolonoskopia co 2 lata od 25 r.ż. oraz badanie ginekologiczne przez odbytnicę <i>per rectum</i> co 2 lata od 25 r.ż.; ○ badania dla pacjentów z tzw. rodzinnym rakiem jelita grubego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kolonoskopia oraz badanie ginekologiczne <i>per rectum</i> co 5 lat od 25 r.ż. do 75 r.ż.; ○ badania dla pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwsza kolonoskopia oraz badanie ginekologiczne <i>per rectum</i> w 50 r.ż., potem częstotliwość zgodna z ogólnym programem przesiewowym raka jelita grubego (ostatnia w wieku 75 r.ż.)²⁷⁴. • W ramach opieki nad pacjentkami z podejrzeniem raka trzonu macicy (z uwzględnieniem dziedzicznego raka endometrium) oferowane jest przystąpienie do „pakietowego kursu”/ścieżki dot. kompleksowej opieki w zakresie danego nowotworu (dun. <i>Pakkeforløb for kræft i livmoderen</i>) stworzone przez Krajową Radę ds. Zdrowia²⁷⁵. Celem krajowych „kursów pakietowych i programów kontrolnych” jest zapewnienie pacjentom z nowotworem lub jego ryzykiem, dobrze zaplanowanego i spójnego przebiegu, bez zbędnego czasu oczekiwania oraz poprawy rokowań i jakości życia pacjentów.

²⁷¹ South Eastern Melbourne PHN. (2019). Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Colorectal_or_Endometrial_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 03.03.2021

²⁷² South Eastern Melbourne PHN. (2019). Pozyskano z: https://www.semphn.org.au/Pathways/OCP/Familial/Familial_Colorectal_or_Endometrial_Cancer_Syndromes.pdf, dostęp z 03.03.2021

²⁷³ ≥ 3 krewnych z histologicznie potwierdzonym RJG lub innym nowotworem wchodzącym w zakres zespołu Lyncha (w tym jeden krewny I stopnia w stosunku do pozostałych); rak występujący w ≥ 2 sąsiednich pokoleniach; ≥ 1 zachorowanie przed 50 r.ż.; wykluczenie zespołu polipowatości rodzinnej.

²⁷⁴ Region Nordjylland. (2020). Arvelig kolorektal cancer. Pozyskano z: <https://pri.rn.dk/Sider/7104.aspx>, dostęp z: 04.03.2021

²⁷⁵ Sundhedsstyrelsen. (2018). Pakkeforløb og opfølgingsprogrammer Begreber, forløbstider og monitorering. For fagfolk. Pozyskano z: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kraeft-2015-2019/Pakkeforloeb-og-opfoelgningsprogrammer-Begreber-forloebstider-og-monitorering.ashx>, dostęp z 04.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z ww. ścieżką, kobietom z dziedziczną predyspozycją do raka jelita grubego (HNPCC, zwany także zespołem Lynch) spowodowanym defektem tak zwanego genu naprawy niedopasowania (genu MMR) proponuje się badanie profilaktyczne wykonywane przez lekarza specjalistę na oddziale ginekologii lub ginekologa celem wykrycia raka endometrium. Natomiast pacjentki, które miały raka endometrium przed 50 rokiem życia i prawdopodobni członkowie rodziny powinni otrzymać skierowanie na badania genetyczne w kierunku zespołu HNPCC/Lyncha²⁷⁶.
Francja	<ul style="list-style-type: none"> Program skriningowy w kierunku RJG, obejmujący osoby w wieku 50-74 lata w interwale co 2 lata: test FIT; u osób u których wykryto raka jelita grubego (które są już w trakcie leczenia) rutynowo jest wykonywane badanie mutacji w genie KRAS w celu sprawdzenia czy rak jelita grubego jest podatny na leczenie. Program badań przesiewowych zorganizowanych przez INCa dla grupy wysokiego oraz bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór jelita grubego: <ul style="list-style-type: none"> Do grupy bardzo wysokiego ryzyka należą: <ul style="list-style-type: none"> osoby z podejrzeniem raka jelita grubego przed 50 r.ż. osoby z potwierdzoną mutacją genetyczną zespołu gruczolakowatej polipowatości rodzinnej lub zespołu Lyncha. Rekomendacje dla osób z grupy bardzo wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> konsultacja onkogenetyczna; testy genetyczne potwierdzające mutację; konsultacja z gastroenterologiem; kolonoskopia z barwieniem (chromoendoskopia). Grupa wysokiego ryzyka obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> osoby ze stwierdzonym rakiem jelita grubego lub gruczolakiem w przeszłości; osoby, u których krewny 1. stopnia w wieku poniżej 65 r. ż. lub co najmniej 2 krewnych 1. stopnia niezależnie od wieku mieli zdiagnozowanego raka jelita grubego lub zaawansowanego gruczolaka; osoby z historią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Rekomendacje dla osób z grupy wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> konsultacja u gastroenterologa; kolonoskopia²⁷⁷. Dodatkowo, wskazuje się, że jedną z najczęstszych predyspozycji genetycznych do raka trzonu macicy jest zespół Lyncha (rzadka choroba dziedziczna, która zwiększa ryzyko rozwoju niektórych nowotworów, zwłaszcza raka jelita grubego i raka trzonu macicy), dlatego też ze względu na wysokie ryzyko zachorowania na raka endometrium, u kobiet z tym zespołem zaleca się monitorowanie/ badania kontrolne endometrium od 30 roku życia²⁷⁸.
Kanada	<ul style="list-style-type: none"> Lokalny Program SCOPE zorganizowany przez <i>Alberta Health Services</i> dla osób z grupy ryzyka zachorowania na raka jelita grubego. Program obejmuje bezpłatną kolonoskopię. Kryteria włączenia do programu: <ul style="list-style-type: none"> wiek 50-74 lata; pozytywny wynik testu FIT (<i>ang. faecal immunological test</i>); historia raka jelita grubego lub jednego z zespołów polipowatości; występowanie raka jelita grubego lub jednego z zespołów polipowatości u krewnych 1. stopnia; wiek o 10 lat mniej niż u najmłodszego krewnego 1. stopnia, u którego zdiagnozowano raka jelita grubego. Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> BMI (<i>ang. body mass index</i>) powyżej 45; cukrzyca typu 1; zażywanie przeciwzakrzepowego leku Coumadin, którego odstawienie nie jest wskazane na 5 dni przed kolonoskopią; zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 3-6 miesięcy; zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

²⁷⁶ Sundhedsstyrelsen. (2018). Pakkeforløb for kræft i livmoderen. Pozyskano z: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kræft-2015-2019/Livmoderen-2019/Pakkeforloeb-for-kræft-i-livmoderen.ashx>, dostęp z: 04.03.2021

²⁷⁷ Institut National du Cancer. (2021). Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal. Pozyskano z: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precocce/Depistage-du-cancer-colorectal/Le-programme-de-depistage-organise>, dostęp z: 04.03.2021

²⁷⁸ Institut National du Cancer. (2021). Cancer de l'endomètre. Facteurs de risqué. Pozyskano z: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Facteurs-de-risque>, dostęp z: 03.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
	<ul style="list-style-type: none"> ○ badania medyczne w trakcie w kierunku innej jednostki chorobowej (bez postawienia diagnozy). • Oprócz tego, żeby móc uczestniczyć w programie niezbędne jest skierowanie od lekarza rodzinnego²⁷⁹. • <u>Hereditary Cancer Program (HCP), prowadzony na obszarze Kolumbii Brytyjskiej i Yukon zapewniający poradnictwo genetyczne mieszkańcom, którzy mogli odziedziczyć zwiększone ryzyko wystąpienia m. in. raka jelita grubego i raka trzonu macicy</u>²⁸⁰. Mieszkańcy mogą skorzystać z programu na podstawie wystawionego przez lekarza rodzinnego skierowania. Skierowanie może być wystawione, jeśli osoby starające się o nie spełniają następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ osobista historia medyczna sugerująca ryzyko dziedzicznego raka jelita grubego (diagnoza raka jelita grubego w wieku poniżej lub równym 40 lat; diagnoza 2 lub więcej gruczolaków w wieku poniżej lub równym 40 lat, 2 diagnozy związane z zespołem Lyncha, co najmniej 1 krewny w wieku poniżej lub równym 50 lat); ○ historia rodzinna sugerująca ryzyko dziedzicznego raka (diagnoza zespołu Lyncha u 2 krewnych 1. stopnia w wieku poniżej lub równym 50 lat; 3 diagnozy lub więcej zespołu Lyncha, u co najmniej 1 krewnego w wieku poniżej lub równym 50 lat); ○ potwierdzenie u krewnego 1. stopnia nosicielstwa mutacji genetycznej (skierowanie na testy genetyczne); ○ dziedziczna mutacja genu raka zidentyfikowana w drodze prywatnych płatnych testów genetycznych lub badania naukowego; dziedziczna mutacja genu raka zidentyfikowana przed przeniesieniem do Kolumbii Brytyjskiej (skierowanie z prośbą o badanie przesiewowe w kierunku raka wysokiego ryzyka²⁸¹). • Pacjent może przystąpić do Programu za pośrednictwem swojego lekarza rodzinnego, który zostaje poinformowany nt. dziedzicznej mutacji genu swojego krewnego (np. list, raport, numer referencyjny rodziny). Na tej podstawie lekarz wystawia skierowanie do Programu. Pacjent może również zgłosić się bezpośrednio do Programu wraz z informacją na temat testów genetycznych członka rodziny²⁸². • Ponadto, HCP umożliwia przystąpienie do Programu dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (zespół Lyncha)²⁸³. Zalecenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ kolonoskopię należy rozpocząć w wieku 25 lat lub 5-10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka jelita grubego w rodzinie, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej; ○ kolonoskopię należy wykonywać co 1-2 lata do 40 roku życia, a następnie corocznie; ○ u niektórych osób można rozważyć profilaktyczną kolektomię, biorąc pod uwagę ich ogólną długość życia i jakość życia; ○ aspiryna może zmniejszać ryzyko raka jelita grubego i innych nowotworów związanych z LS, chociaż optymalna dawka i czas trwania nie zostały jeszcze określone. Dla osób z LS rozsądne jest rozważenie stosowania aspiryny jako środka zmniejszającego ryzyko, pod warunkiem, że nie mają żadnych szczególnych przeciwwskazań. Wraz z lekarzem mogą zdecydować czy stosować 600 mg dziennie, czy mniejszą dawkę (np. 75/100/150 mg dziennie). Jeśli to możliwe, należy stosować aspirynę w postaci powlekaną dojelitowo. • W HCP jest również odniesienie do zespołów polipowatości mających wpływ na rozwój raka jelita grubego²⁸⁴. Zalecenia Programu odnośnie do polipowatości związanej z MUTYH są następujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ kolonoskopia rozpoczynająca się w wieku 20 lat i powtarzana co 2 lata, aż do wykrycia polipów; ○ kolejne badania przesiewowe jelita grubego powinny być kierowane na podstawie obfitości polipów (liczba, rozmiar, histologia, umiejscowienie) z doradztwem w sprawie odpowiednich opcji chirurgicznych.

²⁷⁹ Alberta Health Services. (2021). SCOPE Program. Pozyskano z: <https://www.albertahealthservices.ca/findhealth/service.aspx?id=1011952>, dostęp z: 04.03.2021

²⁸⁰ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer. Pozyskano z: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/hereditary-cancer>, dostęp z 04.03.2021

²⁸¹ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Program Referral Form. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_Form-ReferralForm.pdf, dostęp z 04.03.2021

²⁸² BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer. Pozyskano z: <http://www.bccancer.bc.ca/our-services/services/hereditary-cancer#Eligibility>, dostęp z 04.03.2021

²⁸³ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Program. Lynch Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_LynchSyndrome.pdf, dostęp z 16.04.2021

²⁸⁴ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Program. Polyposis Syndromes. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_PolyposisSyndromes.pdf, dostęp z 16.04.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
	<ul style="list-style-type: none"> • Ostatnim z dziedzicznych zespołów raka uwzględnionych w HCP, mającym wpływ na rozwój raka jelita grubego jest zespół Cowdena (PTEN)²⁸⁵. Zalecenia Programu są następujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ kolonoskopia co 5 lat, począwszy od 35 r.ż. lub 5-10 lat wcześniej od najwcześniejszego rozpoznania raka jelita grubego w rodzinie. • W zakresie dziedzicznego raka trzonu macicy, HCP umożliwia wykonanie dla kobiet z wysokim ryzykiem raka trzonu macicy, tj. nosicieli mutacji w kierunku zespołu Lynch²⁸⁶: <ul style="list-style-type: none"> ○ niezwłocznych badania wszelkich nietypowych krwawień pomiędzy miesiączkami lub po menopauzie; ○ brak dowodów na poparcie badań przesiewowych w kierunku raka endometrium u kobiet z LS, ale w niektórych przypadkach można rozważyć coroczną biopsję endometrium z przezpochwowym USG od 35 roku życia; ○ dowody przemawiają za poparciem histerektomii i obustronnego usunięcia jajników i jajowodów zmniejszających ryzyko w profilaktyce raka endometrium i jajnika u kobiet z LS. Jest to rozsądna opcja do rozważenia po 40 roku życia, po zakończeniu planów rozrodczych lub 5 lat wcześniej niż zdiagnozowanie najwcześniejszego raka endometrium w rodzinie, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze. • Kolejnym zespołem dziedzicznych nowotworów uwzględnionych w HCP i mającym wpływ na rozwój raka endometrium jest zespół Peutza-Jeghersa²⁸⁷. Zalecenia Programu w odniesieniu raka ginekologicznego są następujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ badanie miednicy i cytologia corocznie począwszy od 18 roku życia. • Ostatnim z dziedzicznych zespołów raka uwzględnionych w HCP, mającym wpływ na rozwój raka trzonu macicy jest zespół Cowdena (PTEN)²⁸⁸. W Programie uwzględnia się: <ul style="list-style-type: none"> ○ niezwłoczne badanie wszelkich nietypowych krwawień pomiędzy miesiączkami lub po menopauzie; ○ a u niektórych kobiet z zespołem Cowdena można rozważyć coroczną biopsję endometrium z przezpochwowym USG, począwszy od wieku 30-35 r.ż.; ○ rozważenie histerektomii zmniejszającej ryzyko.
Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> • Program skriningowy dla populacji ogólnej raka jelita grubego dostępny w kilku opcjach ze zróżnicowaniem na płeć²⁸⁹. • <i>German Consortium for Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (GC-HNPCC)</i>, obejmuje 6 ośrodków uniwersyteckich zapewniając doradztwo genetyczne, badania molekularne oraz histopatologiczne osobom z zespołem Lynch²⁹⁰. Konsorcjum opiera się na skutecznej współpracy między lekarzami klinicznymi, genetykami ludzkimi i patologami chirurgicznymi. Działania/świadczona zdrowotne oferowane w ramach ww. konsorcjum, finansowane wcześniej były w ramach organizacji Deutsche Krebshilfe (ang. <i>German Cancer Aid</i>, non-profit), aktualnie wpisane są w standardowe postępowanie, w opiece zdrowotnej w Niemczech. • W zakresie raka trzonu macicy, w Niemczech, kobiety obciążone predyspozycjami genetycznymi mogą dowiedzieć się od swojego ginekologa, czy specjalne badania, takie jak USG przezpochwowe lub biopsja endometrium, wykonane w 30-35 r.ż. są w ich przypadku przydatne. Natomiast jeśli zostanie udowodnione ryzyko dziedziczne, pacjentkom oferuje się programy zintensyfikowanego wczesnego wykrywania raka endometrium²⁹¹.

²⁸⁵ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Program. Cowden Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_CowdenSyndrome.pdf, dostęp z 16.04.2021

²⁸⁶ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Program. Lynch Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_LynchSyndrome.pdf, dostęp z 16.04.2021

²⁸⁷ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Syndromes. Peutz-Jeghers Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_PeutzJeghersSyndrome.pdf, dostęp z 16.04.2021

²⁸⁸ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Syndromes. Cowden Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_CowdenSyndrome.pdf, dostęp z 16.04.2021

²⁸⁹ Heisser, T., Weigl, K., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2020). Age-specific sequence of colorectal cancer screening options in Germany: A model-based critical evaluation. *PLoS medicine*, 17(7), e1003194. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003194>

²⁹⁰ Leipzig Health Atlas. (2021). GC-HNPCC - German Consortium for Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. Pozyskano z: <https://www.health-atlas.de/projects/13>, dostęp z: 04.03.2021

²⁹¹ Onko Interportal. (2018). Gebärmutterkörperkrebs, Endometriumkarzinom – Früherkennung. Pozyskano z: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/gebarmutterkoerperkrebs/frueherkennung.html>, dostęp z 04.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
	<ul style="list-style-type: none"> Natomiast w krajowych wytycznych dotyczących diagnostyki, leczenia i monitorowania pacjentek z rakiem endometrium (niem. <i>Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom</i>), zaleca się, aby w przypadku podejrzenia dziedzicznej postaci raka endometrium, zgłosić pacjentkę do certyfikowanego ośrodka ginekologiczno-onkologicznego. Ponadto podkreśla się, że osoby, które już są chore, nosiciele i osoby zagrożone monogenowymi chorobami dziedzicznymi ze zwiększonym ryzykiem raka endometrium i innych nowotworów złośliwych powinny być świadome możliwości i korzyści płynących z poradnictwa i wsparcia psychospołecznego²⁹².
Norwegia	<p>W kierunku RJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego raka jelita grubego. Program pilotażowy obejmujący osoby w wieku 50-74 lata: porównanie skuteczności testu iFOBT z elastyczną sigmoidoskopią²⁹³. <p>W kierunku raka trzonu macicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Krajowy program działań oparty o wytyczne dotyczące raka ginekologicznego (nor. <i>Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft</i>) opisuje m.in. działania związane z prewencją, diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem raka trzonu macicy oraz nawiązuje do badań przesiewowych i genetycznych kobiet z predyspozycjami genetycznymi²⁹⁴. W Programie wskazuje się, że badanie przesiewowe jest zalecane we wszystkich przypadkach raka endometrium w celu identyfikacji pacjentek z zespołem Lynch. Ponadto stosuje się następujące kryteria przystąpienia do oceny genetycznej kobiet z rakiem endometrium: <ul style="list-style-type: none"> 1 krewny z rakiem endometrium lub rakiem jelita grubego <lub równym 50 lat; 2 krewnie z rakiem endometrium niezależnie od wieku; 1 krewna z rakiem endometrium i rakiem jelita grubego niezależnie od wieku; 1 krewna z rakiem endometrium, która ma co najmniej 1 krewnego pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo lub dzieci) z rakiem jelita grubego; przypadek, gdy zdiagnozowany krewny jest niedostępny²⁹⁵. Przedstawiono również system kontroli wykrytej mutacji: <ul style="list-style-type: none"> coroczne badanie ginekologiczne od 35 roku życia; badanie ultrasonograficzne pochwy, grubości błony śluzowej macicy i jajników; biopsja endometrium we wskazaniu lub w przypadku niepewnych wyników; CA125, HE4, CEA; badanie moczu u lekarza rodzinnego corocznie od 30 roku życia; kolonoskopia co drugi rok od 25 r.ż., natomiast w przypadku wykrycia polipa gruczolakowatego – coroczna kontrola²⁹⁶.

²⁹² DKG Krebsgesellschaft. (2018). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Pozyskano z: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034OLI_S3_Endometriumkarzinom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-04.pdf, dostęp z 04.03.2021

²⁹³ Clinical Trials. (2021). Pilot Study of a National Screening Programme for Bowel Cancer in Norway. Pozyskano z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01538550>, dostęp z 23.02.2021

²⁹⁴ Helsedirektoratet. (2020). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Livmorkreft (endometriecancer). Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/Gynekologisk%20kreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/2a961270-1ffb-4e75-bda9-2c91d928b0b3:260d6374135a50d0d3f15b7a9bdd4c6bf5d562f5/Gynekologisk%20kreft%20-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf, dostęp z 04.03.2021

²⁹⁵ Helsedirektoratet. (2020). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Livmorkreft (endometriecancer). Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/Gynekologisk%20kreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/2a961270-1ffb-4e75-bda9-2c91d928b0b3:260d6374135a50d0d3f15b7a9bdd4c6bf5d562f5/Gynekologisk%20kreft%20-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf, dostęp z 04.03.2021

²⁹⁶ Helsedirektoratet. (2020). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Livmorkreft (endometriecancer). Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/Gynekologisk%20kreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/2a961270-1ffb-4e75-bda9-2c91d928b0b3:260d6374135a50d0d3f15b7a9bdd4c6bf5d562f5/Gynekologisk%20kreft%20-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf, dostęp z 04.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
Stany Zjednoczone Ameryki	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z <i>National Cancer Institute</i>²⁹⁷ (NCI), standardem opieki w wielu ośrodkach staje się badanie wszystkich osób z nowo zdiagnozowanym RJG w kierunku zespołu Lyncha za pomocą molekularnych testów diagnostycznych guza oceniających mutacje MMR. Ocena ta często rozpoczyna się od testów immunohistochemicznych pod kątem ekspresji białek MMR związanych z zespołem Lyncha lub badaniem niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), badaniem w kierunku mutacji BRAF i analizy hipermetylacji promotora MLH1. • Kolonoskopia wykonywana jest w zakresie badań przesiewowych i monitorowania RJG u osób z dziedzicznymi zespołami RJG oraz wiąże się z poprawą wyników przeżycia. • Wykonywany jest też tzw. „nadzór pozajelitowy” (zależny od innych nowotworów), gdzie np. realizowane są badania endoskopowe dwunastnicy u pacjentów z FAP celem poprawy ich przeżycia. • W praktyce stosowane są też profilaktyczne zabiegi chirurgiczne, tj. kolektomia np. u pacjentów z FAP. Decyzja co do zabiegu powinna uwzględniać wiek pacjenta, choroby współistniejące, stan kliniczny guza, funkcjonowanie zwieracza i życzenia pacjenta. • Oprócz ww. wśród metod prewencyjnych wskazuje się też tzw. chemoprewencję • Ponadto, <i>Swedish Cancer Institute</i> (szpital z główną siedzibą w Seattle) zaleca następujące postępowanie dla osób z grupy wysokiego ryzyka (rodzinne występowanie raka jelita grubego): <ul style="list-style-type: none"> ○ kolonoskopia raz na 5 lat u osób w wieku 40 lat lub mające 10 lat mniej niż najmłodszy członek rodziny; ○ badanie kału na krew utajoną, badania molekularne oraz elastyczna sigmoidoskopia do rozważenia wg indywidualnych wskazań²⁹⁸. • W kierunku dziedzicznego raka trzonu macicy, wyspecjalizowane ośrodki medyczne oferują programy wewnętrzne jak np. <i>Hereditary Uterine and Ovarian Cancer Program</i> w <i>Baylor College of Medicine</i>²⁹⁹. <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się wykonanie testów genetycznych w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ osobista lub rodzinna historia: rak jajnika; rak endometrium lub rak okrężnicy zdiagnozowany w wieku poniżej 50 lat; ▪ osobista historia wielu nowotworów (jajnika, endometrium, okrężnicy, trzustki, piersi, nerki); ▪ historia rodzinna znanej mutacji genetycznej związanej ze zwiększonym ryzykiem raka macicy lub jajnika, takiego jak zespół Lyncha, zespół Peutza-Jeghersa, Cowden (zespół guza PTEN Hamartoma) lub dziedziczny zespół raka piersi i jajnika; ▪ wielu członków rodziny z rakiem/rakami endometrium, okrężnicy, jajnika, trzustki, żołądka, dróg żółciowych lub układu moczowego. ○ Oferowane usługi zdrowotne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ poradnictwo genetyczne; ▪ testowanie mutacji genetycznych; ▪ koordynacja badań przesiewowych w kierunku raka u pacjentów z dziedzicznym zespołem nowotworowym; ▪ badania przesiewowe i zabiegi chirurgiczne zmniejszające ryzyko nowotworów ginekologicznych; ▪ skierowania na badania przesiewowe i zabiegi chirurgiczne zmniejszające ryzyko w przypadku innych nowotworów, jeśli jest to wymagane.
Szwecja	<ul style="list-style-type: none"> • W Narodowym Programie Opieki w Nowotworach Okrężnicy i Odbytnicy (szw. <i>Nationellt vårdprogram tjock- och ändtarmscancer</i>)³⁰⁰ przedstawiono następujące zalecenia dot. dziedziczności raka jelita grubego: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku rozpoznania raka jelita grubego należy zawsze określić ewentualną dziedziczność nowotworu; ○ badanie pod kątem mutacji MMR za pomocą MSI lub IHC w tkance guza należy przeprowadzić w momencie rozpoznania raka jelita grubego. • Program ten ustanawiany jest we współpracy Regionalnych Centrów Onkologicznych.

²⁹⁷ NCI. (2021). *Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®)–Health Professional Version*. Pozyskano z: https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq#_235_toc, dostęp z 05.03.2021

²⁹⁸ Swedish Cancer Institute. (2013). Pozyskano z: <https://www.swedish.org/~media/images/swedish/pdf/recommended%20cancer%20screenings%20pdf.pdf>, dostęp z 04.03.2021

²⁹⁹ Baylor College of Medicine. (2021). *Hereditary Uterine and Ovarian Cancer Program*. Pozyskano z: <https://www.bcm.edu/healthcare/specialties/oncology/cancer-types/gynecologic-cancers/hereditary-uterine-and-ovarian-cancer-program>, dostęp z 04.03.2021

³⁰⁰ Regionalt Cancercentrum Syd. (2021). *Nationellt vårdprogram tjock- och ändtarmscancer*. Pozyskano z: <https://cancercentrum.se/syd/cancerdiagnoser/tjocktarm-andtarm-och-anal/tjock--och-andtarm/vardprogram/>, dostęp z 04.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
	<ul style="list-style-type: none"> • Ponadto, wskazano postępowanie dla osób z wykazaniem zwiększonym ryzykiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zespół Lyncha: kontrola kolonoskopii w wieku 20-25 lat w odstępach 2-letnich; ○ wszystkie polipo-syndromy: coroczna kolonoskopia od około 12–15 lat; profilaktyczna kolektomia jest zalecana u wszystkich nosicieli, gdy liczba polipów staje się trudna do określenia; • Natomiast osobom z dziedzicznym zwiększonym ryzykiem bez wykrytego wariantu chorobotwórczego zaleca się wykonanie kolonoskopii zgodnie z: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 krewny pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego <50 lat: jednorazowa kolonoskopia w wieku 55 lat; ○ 1 krewny pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego ≥ 50 lat: bez kolonoskopii; ○ dzieci/rodzeństwo/rodzice krewnego 2 stopnia z rakiem jelita grubego: jednorazowa kolonoskopia w wieku 55 lat; ○ dzieci/rodzeństwo/rodzice krewnego 3 stopnia z rakiem jelita grubego: kolonoskopia co 5 lat począwszy od 5 lat przed najmłodszym przypadkiem. • W Programie wskazano także kryteria skierowania do badań genetycznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoba/rodzina, w której ktoś chorował na raka jelita grubego lub raka macicy przed 50 rokiem życia; ○ osoba/rodzina z dwiema lub więcej osobami z rakiem jelita grubego w tej samej gałęzi rodziny, z których jedna zachorowała przed 60 rokiem życia; ○ osoba/rodzina z co najmniej dwoma osobami z nowotworami złośliwymi związanymi z dziedzicznym rakiem jelita grubego (lub endometrium, jajnika, jelita cienkiego, żołądka lub dróg moczowych) z tego samego rodzaju, z których jedna zachorowała przed 60 rokiem życia; ○ osoba z metachronem/guzem synchronicznym związanym z dziedzicznym rakiem jelita grubego (lub endometrium, jajnika, jelita cienkiego, żołądka lub dróg moczowych); ○ podejrzenie zespołu dziedzicznej polipowatości; ○ wykazano dMMR (MSI/IHC) bez mutacji BRAF w tkance guza niezależnie od historii rodzinnej. • Zgodnie z dokumentem <i>Clinical Genetics, Lab Medicine, Region Skåne</i>³⁰¹ (Szwecja), w przypadku osób, u których istnieje wysokie ryzyko dziedziczenia choroby nowotworowej jelita grubego w zakresie standardu postępowania sugeruje się: przegląd historii chorób w rodzinie + drzewo genealogiczne, analizę genetyczną pod kątem mutacji genów MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 i EPCAM (powiązanych z zespołem Lyncha), APC, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, STK11 i PTEN (z różnymi zespołami polipowatości) z DNA żyjącego członka rodziny z historią nowotworu jelita lub macicy/ z archiwum DNA; jeśli mutacja zostanie potwierdzona można dokonać badania genetycznego u innych narażonych członków rodziny; a w przypadku braku mutacji wszelkie badania kontrolne są niepotrzebne. • Z kolei, zgodnie z Narodowym Programem Opieki w Raku Endometrium (szw. <i>Nationellt vårdprogram livmoderkroppscancer</i>), kobietom z zespołem Lyncha lub z rodzin z zespołem Lyncha zaleca się regularne (co dwa lata) wykonanie kolonoskopii, a także coroczne badania ginekologiczne, w tym USG pochwy (grubość endometrium) i w stosownych przypadkach, biopsję endometrium. Podczas przeprowadzania wywiadu medycznego pacjentki z rakiem endometrium ważne jest poznanie historii rodzinnej, szczególnie w przypadku raka jelita grubego i raka trzonu macicy. W przypadku takiego wywiadu rodzinnego lub jeśli pacjentka zachorowała przed 50 rokiem życia, należy skierować ją do poradni onkogenetycznej w celu dalszego zbadania i ewentualnie wykonania przesiewowego badania mutacji³⁰².
Węgry	<ul style="list-style-type: none"> • Na Węgrzech funkcjonują programy pilotażowe, brak narodowego zorganizowanego programu przesiewowego w kierunku raka jelita grubego. Programy pilotażowe obejmują osoby w wieku 50-70 lat, u których przeprowadzany jest test iFOBT³⁰³. • Nie znaleziono informacji nt. programów/projektów lub innych rozwiązań dla osób z grupy wysokiego ryzyka. • Brak informacji nt. ogólnokrajowych działań prewencyjnych w przypadku dziedzicznego raka endometrium prowadzonych (dostępne są usługi prywatne).

³⁰¹ Lund. (2015). *Patientinformation. Misstänkt ärftlig tjocktarmscancer. Familjeutredning*. Pozyskano z: https://vardgivare.skane.se/siteassets/2-patientadministration/patientinformation/misstankt_arftlig_tjocktarmscancer_maj_2016.pdf, dostęp z 05.03.2021

³⁰² Regionala Cancercentrum. (2018). *Ärftlighet, symtom och kliniska fynd*. Pozyskano z: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderkroppscancer/vardprogram/arftlighet-symtom-och-kliniska-fynd/>, dostęp z 04.03.2021

³⁰³ Kivés, Z., Juhász, K., Csákvári, T., Ágoston, I., & Endrei, D. (2018). *Cancer screening policy in Hungary*. *International journal of cancer*, 143(4), 1003–1004. <https://doi.org/10.1002/ijc.31372>

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w dziedzicznych nowotworach jelita grubego / błony śluzowej trzonu macicy
Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z danymi <i>Bowel Cancer UK</i>³⁰⁴, istotnym punktem w kierunku dziedzicznego RJG jest weryfikacja historii rodzinnej (historii chorób). Jeśli w danej rodzinie, którykolwiek z członków ma/miał RJG warto poinformować o tym swojego lekarza pierwszego kontaktu, który następnie przeprowadzi dogłębny wywiad i skieruje do odpowiedniego postępowania medycznego. Należy mieć na uwadze niżej wymienione kryteria, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ○ bliski krewny (inaczej krewny I st.: rodzic, rodzeństwo, dziecko), u którego zdiagnozowano RJG prze 50 r.ż.; ○ 2 lub więcej krewnych I st., u których zdiagnozowano RJG w dowolnym wieku; ○ krewny z potwierdzonym stanem predysponującym genetycznie do rozwoju RJG, np. zespół Lyncha, rodzinna polipowatość etc. • W przypadku grupy wysokiego ryzyka rodzinnego RJG (tj. 3 krewnych I st., którzy mieli RJG), kolonoskopia powinna być wykonywana co 5 lat w wieku 40-75 lat. • W przypadku grupy umiarkowanego ryzyka RJG (tj. RJG u bliskiego krewnego poniżej 50 r.ż. lub 2 bliskich krewnych z RJG w dowolnym wieku), kolonoskopia w wieku 55 lat i udział w ogólnokrajowym badaniu przesiewowym. • W przypadku osób z potwierdzonym zespołem Lyncha kolonoskopia jest wykonywana co dwa lata, w wieku od 25/35 do 75 r.ż., w zależności od rodzaju zespołu. Zaleca się też profilaktyczne, codzienne przyjmowanie aspiryny celem redukcji ryzyka RJG. • Ponadto, każdy pacjent z diagnozą RJG powinien zostać przebadany pod kątem zespołu Lyncha (skierowanie do specjalistów genetyki klinicznej). • Jeśli diagnoza w zakresie zespołu Lyncha zostanie potwierdzona u danego pacjenta, sugeruje się możliwość przebadania najbliższych członków rodziny poprzez skierowanie na badania genetyczne. • <i>National Health Service (NHS)</i> rekomenduje następujące postępowanie dla poszczególnych grup ryzyka zachorowania na raka jelita grubego: <ul style="list-style-type: none"> ○ grupa niższego średniego ryzyka dotyczy osób, u których w rodzinie występuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 krewny 1. stopnia, u którego w wieku poniżej 50 lat rozpoznano raka jelita grubego; ▪ 2 krewnych (włączając obojga rodziców) w średnim wieku powyżej 60 lat. ○ dla grupy niższego ryzyka zalecana jest kolonoskopia w wieku 55 lat. ○ grupa średniego ryzyka dotyczy osób, u których w rodzinie występuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 krewnych 1. stopnia z rakiem jelita grubego (żaden z nich nie był zdiagnozowany poniżej 50 r.ż.); ▪ 2 krewnych 1. stopnia z rakiem jelita grubego w średnim wieku poniżej 60 lat (włączając obojga rodziców). ○ dla grupy średniego ryzyka zalecana jest kolonoskopia co 5 lat w wieku 50-75 lat. ○ grupa wysokiego ryzyka dotyczy osób, u których w rodzinie występuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 lub więcej krewnych 1. stopnia z rakiem jelita grubego (jeden z nich w wieku poniżej 50 r.ż.); ▪ 3 lub więcej krewnych 1. stopnia z rakiem jelita grubego lub z zespołem Lyncha (1 z raków zdiagnozowany w wieku poniżej 50 r.ż.). ○ dla osób z grupy wysokiego ryzyka rekomendowana jest kolonoskopia 1-2 razy na rok od 25 r.ż. Jeśli zespół Lyncha zostanie wykluczony, to kolonoskopia może być wykonywana rzadziej³⁰⁵. • Brak krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego raka endometrium. • Zaleca się przeprowadzenie badania przesiewowego szczególnie u kobiet z wyższym ryzykiem raka trzonu macicy, do których zaliczają się osoby, u których w historii rodzinnej zareportowano zespół Lyncha. Sugeruje się, że takie kobiety powinny rozpocząć wykonywanie USG przezpochwowego oraz histeroskopii (wziernikowania macicy) w wieku 35-40 lat. Jednakże nie ma jednego akceptowanego sposobu badań przesiewowych w kierunku raka trzonu macicy w takich rodzinach. Dodatkowo, lekarze zazwyczaj sugerują kobietom z zespołem Lyncha operację usunięcia macicy i jajników po założeniu rodziny, aby zmniejszyć ryzyko raka³⁰⁶.

³⁰⁴ *Bowel Cancer UK*. (2019). *Family history*. Pozyskano z: <https://www.bowelcanceruk.org.uk/about-bowel-cancer/risk-factors/family-history/>, dostęp z 13.03.2021

³⁰⁵ *St Mark's Hospital*. (2020). *Bowel cancer screening guidelines for a family history of colorectal cancer Reference*. Pozyskano z: <https://www.stmarkshospital.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/02/Referral-Guidelines-for-the-Family-Cancer-Clinic.pdf>, dostęp z: 02.03.2021

³⁰⁶ *Cancer Research UK*. (2020). *Screening for womb cancer*. Pozyskano z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/womb-cancer/getting-diagnosed/screening>, dostęp z 03.03.2021

9.3. Siatkówczak

We wszystkich analizowanych krajach stosowane są odpowiednie działania w zakresie wczesnego wykrycia siatkówczaka. Bezwzględnie podkreślana jest potrzeba przeprowadzania **badan genetycznych wśród osób z podejrzeniem dziedzicznego wariantu patogennego w genie RB1**, odpowiedzialnego za rozwój siatkówczaka. Ponadto w Niemczech, Norwegii, USA (np. w ramach wewnętrznego programu szpitala *Phoenix Children's*) i Szwecji podkreśla się **możliwość wykonania badań genetycznych w ciąży lub przez zjściem w ciążę** (np. za pomocą testów przed implantacyjnych czy diagnostyki nosicielstwa u kobiety i badania płodu), a w Danii, Norwegii, USA (np. w ramach ww. wewnętrznego programu) i Szwecji zwraca się również uwagę na możliwość skorzystania z poradnictwa genetycznego.

W **Australii**, wskazuje się, że zarówno **badanie dna oka** jak i **obrazowanie OUN pod kątem szyszyniaka zarodkowego** może mieć ogromny wpływ na wykrycie dziedzicznej mutacji genu RB1. Ponadto, podkreśla się, aby **testy predykcyjne nie były zlecane** w przypadku, gdy zidentyfikowano **tylko wariant o niepewnym znaczeniu lub polimorfizmie**. Dodatkowo, wymienia się metody testowania niezbędne do wykrycia patogennych zmian w genie RB1 a wśród nich: sekwencjonowanie NGS, analizę MLPA czy analizę metylacji.

W **Danii**, wspomniane wyżej **testy genetyczne przeprowadzane są u wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów z siatkówczakiem oraz u wszystkich noworodków z 50% ryzykiem posiadania mutacji w genie RB** (w przypadku braku mutacji dalsze regularne badania skringowe nie są przeprowadzane). Podkreśla się, że każde uzasadnione podejrzenie siatkówczaka skutkuje **pilnym skierowaniem do lekarza dyżurującego na wysokospecjalistycznym oddziale okulistycznym**.

W przypadku **Francji**, wskazuje się na **projekt „Siatkówczak”**, skupiający się zarówno na **genetycznych jak i epigenetycznych zdarzeniach powodujących retinoblastomę**, który został włączony do programów dot. heterogeniczności nowotworów i ich środowiska. Warte podkreślenia jest ponadto **profilaktyczna kampania medialna** mająca na celu podniesienie świadomości na temat zachorowania na siatkówczaka w społeczeństwie.

W **Kanadzie**, zaleca się przeprowadzanie **regularnych badań kontrolnych** oraz **informowanie lekarza dziecka zarówno o historii siatkówczaka w rodzinie jak i o niepokojących objawach**. Dziecko może zostać skierowane do specjalisty celem zdiagnozowania choroby. Oprócz ww. testów genetycznych wykonane może zostać również m.in. **badanie oka, czy USG oka i oczodołu**.

W **Niemczech**, oprócz **okołoporodowych badań genetycznych** oferuje się **okulistyczne badania skringowe**. Natomiast wśród badań diagnostycznych dzieci wymienia się m.in.: **badanie okulistyczne obu oczu w znieczuleniu ogólnym, MRI oczodołu i oka czy MRI mózgu**.

W **Norwegii**, wskazuje się, że **wszystkie dzieci z rodzinną historią siatkówczaka podlegają opiece kontrolnej od urodzenia do ukończenia 5 r.ż.**, natomiast **diagnostyka i ewentualne leczenie musi być prowadzone przez okulistów posiadających doświadczenie w leczeniu retinoblastomy**. Wśród badań diagnostycznych wyróżnia się m.in.: **dokładne badanie wizualne poprzez oświetlenie źrenicy i wnętrza oka, TK czy USG**.

W **USA**, brak jest **ogólnokrajowego schematu postępowania**, jednakże **szpitale posiadające wyspecjalizowany personel oraz odpowiedni sprzęt medyczny niezbędny do skringu, diagnostyki i leczenia siatkówczaka, oferują wewnętrzne programy przesiewowe w kierunku siatkówczaka/dziedzicznego siatkówczaka**. Oprócz wspomnianych w powyższych krajach badań genetycznych czy poradnictwa genetycznego wewnętrzny program obejmować również może (na podstawie przykładu szpitala *Phoenix Children's*): **paliatywną opiekę prenatalną i poporodową, opiekę duszpasterską i socjalną czy poradnictwo psychologiczne**. Natomiast wśród badań diagnostycznych (również na przykładzie ww. szpitala) wyróżnić można m.in.: **badania oczu, USG czy MRI**.

W **Szwecji**, podkreśla się, że **badanie dna oka powinno być wykonywane regularnie u wszystkich noworodków ze zwiększonym ryzykiem siatkówczaka, już od pierwszego tygodnia życia**

(następnie co 2-6 miesięcy aż do rozpoczęcia szkoły). Wśród przykładowych badań przesiewowych (region Västra Götaland) wyróżnia się m.in.: analizę genetyczną czy badanie oka (w znieczuleniu lub bez).

Na **Węgrzech**, wykrywanie dziedzicznego siatkówczaka odbywa się w ramach **skriningu wzroku będącego składową badań przesiewowych w zakresie opieki zdrowotnej nad dziećmi**. Wskazuje się, że badania te przeprowadzane są zarówno w **szpitalach, przychodniach dla dzieci, prywatnych klinikach, szkołach jak i w domach rodzinnych dzieci**, jednakże **brak jest szkolenia dedykowanego wykonywaniu badań przesiewowych wzroku**.

W **Wielkiej Brytanii**, podobnie jak w Kanadzie, zaleca się, aby **informować swojego GP o rodzinnej historii retinoblastomy**. Lekarz pierwszego kontaktu może następnie **skierować dziecko do specjalistycznego ośrodka zajmującego się siatkówczakiem** celem wykonania ewentualnych badań przesiewowych. Podkreśla się, że **badania przesiewowe wykonywane są od urodzenia** (tak jak w przypadku Norwegii i Szwecji) **do ukończenia 3 r.ż.** i polegają na przeprowadzaniu **badania wzroku w znieczuleniu** a w niektórych sytuacjach również na wykonywaniu **badania krwi** w celu wykrycia genu RB1. Ponadto, w Anglii i Walii dostępny jest **program badań przesiewowych w kierunku dziedzicznego siatkówczaka** oraz innych schorzeń/wad wzroku.

Tabela 42. Zestawienie działań prewencyjnych i diagnostycznych w zakresie siatkówczaka, w analizowanych krajach.

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie siatkówczaka
Australia	<ul style="list-style-type: none"> • W Australii nie ma specyficznego programu badań przesiewowych / wczesnej diagnostyki w kierunku siatkówczaka. Realizowany jest natomiast ogólny program badań przez <i>Cancer Institute NSW</i>³⁰⁷, celem wsparcia i wczesnej identyfikacji ryzyka rozwoju nowotworów dziedzicznych, a w szczególności dla osób w kierunku: rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP), zespołu Lynch, zespołu Peutza-Jeghersa, polipowatości związanej z MUTYH (MAP), i innych zespołów polipowatości (np. młodzieńczej – JPS, mieszanej). Koszty poradnictwa genetycznego zazwyczaj są pokrywane w ramach Medicare. Program ten, a raczej rejestr nowotworów dziedzicznych, tzw. <i>NSW & ACT Hereditary Cancer Registry</i> (HCR), ma na celu pomoc osobom z rodzin z wysokim ryzykiem dziedzicznego raka w zrozumieniu i zarządzaniu ryzykiem oraz zapewnieniu stosownych metod diagnostycznych. • Wskazuje się, że testy genetyczne mają istotne znaczenie dla dobrej praktyki klinicznej wśród osób z podejrzeniem dziedzicznej mutacji genu RB1. Dlatego też populację docelową tego rodzaju badań stanowią: <ul style="list-style-type: none"> ○ wszystkie osoby z osobistą historią siatkówczaka; ○ wszyscy krewni pierwszego stopnia (dzieci i dorośli) osoby ze znanym patogennym wariantem chorobotwórczym RB1³⁰⁸. • Warto dodać, że wyniki następujących badań mogą istotnie wpłynąć na prawdopodobieństwo wykrycia dziedzicznego wariantu patogennego w genie RB1: <ul style="list-style-type: none"> ○ fundoskopia, tj. badanie dna oka (in. oftalmoskopia): <ul style="list-style-type: none"> ▪ u dziecka z siatkówczakiem z powodu choroby wieloogniskowej lub obustronnej; ▪ u rodziców i rodzeństwa z powodu regresji siatkówczaka lub zmiany przednowotworowej; ○ obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego pod kątem szyszyniaka zarodkowego (ang. pineoblastoma)³⁰⁹. • Na interpretację badania genu RB1 we krwi może mieć wpływ wynik badania genu RB1 w tkance nowotworowej. • Nigdy nie należy zlecać testów predykcyjnych, gdy w rodzinie zidentyfikowano tylko wariant o niepewnym znaczeniu lub polimorfizmie³¹⁰. • Do identyfikacji patogennych zmian w genie RB1 potrzebny jest szereg metod testowania, w tym:

³⁰⁷ NSW Government. (2021). Hereditary cancers. Pozyskano z: <https://www.cancer.nsw.gov.au/what-we-do/supporting-cancer-care/hereditary-cancers>, dostęp z 23.02.2021

³⁰⁸ EviQ. (2019). RB1 genetic testing. Pozyskano z: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult/genetic-testing-for-heritable-pathogenic-variants/1372-rb1-genetic-testing#>, dostęp z 23.02.2021

³⁰⁹ EviQ. (2019). RB1 genetic testing. Pozyskano z: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult/genetic-testing-for-heritable-pathogenic-variants/1372-rb1-genetic-testing#>, dostęp z 23.02.2021

³¹⁰ EviQ. (2019). RB1 genetic testing. Pozyskano z: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult/genetic-testing-for-heritable-pathogenic-variants/1372-rb1-genetic-testing#>, dostęp z 23.02.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie siatkówczaka
	<ul style="list-style-type: none"> ○ sekwencjonowanie (szczególnie NGS), ○ analiza/ocena liczby kopii (np. MLPA), ○ analiza metylacji, ○ analiza zmian strukturalnych / dużych delecji obejmujących 13q.
Dania	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji nt. ogólnokrajowego programu prewencji dziedzicznego siatkówczaka. • Podkreśla się, że dzieci rodziców, którzy chorowali na siatkówczaka, są bardziej narażone na zachorowanie niż inne, dlatego w pierwszych latach życia oferowane są im badania przesiewowe. Teoretyczne ryzyko można zmniejszyć, wykonując badania genetyczne rodzica, który miał siatkówczaka. Nie ma jednak potrzeby przeprowadzania badań przesiewowych dzieci, jeśli wykazano, że nie mają one predyspozycji genetycznych. Na badanie może kierować lekarz pierwszego kontaktu po wcześniejszym wywiadzie³¹¹. • W 1996 r. w Danii wprowadzono testy genetyczne u wybranych pacjentów, a później poszerzono je o wszystkich nowych pacjentów z siatkówczakiem dziedzicznym. Oprócz testów genetycznych wszystkim nowo zdiagnozowanym pacjentom oferuje się również poradnictwo genetyczne³¹². • Wszystkie noworodki w rodzinie ze zdiagnozowanym siatkówczakiem są badane pod kątem mutacji, która obarczona jest 50% ryzykiem, a jeśli nie mają mutacji, nie muszą przechodzić regularnych badań w celu wykrycia guza³¹³. • Ponadto oferuje się przystąpienie do kursu pakietowego Rak oka i oczodołu – dzieci z siatkówczakiem (duń. <i>Pakkeforløb Kræft i øjne og orbita – børn med retinoblastom</i>). Kryteria włączenia do kursu to uzasadnione podejrzenie siatkówczaka u dzieci wynikające z obserwowanych objawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ guza oka bez innej jednoznacznej diagnozy lub podejrzenia guza oka; ○ zapalenia oka, opuchlizny oka lub krwawienia w oku, w przypadku którego można podejrzewać, że przyczyną jest siatkówczak³¹⁴. • W przypadku uzasadnionego podejrzenia siatkówczaka, chorego należy w trybie pilnym skierować do lekarza dyżurującego na wysokospecjalistycznym oddziale okulistycznym. Skierowanie musi jasno określać, które z powyższych objawów lub ustaleń wywołują uzasadnione podejrzenie siatkówczaka³¹⁵.
Francja	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego siatkówczaka. • Narodowy Instytut Raka (fr. <i>Institut National du Cancer</i>, INCa) koordynuje i wspiera udział Francji w programie Międzynarodowego Konsorcjum Genomu Raka (ang. <i>International Cancer Genome Consortium</i>, ICGC), zapewniając, wraz z ITMO (fr. <i>Instituts thématiques multi-organisations</i>) Cancer/Aviesan, finansowanie projektów sekwencjonowania genomu prowadzonych przez zespoły francuskich badaczy. Projekt „Siatkówczak” stanowi jeden z nich³¹⁶. Projekt został uruchomiony w 2013 r. i miał na celu zidentyfikowanie dodatkowych zdarzeń prowadzących do rozwoju siatkówczaka, niezależnie od tego, czy są one genetyczne, czy epigenetyczne. W 2016 r. został połączony z innymi programami w celu utworzenia programu dotyczącego heterogeniczności nowotworów i ekosystemu³¹⁷.

³¹¹ Sundhedsstyrelsen. (2016). *Pakkeforløb for kræft i øjne og orbita*. Pozyskano z: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kræft-2015-2019/OEjne-orbita-2016/Pakkeforloeb-for-kræft-i-øjne-og-orbita---revision-sep-2016_endelig.ashx?la=da&hash=03BAB8144222E84E9B0767DEBB2337FAFBD64973, dostęp z 23.02.2021

³¹² Gregersen, P., Urbak, S., Funding, M., Overgaard, J., Jensen, U., & Alsner, J. (2015). Danish retinoblastoma patients 1943–2013 – genetic testing and clinical implications. *Acta Oncologica*, 55(4), 412–417. doi: 10.3109/0284186x.2015.1099732

³¹³ Sundhed. (2021). *Retinoblastom*. Pozyskano z: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oje/tilstande-og-sygdomme/nethinden/retinoblastom/>, dostęp z 24.02.2021

³¹⁴ Sundhedsstyrelsen. (2016). *Pakkeforløb for kræft i øjne og orbita*. Pozyskano z: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kræft-2015-2019/OEjne-orbita-2016/Pakkeforloeb-for-kræft-i-øjne-og-orbita---revision-sep-2016_endelig.ashx?la=da&hash=03BAB8144222E84E9B0767DEBB2337FAFBD64973, dostęp z 24.02.2021

³¹⁵ Sundhedsstyrelsen. (2016). *Kræft i øjne og orbita – børn med retinoblastom. Oversigt over indgang til pakkeforløb – til brug i almen praksis*. Pozyskano z: https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kræft-2015-2019/Kræft-hos-boern-2016/B%C3%B8m-med-retinoblastom_oversigt-over-indgang-til-pakkeforloeb-til-tilbrug-i-almen-praksis.ashx, dostęp z 24.02.2021

³¹⁶ INCa. (2016). *Les projets ICGC portés par l'Institut. Le Projet Rétinoblastome*. Pozyskano z: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Innovations/Les-progres-de-la-genomique/ICGC-France>, dostęp z 24.02.2021

³¹⁷ INCa. (2016). *French National Cancer Institute Scientific Report/2015-2016*. Pozyskano z: https://www.e-cancer.fr/content/download/183140/2416951/file/French_national_cancer_institute_scientific_report_2015_2016_mel_20170131.pdf, dostęp z 24.02.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie siatkówczaka
	<ul style="list-style-type: none"> Ponadto, w 2015 r. ruszyła, utworzona przez <i>Institut Curie</i> i stowarzyszenie Retinostop, kampania profilaktyczna dotycząca zapobieganiu siatkówczakowi, podnosząca świadomość rodziców i pracowników ochrony zdrowia na temat ryzyka siatkówczaka u dzieci^{318,319}.
Kanada	<ul style="list-style-type: none"> Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego siatkówczaka. Zaleca się, aby przeprowadzać regularne badania kontrolne u dziecka oraz poinformować lekarza dziecka o niepokojących objawach i rodzinnej historii siatkówczaka. Diagnozowanie siatkówczaka zwykle rozpoczyna się od wizyty u lekarza rodzinnego, który może przeprowadzić badanie fizykalne. Na podstawie ww. informacji lekarz może skierować dziecko do specjalisty lub zlecić badania w celu wykrycia siatkówczaka lub innych problemów zdrowotnych. Zalecanymi badaniami diagnostycznymi są m.in.: badanie oka, USG oka i oczodołu, test genetyczny RB1, MRI mózgu, TK kości, aspiracja i biopsja szpiku kostnego^{320,321}.
Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego siatkówczaka. Obecnie noworodkom z rodzin, o których wiadomo, że mają predyspozycje dziedziczne, oferuje się okołoporodowe badanie genetyczne i udział we wczesnym programie okulistycznych badań przesiewowych³²². Każde dziecko z podejrzeniem siatkówczaka wymaga badania okulistycznego obu oczu w znieczuleniu ogólnym. Badanie to dokumentuje rozmiar guza, między innymi, za pomocą szerokiego pola obrazowania siatkówki. Badanie USG i MRI dostarczają informacji o grubości guza oraz o siatkówczakach, których nie można uwidocznic za pomocą oftalmoskopii pośredniej z powodu rozległej choroby, krwotoku śródgąłkowego lub rozlanego rozsiewu guza. MRI oczodołu i oka jest standardową techniką oceny obecności wzrostu zewnątrzgałkowego i nacieku nerwu wzrokowego. Znaczący naciek nerwu wzrokowego poza blaszkę ciemną można zdiagnozować za pomocą najnowocześniejszego rezonansu magnetycznego o wysokiej rozdzielczości ze wzmocnieniem kontrastowym orbity z cewkami powierzchniowymi. MRI mózgu jest niezbędny do wykluczenia trójstronnego siatkówczaka i przerzutów do mózgu³²³.
Norwegia	<ul style="list-style-type: none"> Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego siatkówczaka. Rodzinom dotkniętym siatkówczakiem oferuje się testy i poradnictwo genetyczne. W przypadku znanego szczepu dziedzicznego możliwe jest ponowne przebadanie płodu lub dziecka. Ponadto wszystkie dzieci urodzone w rodzinie z siatkówczakiem są objęte opieką kontrolną, więc leczenie można rozpocząć wcześniej. Obserwacja dziecka rozpoczyna się natychmiast po urodzeniu, z kontrolą co kilka miesięcy, aż dziecko osiągnie 5 lat³²⁴. W Norwegii ocena i leczenie pacjentów z siatkówczakiem jest scentralizowane w Klinice Okulistycznej Rikshospitalet. Optymalna diagnostyka i leczenie tej rzadkiej choroby wymagają, aby było to wykonywane przez okulistów z doświadczeniem w leczeniu siatkówczaka. Zalecane badania diagnostyczne stanowią: dokładne badanie wizualne poprzez oświetlenie źrenicy i wnętrza oka, TK, USG, MRI³²⁵. Wczesne rozpoznanie choroby jest ważne dla rokowania, ale także dla uniknięcia dolegliwości towarzyszących leczeniu dużych guzów oka³²⁶.

³¹⁸ Retinostop. (2015). Stop au rétinoblastome. Campagne d'information sur le cancer de la rétine chez l'enfant. Pozyskano z: <https://www.retinostop.org/documents/DP-Retinostop-2015.pdf>, dostęp z 24.02.2021

³¹⁹ Guide-vue. (2015). Campagne de prévention contre le rétinoblastome. Pozyskano z: <https://www.guide-vue.fr/news-detail/campagne-prevention-contre-le-retinoblastome>, dostęp z 24.02.2021

³²⁰ Canadian Cancer Society. (2021). Finding retinoblastoma early. Pozyskano z: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/finding-cancer-early/?region=qc>, dostęp z 25.02.2021

³²¹ Canadian Cancer Society. (2021). Diagnosis of retinoblastoma. Pozyskano z: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/diagnosis/?region=qc>, dostęp z 25.02.2021

³²² Temming, P., Lohmann, D., Bornfeld, N., Sauerwein, W., Goericke, S. L., & Eggert, A. (2012). Current concepts for diagnosis and treatment of retinoblastoma in Germany: aiming for safe tumor control and vision preservation. *Klinische Padiatrie*, 224(6), 339–347. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327563>

³²³ Temming, P., Lohmann, D., Bornfeld, N., Sauerwein, W., Goericke, S. L., & Eggert, A. (2012). Current concepts for diagnosis and treatment of retinoblastoma in Germany: aiming for safe tumor control and vision preservation. *Klinische Padiatrie*, 224(6), 339–347. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327563>

³²⁴ Barnekrefte foreningen. (2021). Øyekrefte/Retinoblastom. Pozyskano z: <https://www.barnekrefteforeningen.no/barnekrefte/krefteformer/oyekrefte-retinoblastom>, dostęp z 25.02.2021

³²⁵ Barnekrefte foreningen. (2021). Øyekrefte/Retinoblastom. Pozyskano z: <https://www.barnekrefteforeningen.no/barnekrefte/krefteformer/oyekrefte-retinoblastom>, dostęp z 25.02.2021

³²⁶ Barnekrefte foreningen. (2021). Øyekrefte/Retinoblastom. Pozyskano z: <https://www.barnekrefteforeningen.no/barnekrefte/krefteformer/oyekrefte-retinoblastom>, dostęp z 25.02.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie siatkówczaka
Stany Zjednoczone Ameryki	<ul style="list-style-type: none"> • Brak krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego siatkówczaka. • W Stanach Zjednoczonych nie ma prowadzonego ogólnokrajowego programu badań w kierunku dziedzicznego siatkówczaka. Natomiast szpitale, posiadające odpowiedni zespół medyczny i sprzęt do skutecznego badania przesiewowego, diagnozowania i leczenia siatkówczaka, prowadzą wewnętrzne programy przesiewowe dedykowane siatkówczakowi, w tym dziedzicznemu siatkówczakowi. Wśród nich jest m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Phoenix Children's</i> – oferujący szeroką gamę opcji badań przesiewowych zaprojektowanych do wykrywania siatkówczaka w jego najwcześniejszych stadiach. Jeśli u matki lub innego członka najbliższej rodziny zdiagnozowano siatkówczaka lub innego pokrewnego raka oka, szpital oferuje szereg opcji prenatalnych badań przesiewowych, które wykrywają dziedzicznego siatkówczaka: <ul style="list-style-type: none"> ▪ testy przedimplantacyjne (stosując zapłodnienie in vitro, specjaliści z <i>Phoenix Children's</i> przeprowadzają testy genetyczne, aby upewnić się, że ty ko nienaruszone zarodki są przenoszone do macicy); ▪ wczesne testy w trakcie ciąży (we wczesnych stadiach ciąży płód może być badany pod kątem brakującego lub zmutowanego genu RB1, dzięki czemu wyspecjalizowany zespół może skutecznie rozpocząć leczenie przed narodzinami dziecka); ▪ testowanie pod koniec ciąży (specjaliści okulistyki używają technologii ultradźwiękowej, która wykorzystuje fale dźwiękowe o wysokiej częstotliwości do rejestrowania obrazów oczu płodu na żywo, do testowania i leczenia siatkówczaka począwszy od 32. tygodnia ciąży; w przypadku rozpoznania siatkówczaka w badaniu USG, po 34 tygodniach wykonuje się MRI płodu, aby wykluczyć dodatkowe guzy w innych częściach mózgu)³²⁷. ○ Oprócz badań prenatalnych, <i>Phoenix Children's</i> oferuje różne opcje badania przesiewowych w kierunku siatkówczaka dla noworodków i małych dzieci, w tym badań krwi, dogłębnych badań oczu i obrazowania diagnostycznego o wysokiej rozdzielczości, takiego jak USG i MRI. Na podstawie wyników badań zespół ekspertów może określić, czy występuje siatkówczak, czy jedno oko lub oba są dotknięte chorobą i czy choroba jest opanowana lub rozprzestrzeniła się poza oko (oczy). Na tej podstawie zespół opracuje skuteczny plan leczenia dostosowany do potrzeb dziecka³²⁸. ○ Ponadto, szpital oferuje: poradnictwo genetyczne (Oddział Genetyki i Metabolizmu szpitala jest jedynym tego typu oddziałem w Arizonie, oferującym dokładną ocenę, diagnostykę, leczenie i dalsze usługi dla rodzin z dziećmi ze znanymi lub podejrzanymi chorobami genetycznymi, takimi jak siatkówczak); paliatywną opiekę prenatalną i poporodową; uczestnictwo w Programie Życie Dziecka (ang. <i>Child Life Program</i>); opiekę duszpasterską i socjalną; poradnictwo psychologiczne³²⁹.
Szwecja	<ul style="list-style-type: none"> • Niezwykle ważne jest regularne badanie dna oka u wszystkich noworodków ze zwiększonym ryzykiem siatkówczaka. Odbywa się to od pierwszego tygodnia życia, a następnie co 2-6 miesięcy, aż do rozpoczęcia szkoły. W pierwszych latach badanie wykonuje się najczęściej w znieczuleniu. Kiedy dziecko jest starsze, badanie dna oka można często wykonać bez znieczulenia³³⁰. • Ponieważ choroba jest powodowana mutacją RB1, zawsze oferuje się testy genetyczne. Jeśli zostanie stwierdzona patogenna mutacja w genie RB1, możliwe jest wtedy ustalenie czy rodzeństwo i inni krewni są nosicielami mutacji i ryzykują zachorowaniem na siatkówczaka. Jeśli można zidentyfikować mutację RB1 w guzie, wówczas można określić, czy jest wrodzona, czy ograniczona do oka, szukając tej samej zmiany w badaniu krwi³³¹. • W związku z postawieniem diagnozy rodzinie oferuje się również poradnictwo genetyczne (m.in. informacje o chorobie i sposobie jej dziedziczenia, ocena prawdopodobieństwa zachorowania innych członków rodziny, informacje o istniejących możliwościach diagnozy). Jeśli znana jest mutacja w rodzinie, to w przypadku wielu chorób dziedzicznych istnieje możliwość diagnostyki

³²⁷ Phoenix Children's. (2021). *Retinoblastoma Program*. Pozyskano z: <https://www.phoenixchildrens.org/ophthalmology/conditions-we-treat/retinoblastoma>, dostęp z 26.02.2021

³²⁸ Phoenix Children's. (2021). *Retinoblastoma Program*. Pozyskano z: <https://www.phoenixchildrens.org/ophthalmology/conditions-we-treat/retinoblastoma>, dostęp z 26.02.2021

³²⁹ Phoenix Children's. (2021). *Retinoblastoma Program*. Pozyskano z: <https://www.phoenixchildrens.org/ophthalmology/conditions-we-treat/retinoblastoma>, dostęp z 26.02.2021

³³⁰ Socialstyrelsen. (2017). *Retinoblastom*. Pozyskano z: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/retinoblastom/>, dostęp z 25.02.2021

³³¹ Socialstyrelsen. (2017). *Retinoblastom*. Pozyskano z: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/retinoblastom/>, dostęp z 25.02.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie siatkówczaka
	<p>nosicielstwa i płodu, a także preimplantacyjnej diagnostyki genetycznej (ang. <i>preimplantation genetic diagnosis</i>, PGD) w związku z zapłodnieniem in vitro³³².</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przykładowe badania przesiewowe dzieci z dziedzicznym siatkówczakiem w regionie Västra Götaland: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ryzyko rozwoju RB może się znacznie różnić. Należy zaoferować analizę genetyczną w celu oceny ryzyka, jeśli nie jest jeszcze znana. W razie potrzeby wystawiane jest skierowanie do poradni genetyki klinicznej³³³. ○ Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby na poziomie 45%-100% (dzieci, które są nosicielami mutacji w genie RB, ale nie rozwinęły jeszcze choroby; dzieci pacjentów z dziedzicznym siatkówczakiem (siatkówczakiem obustronnym, siatkówczakiem wieloogniskowym nieokreślonym lub siatkówczakiem, u których wykryto mutację konstytucyjną genu RB): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwszy tydzień życia: badanie powiek bez znieczulenia; ▪ 1-12 miesięcy: Badanie kontrolne raz w miesiącu w znieczuleniu z maksymalnym rozszerzeniem źrenic; ▪ 12-24 miesięcy: Badanie kontrolne co 3 miesiące w znieczuleniu; ▪ 2-3 lata: Kontrola co 4 miesiące w znieczuleniu; ▪ 3-4 lata: Kontrola co 6 miesięcy w znieczuleniu; ▪ Następnie zakończenie badań kontrolnych. ○ Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby na poziomie 5% (dzieci pacjentów leczonych z powodu jednostronnego siatkówczaka lub jednoogniskowego siatkówczaka bez rozpoznanej dziedziczności; rodzeństwo dzieci leczonych z powodu siatkówczaka obustronnego lub wieloogniskowego jednostronnego siatkówczaka): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwszy miesiąc: badanie powiek bez znieczulenia; ▪ 2-12 miesięcy: Badanie kontrolne co drugi miesiąc w znieczuleniu; ▪ 12-24 miesięcy: Kontrola co 3 miesiące w znieczuleniu; ▪ 2-4 lata: Kontrola co 6 miesięcy w znieczuleniu; ▪ Zakończenie badań kontrolnych³³⁴.
Węgry	<ul style="list-style-type: none"> • Program przesiewowy w kierunku dziedzicznego siatkówczaka oraz innych schorzeń (m.in. zaćma, jaskra). • Na Węgrzech program badań przesiewowych wzroku jest częścią ogólnego systemu profilaktycznych badań przesiewowych w zakresie opieki zdrowotnej nad dziećmi. O treści programu przesiewowego w kierunku chorób oka decyduje Ministerstwo Zdrowia oraz Węgierskie Towarzystwo Okulistyki i Strabismologii Dziecięcej (ang. <i>Hungarian Society of Paediatric Ophthalmology and Strabismology</i>, HSPOS). Program został wdrożony na poziomie krajowym w 1996 r. I zmieniony w 2006 r. Nie ma regionalnych różnic pomiędzy protokołami, jednak ze względu na brak centralnego źródła pieniędzy, które byłoby przydzielane równo, nie określono, które narzędzie jest najlepsze do badań przesiewowych. W związku z tym jakosć zakupionego sprzętu do projekcji wizualnej zależy od sytuacji finansowej danego obszaru. Badania przesiewowe są przeprowadzane w szpitalach, przychodniach dla dzieci, prywatnych klinikach, w domu rodzinnym dziecka lub w szkołach. Nie wiadomo, ilu specjalistów zajmujących się badaniami przesiewowymi wzroku jest na Węgrzech. Istnieją specjaliści, po dodatkowym przeszkoleniu również mogliby przeprowadzać badania przesiewowe, są nimi m.in. optycy, pielęgniarki czy ortoptycy. Obecnie nie ma specjalnego szkolenia w zakresie wykonywania badań przesiewowych wzroku. Badania przesiewowe wzroku są finansowane z krajowego ubezpieczenia zdrowotnego, ale są firmy, które zapewniają badania przesiewowe wzroku dzieciom swoich pracowników³³⁵. • Program obejmuje dzieci z wywiadem rodzinnym pierwszego stopnia z wrodzoną zaćmą i/lub jaskrą, siatkówczakiem lub zaburzeniami metabolicznymi związanymi z chorobami okulistycznymi, zaburzeniami genetycznymi, obniżoną ostrością wzroku i zezem. Pracownicy ochrony zdrowia przeprowadzający badania przesiewowe wzroku, miejsce badań przesiewowych i stosowane testy różnią się w zależności od wieku dziecka.
Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> • Program przesiewowy w kierunku dziedzicznego siatkówczaka oraz innych schorzeń (m.in. retinopatia wcześniaków) w Anglii i Walii.

³³² Socialstyrelsen. (2017). *Retinoblastom*. Pozyskano z: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/retinoblastom/>, dostęp z 25.02.2021

³³³ Alfresco VG Region. (2018). *BARNÖGON Screening av barn med hereditet för retinoblastoma*. Pozyskano z: <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vqr/storage/node/content/13662/BARNÖGON%20Screening%20av%20barn%20med%20hereditet%20för%20retinoblastom.pdf?a=false&quest=true>, dostęp z 25.02.2021

³³⁴ Alfresco VG Region. (2018). *BARNÖGON Screening av barn med hereditet för retinoblastoma*. Pozyskano z: <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vqr/storage/node/content/13662/BARNÖGON%20Screening%20av%20barn%20med%20hereditet%20för%20retinoblastom.pdf?a=false&quest=true>, dostęp z 25.02.2021

³³⁵ EUScreen. (2019). *Summary Vision Screening Data: Hungary*. Produced as part of Work Package 3. Pozyskano z: https://www.euscreen.org/wp-content/uploads/2019/02/Hungary-Country-Report-Vision_def.pdf, dostęp z 25.02.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie siatkówczaka
	<ul style="list-style-type: none"> • W Wielkiej Brytanii zaleca się, aby powiadomić lekarza pierwszego kontaktu (ang. <i>general practitioner, GP</i>) o rodzinnej historii siatkówczaka. GP może skierować dziecko do jednego ze specjalistycznych ośrodków zajmujących się siatkówczakiem, gdzie zostanie podjęta decyzja odnośnie do badań przesiewowych. Zwykle badania przesiewowe są prowadzone od urodzenia do wieku 3 lat i obejmują regularne badania wzroku w znieczuleniu ogólnym. To, jak często i jak długo dziecko powinno mieć wykonywane badania przesiewowe, zależy od poziomu ryzyka zachorowania. Niektóre dzieci mogą mieć wykonane również badanie krwi w celu wykrycia genu RB1. Jest to możliwe tylko wtedy, gdy członek rodziny, który miał siatkówczaka, może zostać zbadany jako pierwszy³³⁶. • GP powinien skierować dziecko do okulisty, jeśli źrenica oka wygląda na białą, a nie czarną. Dziecko powinno zobaczyć się ze specjalistą w ciągu 2 tygodni od otrzymania skierowania³³⁷. • Ponadto, w Anglii i Walii prowadzony jest program badań przesiewowych wzroku (ogólne badanie wzroku, motoryki oczu, badanie siatkówki), który skierowany jest na wykrycie: <ul style="list-style-type: none"> ○ retinopatii wcześniaków (ang. <i>retinopathy of prematurity, ROP</i>); ○ wrodzonych wad wzroku po urodzeniu – głównie wrodzonej zaćmy, ale także wsze kich dodatkowych czynników ryzyka chorób oczu lub innych przypadkowych objawów, jak na przykład aniridia, rozszczep tęczęwki (ang. <i>coloboma</i>) i siatkówczak; ○ ograniczonego widzenia w wieku od 4 do 5 lat, szczególnie z powodu niedowidzenia, ale może również obejmować nieskorygowaną wadę refrakcji³³⁸.

9.4. Choroba VHL

Wszystkie analizowane kraje posiadają wdrożone **schematy postępowania w zakresie prewencji choroby VHL** (ogólnokrajowe, w konkretnych rejonach lub jako wewnętrzne programy szpitali). Ponadto, podkreślana jest **rola testów/badań genetycznych w kierunku wykrycia dziedzicznej mutacji w genie VHL**, przyczyniającej się do rozwoju choroby. We Francji, Norwegii i Wielkiej Brytanii wskazuje się również na oferowanie pacjentom **poradnictwa genetycznego**.

W **Australii**, wskazuje się na **kryteria wykonania testów genetycznych**, wśród których wymienia się m.in. **rozpoznanie kliniczne choroby VHL** czy zidentyfikowanie patogennej mutacji u krewnego. Podkreśla się także, które z badań diagnostycznych mogą znacząco pomóc przy **wykryciu mutacji genu VHL** (np. immunohistochemia SDHB w przypadku przyzwojaka czy MRI głowy/kręgosłupa w rozpoznaniu klinicznym i przy wykluczeniu zmian wymagających aktywnego leczenia).

W przypadku **Danii**, prowadzony jest **Program nadzoru** dla osób ze zdiagnozowaną chorobą VHL, z podejrzeniem choroby, z grupy ryzyka oraz osób ze zdiagnozowaną mutacją w genie VHL. W ramach Programu zaleca się, aby badania były wykonywane przez **lekarzy wyspecjalizowanych w zakresie choroby VHL** a jeden z nich (zwykle **okulista, neurochirurg lub genetyk kliniczny**) był również **osobą koordynującą opiekę**. Wśród badań diagnostycznych wyróżnia się m.in.: **badanie kliniczne wykonywane przez pediatrę, badanie dna oka, oznaczenie metanefryny i normetanefryny w osoczu, badanie słuchu czy MRI OUN**. Po przeprowadzeniu pełnej analizy genetycznej (obejmującej **wywiad medyczny i rodzinny, badanie kliniczne oraz genetyczne**) i zidentyfikowaniu mutacji genu VHL, krewnym, oferuje się **predykcyjne testy genetyczne**.

We **Francji**, utworzono **sieć onkologiczną PREDIR** zajmującą się **profilaktyką i leczeniem osób z chorobą VHL** oraz innymi dziedzicznymi predyspozycjami do raka nerki (łącznie INCa utworzyła 15 Krajowych sieci dot. rzadkich nowotworów u dorosłych). Oprócz wspomnianych wyżej klasycznych

³³⁶ Cancer Research UK. (2021). Screening for eye cancer. Pozyskano z: https://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/eye-cancer/getting-diagnosed/screening?_gl=1*9psjb8*_ga*MTI5NTY4NzY2OS4xNiEzNzM0ODEz*_ga_58736Z2GNN*MTYxMzczNDgxMy4xLjEuMTYxMzczNDgzNS4zOA..&_ga=2.220499608.1422507130.1613734813-1295687669.1613734813, dostęp z 19.02.2021

³³⁷ Cancer Research UK. (2021). About retinoblastoma. Pozyskano z: <https://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/childrens-cancer/eye-cancer-retinoblastoma/about>, dostęp z 19.02.2021

³³⁸ EUScreen. (2018). Summary Vision Screening Data: England & Wales. Produced as part of Work Package 3. Pozyskano z: https://www.euscreen.org/wp-content/uploads/2019/02/England_-_Wales-Country-Report_def.pdf, dostęp z 25.02.2021

testów genetycznych, podkreśla się możliwość wykonania **diagnostyki prenatalnej** oraz **preimplantacyjnej** w przypadku planowanego zapłodnienia *in vitro*.

Jak wspomniano wcześniej, w **Kanadzie** wdrażany jest ogólny **Hereditary Cancer Program**³³⁹ (HCP), który oferuje poradnictwo i testy genetyczne mieszkańcom prowincji Kolumbia Brytyjska i Yukon. HCP dedykowany jest określonym nowotworom, w tym **chorobie VHL**. Wśród badań diagnostycznych wymienia się m.in.: **MRI pnia mózgu, kręgosłupa i brzucha, badanie fizykalne, przegląd okulistyczny czy audiometrię**.

W **Niemczech**, podkreśla się, że **każda osoba z chorobą VHL, powinna mieć rokrocznie przeprowadzane badanie kliniczne**, a częścią konsultacji lekarskiej powinny być **kontrole ciśnienia krwi oraz badania neurologiczne, widzenia i słuchu**. Ponadto, podobnie jak w Danii, zaleca się, aby pacjenci było pod opieką **lekarzy wyspecjalizowanych w zakresie choroby VHL** i mieli **możliwość zwrócenia się do zespołu multidyscyplinarnego**.

W **Norwegii**, sugeruje się uczestnictwo w **programie kontroli dla osób z VHL** (brak potwierdzenia rozpoznania jest równoznaczny z zakończeniem obserwacji VHL), **osób z grupy ryzyka** oraz **zdrowych nosicieli mutacji**. Przykładowymi badaniami w programie kontroli są m.in.: **badanie okulistyczne, audiometria, MRI lub USG jamy brzusznej czy MRI OUN**.

W przypadku **USA**, to szpitale posiadające **personel wykwalifikowany w zakresie choroby VHL** oraz **niezbędny sprzęt diagnostyczny**, oferują **wewnętrzne programy przesiewowe** w kierunku VHL. Dla przykładu, Szpital dziecięcy Monroe Carell Jr. w Vanderbilt, oprócz ww. **badan genetycznych i poradnictwa genetycznego** zapewnia również **stałe wsparcie i opiekę nad dziećmi z VHL** oraz podkreśla **zespolowe podejście** do leczenia dzieci z tą chorobą genetyczną.

W **Szwecji**, podobnie jak w Norwegii, oferuje się **ukierunkowany program kontroli**, jednakże wyłącznie pacjentom ze **zdiagnozowaną chorobą VHL**. Choroba ta jest natomiast diagnozowana w ramach Krajowego programu opieki nad rakiem nerki. Wśród badań diagnostycznych i obserwacji VHL wyróżnia się m.in.: **badanie dna oka, pomiar katecholamin czy MRI mózgu i rdzenia kręgowego**.

Na **Węgrzech**, podkreśla się rolę **regularnych badań przesiewowych u osób ze zdiagnozowaną chorobą VHL** (badanie okulistyczne, badanie moczu, MRI mózgu) oraz u osób, których rodzic miał zdiagnozowaną tę chorobę (badanie wzroku, badanie moczu, badanie mózgu i nerek).

W **Wielkiej Brytanii**, to **poszczególne regiony zajmują się programami badań przesiewowych oraz badaniami i poradnictwem genetycznym w kierunku choroby VHL**. Dla przykładu, w rejonie Wessex, prowadzony jest **coroczny program skринingowy** obejmujący badania różnych części ciała związanych z mutacją w genie VHL. Wśród badań przesiewowych wyróżnia się przede wszystkim.: **badanie okulistyczne, MRI jamy brzusznej, mózgu czy rdzenia kręgowego a także badanie moczu**). Ponadto, oferuje się **badania skринingowe w ciąży** (tzw. próbkowanie kosmówki) w przypadku rodzinnej historii mutacji w genie VHL.

Tabela 43. Zestawienie działań prewencyjnych i diagnostycznych w zakresie choroby VHL, w analizowanych krajach.

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie choroby von Hippel-Lindau (VHL)
Australia	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego VHL. • Wskazuje się, że testy genetyczne są niezbędne dla uzyskania dobrej opieki klinicznej nad osobami, u których podejrzewa się dziedziczną patogenną odmianę genu VHL. Dlatego też populację docelową stanowią: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozpoznanie kliniczne von Hippel-Lindau; ○ inne wskazania kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznano izolowanego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego <40 lat; ▪ obustronny lub wielogniskowy jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy;

³³⁹ BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Program. Pozyskano z: <http://www.bccancer.bc.ca/our-services/services/hereditary-cancer>, dostęp z 15.04.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie choroby von Hippel-Lindau (VHL)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ naczynek siatkówki <40 lat; ▪ hemangioblastoma OUN <30 lat; ▪ guz chromochłonny <50 lat (z prawidłową immunohistochemią SDHB); ▪ rodzinny guz chromochłonny/przyzwojak (z prawidłową immunohistochemią SDHB); ▪ izolowany guz neuroendokrynną trzustki – histologia jasnokomórkowa; ▪ endlimfatyczny guz worka limfatycznego (ELST) w każdym wieku; ○ gdy u krewnego zidentyfikowano znaną patogenną mutację; ○ jeśli badanie osoby dotkniętej chorobą nie było możliwe, badanie zdrowego krewnego pierwszego stopnia może być wskazane, ponieważ badanie w genie VHL ma niski odsetek wyników fałszywie ujemnych³⁴⁰. • Wyniki poniższych badań mogą znacząco wpłynąć na prawdopodobieństwo wykrycia dziedzicznej mutacji w genie VHL: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku przyzwojaka/guza chromochłonnego – rozważenie immunohistochemii SDHB; ○ MRI mózgu/kręgosłupa, obrazowanie nerek, przegląd okulistyczny oraz metanefryna i normetanefryna w osoczu w rozpoznaniu klinicznym i przy wykluczeniu zmian wymagających aktywnego leczenia³⁴¹.
Dania	<ul style="list-style-type: none"> • W Danii utworzono Program nadzoru dla osób ze zdiagnozowaną chorobą von Hippel-Lindau, z podejrzeniem choroby, z grupy ryzyka oraz osób ze zdiagnozowaną mutacją w genie VHL. • Zgodnie z ww. Programem w miarę możliwości badania powinny być wykonywane przez doświadczonych lekarzy specjalistów w zakresie VHL. Cenne jest, aby jeden z zaangażowanych specjalistów był osobą kontaktową/koordynatorem klinicznym. Tą osobą jest zazwyczaj neurochirurg, okulista lub genetyk kliniczny, ale w zasadzie może to być każdy lekarz z doświadczeniem w VHL, który może kierować i koordynować wiele badań kontrolnych i który zajmie się komunikacją z pacjentem³⁴². • Poniżej przedstawiono zalecane działania w ramach Programu z podziałem na wiek pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0-4 r.ż.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ coroczne badanie kliniczne przez pediatrę; ▪ coroczna oftalmoskopia w przypadku rozszerzenia. ○ 5-14 r.ż.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ coroczne badanie kliniczne przez pediatrę; ▪ coroczna oftalmoskopia w przypadku rozszerzenia; ▪ coroczne oznaczenie metanefryny w osoczu i normetanefryny w osoczu; ▪ coroczne badanie słuchu na oddziale audiologii; ▪ 1x MRI OUN i 1x USG jamy brzusznej (nerki, nadnercza, trzustka, wątroba) – optymalnie w przedziale wiekowym 8-14 lat. ○ od 15 roku życia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ coroczna oftalmoskopia w przypadku rozszerzenia; ▪ coroczne badanie neurologiczne (przez neurologa lub neurochirurga); ▪ co dwa lata: MRI OUN, w tym ucha wewnętrznego; ▪ coroczne USG/MRI jamy brzusznej (nerki, nadnercza, trzustka, wątroba); ▪ coroczne oznaczenie metanefryny w osoczu, normetanefryny w osoczu i chromograniny A w osoczu; ▪ badanie słuchu na oddziale audiologii³⁴³. • Zalecenia powyżej dotyczą osób, które nie mają żadnych objawów. Gdy narząd zostanie dotknięty chorobą, zostaje opracowany specjalny program kontrolny dla tego narządu. Oprócz rutynowych badań kontrolnych, charakterystyczne objawy w naturalny sposób prowadzi

³⁴⁰ EVIQ. (2021). VHL genetic testing. Pozyskano z: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult/genetic-testing-for-heritable-pathogenic-variants/615-vhl-genetic-testing#probability-of-a-heritable-mutation>, dostęp z 02.03.2021

³⁴¹ EVIQ. (2021). VHL genetic testing. Pozyskano z: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult/genetic-testing-for-heritable-pathogenic-variants/615-vhl-genetic-testing#probability-of-a-heritable-mutation>, dostęp z 02.03.2021

³⁴² VHL DK. (2013). Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd Edition. Pozyskano z: <https://vhl.dk/wp-content/uploads/2019/09/vHL-Danish-Clinical-Guideline-DMJ-dec-2013.pdf>, dostęp z 26.02.2021

³⁴³ VHL DK. (2013). Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd Edition. Pozyskano z: <https://vhl.dk/wp-content/uploads/2019/09/vHL-Danish-Clinical-Guideline-DMJ-dec-2013.pdf>, dostęp z 26.02.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie choroby von Hippel-Lindau (VHL)
	<p>do nowego ukierunkowanego badania. Wszelkie pozytywne wyniki powinny prowadzić do skierowania do odpowiedniego specjalisty³⁴⁴.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponadto, osoba, u której podejrzewa się VHL, kierowana jest do miejscowego oddziału genetyki klinicznej (sprawdzenie w bazie danych VHL, czy rodzina osoby została już oceniona i ewentualne przeprowadzenie pełnej analizy genetycznej rodziny). Pełna analiza genetyczna składa się z czterech głównych elementów: <ul style="list-style-type: none"> ○ wywiadu medycznego (rozmowa z pacjentem i przegląd dokumentacji medycznej pacjenta); ○ badania klinicznego (jeśli niektóre z zalecanych badań klinicznych nie zostały wykonane, zostaną one zaaranżowane przez genetyka klinicznego); ○ wywiadu rodzinnego (wywiad rodzinny uzyskuje się na podstawie wywiadu ze skierowanym pacjentem; uzupełnieniem danych dotyczących dotkniętych chorobą krewnych jest przegląd ich dokumentacji medycznej lub w razie potrzeby pacjent jest proszony o zebranie dodatkowych informacji o rodzinie poprzez rozmowę z krewnymi); ○ badania przesiewowego pod kątem mutacji (standardowe badanie przesiewowe mutacji obejmuje sekwencjonowanie kodujących eksonów i granic eksonintronów oraz analizę delecji i duplikacji genu przy użyciu MLPA; ze względu na możliwość mozaicyzmu preferowane są próbki krwi od chorej osoby z chorym rodzicem; po wykryciu mutacji dokonuje się oceny w celu określenia, czy jest ona patogenna i określenia prawdopodobieństwa, że mutacja ta jest odpowiedzialna za chorobę w rodzinie. Patogenną mutację można wykryć w większości rodzin VHL z wieloma dotkniętymi chorobą krewnymi)³⁴⁵. • Gdy w rodzinie zostanie zidentyfikowana mutacja powodująca chorobę, osobom z tej rodziny z grupy ryzyka oferowane są predykcyjne testy genetyczne. Predykcyjne badania genetyczne są zalecane wszystkim krewnym chorego, w tym dzieciom³⁴⁶.
Francja	<ul style="list-style-type: none"> • We Francji utworzono sieć onkologiczną PREDIR zajmującą się profilaktyką i leczeniem osób z dziedziczną chorobą von Hippel-Lindau oraz innymi dziedzicznymi predyspozycjami do raka nerki (tj. zespół Birt-Hogg-Dubé, dziedziczna leiomiomatoza z rakiem komórkowym nerki (ang. <i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i>, HLRCC), dziedziczny rak brodawkowy nerkowokomórkowy typu 1)³⁴⁷. • INCa utworzyła 15 Krajowych sieci dla pacjentów z rzadkimi nowotworami u dorosłych. Wśród nich wymienia się sieć PREDIR – Choroba von Hippel-Lindau i inne dziedziczne predyspozycje do raka nerki (fr. <i>Le réseau PREDIR – Maladie de Von Hippel-Lindau et autres prédispositions héréditaires au cancer du rein</i>)³⁴⁸. • Centrum PREDIR obejmuje 1 Centrum Referencyjne (Le Kremlin-Bicêtre) i 11 Centrów Kompetencji (dawniej Centrów Międzyregionalnych) rozmieszczonych na całym terytorium kraju: Bordeaux, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marsylia, Montpellier, Nancy, Nantes, Rouen i Tuluzie, a także 14 Centrów Korespondencyjnych (dawnych Centrów Regionalnych). Centra Kompetencji zapewniają wyspecjalizowane konsultacje i specjalny system opieki, który umożliwi kliniczną i genetyczną diagnostykę różnych dziedzicznych predyspozycji do guzów nerek, a także obserwację i leczenie pacjentów³⁴⁹. • Poradnictwo i testy genetyczne dedykowane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ choremu w celu postawienia diagnozy lub potwierdzenia już ustalonej diagnozy klinicznej; ○ krewnym chorego – badanie zwane diagnozą przedobjawową, które identyfikuje członków rodziny zagrożonych rozwojem choroby, zapewnia im odpowiednie monitorowanie i niweluje niepokój osób, które nie są nosicielami nieprawidłowości genetycznej; ○ parze planującej mieć dziecko: <ul style="list-style-type: none"> ▪ diagnostyka prenatalna (ang. <i>prenatal diagnosis</i>, PND): test genetyczny, który określa, czy zarodek jest nosicielem, czy też jest wolny od choroby. Obecnie

³⁴⁴ VHL DK. (2013). Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd Edition. Pozyskano z: <https://vhl.dk/wp-content/uploads/2019/09/vHL-Danish-Clinical-Guideline-DMJ-dec-2013.pdf>, dostęp z 26.02.2021

³⁴⁵ VHL DK. (2013). Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd Edition. Pozyskano z: <https://vhl.dk/wp-content/uploads/2019/09/vHL-Danish-Clinical-Guideline-DMJ-dec-2013.pdf>, dostęp z 26.02.2021

³⁴⁶ VHL DK. (2013). Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd Edition. Pozyskano z: <https://vhl.dk/wp-content/uploads/2019/09/vHL-Danish-Clinical-Guideline-DMJ-dec-2013.pdf>, dostęp z 26.02.2021

³⁴⁷ PREDIR. (2021). Centre de Référence. Pozyskano z: https://predir.org/View/centre_national.aspx, dostęp z 01.03.2021

³⁴⁸ INCa. (2019). Cancers rares de l'adulte: 15 réseaux nationaux labellisés. Pozyskano z: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Cancers-rares-de-l'adulte-15-reseaux-nationaux-labellises>, dostęp z 24.02.2021

³⁴⁹ PREDIR. (2021). Centres de Compétence. Pozyskano z: https://predir.org/View/centres_reg.aspx, dostęp z 01.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie choroby von Hippel-Lindau (VHL)
	<p>PND jest oferowane tylko w przypadku choroby VHL. Główny ośrodek DPN, z którym współpracuje PREDIR, znajduje się w szpitalu Necker w Paryżu;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ diagnostyka preimplantacyjna (ang. <i>preimplantation genetic diagnosis</i>, PGD). Proces ten obejmuje zapłodnienie in vitro i selekcję zdrowych zarodków. Dwa centra PGD opiekują się parami z chorobą VHL (w Montpellier i w Strasburgu)³⁵⁰. <ul style="list-style-type: none"> • Sieć PREDIR posiada 27 lekarzy specjalistów, doradcę genetycznego, sekretarza medycznego i technika badań klinicznych, którzy ściśle współpracują z Francuskim Stowarzyszeniem Pacjentów z VHL (fr. <i>l'Association de patients VHL-France</i>)³⁵¹.
Kanada	<ul style="list-style-type: none"> • Program dot. dziedzicznej choroby VHL w Kolumbii Brytyjskiej (ang. <i>British Columbia</i>, BC) (w ramach <i>Hereditary Cancer Program</i>). • Badanie VHL, w ramach Programu, dla kwalifikującego się przypadku indeksowego może zostać zlecone przez endokrynologa lub onkologa na podstawie odpowiedniego zapotrzebowania <i>Cancer Genetics Lab</i>³⁵². • Kryteria skierowania do Programu (uwaga: bliskimi krewnymi są dzieci, bracia, siostry, rodzice, ciocie, wujkowie, wnuki i dziadkowie po tej samej stronie rodziny; istotna może być również historia raka u kuzynów i dalszych krewnych z tej samej strony rodziny): <ul style="list-style-type: none"> ○ członek rodziny z potwierdzoną mutacją genu VHL – skierowanie na badanie nosicielstwa; ○ osoba z jakimkolwiek guzem chromochłonnym; ○ osoba z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym i bliski krewny z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym; ○ osoba z co najmniej 2 z następujących zmian: <ul style="list-style-type: none"> ▪ naczyniak siatkówki; ▪ naczyniak zarodkowy kręgosłupa lub mózdzku; ▪ guz chromochłonny nadnerczy lub nadnerczy; ▪ rak nerkowokomórkowy; ▪ liczne torbiele nerek i trzustki; ▪ rzadziej: guzy worka endolimfatycznego, torbielowate gruczolaki najądrzy lub więzadła szerokie lub guzy neuroendokryne trzustki; ○ osoba z rodzinną historią VHL i co najmniej 1 z powyższych zmian; ○ osoba mająca 1 lub więcej bliskich krewnych z którymkolwiek z wyżej wymienionych³⁵³. • Zalecenia dotyczące zarządzania ryzykiem raka u nosicieli mutacji VHL w ramach Programu (leczenie kliniczne osób z VHL jest trudne ze względu na szerokie spektrum towarzyszących guzów i brak dowodów na poparcie badań przesiewowych w kierunku tych guzów. Wytyczne opierają się głównie na opiniach ekspertów): <ul style="list-style-type: none"> ○ MRI pnia mózgu, kręgosłupa i brzucha w wieku 12, 15 i 18 lat, USG jamy brzusznej w kolejnych latach, a następnie MRI co 2 lata od ukończenia 20 r.ż.; ○ coroczne badanie fizykalne od 2 r.ż.; ○ rozważenie corocznej oceny katecholamin – wolne metoksykatecholaminy w osoczu mają najwyższą czułość; ○ coroczny przegląd okulistyczny od 2 r.ż.; ○ audiometria, jeśli choroba jest objawowa i rozważenie audiometrii podstawowej w wieku rozpoczynającym naukę w szkole³⁵⁴.
Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego VHL. • Rozpoznanie choroby von Hippel-Lindau uważa się za potwierdzone, jeśli istnieje udowodniona mutacja, tj. zmiana genetyczna w genie VHL i/lub: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku pacjenta bez VHL w rodzinie – z co najmniej dwoma z następujących:

³⁵⁰ PREDIR. (2021). *Diagnostic génétique*. Pozyskano z: https://predir.org/View/diagnostic_genetique.aspx, dostęp z 01.03.2021

³⁵¹ PREDIR. (2021). *Centre de Référence*. Pozyskano z: https://predir.org/View/centre_national.aspx, dostęp z 01.03.2021

³⁵² BC Cancer. (2017). *Hereditary Cancer Program. Von Hippel-Lindau*. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_vonHippelLindauSyndrome.pdf, dostęp z 01.03.2021

³⁵³ BC Cancer. (2017). *Hereditary Cancer Program. Von Hippel-Lindau*. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_vonHippelLindauSyndrome.pdf, dostęp z 01.03.2021

³⁵⁴ BC Cancer. (2017). *Hereditary Cancer Program. Von Hippel-Lindau*. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_vonHippelLindauSyndrome.pdf, dostęp z 01.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie choroby von Hippel-Lindau (VHL)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 naczyniaki zarodkowe siatkówki, rdzenia kręgowego lub mózgu lub pojedynczy naczyniak zarodkowy z objawami w jamie brzusznej (np. liczne torbiele nerek lub trzustki); ▪ rak nerwowokomórkowy; ▪ guz chromochłonny; ▪ ELST (ang. <i>endolymphatic sac tumor</i>), cystadenoma jajników lub jajowodów/najądrzy lub NET trzustki (ang. <i>neuroendocrine tumour</i>); ○ w przypadku pacjenta z VHL w rodzinie – z co najmniej jednym z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ naczyniak zarodkowy siatkówki; ▪ hemangioblastoma rdzenia kręgowego lub mózdzku; ▪ guz chromochłonny; ▪ rak nerwowokomórkowy; ▪ liczne torbiele nerek lub trzustki³⁵⁵. • Wskazuje się, że bez względu na wiek każda osoba z chorobą von Hippel-Lindau powinna przejść coroczne badanie kliniczne. Częścią konsultacji lekarskiej są kontrole ciśnienia krwi, badania neurologiczne oraz badanie zdolności widzenia lub słyszenia. Ponadto osoby z VHL powinny być świadome objawów choroby. Idealnie byłoby, gdyby wszyscy pacjenci z VHL byli pod opieką lekarza specjalizującego się w zakresie choroby von Hippel-Lindau i mogącego zwrócić się do zespołu interdyscyplinarnego³⁵⁶.
Norwegia	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego VHL. • Zgodnie z Krajowym przewodnikiem w endokrynologii (nor. <i>Nasjonal veileder i endokrinologi</i>) w celu postawienia diagnozy zaleca się przeprowadzenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ wywiadu i badania klinicznego; ○ badania przez okulistę; ○ oznaczenie metanefryny / normetanefryny i chromograniny w osoczu A; ○ obrazowania całego OUN, nerek, trzustki, nadnerczy i wątroby (zazwyczaj MRI); ○ badania słuchu z audiometrią tonu/mowy i impedancyjnej; ○ testów genetycznych – sekwencjonowanie Singera i MLPA³⁵⁷. • Ponadto, zaleca się skierowanie pacjenta do oddziału genetyki klinicznej, jeśli badania wskazują, że VHL jest najbardziej prawdopodobną diagnozą. Jeśli nie ma dowodów na rozpoznanie, obserwację VHL można zwykle zakończyć. • Kontynuacja programu dla osób dotkniętych chorobą, osób z grupy ryzyka lub zdrowych nosicieli mutacji musi być prowadzona przez specjalistów, którzy mają doświadczenie w leczeniu VHL i mogą być korzystnie koordynowani przez jedno z zaangażowanych środowisk zawodowych. Proponuje się program sterujący: <ul style="list-style-type: none"> ○ od urodzenia do 4 r.ż., coroczna wizyta kontrolna, która obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie somatyczne u pediatry; ▪ badanie okulistyczne. <p>Skierowanie do genetyka klinicznego w celu uzyskania wskazówek. Badanie genetyczne dzieci można wykonać już po urodzeniu, ale w porozumieniu z rodzicami można zaczekać, aż dziecko skończy kilka lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ od 5-18 r.ż., coroczna wizyta kontrolna, która obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie somatyczne u pediatry; ▪ badanie okulistyczne; ▪ oznaczenia B-metanefryny i β-normetanefryny; ▪ audiometrię; ▪ badanie MRI OUN i MRI lub USG jamy brzusznej od około 10 r.ż.; ○ od 15 r.ż. obserwacja jak dla dorosłych, ale badanie u pediatry do 18 r.ż. ○ od 18 lat coroczna wizyta kontrolna obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie somatyczne; ▪ badanie palpacyjne jąder; ▪ badanie okulistyczne; ▪ oznaczenia B-metanefryny, β-normetanefryny i chromograniny-A; ▪ MRI lub USG jamy brzusznej;

³⁵⁵ Forshung Information Therapie. (2021). Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Pozyskano z: <http://www.krebs-praedisposition.de/fuer-patienten-und-familien/von-hippel-lindau-syndrom/#diagnose>, dostęp z 02.03.2021

³⁵⁶ Forshung Information Therapie. (2021). Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Pozyskano z: <http://www.krebs-praedisposition.de/fuer-patienten-und-familien/von-hippel-lindau-syndrom/#diagnose>, dostęp z 02.03.2021

³⁵⁷ Norsk selkap for endokrinologi. (2019). Nasjonal Veileder i Endokrinologi. Von Hippel Lindau (VHL). Pozyskano z: <http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=mL5dJEEH>, dostęp z 01.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie choroby von Hippel-Lindau (VHL)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ audiometrię; ▪ MRI OUN i ucha wewnętrznego (co dwa lata). <ul style="list-style-type: none"> • Poradnictwo genetyczne prowadzone przez genetyka klinicznego jest oferowane dorosłym pacjentom lub w przypadku, gdy jest to niezbędne³⁵⁸.
Stany Zjednoczone Ameryki	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego VHL. • Szpitaly posiadające odpowiedni sprzęt diagnostyczny oraz wykwalifikowany personel oferują wewnętrzne programy przesiewowe w kierunku choroby von Hippel-Lindau, np.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Szpital dziecięcy Monroe Carell Jr. w Vanderbilt (ang. <i>Monroe Carell Jr. Children's Hospital at Vanderbilt</i>): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Program von Hippel-Lindau w szpitalu dziecięcym przyjmuje podejście zespołowe do leczenia dzieci z tą chorobą genetyczną, która predysponuje je do nowotworów złośliwych i niezłośliwych; ▪ w ramach Programu koordynowane jest leczenie zarówno dzieci, jak i dorosłych poprzez opiekę rodzinną; szpital organizuje wszystkie badania przesiewowe, testy genetyczne i opiekę specjalistyczną dla dzieci w rodzinach, w których u dorosłych zdiagnozowano VHL; zapewnia również stałe wsparcie i opiekę nad dziećmi ze zweryfikowaną diagnozą VHL. ▪ Szpital jest jedną z nielicznych placówek w kraju wyznaczoną przez Stowarzyszenie von Hippel-Lindau (ang. <i>von Hippel-Lindau Alliance</i>) jako Centrum Kompleksowej Opieki (ang. <i>Comprehensive Care Center</i>) i wspomaga Stowarzyszenie na rzecz opracowania wytycznych opieki klinicznej³⁵⁹.
Szwecja	<ul style="list-style-type: none"> • W Szwecji nie ma krajowego programu przesiewowego dedykowanego wyłącznie dziedzicznej chorobie von Hippel-Lindau. Choroba ta jest wykrywana i leczona w ramach Krajowego programu opieki nad rakiem nerki (szw. <i>Nationellt vårdprogram njurcancer</i>)³⁶⁰. • Choroba VHL jest najczęstszym zespołem związanym z rakiem nerki. W przypadku podejrzenia VHL, zaleca się skierowanie osoby lub rodziny do najbliższej kliniki genetyki onkologicznej w celu jej zbadania. Osobom z VHL oferuje się ukierunkowany program kontroli³⁶¹. • Przykłady badań przesiewowych i obserwacji w VHL to: pomiar katecholamin, badanie dna oka, ocena lekarza okulisty, możliwy MRI mózgu i rdzenia kręgowego oraz coroczne lub co dwa lata MRI nerek³⁶². • Centrum zajmujące się chorobą von Hippel-Lindau znajduje się w Szpitalu Uniwersyteckim w Uppsali. W skład multidyscyplinarnego zespołu wchodzi lekarze i specjaliści z doświadczeniem w endokrynologii onkologicznej, neurologii, genetyce klinicznej, neurochirurgii, radiologii, chirurgii endokrynologicznej, chorobach oczu i urologii. Osoby z tą chorobą podlegają programowi kontroli klinicznej w różnych szpitalach w kraju, ale zwykle są kierowane do szpitali regionalnych, gdy zastosowanie mają specjalne procedury chirurgiczne. Kliniki genetyki onkologicznej są dostępne we wszystkich szpitalach uniwersyteckich³⁶³.
Węgry	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji nt. krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego VHL. • Zaleca się, aby pacjent, u którego zdiagnozowano VHL, poddawany był corocznemu badaniu okulistycznemu i badaniu moczu (katecholaminy) oraz co kilka lat MRI mózgu z użyciem środka kontrastowego jamy brzusznej i gadolinu. Ponadto, osoba, u której u rodzica zdiagnozowano VHL, również powinna być poddawana regularnym badaniom do 60 r.ż. (badanie wzroku powyżej 5 r.ż., badanie moczu – 10, mózgu – 15 a nerki powyżej 20 r.ż.)³⁶⁴.

³⁵⁸ Norsk selkap for endokrinologi. (2019). *Nasjonal Veileder i Endokrinologi. Von Hippel Lindau (VHL)*. Pozyskano z: <http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=mL5DjEEH>, dostęp z 01.03.2021

³⁵⁹ Monroe Carell Jr. Children's Hospital. (2021). *Von Hippel-Lindau Program*. Pozyskano z: <https://www.childrenshospitalvanderbilt.org/program/von-hippel-lindau-program>, dostęp z 03.03.2021

³⁶⁰ Regionala Cancercentrum i.Samverkan. (2021). *Nationellt vårdprogram njurcancer*. Pozyskano z: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/njurcancer/vardprogram/>, dostęp z 02.03.2021

³⁶¹ Regionala Cancercentrum i.Samverkan. (2021). *Nationellt vårdprogram njurcancer*. Pozyskano z: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/njurcancer/vardprogram/>, dostęp z 02.03.2021

³⁶² Regionala Cancercentrum i.Samverkan. (2021). *Nationellt vårdprogram njurcancer*. Pozyskano z: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/njurcancer/vardprogram/>, dostęp z 02.03.2021

³⁶³ Sosialstyrelsen. (2017). *Von Hippel-Lindaus sjukdom*. Pozyskano z: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/von-hippel-lindaus-sjukdom/>, dostęp z 02.03.2021

³⁶⁴ Ritka és Veleszületett Rendellenességgel élők Országos Szövetsége. (2021). *Von Hippel-Lindau szindróma*. Pozyskano z: <https://www.rirosz.hu/betegsegleiras/von-hippel-lindau-szindroma/>, dostęp z 02.03.2021

Kraj	Działania prewencyjne/diagnostyczne w zakresie choroby von Hippel-Lindau (VHL)
	<ul style="list-style-type: none"> • Wykonanie badań genetycznych w kierunku mutacji VHL jest możliwe w wewnętrznej klinice Uniwersytetu w Debreczynie (węg. <i>Debreceni Egyetem 2.sz. Belklinikáján</i>)³⁶⁵.
Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> • Brak krajowego programu przesiewowego w kierunku dziedzicznego VHL. • Natomiast poszczególne regiony oferują poradnictwo genetyczne/badania genetyczne oraz programy badań przesiewowych pacjentów kierunku VHL, np.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rejon Wessex: <ul style="list-style-type: none"> ▪ po postawieniu diagnozy zaleca się, aby pacjenci przystępowali do corocznego programu badań przesiewowych, w którym badane są różne części ciała związane z mutacją genu VHL; ▪ pacjentom oferuje się coroczną wizytę w klinice neurologiczno-genetycznej, podczas której odbywają się konsultacje i ogólne badanie z genetykiem klinicznym, neurologiem i doradcą genetycznym. Wykonane może być również: sprawdzenie ciśnienia krwi i badanie neurologiczne. Ponadto co najmniej raz w roku wykonywane jest szczegółowe badanie okulistyczne u okulisty oraz w zależności od wieku pacjenta: MRI jamy brzusznej, mózgu czy rdzenia kręgowego i badanie moczu w celu wykrycia guzów chromochłonnych; ▪ w rodzinach, w których zidentyfikowano wadliwy gen, istnieje możliwość wykonania badań skringowych w ciąży. Zwykle wykonuje się je po około 11 tygodniach za pomocą testu zwanego próbkowaniem kosmówki (ang. <i>chorionic villus samplin, CVS</i>)³⁶⁶.

³⁶⁵ Ritka és Veleszületett Rendellenességgel élők Országos Szövetsége. (2021). Von Hippel-Lindau szindróma. Pozyskano z: <https://www.rirosz.hu/betegsegleiras/von-hippel-lindau-szindróma/>, dostęp z 02.03.2021

³⁶⁶ NHS. (2016). Von Hippel-Lindau disease (VHL) Information for patients. Pozyskano z: <https://www.suht.nhs.uk/Media/Controlleddocuments/Patientinformation/Genetics/Von-Hippel-Lindau-disease-VHL.pdf>, dostęp z 02.03.2021

10. Prewencja nowotworów dziedzicznych w rekomendacjach klinicznych

10.1. Metodyka

W ramach prac nad modelem prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe wykonano następujące działania:

- systematyczne wyszukiwanie wytycznych/rekomendacji klinicznych w zakresie profilaktyki, wybranych wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka nowotworów (rak piersi, rak jajnika, rak trzonu macicy, rak jelita grubego, choroba VHL, siatkówczak) opublikowanych w latach 2016–2021. Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazach Medline via PubMed i Embase via Ovid w dniu 5.03.2021 r.
- niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych/rekomendacji klinicznych w zakresie prewencji wybranych wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka nowotworów (rak piersi, rak jajnika, rak trzonu macicy, rak jelita grubego oraz choroba VHL, siatkówczak) opublikowanych w latach 2016-2021 na stronach towarzystw naukowych i organizacji.

Do analizy włączono następującą liczbę wytycznych:

- rak piersi i jajnika – 20 dokumentów;
- rak trzonu macicy – 9 dokumentów;
- rak jelita grubego – 13 dokumentów;
- siatkówczak – 3 dokumenty;
- choroba VHL – 3 dokumenty.

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych oraz diagramy selekcji badań przedstawiono w Rozdziale 21 (Załączniki 2 i 3).

Poniżej w podrozdziałach przedstawiono opis odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej z podziałem na typ nowotworu. Metodologię siły zaleceń i/lub jakości dowodów naukowych przedstawiono w Rozdziale 21 (Załącznik 4).

10.2. Charakterystyka wytycznych praktyki klinicznej

10.2.1. Rak piersi i jajnika

10.2.1.1. Opis

Tabela 44. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki raka piersi i jajnika.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
Rak jajnika	
PTGO 2017 ³⁶⁷	<u>Zalecenia dotyczące profilaktyki, diagnostyki i leczenia raka jajnika</u> Zalecenia ogólne:

³⁶⁷ Basta A., Bidziński M., Bieńkiewicz A., Blecharz P., Bodnar L., & Mądry R. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1). Pozyskano z: <http://ptgo.pl/dla-lekarza/rekomendacje-i-zalecenia/>, dostęp z 20.02.2020

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (Polska)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Skrining w kierunku raka jajnika nie ma obecnie zastosowania, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach BRCA; <p>U nosicielek mutacji genów BRCA1 i BRCA2, ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika, zaleca się obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych.</p>
<p>SIGN 2018³⁶⁸</p> <p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>(Szkocja)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania w nabłonkowym raku jajnika</u></p> <p>Poniższe zalecenia zostały wskazane przez grupę opracowującą wytyczne jako kluczowe zalecenia kliniczne, którym należy nadać priorytet przy wdrażaniu.</p> <p>Skrining i rola profilaktycznej salpingo-ooforektomii (ang. <i>risk-reducing salpingo-oophorectomy</i>, RRSO):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkim kobietom z nieśluzowym rakiem jajnika lub jajowodu należy zaoferować badanie mutacji BRCA1 i BRCA2 [D]; Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika w grupach wysokiego ryzyka powinny być oferowane wyłącznie w kontekście badań naukowych [D]; Kobietom z historią rodzinną, która wydaje się narażać je na wysokie ryzyko zachorowania na raka jajnika, należy zaproponować skierowanie do <i>Clinical Genetics Service</i> w celu oceny, potwierdzenia historii rodzinnej i rozważenia badań genetycznych członka rodziny dotkniętego chorobą [Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym]. <p>Pozostałe zalecenia dot. profilaktycznej salpingo-ooforektomii przedstawiono poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobietom z mutacjami genetycznymi genów BRCA1 lub BRCA2 należy zaproponować profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów w odpowiednim okresie ich życia [C]; Kobiety z grupy wysokiego ryzyka, u których nie zidentyfikowano mutacji, powinny mieć możliwość omówienia zalet i wad profilaktycznej salpingo-ooforektomii [Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym]; Hormonalną terapię zastępczą można stosować po usunięciu jajnika do czasu naturalnej menopauzy bez utraty korzyści wynikających ze zmniejszenia ryzyka raka piersi [Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym]; Kobietom, które zdecydują się na profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów, należy zaoferować poradnictwo, wsparcie i informacje przed i po operacji [Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym]. <p>Poniżej przedstawiono proces identyfikacji kobiet z wysokim ryzykiem raka jajnika uwzględniając: historię rodziny, badania genetyczne oraz skierowania do poradni genetycznej.</p> <p>Definiowanie grup wysokiego ryzyka w oparciu o historię rodziny:</p> <p>Kobieta jest definiowana jako osoba z wysokim ryzykiem raka jajnika, jeśli spełnia jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jest nosicielką odpowiednich mutacji genów raka, w tym genów BRCA1, BRCA2, naprawy niedopasowania; Jest krewną pierwszego stopnia nosiciela z mutacją w genach BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D lub genów naprawy niedopasowania; Jest krewną drugiego stopnia, poprzez zdrowego mężczyznę, osoby z mutacją w genach BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D lub genów naprawy niedopasowania; Posiada krewnego pierwszego stopnia (matkę, ojca, siostrę, brata, córkę lub syna) dotkniętego chorobą nowotworową w rodzinie, który spełnia jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> dwie lub więcej osób z rakiem jajnika, które są ze sobą spokrewnione w pierwszym stopniu;

³⁶⁸ SIGN. (2018). *Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline*. Pozyskano z: https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf, dostęp z 10.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ jedna osoba z rakiem jajnika w dowolnym wieku i jedna z rozpoznany rakiem piersi w wieku poniżej 50 lat, które są ze sobą spokrewnione w pierwszym stopnia; ○ jeden krewny z rakiem jajnika w dowolnym wieku i dwoje z rakiem piersi zdiagnozowanym w wieku poniżej 60 lat, których łączy pokrewieństwo pierwszego stopnia; ○ trzech lub więcej członków rodziny z rakiem jelita grubego lub dwóch z rakiem jelita grubego i jeden z rakiem żołądka, jajnika, endometrium, dróg moczowych lub jelita cienkiego w ciągu dwóch pokoleń. Jeden z tych nowotworów musi zostać zdiagnozowany w wieku poniżej 50 lat, a dotknięci chorobą krewni powinni być krewnymi pierwszego stopnia; ○ jedna osoba z rakiem piersi i jajnika. <p>Osoby spełniające powyższe kryteria mogą kwalifikować się do skierowania na profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów w wieku 40 lat i badanie przesiewowe piersi lub w niektórych przypadkach profilaktyczną mastektomię.</p> <p>Definiowanie grup wysokiego ryzyka za pomocą badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkim kobietom z nieśluzowym rakiem jajnika lub jajowodu należy zaoferować wykonanie testów na obecność mutacji BRCA1 i BRCA2 [D]; • Kobiety z rakiem jajnika, u których w rodzinie występował rak piersi, jajnika lub jelita grubego, powinny zostać poddane ocenie ryzyka genetycznego [D]; • Analizę mutacji BRCA1 i BRCA2 należy rozważyć w rodzinie, w której istnieje 10% lub większe ryzyko wystąpienia mutacji [D]. <p>Skierowanie do poradni genetycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zachęcać do ścisłej współpracy pomiędzy podstawową opieką zdrowotną a specjalistycznymi placówkami zajmującymi się genetyczną diagnostyką nowotworów, tak aby ocena ryzyka nowotworu genetycznego u osób o średnim lub wysokim ryzyku mogła być przeprowadzona skutecznie [Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym].
Rak piersi	
<p>PTOK 2019³⁶⁹</p> <p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>(Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi</u></p> <p>Profilaktyka pierwotna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu obniżenia ryzyka raka piersi zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ○ unikanie nadwagi i otyłości [II, B]; ○ aktywność fizyczną [II, B]; ○ ograniczanie spożycia alkoholu [II, B]; ○ unikanie palenia tytoniu [III, B]; ○ ograniczanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej [I, A]; • W grupach bardzo wysokiego ryzyka oprócz wyżej wymienionych działań stosuje się (wg indywidualnych wskazań): <ul style="list-style-type: none"> ○ profilaktyczne zabiegi operacyjne (amputacja piersi, usunięcie jajników z jajowodami) [II, B]; ○ profilaktyczne podawanie tamoksyfenu [III, C]. <p>Badania przesiewowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznawanie zmian wykrytych w mammografii (MMG) i wymagających dalszej diagnostyki powinno się odbywać w ośrodkach wyspecjalizowanych w diagnostyce raka piersi w ramach tzw. <i>breast units</i> lub w ośrodkach wykonujących przynajmniej 5000 badań rocznie w

³⁶⁹ Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. *Oncol Clin Pract* 2018;14(4):171-215. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf, dostęp z 16.02.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>przeliczeniu na jednego radiologa, przy ścisłej współpracy radiologa, chirurga, onkologa i patomorfologa [III, B];</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakres dalszych badań diagnostycznych powinien odpowiadać stopniowi ryzyka rozpoznania raka piersi [III, B]; • Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi oraz nosicielki mutacji związanych z rakiem piersi powinny być objęte programem opieki dostosowanym do ich indywidualnego ryzyka [III, B]. <p>Poradnictwo genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do najważniejszych cech kliniczno-rodowodowych związanych ze zwiększonym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji BRCA należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ zachorowanie na raka piersi przed 40. r.ż.; ○ mnogie zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w rodzinie; ○ przypadki zachorowań na inne nowotwory u tej samej osoby, zwłaszcza jeśli jednym z nich jest rak jajnika; ○ obustronny rak piersi; ○ rak piersi u mężczyzn; ○ ujemna cecha ER/PgR oraz ujemny stan HER2 („trójujemny rak piersi”) u chorych przed menopauzą; ○ rak rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty; ○ pochodzenie aszkenazyjskie; ○ potwierdzona obecność mutacji BRCA w rodzinie; • Kobietom obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego podłoża nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną [IV, A]; • Na badania genetyczne w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 należy kierować kobiety, u których oszacowane prawdopodobieństwo obecności patogenicznej mutacji wynosi $\geq 10\%$ [IV, B]; • Przed wykonaniem badania należy przeprowadzić analizę wywiadu rodzinnego obejmującą krewnych I–III stopnia, udzielić informacji o ograniczeniach testów oraz uzyskać pisemną zgodę probantki na badanie [IV, A]; • Badane kobiety powinny mieć zapewnioną opiekę psychologiczną [IV, A]; • Możliwości postępowania u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ modyfikację stylu życia i diety [IV, B]; ○ intensywne badania przesiewowe [III, B]; ○ profilaktyczną amputację piersi [II, B]; ○ profilaktyczne usunięcie przydatków [II, B]; ○ profilaktyczne stosowanie tamoksyfenu [III, C]; • Wybór postępowania w indywidualnej sytuacji powinien się opierać na oszacowanym stopniu ryzyka zachorowania na raka piersi oraz woli pacjentki [IV, A]. <p>Poniżej przedstawiono postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika.</p> <p>Badania przesiewowe (łącznie czułość wszystkich procedur ok. 95%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Od 18. r.ż. samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce; • Od 25. r.ż. (lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie) co 6–12 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> ○ badanie piersi przez lekarza; ○ badania obrazowe: MR u kobiet poniżej 30. r.ż. (u kobiet poniżej 30. r.ż. z obecnością mutacji w genach BRCA preferowane jest badanie MR z uwagi na niemal 2-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w

Towarzystwo naukowe	Zalecenia												
	<p>następstwie wykonywania badania MMG); MMG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. r.ż.; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Od 35. r.ż. co 6 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> ◦ USG dopochwowa i oznaczanie stężenia CA125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą); • Coroczne badanie ginekologiczne (doustne środki antykoncepcyjne — zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 30-60%, zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi). <p>Modyfikacja stylu życia i diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regularne ćwiczenia fizyczne; • Utrzymanie właściwej masy ciała; • Ograniczenie spożycia alkoholu; • Zalecanie karmienia piersią; • Unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej. <p>Profilaktyka chirurgiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyczna amputacja piersi u nosicielek mutacji BRCA1/2 (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90–95%); • Profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych kobiet z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90%); • Obustronne usunięcie przydatków u nosicielek mutacji BRCA1/2 (zmniejszenie ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji o 50%; zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów o 80%) (przedwczesna menopauza wymaga krótkoterminowej hormonalnej terapii zastępczej zawierającej estrogeny). <p>Profilaktyka farmakologiczna (stosowana rzadko ze względu na niepewny efekt u nosicielek mutacji BRCA1/2 i niepożądane działania tamoksyfenu; w Polsce nie ma rejestracji i refundacji tego leku w profilaktyce):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Od 35. r.ż. tamoksyfen (zmniejszenie o 50% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, nieustalony wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji BRCA1/2). 												
<p>SFMPP 2021³⁷⁰</p> <p><i>Société française de médecine prédictive et personnalisée</i></p> <p>(Francja)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące genetycznego badania BRCA1 i BRCA2</p> <p>Prawdopodobieństwo wystąpienia patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu BRCA1 i BRCA2 zostało przedstawione w poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="459 1361 1385 1713"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Prawdopodobieństwo wykrycia patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu genu BRCA (IBRCAm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>≥10%</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>≥7,5 do <10%</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>≥5 do <7,5%</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>≥2,5 do <5%</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td><2,5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Profilaktyka:</p>	Klasa	Prawdopodobieństwo wykrycia patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu genu BRCA (IBRCAm)	A	≥10%	B	≥7,5 do <10%	C	≥5 do <7,5%	D	≥2,5 do <5%	E	<2,5%
Klasa	Prawdopodobieństwo wykrycia patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu genu BRCA (IBRCAm)												
A	≥10%												
B	≥7,5 do <10%												
C	≥5 do <7,5%												
D	≥2,5 do <5%												
E	<2,5%												

³⁷⁰ Pujol, P., Barberis, M., Beer, P., Friedman, E., Piulats, J. M., Capoluongo, E. D., Garcia Foncillas, J., Ray-Coquard, I., Penault-Llorca, F., Foulkes, W. D., Turnbull, C., Hanson, H., Narod, S., Arun, B. K., Aapro, M. S., Mandel, J. L., Normanno, N., Lambrechts, D., Vergote, I., Anahory, M., ... Alés Martínez, J. E. (2021). Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 146, 30–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.023>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z historią osobistą lub rodzinną z wysokim IBRCAm (stopień A) należy zaproponować wykonanie badania BRCA po konsultacji ze specjalistą genetyki; • U pacjentów z umiarkowanym IBRCAm (stopień B) należy rozważyć wykonanie badania z uwzględnieniem specyfiki wywiadu rodzinnego i kryteriów osobistych, a kwestie należy omówić z pacjentem podczas dedykowanej i spersonalizowanej konsultacji genetycznej; • Niezależnie od IBRCAm należy przeprowadzić badania w sposób nienarzucający, a niezależność pacjenta i chęć poznania lub zignorowania statusu mutacji muszą być szanowane. Osoba powinna podjąć świadomą decyzję poświadczoną pisemną zgodą, czy chce poddać się badaniom genetycznym podczas specjalistycznej konsultacji; • U pacjentów z niskim IBRCAm (stopień C) u których status mutacji nie ma udowodnionej wartości terapeutycznej, badanie BRCA nie jest rutynowo zalecane w praktyce klinicznej. Jednak grupa robocza podniosła kwestię etyczną odmowy dostępu do badania genetycznego BRCA dla poinformowanych osób z niskim IBRCAm, które chcą zostać zbadane, biorąc pod uwagę, że nawet 50% nosicieli mutacji raka piersi ma niski IBRCAm. W tej sytuacji zdecydowanie zalecane jest poradnictwo genetyczne przed i po badaniu. Badanie należy wykonać w wykwalifikowanym laboratorium spełniającym kryteria jakościowe dla badań. Ta opcja rodzi nierozwiązane kwestie opłacalności, medycznych korzyści i pokrycia kosztów badań; • Zdecydowanie zaleca się poradnictwo genetyczne przed i po wykonaniu testu predykcyjnego BRCA dla znanej rodzinnej mutacji. <p>Kryteria do wykonania badań BRCA stopień A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indywidualne czynniki: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: ≤ 40 r.ż.; ○ wiek: ≤ 50 r. ż.: obustronny rak piersi z jednym który wystąpił ≤ 50 r. ż.; dziedziczność w populacji Żydów Aszkenazyjskich lub Islandczyków³⁷¹; ○ wiek: ≤ 60 r. ż.: potrójnie negatywny rak piersi; ○ płeć męska; • Historia rodzinna: <ul style="list-style-type: none"> ○ rak piersi lub rak piersi u dwóch krewnych pierwszego stopnia po stronie matki lub ojca; ○ rak piersi oraz krewny I stopnia spełniający którekolwiek z powyższych indywidualnych kryteriów (w każdym momencie krewny dotknięty chorobą będzie najbardziej odpowiedni do zbadania jako pierwszy); ○ dowolny krewny ze znaną mutacją BRCA; • Teragnostyczne czynniki: <ul style="list-style-type: none"> ○ nabłonkowy rak jajnika (spełniający również indywidualne kryteria profilaktyczne stopnia A; nieśluzowy, w tym pierwotny nowotwór jajowodów i otrzewnej); ○ przerzutowy, hormonooporny, potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple negative breast cancer</i>, TNBC); ○ przerzutowy, hormonooporny rak prostaty. <p>Kryteria do wykonania badań BRCA stopień B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indywidualne czynniki: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: 41-45 lat; ○ TNBC: wiek > 60 r.ż.;

³⁷¹ Związana z tzw. „efektem założyciela” (ang. *founder effect*) czyli wysoką częstością mutacji w populacjach jednorodnych etnicznie, a w związku z tym homogenych genetycznie. Pozyskano z: https://www.onkonet.pl/dp_prof_badgen.php, dostęp z 22.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ dwustronny rak piersi (pierwszy po 50 r.ż.); ○ rak piersi powyżej 50 r. ż. i dziedziczność w populacji Żydów Aszkenazyjskich lub Islandczyków; <ul style="list-style-type: none"> • Historia rodzinna lub łącznie: <ul style="list-style-type: none"> ○ rak piersi wraz z wystąpieniem raka piersi u dwóch krewnych drugiego lub trzeciego stopnia; ○ rak piersi z indywidualnymi czynnikami stopnia A (TNBC, wiek ≤ 40 r.ż., płeć męska, rak jajnika) u krewnych drugiego lub trzeciego stopnia; ○ rak piersi i jeden przypadek raka piersi u krewnego w pierwszej linii w wieku ≤ 50 r.ż.; ○ rak piersi i dwustronny rak piersi u krewnego w pierwszej linii (wystąpienie pierwszego raka piersi po 50 r. ż.); ○ rak piersi oraz 1 przypadek raka prostaty (skala Gleasona ≥7, przerzuty lub wiek ≤60 r.ż.) u krewnych pierwszego stopnia; ○ rak piersi i jeden przypadek raka trzustki u krewnych pierwszego stopnia; ○ rak piersi związany z 2 przypadkami raka prostaty ((skala Gleasona ≥7, przerzuty lub wiek ≤60 r.ż.), raka trzustki lub czerniaka u bliskich krewnych; ○ rak prostaty lub rak trzustki u osób pochodzenia aszkenazyjskich żydów lub Islandczyków; ○ rodzinna historia występowania raka trzustki i/lub prostaty (powiązanie z dwoma lub więcej spośród tych nowotworów u bliskich krewnych ze strony matki lub ojca); ○ dowolny krewny ze znaną mutacją BRCA; ○ krewny pierwszego stopnia z jednym z indywidualnych kryteriów klasy A i brakiem możliwości wykonania badania (np. z powodu zgonu); • Teragnostyczne czynniki: <ul style="list-style-type: none"> ○ nabłonkowy rak jajnika (spełniają również indywidualne kryteria profilaktyczne stopnia A; nieśluzowy, w tym pierwotny nowotwór jajowodów i otrzewnej); ○ przerzutowy hormonooporny, potrójnie ujemny rak piersi. <p>Personalizacja leczenia raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku kobiet ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drugiego raka związanego z dziedzicznym obciążeniem, szczególnie w kontekście wywiadu rodzinnego z dużą liczbą nowotworów, TNBC, młodego wieku lub krewnych ze znaną mutacją w genie BRCA, które są skłonne rozważyć opcję operacji zmniejszającej ryzyko, badanie BRCA powinno być oferowane w ramach ścieżki przyspieszonej po otrzymaniu kompletnych informacji dotyczących możliwego wyniku testu. Informacji powinien udzielać multidyscyplinarny zespół, w tym onkolog, chirurg i doradca genetyczny, aby wspierać samodzielny wybór i optymalizować podejmowane decyzje i kolejność operacji onkoplastycznych. Odpowiednio przeszkolony personel, ale nie genetycy zajmujący się pacjentami z rakiem piersi, np. onkolodzy i chirurdzy, mogliby udzielać odpowiednich informacji we współpracy z genetykami; • Nabłonkowy rak jajnika spełnia kryteria wysokiego prawdopodobieństwa mutacji w genie BRCA dla celów zmniejszenia ryzyka i dużej wartości teragnostycznej. Dlatego badanie mutacji germinalnych w genie BRCA (gBRCA) powinno być zaproponowane każdej kobiecie z nabłonkowym, nieśluzowym, niegranicznym rakiem jajnika w chwili rozpoznania zgodnie ze ścieżką przyspieszoną. Pacjentkom z rakiem jajnika, które nie są nosicielkami gBRCA, należy zaproponować dodatkowe badania guza; • Odpowiednio wyszkoleni specjaliści nie będący genetykami zaangażowani w opiekę nad chorymi na raka, tacy jak onkolodzy i chirurdzy, mogliby udzielać odpowiednich wstępnych informacji we współpracy z multidyscyplinarnym zespołem, w tym genetykami. <p>Badanie guza:</p>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie mutacji germinalnych należy zaproponować każdemu pacjentowi ze zidentyfikowaną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją BRCA guza. <p>Rekomendacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decyzje kliniczne, w tym kwestie profilaktyczne, postępowanie w raku piersi lub stosowanie terapii PARPi [ang. <i>poly(ADP)ribose polymerase inhibitor</i>; inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy)], powinny opierać się na chorobotwórczych lub prawdopodobnych patogennych wariantach, ale nie na wariantach o nieznanym znaczeniu (VUS); • Należy przeprowadzić i opisać analizę sekwencji kodującej BRCA zgodnie z wytycznymi laboratorium. W przypadku sekwencjonowania DNA linii zarodkowej i guza oraz interpretacji wyników należy zwrócić szczególną uwagę na pokrycie sekwencji (ang. <i>sequence coverage</i>) (co najmniej 100% sekwencji egzonowej i intronowej przylegającej do miejsca składowania – ang. <i>splice site</i>) oraz krotność pokrycia (co najmniej 30 x dla SNV i 200 x dla CNV w sekwencjonowaniu DNA linii zarodkowej, co najmniej 300 x w przypadku sekwencjonowania DNA guza). W wynikach należy zastosować jednoznaczną nomenklaturę do oznaczenia wariantów i klasyfikacji (np. <i>Human Genome Variation Society, American College of Medical Genetics</i>); • W przypadku testów genetycznych BRCA linii zarodkowej lub guza do celów teragnostycznych, informacje; w tym interpretacja wyników, regulacje i strategię zmniejszania ryzyka; powinny być udzielone przez lekarza przeszkolonego i znającego genetykę. Informacje przekazane pacjentowi mogą obejmować kliniczne implikacje wyników pozytywnego, negatywnego lub nieinformacyjnego (np. VUS); ryzyko przeniesienia predyspozycji genetycznych na potomstwo i krewnych (oraz zgodnie z przepisami niektórych krajów w Europie, prawny obowiązek przekazywania informacji bliskim krewnym); oraz ryzyko i korzyści wynikające ze strategii ograniczania ryzyka oraz psychologiczne konsekwencje znajomości predyspozycji genetycznych.
<p>ASCO&ASRO&SSO 2020³⁷²</p> <p>American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dot. postępowania w przypadku dziedzicznego raka piersi</u></p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie chirurgiczne w przypadku złośliwego nowotworu wskaźnikowego³⁷³ [leczenie oszczędzające (ang. <i>breast-conserving therapy, BCT</i>), ipsilateralna³⁷⁴ mastektomia terapeutyczna oraz kontraletarna mastektomia profilaktyczna (ang. <i>contralateral risk-reducing mastectomy, CRRM</i>)] powinno być omówione u nosicieli mutacji BRCA1/2 z uwagi na zwiększone ryzyko kontralateralnego raka piersi (ang. <i>contralateral breast cancer, CBC</i>) i możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia ipsilateralnego, nowego, pierwotnego raka piersi w porównaniu z pacjentami niebędącymi nosicielami (rodzaj: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>pośrednia</i>; siła zalecenia: <i>silna</i>); • Przy ocenie ryzyka wystąpienia CBC i roli profilaktycznej mastektomii u nosicieli mutacji BRCA1/2 należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek w momencie rozpoznania (najsilniejszy czynnik prognostyczny przyszłego raka drugiej piersi); ○ wywiad rodzinny w kierunku raka piersi; ○ rokowanie ogólne z obecnego lub innych nowotworów (np. jajnika); ○ zdolność pacjentki do poddania się odpowiedniej obserwacji piersi (obrazowanie metodą MRI);

³⁷² Tung, N. M., Boughey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., ... & Zakalik, D. (2020). Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 38(18), 2080-2106

³⁷³ Rak wskaźnikowy (ang. *index cancer*) – nowotwór złośliwy, który daje objawy będące przyczyną zgłoszenia się chorego do lekarza. Na podstawie: Świetlik, E. M., Doboszyńska, A., Kupis, W., Szołkowska, M., & Opoka, L. (2014). Synchroniczne mnogie pierwotne raki płuca u 65-letniego mężczyzny z wieloletnim wywiadem nikotynowym. Opis przypadku. *Pneumologia i Alergologia Polska*, 82(6), 541-547

³⁷⁴ Ibidem

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ choroby współistniejące i oczekiwaną długość życia (rodzaj: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>niska</i>; siła zalecenia: <i>umiarkowana</i>); • Nosicielki z mutacją BRCA1/2, u których nie wykonano obustronnej mastektomii, powinny przejść badanie przesiewowe wysokiego ryzyka pozostałych tkanek piersi z coroczną mammografią i MRI (typ: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>niska</i>; siła zalecenia: <i>umiarkowana</i>); • Pacjentki z mutacjami w genach o umiarkowanej penetracji, u których nie wykonano obustronnej mastektomii, powinny poddać się badaniu przesiewowemu wysokiego ryzyka pozostałych tkanek piersi z coroczną mammografią i MRI (typ: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>niska</i>; siła zalecenia: <i>umiarkowana</i>); • Kobietom z rakiem piersi, które są nosicielkami mutacji w genach BRCA1/2 i które były leczone lub są leczone jednostronną mastektomią, należy zaproponować CRRM. CRRM wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem CBC; nie ma wystarczających dowodów na poprawę przeżycia. Przy ocenie ryzyka wystąpienia CBC i roli profilaktycznej mastektomii należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: wiek w momencie rozpoznania (najsilniejszy czynnik prognostyczny przyszłego raka drugiej piersi), wywiad rodzinny dotyczący raka piersi, ogólne rokowanie dla tego lub innych nowotworów (np. jajnika), zdolność pacjentki do poddania się odpowiedniej obserwacji piersi (MRI), choroby współistniejące i oczekiwana długość życia (rodzaj: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>pośrednia</i>; siła zalecenia: <i>umiarkowana</i>); • W przypadku kobiet z rakiem piersi, które są nosicielkami mutacji w genie predyspozycji do raka piersi o umiarkowanej penetracji i które były leczone lub są leczone jednostronną mastektomią, decyzja dotycząca CRRM nie powinna opierać się głównie na statusie mutacji. Należy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki, które przewidują CBC, takie jak wiek w chwili rozpoznania i wywiad rodzinny, tak jak we wszystkich przypadkach. Wpływ CRRM na zmniejszenie ryzyka CBC zależy od ryzyka CBC dla każdego indywidualnego genu. Dane dotyczące ryzyka CBC wynikającego z genów o umiarkowanej penetracji są ograniczone (rodzaj: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>niska</i>; siła zalecenia: <i>umiarkowana</i>); • U pacjentek z rakiem piersi ze szkodliwą mutacją BRCA1/2 linii germlinalnej zainteresowanych CRRM, lekarze powinni omówić opcję mastektomii oszczędzającej sutek jako rozsądną opcję onkologiczną (rodzaj: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>pośrednia</i>; siła zalecenia: <i>silna</i>); • W przypadku pacjentek z rakiem piersi z mutacją genu o umiarkowanej penetracji, zainteresowanych CRRM, lekarze powinni omówić mastektomię oszczędzającą sutek jako rozsądną opcję onkologiczną (rodzaj: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>niska</i>; siła zalecenia: <i>umiarkowana</i>); • W przypadku kobiet z rakiem piersi, które są nosicielkami mutacji TP53 linii germlinalnej, napromienianie nienaruszonej piersi jest przeciwwskazane. Zalecaną opcją terapeutyczną jest mastektomia. Radioterapię po mastektomii należy rozważyć tylko u pacjentów ze znacznym ryzykiem nawrotu lokoregionalnego (typ: <i>formalny konsensus</i>; jakość dowodów: <i>niska</i>; siła zalecenia: <i>umiarkowana</i>).
<p>ESO-ESMO 2020³⁷⁵</p> <p>European School of Oncology (ESO), European Society of Medical Oncology (ESMO)</p>	<p><u>Rekomendacje ustalone w drodze konsensusu dotyczące raka piersi u młodych kobiet</u></p> <p>Badania przesiewowe, diagnostyka i obrazowanie na potrzeby oceny zaawansowania i obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma jasnej roli rutynowych przesiewowych badań obrazowych we wczesnym wykrywaniu raka piersi u zdrowych młodych kobiet ze średnim ryzykiem. [I,A]; • Dodatkową uwagę można poświęcić badaniu USG i MRI piersi u młodych kobiet, szczególnie w przypadku bardzo gęstej tkanki piersi lub rozważenie predyspozycji genetycznych lub u innych osób o podwyższonym ryzyku (np. RT w przypadku nowotworów złośliwych w dzieciństwie lub młodości). [opinia ekspertów]; • Dla nosicieli mutacji BRCA1/2 i innych osób z grupy wysokiego ryzyka na podstawie wywiadu rodzinnego lub predysponujących mutacji w innych genach (np. p53, PALB2, CHEK2, ATM)

³⁷⁵ Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Partridge, A. H., Abulkhair, O., Azim, H. A., Jr, Bianchi-Micheli, G., Cardoso, M. J., Curigliano, G., Gelmon, K. A., Harbeck, N., Merschorf, J., Poortmans, P., Pruneri, G., Senkus, E., Spanic, T., Stearns, V., Wengström, Y., Peccatori, F., & Pagani, O. (2020). ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(6), 674–696. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.284>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>oraz dla osób ze zwiększonym ryzykiem z powodu osobistej historii napromieniania terapeutycznego, zaleca się coroczny nadzór za pomocą MRI i mammografii z lub bez USG. [II, A];</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nosicieli mutacji BRCA1/2 i innych nosicieli genów wykazujących podatność na raka (np. RAD51C, p53, BRIP1), którzy nie zostali poddani salpingo-ooforektomii, zaleca się kontrolę ginekologiczną co 6 miesięcy. [opinia ekspertów]; • Należy omówić różne narzędzia diagnostyczne do oceny stopnia zaawansowania i obserwacji (np. MRI całego ciała) z kobietami z patogennymi wariantami p53 linii zarodkowej (zespół Li-Fraumeni). Inne narzędzia diagnostyczne (np. FDG-PET-CT) są w trakcie oceny u pacjentów z zespołem Li-Fraumeni, a także u pacjentów z innymi patogennymi wariantami genów w linii zarodkowej (np. nosiciele ATM). [opinia ekspertów: konsensus 89,5%]. <p>Poradnictwo genetyczne i badania genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Każdej młodej kobiecie chorej na raka piersi należy zaproponować poradnictwo genetyczne najlepiej przed rozpoczęciem leczenia. Kobietom, które nie są gotowe do rozważenia kwestii genetycznych podczas diagnozy, należy ponownie zaoferować dostęp do poradnictwa genetycznego w trakcie obserwacji, aby zaplanować nadzór i redukcję ryzyka wystąpienia dodatkowych guzów pierwotnych u pacjentki oraz problemów związanych z ryzykiem nowotworu u krewnych. [opinia ekspertów]; • Badania genetyczne powinny być wykonywane tylko po dostarczeniu odpowiednich informacji przez odpowiednio przeszkolonego pracownika ochrony zdrowia, który wyjaśni konsekwencje wyników, zgodnie z krajowymi/międzynarodowymi regulacjami. [opinia ekspertów: konsensus 100%]; • Należy uświadomić pacjentce, że obecność mutacji predysponującej może mieć wpływ na dalsze postępowanie, obserwację i podejmowanie decyzji, a także na członków rodziny. [opinia ekspertów: konsensus 100%]; • Powinna być dostępna przyspieszona ścieżka diagnostyczna, gdy identyfikacja patogennego wariantu genu mogłaby zmienić podejście terapeutyczne (np. wskazanie do operacji zmniejszającej ryzyko, pochodne platyny, inhibitory PARP itp.) [opinia ekspertów: konsensus 100%]; • Zakres genów, które powinny zostać zbadane, zależy od historii osobistej i rodzinnej. Chociaż geny BRCA1/2 są genami, w przypadku których najczęściej wykrywa się mutacje, można rozważyć badanie innych dodatkowych genów o umiarkowanej lub wysokiej penetracji, jeśli genetyk / doradca genetyczny uzna to za stosowne. [opinia ekspertów]; • Zdecydowanie zachęca się do rozwoju usług poradnictwa genetycznego wraz z nadzorem jakości. [opinia ekspertów]; • Gdy podejrzewa się dziedziczny zespół nowotworowy, a mutacja w genie BRCA1/2 nie została zidentyfikowana, można rozważyć wielogenowe badanie panelowe. W praktyce należy kierować się wysokiej jakości krajowymi/międzynarodowymi wytycznymi. [opinia ekspertów]; • Ponieważ dostępne na rynku panele wielogenowe obejmują różne panele genów, kluczowy jest wybór konkretnego panelu i laboratorium z kontrolą jakości. [opinia ekspertów]; • Informowanie o ryzyku i zalecenia kliniczne należy dostosować do zwiększonej złożoności i niepewności testów wielogenowych. [opinia ekspertów]; • Użyteczność kliniczna (w tym ocena ryzyka, badania przesiewowe i zalecenia dotyczące zapobiegania) genów umiarkowanego ryzyka zidentyfikowanych w wielogenowych testach panelowych nie została jeszcze ustalona i należy jasno informować pacjentów o tym fakcie zarówno podczas konsultacji doradczych przed badaniem, jak i po nim. [opinia ekspertów]; • Badania panelowe wielogenowe (jeśli są dostępne) należy zaproponować, gdy podejrzewa się dziedziczny zespół nowotworowy i nie zidentyfikowano patogennego wariantu genu BRCA1/2 i/lub jeśli historię osobistą / rodzinną można wyjaśnić badaniem więcej niż jednego genu. W praktyce należy kierować się wytycznymi krajowymi/ międzynarodowymi. [opinia ekspertów: konsensus 94,7%]; • Ponieważ dostępne na rynku panele wielogenowe obejmują różne geny, wybór konkretnego panelu należy przeprowadzić w laboratoriach z nadzorem jakości. [opinia ekspertów: konsensus 94,7%];

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Obecnie somatyczne badanie BRCA1/2 nie powinno być stosowane jako alternatywa lub uzupełnienie do identyfikacji wariantów patogennych genów w linii zarodkowej. Implikacje terapeutyczne mutacji somatycznej BRCA1/2 w guzach piersi powinny być dalej oceniane w ramach badań, zanim będą mogły zostać wykorzystane w rutynowej praktyce klinicznej. [opinia ekspertów: konsensus 94,7%]. <p>Wczesny rak piersi i lokoregionalne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przy wszystkich decyzjach chirurgicznych, a zwłaszcza w przypadku mastektomii zmniejszającej ryzyko, pacjentom należy zapewnić właściwe, dokładne i obiektywne informacje oparte na dostępnych danych oraz odpowiedni czas na podjęcie decyzji. Po podjęciu przez pacjenta świadomej decyzji należy ją uszanować. Należy zaoferować dodatkowe wsparcie psychospołeczne, biorąc pod uwagę potencjalnie silny lęk i długotrwałe następstwa podejmowania tych trudnych decyzji. [opinia ekspertów]; Status mutacji powinien być częścią indywidualnego algorytmu podejmowania decyzji. Należy zapewnić wystarczająco dużo czasu na omówienie różnych opcji i zapewnić odpowiednie wsparcie psychologiczne, biorąc pod uwagę potencjalne długoterminowe następstwa i implikacje. [opinia ekspertów]. <p>Dodatkowe uwagi dotyczące kobiet z dziedzicznym rakiem piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku osób, które przeżyły z mutacją BRCA1/2 lub (inną) silnie predysponującą, można rozważyć obustronną mastektomię zmniejszającą ryzyko, chociaż nie ma jednoznacznych dowodów na to, że prowadzi to do korzyści w zakresie przeżycia. Decyzje terapeutyczne powinny odzwierciedlać równowagę między ryzykiem nawrotu rozpoznanego raka piersi a potencjalnymi korzyściami z zapobiegania dodatkowemu guzowi pierwotnemu. [II,B]; Wobec braku opartych na dowodach zaleceń dotyczących operacji zmniejszających ryzyko u pacjentów z patogennymi wariantami w genach o niskiej i umiarkowanej penetracji, decyzje należy podejmować indywidualnie, głównie na podstawie wywiadu rodzinnego. [opinia ekspertów]; W przypadku osób, które przeżyły raka piersi i bezobjawowych nosicieli z mutacją BRCA1/2, należy omówić przeprowadzenie zmniejszającej ryzyko salpingo-ooforektomii od 35 roku życia, pod warunkiem, że kobieta zakończyła planowanie rodziny. Dla nosicieli mutacji BRCA1 profilaktyczna salpingo-ooforektomia jest zalecana w wieku od 35 do 40 lat, a dla nosicieli mutacji BRCA2 w wieku około 40 lat, zawsze z uwzględnieniem preferencji pacjenta i wywiadu rodzinnego. [opinia ekspertów]; Wskazania do zabiegu i czas wykonania profilaktycznej salpingo-ooforektomii w przypadku innych mutacji o wysokiej penetracji powinny być zgodne z dostępnymi wytycznymi międzynarodowymi/krajowymi. [opinia ekspertów].
<p>NCCN 2020a³⁷⁶</p> <p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi (wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej)</u></p> <p>Chirurgia zmniejszająca ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mastektomię zmniejszającą ryzyko należy zasadniczo rozważać wyłącznie u kobiet z mutacją genetyczną obciążoną wysokim ryzykiem raka piersi. Wytyczne NCCN dotyczące genetycznej/rodzinnej oceny wysokiego ryzyka w przypadku: piersi, jajników i trzustki (ang. <i>The NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic</i>) szczegółowo omawiają zalecenia dotyczące chirurgii zmniejszającej ryzyko (mastektomia i obustronne wycięcie jajników). <p>Monitorowanie pacjentek przyjmujących leki zmniejszające ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja kobiet kwalifikujących się do leczenia zmniejszającego ryzyko tamoksyfenem, raloksyfenem, anastrozolem lub eksemestaniem jest na tyle narażona na zwiększone ryzyko raka piersi, że uzasadnia to co najmniej coroczną obustronną mammografię z uwzględnieniem

³⁷⁶ NCCN. (2020). *Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2020 — May 29, 2020*. Pozyskano z: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast_risk.pdf, dostęp z 22.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>tomosyntezy, kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy i uświadomienie o raku piersi. W przypadku niektórych kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka piersi może być wskazane dodatkowe badanie przesiewowe MRI piersi.</p> <p>Narzędzia do oceny ryzyka zachorowania na raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Claus; • Tyrer-Cuzick; • BRCAPRO; • BOADICEA (ang. <i>Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>). <p>Interwencje ograniczające ryzyko:</p> <p>Kobiecie zdecydowanej na zastosowanie terapii ograniczającej ryzyko, której oczekiwana długość życia wynosi 10 lat lub więcej³⁷⁷, a wyniki badania przesiewowego piersi zgodnie z wytycznymi NCCN nie odbiegają od normy, zaleca się poniższe rozwiązania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modyfikacje stylu życia a następnie nadzór zgodnie z elementami oceny ryzyka/korzyści i poradnictwa przedstawionymi w niniejszych wytycznych; • Określenie środków zmniejszających ryzyko w oparciu o podstawową ocenę ginekologiczną u kobiet z nienaruszoną macicą oraz ocenę wyjściowej gęstości kości u kobiet po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku kobiet przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> ▪ udział w badaniach klinicznych lub stosowanie tamoksyfenu [kategoria 1], a następnie nadzór (nadzór zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi badań przesiewowych i diagnostyki raka piersi dla kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka piersi; rutynowe badania ginekologiczne dostosowane do wieku (dla kobiet z nienaruszoną macicą leczonych tamoksyfenem); badanie okulistyczne w przypadku zaćmy lub problemów ze wzrokiem; informacje na temat postępowania podczas leczenia hormonalnego zgodnie z elementami zarządzania podczas terapii zmniejszającej ryzyko przedstawionymi poniżej); ○ w przypadku kobiet po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ udział w badaniach klinicznych lub stosowanie tamoksyfenu [kategoria 1] lub stosowanie raloksyfenu [kategoria 1] lub stosowanie inhibitorów aromatazy [kategoria 1], a następnie follow-up (nadzór zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi badań przesiewowych i diagnostyki raka piersi dla kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka piersi; rutynowe badania ginekologiczne dostosowane do wieku (dla kobiet z nienaruszoną macicą leczonych tamoksyfenem); badanie okulistyczne w przypadku zaćmy lub problemów ze wzrokiem; informacje na temat postępowania podczas leczenia hormonalnego zgodnie z elementami zarządzania podczas terapii zmniejszającej ryzyko przedstawionymi poniżej; monitorowanie gęstości kości podczas stosowania inhibitorów aromatazy); • Chirurgię zmniejszającą ryzyko (pożądana mastektomia zmniejszająca ryzyko) zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi genetycznej/rodzinnej oceny wysokiego ryzyka w przypadku: piersi, jajnika i jelita grubego (ang. <i>NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic</i>). <p>Kobiecie zdecydowanej na zastosowanie terapii ograniczającej ryzyko, której oczekiwana długość życia wynosi 10 lat lub więcej, a wyniki badania przesiewowego piersi zgodnie z wytycznymi NCCN są nieprawidłowe, zaleca się postępowanie zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi badań</p>

³⁷⁷ Z wytycznych NCCN: w przypadku przedstawienia w wytycznych oczekiwanej długości życia, zaleca się zapoznanie z kalkulatorem długości życia (www.eprognosis.com). Dla przykładu, średnia długość życia 78-letniej kobiety w Stanach Zjednoczonych wynosi 10,2 roku

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>przesiewowych i diagnostyki raka piersi (ang. <i>NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis</i>).</p> <p>Kobietom, zdecydowanej na niestosowanie terapii ograniczającej ryzyko, której oczekiwana długość życia wynosi 10 lat lub więcej, zaleca się oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rodowodu sugerującego/lub znanych predyspozycji genetycznych lub ryzyka życiowego wynoszącego 20% lub więcej na podstawie modeli w dużej mierze zależnych od historii rodziny, a następnie skrining i obserwacja zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi genetycznej/rodzinnej oceny wysokiego ryzyka: piersi, jajniki i jelita grubego (ang. <i>NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic</i>) oraz wytycznymi NCCN dotyczącymi badań przesiewowych i diagnostyki raka piersi (ang. <i>NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis</i>); • Historii LCIS lub nietypowego przerostu (przewodowego i zrazikowego), a następnie skrining i obserwacja zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi badań przesiewowych i diagnostyki raka piersi (ang. <i>NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis</i>); • Wcześniejszego RTG klatki piersiowej w wieku poniżej 30 lat, a następnie skrining i obserwacja zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi badań przesiewowych i diagnostyki raka piersi (ang. <i>NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis</i>); • 5-letniego ryzyka raka piersi wynoszącego 1,7% lub więcej, a następnie skrining i obserwacja zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi badań przesiewowych i diagnostyki raka piersi (ang. <i>NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis</i>). <p>Zarządzanie podczas terapii zmniejszającej ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku objawów zaleca się kontynuację stosowania środków zmniejszających ryzyko, a następnie kontynuację obserwacji; • W przypadku bólu stawów (eksemestan, anastrozol) zaleca się leczenie objawowe. Jeśli bóle się utrzymują, należy ponownie ocenić rolę środka zmniejszającego ryzyko, aby kontynuować stosowanie środków zmniejszających ryzyko. Następnie zaleca się kontynuację monitorowania; • W przypadku osteopenii/osteoporozy zaleca się monitorowanie gęstości kości podczas stosowania inhibitorów aromatazy, a następnie kontynuację follow-up; • W przypadku uderzeń gorąca lub innych zmniejszających ryzyko objawów związanych ze stosowanymi środkami (tamoksyfen, raloksyfen, eksemestan, anastrozol), zaleca się ponownie ocenić rolę środka zmniejszającego ryzyko, aby kontynuować stosowanie środków zmniejszających ryzyko. Następnie zaleca się kontynuację monitorowania; • W przypadku nieprawidłowego krwawienia z pochwy (terapia tamoksyfenem), zaleca się natychmiastowe dokonanie oceny w kierunku raka endometrium, jeśli macica jest nienaruszona oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku stwierdzenia patologii endometrium rozważenie ponownego rozpoczęcia podawania tamoksyfenu po histerektomii, jeśli choroba jest we wczesnym stadium. Ponadto zaleca się postępowania zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi nowotworów macicy (ang. <i>NCCN Guidelines for Uterine Neoplasms</i>), a następnie kontynuowanie monitorowania; ○ jeśli nie wykryto patologii endometrium (raka lub hiperplazji z atypią), należy kontynuować podawanie tamoksyfenu i dokonać ponownej oceny, jeśli objawy utrzymują się lub nawracają. Następnie należy kontynuować <i>follow-up</i>; • W przypadku zakrzepicy żył głębokich, zatoru tętnicy płucnej, udaru naczyniowo-mózgowego lub długotrwałego unieruchomienia (tamoksyfen i raloksyfen) zaleca się przerwanie stosowania tamoksyfenu lub raloksyfenu i rozpoczęcie leczenia choroby.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p data-bbox="240 280 392 304">NCCN 2020b³⁷⁸</p> <p data-bbox="236 362 403 439">National Comprehensive Cancer Network</p> <p data-bbox="212 495 427 519">(Stany Zjednoczone)</p>	<p data-bbox="459 280 1377 333"><u>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i diagnostycznych w raku piersi (wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej)</u></p> <p data-bbox="459 389 1015 414">Badania przesiewowe kobiet o podwyższonym ryzyku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="480 432 1377 533">• Kobiety w wieku 35 lat lub starsze, z 5-letnim ryzykiem inwazyjnego raka piersi większym lub równym 1,7% według zmodyfikowanego modelu Gail (dla kobiet w wieku 35 lat i starszych dostępne jest narzędzie do oceny ryzyka w celu zidentyfikowania tych, u których występuje zwiększone ryzyko³⁷⁹): <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="632 551 1377 651">○ panel ekspertów NCCN zachęca do uświadamiania o raku piersi (ang. <i>breast awareness</i>) i zaleca wizytę kliniczną co 6-12 miesięcy oraz coroczną mammografię cyfrową, z uwzględnieniem tomosyntezy, rozpoczynając się w wieku, w którym rozpoznano dane ryzyko; <li data-bbox="480 674 1377 775">• Kobiety, u których ryzyko życiowe jest większe niż 20% na podstawie historii LCIS lub atypowego rozrostu zraz kowego (ang. <i>atypical lobular hyperplasia</i>, ALH)/atypowego rozrostu nabłonka przewodowego (ang. <i>atypical ductal hyperplasia</i>, ADH) (rozpoznanie LCIS lub ADH/ALH wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju raka w którejkolwiek piersi): <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="632 792 1377 1005">○ panel NCCN zachęca do uświadamiania raka piersi i zaleca wizytę kliniczną co 6-12 miesięcy, począwszy od wieku, w którym postawiono diagnozę oraz coroczną mammografię cyfrową, z uwzględnieniem tomosyntezy, począwszy od wieku, w którym rozpoznano LCIS lub ADH/ALH, ale nie wcześniej niż w wieku 30 lat. Ponadto, według panelu NCCN, coroczne MRI należy rozważyć począwszy od wieku, w którym rozpoznano LCIS lub ADH/ALH, ale nie wcześniej niż w wieku 25 lat (na podstawie pojawiających się dowodów); <li data-bbox="480 1028 1377 1117">• Kobiety z dożywotnim ryzykiem raka piersi powyżej 20% na podstawie modeli w dużej mierze zależnych od historii rodziny (m.in. Claus, Tyrer-Cuzick): <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="632 1090 1377 1326">○ panel NCCN zachęca do uświadamiania raka piersi i wizyt klinicznych co 6-12 miesięcy, rozpoczętych w wieku, w którym zidentyfikowano zwiększone ryzyko. Panel NCCN zaleca coroczną mammografię cyfrową z uwzględnieniem tomosyntezy rozpoczynającą się 10 lat wcześniej niż wykryto nowotwór u najmłodszego członka rodziny, ale nie wcześniej niż w wieku 30 lat. Ponadto, zgodnie z wytycznymi ACS, Panel NCCN zaleca rozpoczęcie corocznego MRI piersi 10 lat przed wiekiem, w którym zdiagnozowano nowotwór u najmłodszego członka rodziny, ale nie wcześniej niż w wieku 25 lat; <li data-bbox="480 1348 1377 1373">• Kobiety, które otrzymały napromienianie klatki piersiowej w wieku 10-30 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="632 1391 1377 1572">○ w przypadku kobiet w wieku 25 lat i starszych, panel NCCN zaleca zachęcanie do uświadamiania raka piersi i rozpoczęcie wizyt klinicznych 10 lat po ekspozycji na promieniowanie prowadząc je co 6-12 miesięcy. Badania obrazowe piersi z corocznymi cyfrowymi mammografiami z uwzględnieniem tomosyntezy są zalecane 10 lat po RTG, ale nie wcześniej niż przed 30 rokiem życia, a coroczne MRI zaleca się rozpocząć 10 lat po ekspozycji na promieniowanie, ale nie wcześniej niż przed 25 rokiem życia;

³⁷⁸ NCCN. (2020). *Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2020 — September 17, 2020*. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp z 12.03.2021

³⁷⁹ Z Wytycznych NCCN 2020b: National Cancer Institute (NCI) i National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Biostatistics Center opracowały skomputeryzowane interaktywne narzędzie do oceny ryzyka oparte na zmodyfikowanym modelu Gail106-110, które można uzyskać pod adresem: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>. Nadzędzie zawiera prognozy ryzyka na podstawie kilku czynników ryzyka raka piersi. Zmodyfikowany model Gail ocenia ryzyko inwazyjnego raka piersi w zależności od wieku, pierwszej miesiączki, wieku pierwszego żywego porodu lub nieporodności, liczby krewnych pierwszego stopnia z rakiem piersi, liczby wcześniejszych łagodnych biopsji piersi, atypowego rozrostu w poprzedniej piersi biopsji i rasy. Model oblicza przewidywane prawdopodobieństwo wystąpienia inwazyjnego raka piersi w ciągu 5 lat i całego życia i może służyć do identyfikacji kobiet, które są narażone na zwiększone ryzyko. Modelu Gail nie należy stosować w przypadku kobiet z predysponującą mutacją genową, silnym wywiadem rodzinnym z rakiem piersi lub jajnika wskazującym na predyspozycje genetyczne, kobiet z przebyłym napromienianiem klatki piersiowej lub z LCIS

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku kobiet w wieku poniżej 25 lat, panel NCCN zaleca zachęcanie do uświadamiania raka piersi, doradztwo w zakresie ryzyka i coroczne spotkania kliniczne rozpoczynające się 10 lat po radioterapii; • Kobiety z rodowodem sugerującym chorobę lub ze znanymi predyspozycjami genetycznymi: <ul style="list-style-type: none"> ○ wskazano, że Wytyczne NCCN dotyczące genetycznej/rodzinnej oceny wysokiego ryzyka: piersi, jajnik i jelito grube (ang. <i>The NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic</i>) zawierają zalecenia dotyczące skierowania do specjalisty genetyki w celu dalszej oceny dla osób z osobistą historią raka lub bliską historią rodzinną spełniającą określone kryteria, a także zawierają zalecenia dotyczące badań przesiewowych pod kątem częstych dziedzicznych zespołów powodujących zwiększone ryzyko raka piersi i jajnika.
<p data-bbox="252 645 386 674">ASBS 2019³⁸⁰</p> <p data-bbox="213 725 424 779">American Society of Breast Surgeons</p> <p data-bbox="213 831 424 860">(Stany Zjednoczone)</p>	<p data-bbox="459 645 1337 674"><u>Wytyczne konsensusu dotyczące badań genetycznych w kierunku dziedzicznego raka piersi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurdzy piersi, doradcy genetyczni i inni specjaliści medyczni posiadający wiedzę na temat badań genetycznych mogą zapewnić pacjentom edukację i doradztwo, a także udzielać zaleceń dotyczących badań genetycznych i organizować badania. Gdy historia pacjenta i/lub wyniki badań są złożone, przydatne może być skierowanie do certyfikowanego doradcy genetycznego lub specjalisty ds. genetyki. Badania genetyczne są coraz częściej udostępniane w postaci badań paneli wielogenowych. Dostępnych jest wiele różnych paneli genowych, w ramach których badane są różne geny. Wśród ekspertów nie ma zgody co do tego, które geny należy badać w różnych scenariuszach klinicznych. Istnieją również różnice w stopniu konsensusu co do zrozumienia ryzyka i odpowiedniego postępowania klinicznego w przypadku konkretnych mutacji; • Badania genetyczne powinny być dostępne dla wszystkich pacjentek z historią raka piersi. Najnowsze dane potwierdzają, że badanie genetyczne powinno być oferowane każdej pacjentce z rakiem piersi (nowo zdiagnozowanym lub z historią raka piersi w wywiadzie). Jeśli przeprowadza się badania genetyczne, powinny obejmować ocenę genów BRCA1/BRCA2 i PALB2, z innymi genami stosownie do scenariusza klinicznego i wywiadu rodzinnego. Ponadto członkom rodziny można następnie zaoferować badania genetyczne i dostosowane strategie redukcji ryzyka; • Inne zespoły dziedzicznego raka piersi obejmują między innymi zespół Li-Fraumeni (wariant patogeny TP53), zespół Cowdena (wariant patogeny PTEN), zespół dziedzicznego rozlanego raka żołądka (wariant patogeny CDH1) i zespół Peutza-Jeghera (wariant patogeny STK11); • Ponowne badania genetyczne mogą przynieść korzyści. Każda pacjentka oceniana przez chirurga piersi, u której w przeszłości wykonano badania genetyczne i nie wykryto żadnego patogennego wariantu, powinna zostać poddana ponownej ocenie, w ramach której należy rozważyć powtórne wykonanie badań. W szczególności pacjentki z ujemnym wynikiem badania mutacji linii germinalnych BRCA1 i 2, pochodzące z rodziny bez wariantów patogennych, powinny zostać uwzględnione w dodatkowym badaniu. Badania genetyczne przeprowadzone przed 2014 r. najprawdopodobniej nie obejmowały genu PALB2 ani innych potencjalnie istotnych genów a także badań ukierunkowanych na duże rearanżacje genomowe w genach BRCA1 lub BRCA2; • Badania genetyczne powinny być dostępne dla pacjentek bez historii raka piersi, które spełniają kryteria wg wytycznych NCCN. Zdrowych pacjentów należy poinformować, że wykonanie, w pierwszej kolejności o ile to możliwe, badania u chorego krewnego jest bardziej informatywne. W przypadku braku możliwości wykonania badania u chorego krewnego, należy rozważyć badanie zdrowego członka rodziny, jeśli jest zainteresowany takim badaniem. Przed badaniem należy wyjaśnić ograniczoną wartość „nieinformujących negatywnych” wyników. Rozsądne 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; • Warianty o niepewnym znaczeniu to sekwencje DNA, które nie mają zastosowania klinicznego. Ten rodzaj wyniku należy uznać za niejednoznaczny, a postępowanie z

³⁸⁰ Manahan, E.R., Kuerer, H.M., Sebastian, M. et al. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* 26, 3025–3031 (2019). <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07549-8>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>pacjentem powinno opierać się na czynnikach ryzyka (wynik badania nie powinien mieć wpływu na postępowanie u pacjenta);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mastektomię zmniejszającą ryzyko można rozważyć w przypadku mutacji BRCA1, BRCA2, PTEN i TP53. Rozważenie może być również właściwe w przypadku pacjentów z mutacjami w innych genach w połączeniu z istotną historią rodzinną raka piersi; • Pacjentki z wariantami patogennymi BRCA1 lub BRCA2 powinni rozważyć obustronną salpingo-ooforektomię po urodzeniu dziecka lub w wieku od 35 do 40 lat, aby zmniejszyć ryzyko raka jajnika i jajowodu. Kobiety z BRCA1 powinny rozważyć ooforektomię w wieku 35-40 lat, a nosicielki BRCA2 – w wieku 40-45 lat; • Wykazano również, że profilaktyczna ooforektomia u kobiet przed menopauzą z patogennymi wariantami BRCA2 zmniejsza ryzyko raka piersi o około 50%. Istnieje również redukcja ryzyka raka piersi w wyniku salpingo-ooforektomii u pacjentek z BRCA1, ale w mniejszym stopniu; • W przypadku pacjentek z mutacjami w genach ATM, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2 i STK11 zalecane są wzmocnione badanie przesiewowe; jednak obecnie dane nie są wystarczające, aby uzasadnić profilaktyczną mastektomię (ang. <i>risk-reducing mastectomy</i>, RRM) przy braku innych czynników, takich jak silny wywiad rodzinny. Istnieją znaczne niepewności dot. szacowania indywidualnego ryzyka związanego z mutacjami w obrębie niektórych z tych genów. Ryzyko jest modulowane przez wiek, historię rodzinną, a w niektórych przypadkach przez specyficzną mutację w określonym genie. W przypadku wyżej wymienionych zespołów wytyczne szeroko wspierają rozważenie corocznego badania przesiewowego obejmującego mammografię z tomosyntezą i rezonans magnetyczny piersi z/lub bez kontrastu ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia raka piersi; • W przypadku mutacji w genach BARD1, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, BRIP1, RAD51C i RAD51D istnieją pewne dane sugerujące zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia; jednak nie ma wystarczających dowodów na konieczność wprowadzenia zmian w postępowaniu u pacjentów na podstawie samej obecności mutacji. Mutacje w tych genach mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem złośliwych nowotworów ginekologicznych, co może uzasadniać określone postępowanie. MSH2, MLH1, MSH6 i PMS2 są związane z zespołem Lynch, zespołem predyspozycji wielonarządowych, który wymaga multidyscyplinarnego leczenia. • Przed badaniem należy uświadomić pacjentom konsekwencje, jakie może mieć wynik badania (poradnictwo przed badaniem); a kiedy wyniki staną się dostępne, przedstawić im odpowiedni kontekst kliniczny, aby mogli podejmować świadome decyzje (poradnictwo po badaniu). Wszystkie badania genetyczne powinny być przeprowadzane za świadomą zgodą.
<p>ESMO 2019³⁸¹</p> <p>European Society of Medical Oncology</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące wczesnego raka piersi</u></p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet z silną rodzinną historią raka piersi z lub bez potwierdzonych mutacji BRCA, zaleca się coroczne MRI i mammografię (jednocześnie lub naprzemiennie) [III, A]; • Poradnictwo genetyczne i testy w kierunku mutacji germinalnych BRCA1 i BRCA2 powinny być oferowane pacjentom z rakiem piersi w grupach wysokiego ryzyka np. z: <ul style="list-style-type: none"> ○ silnym wywiadem rodzinnym dotyczącym występowania raka piersi, jajnika, trzustki i/lub raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości/przerzutowego; ○ rozpoznaniem raka piersi przed 50 r.ż.; ○ rozpoznaniem TNBC przed 60. r.ż.; ○ osobistą historią raka jajnika lub drugiego raka piersi lub mężczyznom [II, A]; ○ można również wykonać badania w kierunku innych mutacji wysokiego ryzyka, jeśli lekarz prowadzący / doradca genetyczny uzna to za stosowne;

³⁸¹ Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgia zmniejszająca ryzyko (z profilaktyczną obustronną mastektomią i rekonstrukcją) może być oferowana kobietom z bardzo wysokim ryzykiem, np. nosicielkom mutacji BRCA1 lub BRCA2 lub kobietom, które miały wcześniej RT klatki piersiowej w młodym wieku. Uważna ocena genetyczna i poradnictwo psychologiczne są obowiązkowe przed podjęciem takiego zabiegu oraz należy rozważyć i omówić możliwość intensywnego nadzoru [III, A]; Pacjentki z grupy innej niż wysokiego ryzyka, które decydują się na obustronną mastektomię (z włączeniem kontralateralnej operacji zmniejszającej ryzyko) zamiast preferowanej chirurgii oszczędzającej piersi (ang. <i>breast conservation surgery</i>, BCS), powinny być poinformowane, że wyniki przeżycia u pacjentek z wczesnym stadium raka piersi leczonych BCS mogą być jeszcze lepsze (a na pewno nie gorsze) niż u osób poddanych mastektomii [V, A]; U pacjentów po przebytych nowotworze piersi rekomenduje się coroczną obustronną (po leczeniu oszczędzającym piersi) i/lub kontralateralną mammografię (po mastektomii), z USG i MRI piersi w razie potrzeby [II, A].
<p>NICE 2019³⁸²</p> <p>National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>(Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące rodzinnego raka piersi – opieki nad osobami z historią rodzinną raka piersi, jajnika lub innego pokrewnego raka (prostaty lub trzustki)</u></p> <p>Celem wytycznych jest poprawa długoterminowego zdrowia tych rodzin poprzez opisanie strategii zmniejszania ryzyka i promowania wczesnego wykrywania raka piersi (w tym badań genetycznych i mammografii). Zalecenia obejmują również porady dotyczące leczenia (tamoksyfen, raloksyfen) i operacji chirurgicznej (mastektomia).</p> <p>Zalecenia dotyczą kobiet i mężczyzn, chyba że określono inaczej.</p> <p>ZNACZENIE KLINICZNE RODZINNEJ HISTORII RAKA PIERSI</p> <p>Dokładność historii rodzinnej – wywiad rodzinny i wstępna ocena w podstawowej opiece zdrowotnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osobie bez osobistej historii raka piersi, mającej objawy raka piersi lub obawy dotyczące raka piersi wśród krewnych, należy przeprowadzić wywiad rodzinny z uwzględnieniem pokrewieństwa pierwszego i drugiego stopnia, w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, w celu oszacowania ryzyka i umożliwienia odpowiedniej klasyfikacji i opieki; Pracownicy ochrony zdrowia powinni zareagować, na zgłaszane obawy, ale w większości przypadków nie powinni aktywnie starać się o identyfikację osób z historią rodzinną raka piersi; W niektórych okolicznościach może być również istotne klinicznie zebranie wywiadu rodzinnego, na przykład w przypadku kobiet w wieku powyżej 35 lat stosujących doustne tabletki antykoncepcyjne lub kobiet u których rozważa się długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (ang. <i>hormone replacement therapy</i>, HRT); Należy dać osobie możliwość omówienia obaw związanych z historią raka piersi w jej rodzinie, jeśli obawy zostaną wyrażone podczas konsultacji lekarskiej; Przed wyjaśnieniem zagrożeń i możliwości należy w podstawowej opiece zdrowotnej przeprowadzić wywiad rodzinny dot. krewnych drugiego stopnia (obejmujący ciotki, wujków i dziadków); Historia rodzinna dot. krewnych drugiego stopnia musi obejmować krewnych ze strony ojca i matki; Poproszenie osoby o omówienie historii swojej rodziny z krewnymi jest przydatne w zebraniu jak najbardziej dokładnych informacji; Istnieją narzędzia, takie jak kwestionariusze historii rodziny i pakiety komputerowe, które mogą pomóc w dokładnym gromadzeniu informacji o historii rodziny i powinny być one udostępniane; W przypadku decyzji o skierowaniu należy dołożyć starań, aby zebrać jak najbardziej dokładne informacje na poniższe tematy: <ul style="list-style-type: none"> wiek rozpoznania raka u krewnych;

³⁸² NICE. (2019). *Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline [CG164]*. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>, dostęp z 11.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ miejsce guzów; ○ liczne nowotwory (w tym choroba obustronna); ○ pochodzenie aszkenazyjskie³⁸³. <p>Wywiad rodzinny w ramach opieki specjalistycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wywiad dot. historii rodzinnej raka należy przeprowadzić, gdy osoba bez osobistej historii raka piersi ma objawy raka piersi lub obawy dotyczące krewnych chorych na raka piersi; • Tam, gdzie to możliwe i stosowne, należy przeprowadzić, w ramach opieki specjalistycznej wywiad rodzinny dot. krewnych trzeciego stopnia; • Istnieją narzędzia, takie jak kwestionariusze historii rodziny i pakiety komputerowe, które mogą pomóc w dokładnym gromadzeniu informacji o historii rodziny i powinny być one udostępniane. <p>Wywiad rodzinny w specjalistycznej poradni genetycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wywiad rodzinny dot. krewnych trzeciego stopnia należy wykonać w specjalistycznej poradni genetycznej u osoby bez osobistej historii raka piersi, jeśli wcześniej tego nie zrobiono; • Do dokładnego oszacowania ryzyka wymagane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek śmierci dotkniętych i zdrowych krewnych; ○ obecny wiek zdrowych krewnych; • Ogólnie rzecz biorąc, nie jest konieczne weryfikowanie wyłącznie historii raka piersi (za pomocą dokumentacji medycznej/rejestru nowotworów/aktów zgonu); • Jeśli rozważane są istotne decyzje dotyczące postępowania, takie jak operacja zmniejszająca ryzyko i nie zidentyfikowano żadnej mutacji, lekarze powinni uzyskać potwierdzenie historii wyłącznie raka piersi (poprzez dokumentację medyczną/rejestr raka/akty zgonu); • Jeżeli weryfikacja historii rodziny nie jest możliwa, przed przystąpieniem do zabiegu chirurgicznego zmniejszającego ryzyko należy uzyskać zgodę wielodyscyplinarnego zespołu. <p>Historia rodziny i prawdopodobieństwo nosicielstwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli jest to możliwe w ramach opieki specjalistycznej, należy zastosować metodę obliczania prawdopodobieństwa nosicielstwa z zadowalającą skutecznością (kalibracja i dyskryminacja), a także wywiad rodzinny, aby określić, kogo należy skierować do specjalistycznej kliniki genetycznej. Przykłady akceptowalnych metod obejmują BOADICEA i system punktacji Manchester; • W specjalistycznej klinice genetycznej do oceny prawdopodobieństwa mutacji BRCA1 lub BRCA2 należy zastosować metodę obliczania prawdopodobieństwa nosicielstwa o zadowalającej skuteczności (kalibracja i dyskryminacja). Przykłady akceptowalnych metod obejmują BOADICEA i system punktacji Manchester; • Jeśli występują problemy ze stosowaniem lub interpretacją metod obliczania prawdopodobieństwa nosicielstwa, należy kierować się oceną kliniczną przy podejmowaniu decyzji, czy zaoferować badanie genetyczne. <p>Informowanie o ryzyku raka i prawdopodobieństwie nosicielstwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy oferować indywidualne oszacowanie ryzyka, ale należy również podać informacje o niepewności oszacowania; • Wyniki określenia wartości ryzyka indywidualnego, należy przedstawić na więcej niż jeden sposób (na przykład wartość liczbowa, jeśli jest obliczana, i ryzyko jakościowe); • Pacjentowi należy przesłać pisemne podsumowanie konsultacji w specjalistycznej klinice genetycznej, które zawiera informacje o jego indywidualnym ryzyku. <p>INFORMACJE I WSPARCIE</p> <p>Zalecenia w zakresie udzielania informacji i wsparcia:</p>

³⁸³ Z wytycznych NICE 2019: Kobiety pochodzenia żydowskiego są około 5–10 razy bardziej narażone na mutacje BRCA1 lub BRCA2 niż kobiety w populacjach nieżydowskich

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczna opieka obejmuje zrównoważone partnerstwo pomiędzy pacjentami a pracownikami ochrony zdrowia. Pacjenci powinni mieć możliwość dokonywania świadomych wyborów dotyczących leczenia i opieki oraz uczestniczenia w podejmowaniu decyzji; • Aby zapewnić partnerstwo pomiędzy pacjentami a profesjonalistami, pacjentom należy oferować indywidualnie dostosowane informacje, w tym informacje o źródłach wsparcia (w tym o organizacjach lokalnych i krajowych); • Dostosowywanie informacji powinno uwzględniać format (w tym zapisany lub nagrany na taśmie), a także rzeczywistą treść i formę, które należy dostarczyć; • W miarę możliwości standardowe informacje powinny być oparte na dowodach naukowych i, jeśli to możliwe, uzgodnione na szczeblu krajowym (informacje NICE dla opinii publicznej stanowią dobry punkt wyjścia); • Standardowe informacje nie powinny być sprzeczne z wiadomościami od innych usługodawców, w tym informacjami uzgodnionymi wspólnie w różnych lokalizacjach. <p>OPIEKA NAD OSOBAMI W PODSTAWOWEJ OPIECE ZDROWOTNEJ</p> <p>Opieka i postępowanie w podstawowej opiece zdrowotnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby bez osobistej historii raka piersi mogą być objęte opieką w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, jeśli wywiad rodzinny wykazuje tyko jednego krewnego pierwszego lub drugiego stopnia, u którego zdiagnozowano raka piersi w wieku powyżej 40 lat, pod warunkiem, że żadne z poniższych kryteriów nie jest obecne w historii rodziny: <ul style="list-style-type: none"> ○ obustronny rak piersi; ○ rak piersi u mężczyzny; ○ rak jajnika; ○ pochodzenie aszkenazyjskie; ○ mięsak u krewnego w wieku poniżej 45 lat; ○ glejak lub dziecięcy rak kory nadnerczy; ○ skomplikowane wzorce wielu nowotworów w młodym wieku; ○ ojcowski wywiad dotyczący raka piersi (dwóch lub więcej krewnych ze strony ojca); • Osoby, które nie spełniają kryteriów skierowania, powinny znajdować się pod opieką podstawowej opieki zdrowotnej, przekazującej standardowe pisemne informacje. <p>Skierowanie z podstawowej opieki zdrowotnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby bez osobistego wywiadu raka piersi, które spełniają przynajmniej jedno z następujących kryteriów, należy skierować do opieki specjalistycznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ jedna krewna pierwszego stopnia, u której zdiagnozowano raka piersi w wieku poniżej 40 lat; ○ jeden krewny płci męskiej pierwszego stopnia z rozpoznaniem raka piersi w dowolnym wieku; ○ jeden krewny pierwszego stopnia z obustronnym rakiem piersi, u którego pierwszy pierwotny rak został zdiagnozowany w wieku poniżej 50 lat; ○ dwóch krewnych pierwszego stopnia lub jeden krewny pierwszego stopnia i jeden drugiego stopnia, u których zdiagnozowano raka piersi w dowolnym wieku; ○ jeden krewny pierwszego lub drugiego stopnia z rozpoznaniem raka piersi w dowolnym wieku i jeden krewny pierwszego lub drugiego stopnia z rozpoznaniem raka jajnika w dowolnym wieku (jeden z nich powinien być krewnym pierwszego stopnia); ○ trzech krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, u których rozpoznano raka piersi w dowolnym wieku; • Należy zasięgnąć porady wyznaczonej osoby kontaktowej w ramach opieki specjalistycznej, jeśli w wywiadzie rodzinnym oprócz raka piersi u krewnych niespełniających powyższych kryteriów występuje którykolwiek z poniższych:

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ obustronny rak piersi; ○ rak piersi u mężczyzn; ○ rak jajnika; ○ pochodzenie aszkenazyjskie; ○ mięsak u krewnego w wieku poniżej 45 lat; ○ glejak lub dziecięcy rak kory nadnerczy; ○ skomplikowane wzorce wielu nowotworów w młodym wieku; ○ ojcowski wywiad dotyczący raka piersi (dwóch lub więcej krewnych ze strony ojca); <ul style="list-style-type: none"> • Dyskusja z wyznaczoną osobą kontaktową w ramach opieki specjalistycznej powinna mieć miejsce, jeśli pracownik podstawowej opieki zdrowotnej nie ma pewności co do stosowności skierowania, ponieważ przedstawiony wywiad rodzinny jest nietypowy lub trudny do podjęcia jasnych decyzji, lub gdy dostarczone informacje nie zapewniają wystarczającej pewności; • W przypadku zidentyfikowania mutacji genów predysponujących do wysokiego ryzyka (np. BRCA1, BRCA2 lub TP53) należy skierować osobę bezpośrednio do specjalistycznej placówki genetycznej. <p>Edukacja i informacja dla pacjentów – informacje dla kobiet, które otrzymały skierowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety, które skierowano do opieki specjalistycznej lub specjalistycznej poradni genetycznej powinny otrzymać pisemną informację o tym, co dzieje się na tym etapie. <p>Edukacja i informacja dla pacjentów – informacje i stałe wsparcie dla kobiet, które nie otrzymały skierowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy określić mechanizmy wsparcia (na przykład poradnictwo dotyczące ryzyka, poradnictwo psychologiczne i porady dotyczące zarządzania ryzykiem) i należy je oferować kobietom, które nie kwalifikują się do skierowania i/lub nadzoru ze względu na wiek lub poziom ryzyka, ale mają ciągłe obawy. <p>Wsparcie dla podstawowej opieki zdrowotnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potrzebne jest wsparcie dla pracowników podstawowej opieki zdrowotnej, aby mogli opiekować się kobietami z rakiem piersi w wywiadzie rodzinnym. Podstawowe wymagania dotyczące wsparcia podstawowej opieki zdrowotnej to: <ul style="list-style-type: none"> ○ pojedynczy punkt i lokalnie uzgodniony mechanizm kierowania kobiet zidentyfikowanych jako narażone na zwiększone ryzyko; ○ materiały edukacyjne o rodzinnym raku piersi; ○ systemy wspomaganie decyzji; ○ standardowe ulotki informacyjne dla pacjentów; ○ wyznaczona osoba kontaktowa w ramach opieki specjalistycznej w celu omówienia postępowania w „niepewnych” przypadkach. <p>OPIEKA NAD OSOBAMI W PORADNIACH LEKARSKICH I SPECJALISTYCZNYCH PORADNIACH GENETYCZNYCH</p> <p>Opieka i podejście do zarządzania w opiece specjalistycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opieka nad osobami wymagającymi specjalistycznej opieki medycznej (takiej jak zespół dedykowany opiece/leczeniu chorób piersi, poradnia historii rodziny lub poradnia chorób piersi) powinna być prowadzona przez zespół wielodyscyplinarny. Opieka ta powinna zawierać: <ul style="list-style-type: none"> ○ pisemne protokoły zarządzania; ○ centralne, znormalizowane zasoby; ○ nadzór mammograficzny zgodny ze standardami krajowych programów badań przesiewowych piersi; ○ dostęp do nadzoru; ○ dostęp do zespołu oferującego operacje zmniejszające ryzyko;

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ znormalizowane informacje pisemne; ○ wyznaczonych/prowadzących klinicystów; ○ osobę wyznaczoną do kontaktu z podstawową opieką zdrowotną; ○ osobę wyznaczoną do kontaktu ze specjalistyczną poradnią genetyczną; ○ audyt; ○ dostęp do badań klinicznych; ○ dostęp do oceny i poradnictwa psychologicznego; ○ informacje o grupach wsparcia i organizacjach-wolontariatach; ○ wsparcie administracyjne; <ul style="list-style-type: none"> ● Osoby, które spełniają przynajmniej jedno z poniższych kryteriów, powinny otrzymać pomoc lekarską i nie wymagają skierowania do specjalistycznej poradni genetycznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeden krewny pierwszego stopnia, u którego zdiagnozowano raka piersi w wieku poniżej 40 lat; ○ dwóch krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, u których zdiagnozowano raka piersi w średnim wieku lub powyżej 50 lat; ○ trzech krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, u których zdiagnozowano raka piersi w średnim wieku lub powyżej 60 lat; ○ formalna ocena ryzyka (zwykle przeprowadzana w specjalistycznej klinice genetycznej) lub wzorzec historii rodzinnej może dać ryzyko większe niż 3-8% w ciągu następnych 10 lat dla kobiet w wieku 40 lat lub ryzyko w ciągu całego życia 17% lub większe, ale mniejsze niż 30%, pod warunkiem, że w historii rodziny nie występują żadne z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obustronny rak piersi; ▪ rak piersi u mężczyzny; ▪ rak jajnika; ▪ pochodzenie aszkenazyjskie; ▪ mięsak u krewnego w wieku poniżej 45 lat; ▪ glejak lub dziecięcy rak kory nadnerczy; ▪ skomplikowane wzorce wielu nowotworów w młodym wieku; ▪ bardzo silny wywiad ze strony ojca (czterech krewnych zdiagnozowanych w wieku poniżej 60 lat po stronie ojca); ● Osoby, u których ryzyko nie spełnia kryteriów skierowania do opieki specjalistycznej (przedstawione powyżej: Skierowanie z podstawowej opieki zdrowotnej), mogą zostać skierowane z powrotem do podstawowej opieki zdrowotnej: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy zaoferować/przedstawić odpowiednie informacje; ○ należy określić mechanizmy wsparcia (na przykład poradnictwo dotyczące ryzyka, poradnictwo psychologiczne i porady dotyczące zarządzania ryzykiem) i należy je oferować osobom, które nie kwalifikują się do skierowania i/lub nadzoru na podstawie wieku lub poziomu ryzyka, ale mają ciągłe obawy. <p>Skierowanie do specjalistycznej poradni genetycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Osobom, które spełniają poniższe kryteria skierowania, należy zaproponować skierowanie do specjalistycznej poradni genetycznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ przynajmniej jeden z następujących przypadków nowotworów piersi u kobiet w rodzinie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dwie krewnie pierwszego lub drugiego stopnia, u których zdiagnozowano raka piersi w wieku poniżej 50 lat (przynajmniej jedna musi być krewnym pierwszego stopnia); ▪ trzy krewnie pierwszego lub drugiego stopnia, u których zdiagnozowano raka piersi w wieku poniżej 60 lat (przynajmniej jedna musi być krewnym pierwszego stopnia);

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cztery krewnych, u których zdiagnozowano raka piersi w dowolnym wieku (przynajmniej jedna musi być krewnym pierwszego stopnia); ○ rodziny, w których jedna krewna z rakiem jajnika jest w dowolnym wieku i po tej samej stronie rodziny występuje przynajmniej jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeden krewny pierwszego stopnia (włączając krewną z rakiem jajnika) lub krewny drugiego stopnia z rozpoznaniem raka piersi w wieku poniżej 50 lat; ▪ dwoje krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, u których zdiagnozowano raka piersi w wieku poniżej 60 lat; ▪ kolejny rak jajnika w dowolnym wieku; ○ rodziny dotknięte obustronnym rakiem (każdy rak piersi ma taką samą wartość liczbową jak jeden krewny): <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeden krewny pierwszego stopnia z rakiem obu piersi zdiagnozowanym w wieku poniżej 50 lat lub ▪ jeden krewny pierwszego lub drugiego stopnia z rozpoznaniem obustronnego raka i jeden krewny pierwszego lub drugiego stopnia, u którego zdiagnozowano raka piersi w wieku poniżej 60 lat; ○ rodziny z rakiem piersi u mężczyzn w każdym wieku i z tej samej strony oraz co najmniej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeden krewny pierwszego lub drugiego stopnia zdiagnozowano raka piersi w wieku poniżej 50 lat; ▪ dwoje krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, u których zdiagnozowano raka piersi w wieku poniżej 60 lat; ○ formalna ocena ryzyka pozwoliła oszacować ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10% lub większe prawdopodobieństwo na to, że w rodzinie zachowa się mutacja genu; ▪ większe niż 8% ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu najbliższych 10 lat; ▪ 30% lub więcej ryzyka zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia; • Lekarze powinni zasięgnąć dalszej porady w specjalistycznej placówce genetycznej dla rodzin, u których występuje którykolwiek z poniższych objawów, oprócz raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> ○ potrójnie ujemny rak piersi³⁸⁴ w wieku poniżej 40 lat; ○ pochodzenie aszkenazyjskie; ○ mięsak u krewnego w wieku poniżej 45 lat; ○ glejak lub dziecięcy rak kory nadnerczy; ○ skomplikowane wzorce wielu nowotworów w młodym wieku; ○ bardzo silny wywiad ze strony ojca (czterech krewnych zdiagnozowanych w wieku poniżej 60 lat po stronie ojca); • Opieka nad osobami z grupy wysokiego ryzyka może odbywać się w ramach opieki specjalistycznej, jeśli nie chcą one wykonywać badań genetycznych lub operacji zmniejszających ryzyko i nie chcą być kierowane do specjalistycznej placówki genetycznej; • Po wstępnej konsultacji w opiece specjalistycznej należy przedstawić pisemne informacje odzwierciedlające wyniki konsultacji. <p>Opieka nad osobami w specjalistycznej poradni genetycznej:</p>

³⁸⁴ Z przyp. analityka: potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBS), to diagnoza oznaczająca, że trzy najczęstsze białka, o których wiadomo, że stymulują wzrost raka piersi, tj. receptor estrogenowy, receptor progesteronowy i HER2, nie są obecne w guzie

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Opieka nad osobami kierowanymi do specjalistycznej poradni genetycznej powinna być prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół. Oprócz dostępu do komponentów znajdujących się w opiece podstawowej, powinna również obejmować: <ul style="list-style-type: none"> ○ kliniczną ocenę ryzyka genetycznego; ○ weryfikację pod kątem nowotworów jamy brzusznej i ewentualnych mięsaków. <p>Poradnictwo genetyczne dla osób bez historii raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety bez raka piersi w wywiadzie spełniającego kryteria skierowania do specjalistycznej poradni genetycznej należy zaoferować skierowanie na poradę genetyczną dotyczącą ich ryzyka i możliwości postępowania; • Kobiety korzystające z poradnictwa genetycznego powinny wcześniej otrzymać informacje opisujące proces poradnictwa genetycznego, informacje, które należy uzyskać przed konsultacją, zakres tematów do omówienia oraz krótkie materiały edukacyjne na temat dziedzicznego raka piersi i badań genetycznych; • Nie należy oferować predykcyjnych testów genetycznych bez odpowiedniego poradnictwa genetycznego. <p>BADANIA GENETYCZNE</p> <p>Zalecenia dot. badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie uprawnione osoby powinny mieć dostęp do informacji na temat badań genetycznych mających na celu wykrycie mutacji; • Przed wykonaniem badania genetycznego należy przeprowadzić konsultacje genetyczne (najlepiej dwie wizyty); • Omówienie badań genetycznych (predykcyjnych i wykrywania mutacji) powinno być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkoloną pracownią ochrony zdrowia; • Kwalifikujące się osoby i ich poszkodowani krewni powinni zostać poinformowani o prawdopodobnej informatywności badania (znaczenie wyniku pozytywnego i negatywnego) oraz prawdopodobnym terminie uzyskania wyników. <p>Badania dot. mutacji genów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli to możliwe, badania mające na celu wykrycie mutacji należy najpierw przeprowadzić u dotkniętym chorobą członku rodziny; • Jeśli to możliwe, opracowanie badania genetycznego dla rodziny należy zwykle rozpocząć od zbadania osoby dotkniętej chorobą (poszukiwanie mutacji/badanie przesiewowe), aby spróbować zidentyfikować mutację w odpowiednim genie (takim jak BRCA1, BRCA2 lub TP53); • Poszukiwanie/badanie przesiewowe pod kątem mutacji w genie (takim jak BRCA1, BRCA2 lub TP53) powinno mieć na celu uzyskanie możliwie bliskiej 100% czułości wykrywania zmian w kodowaniu i należy przeszukać cały gen/ly. <p>Prawdopodobieństwo przenoszenia genu, przy którym należy zaoferować badanie genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy omówić potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z badań genetycznych, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa znalezienia mutacji, implikacji dla jednostki i rodziny oraz implikacji wariantu o niepewnym znaczeniu lub wyniku zerowym (nie znaleziono mutacji); • Należy poinformować rodziny bez jasnej diagnozy genetycznej, że mogą poprosić o ocenę w specjalistycznej klinice genetycznej w przyszłości; • Laboratoria genetyki klinicznej powinny rejestrować warianty genów o niepewnym znaczeniu i znane mutacje patogenne w przeszukiwanej elektronicznej bazie danych. <p>Badania genetyczne dla osoby bez historii raka piersi, ale z dostępną chorą krewną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować badania genetyczne w specjalistycznych klinikach genetycznych krewnemu z osobistym wywiadem raka piersi i/lub jajnika, jeśli prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA1 i BRCA2 wynosi 10% lub więcej.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>Badania genetyczne dla osoby bez osobistej historii raka piersi i bez dostępnej do przebadania osoby dotkniętej chorobą:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy zaoferować badania genetyczne w specjalistycznych klinikach genetycznych osobie bez historii raka piersi lub jajnika, jeśli jej połączone prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA1 i BRCA2 wynosi 10% lub więcej, a krewny dotknięty chorobą jest niedostępny do badań. <p>Badania genetyczne dla osoby z rakiem piersi lub jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy zaoferować badania genetyczne w specjalistycznych klinikach genetycznych osobie z rakiem piersi lub jajnika, jeśli prawdopodobieństwo nosicielstwa połączonych mutacji BRCA1 i BRCA2 wynosi 10% lub więcej. <p>Badania genetyczne pod kątem mutacji BRCA1, BRCA2 i TP53 w ciągu 4 tygodni od rozpoznania raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby kwalifikujące się do skierowania do specjalistycznej kliniki genetycznej powinny mieć wybór odnośnie daty wykonania badania genetycznego – podczas wstępnego leczenia lub w dowolnym późniejszym czasie; Oferowanie szybkich badań genetycznych (w ciągu 4 tygodni od rozpoznania raka piersi) związane jest wyłącznie z uczestnictwem w badaniu klinicznym; Należy omawiać indywidualne potrzeby osoby ze specjalistycznym zespołem genetyki w ramach multidyscyplinarnego podejścia do opieki; Należy zaoferować szczegółową konsultację z genetykiem klinicznym lub doradcą genetycznym wszystkim pacjentom z rakiem piersi, którym oferowane są badania genetyczne, niezależnie od ram czasowych tych badań. <p>NADZÓR I STRATEGIE WCZESNEGO WYKRYWANIA RAKA PIERSI</p> <p>Świadomość raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety ze zwiększonym ryzykiem raka piersi powinny być „świadome zachorowania na raka piersi” zgodnie z zaleceniami Departamentu Zdrowia dla wszystkich kobiet. <p>Nadzór nad kobietami bez historii raka piersi – nadzór ultrasonograficzny:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy oferować rutynowych badań USG kobietom z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem raka piersi, ale zaleca się rozważenie ich wykonania, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> zwykle oferowany byłby nadzór MRI, ale nie jest odpowiedni (na przykład z powodu klaustrofobii); wyniki mammografii lub rezonansu magnetycznego są trudne do interpretacji. <p>Nadzór nad kobietami bez historii raka piersi – nadzór mammograficzny:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy zaoferować coroczny nadzór mammograficzny kobietom: <ul style="list-style-type: none"> w wieku 40-49 lat z umiarkowanym ryzykiem raka piersi; w wieku 40-59 lat z wysokim ryzykiem raka piersi, ale z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem bycia nosicielem BRCA lub TP53; w wieku 40-59 lat, nigdy nie poddawanych testom genetycznym, ale z większym niż 30% prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji BRCA; w wieku 40-69 lat ze znaną mutacją BRCA1 lub BRCA2; Należy zaoferować nadzór mammograficzny w ramach populacyjnego programu badań przesiewowych kobietom: <ul style="list-style-type: none"> w wieku 50 lat i więcej, jeśli nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo bycia nosicielem TP53; w wieku 60 lat i więcej, z wysokim ryzykiem raka piersi, ale z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem bycia nosicielem BRCA lub TP53; w wieku 60 lat i więcej, z umiarkowanym ryzykiem raka piersi; w wieku 60 lat i więcej, jeśli nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo bycia nosicielem BRCA;

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ w wieku 70 lat i więcej, ze znaną mutacją BRCA1 lub BRCA2; • Należy rozważyć coroczny nadzór mammograficzny kobiet: <ul style="list-style-type: none"> ○ w wieku 30-39 lat z wysokim ryzykiem raka piersi, ale z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem bycia nosicielem BRCA lub TP53; ○ w wieku 30-39 lat, jeśli nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo bycia nosicielem BRCA; ○ w wieku 30-39 lat, ze znaną mutacją BRCA1 lub BRCA2; ○ w wieku 50-59 lat, z umiarkowanym ryzykiem raka piersi. Należy omówić korzyści i ryzyko związane z nadzorem mammograficznym z daną osobą przed podjęciem wspólnej decyzji; • Nie należy oferować nadzoru mammograficznego kobietom: <ul style="list-style-type: none"> ○ w wieku 29 lat i poniżej; ○ w wieku 30-39 lat z umiarkowanym ryzykiem raka piersi; ○ w wieku 30-49 lat, jeśli nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo, że są nosicielami TP53; ○ w każdym wieku ze znaną mutacją TP53. <p>Nadzór nad kobietami bez historii raka piersi – nadzór MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować coroczny nadzór MRI kobietom: <ul style="list-style-type: none"> ○ w wieku 30-49 lat, jeśli nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo bycia nosicielem BRCA; ○ w wieku 30-49 lat ze znaną mutacją BRCA1 lub BRCA2; ○ w wieku 20-49 lat, jeśli nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo, że są nosicielami TP53; ○ w wieku 20-49 lat ze znaną mutacją TP53; • Należy rozważyć coroczny nadzór MRI dla kobiet w wieku 50-69 lat ze znaną mutacją TP53; • Nie należy oferować MRI kobietom: <ul style="list-style-type: none"> ○ w każdym wieku z umiarkowanym ryzykiem raka piersi; ○ w każdym wieku z wysokim ryzykiem raka piersi, ale z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem bycia nosicielem BRCA lub TP53; ○ w wieku 20-29 lat, jeśli nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo bycia nosicielem BRCA; ○ w wieku 20-29 lat ze znaną mutacją BRCA1 lub BRCA2; ○ w wieku 50-69 lat, jeśli nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo bycia nosicielką mutacji BRCA lub TP53, chyba że mammografia wykazała gęstą budowę piersi (ang. <i>dense breast pattern</i>); ○ w wieku 50-69 lat ze znaną mutacją BRCA1 lub BRCA2, chyba że mammografia wykazała gęstą budowę piersi. <p>Nadzór nad kobietami z rakiem piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy się upewnić, że wszystkim kobietom z rakiem piersi oferowane są coroczne badania mammograficzne przez 5 lat, zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi. W połączeniu z obserwacją; kobiety, u których występuje wysokie ryzyko raka piersi i które mają historię rodzinną, powinny być objęte obserwacją. <p>Nadzór nad kobietami z rakiem piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym – nadzór mammograficzny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować coroczny nadzór mammograficzny wszystkim kobietom w wieku 50–69 lat z osobistą historią raka piersi, które: <ul style="list-style-type: none"> ○ pozostają w grupie wysokiego ryzyka raka piersi (w tym u osób z mutacją BRCA1 lub BRCA2); oraz

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ nie mają mutacji TP53; ○ Należy zaproponować mammografię w ramach populacyjnego programu badań przesiewowych wszystkim kobietom w wieku 70 lat i starszym z osobistą historią raka piersi, które: ○ pozostają w grupie wysokiego ryzyka raka piersi (w tym u osób z mutacją BRCA1 lub BRCA2); oraz ○ nie mają mutacji TP53. <p>Nadzór nad kobietami z rakiem piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym – nadzór MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować coroczne badania MRI wszystkim kobietom w wieku 30–49 lat z historią raka piersi, które nadal są narażone na wysokie ryzyko raka piersi, w tym również kobietom z mutacją BRCA1 lub BRCA2; • Nie należy oferować nadzoru MRI kobietom w wieku 50 lat i starszym bez mutacji TP53, chyba że mammografia wykazała gęstą budowę piersi; • Należy rozważyć coroczny nadzór MRI dla kobiet w wieku 20-69 lat ze znaną mutacją TP53 lub kobiet, które nie miały wykonanego testu genetycznego, ale mają większe niż 30% prawdopodobieństwo, że są nosicielkami TP53. <p>Nadzór nad kobietami z rakiem piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym – nadzór nad kobietami z umiarkowanym ryzykiem raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy się upewnić, że nadzór nad osobami z historią raka piersi, u których występuje umiarkowane ryzyko raka piersi, jest zgodne z wytycznymi NICE dotyczącymi wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi. <p>Zalecenia dla wszystkich kobiet poddanych nadzorowi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować wsparcie (na przykład poradnictwo dotyczące ryzyka, poradnictwo psychologiczne i porady dotyczące zarządzania ryzykiem) kobietom, które mają ciągłe obawy, ale nie kwalifikują się do nadzoru dodatkowego do tego oferowanego przez krajowe programy badań przesiewowych piersi; • Należy dokonać ponownego przeglądu uprawnień do nadzoru, jeśli zmieni się historia rodziny (na przykład, jeśli inny członek rodziny zachoruje na raka piersi lub zostanie zidentyfikowana mutacja). <p>STRATEGIE REDUKCJI RYZYKA</p> <p>Hormonalne środki antykoncepcyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poradnictwo dla kobiet w wieku do 35 lat z rakiem piersi w wywiadzie rodzinnym powinno być zgodne z ogólnymi zaleceniami zdrowotnymi dotyczącymi stosowania doustnych tabletek antykoncepcyjnych; • Kobiety w wieku powyżej 35 lat z rakiem piersi w wywiadzie rodzinnym należy poinformować o zwiększonym ryzyku raka piersi związanym z przyjmowaniem doustnych tabletek antykoncepcyjnych, biorąc pod uwagę, że ich bezwzględne ryzyko wzrasta wraz z wiekiem; • W przypadku kobiet z mutacjami BRCA1 należy omówić sprzeczne skutki potencjalnego zwiększonego ryzyka raka piersi w wieku poniżej 40 lat oraz ochronę przed rakiem jajnika w ciągu całego życia związaną z przyjmowaniem doustnych tabletek antykoncepcyjnych; • Kobietom nie należy przepisywać doustnych środków antykoncepcyjnych wyłącznie w celu zapobiegania rakowi, chociaż w niektórych sytuacjach zmniejszenie ryzyka raka jajnika może przeważać nad wzrostem ryzyka raka piersi; • Jeśli kobieta ma mutację BRCA1 i rozważa wykonanie wycięcia jajników w celu zmniejszenia ryzyka przed ukończeniem 40. roku życia, doustne tabletki antykoncepcyjne nie powinny być przepisywane wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka raka jajnika. <p>Hormonalna terapia zastępcza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety z rakiem piersi w wywiadzie rodzinnym, które rozważają lub już stosują HRT, powinny zostać poinformowane o zwiększeniu ryzyka raka piersi w zależności od rodzaju i czasu trwania HRT;

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie HRT u kobiet z rodzinnym ryzykiem powinno być ograniczone do jak najkrótszego czasu i jak najmniejszej dawki. W miarę możliwości należy przepisać HRT zawierającą wyłącznie estrogeny; • Kobiety przechodzącą wczesną (naturalną lub sztuczną) menopauzę należy poinformować o ryzyku i korzyściach związanych ze stosowaniem HRT, ale generalnie HRT powinno być ograniczone do kobiet w wieku poniżej 50 lat, jeśli należą do grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka; • Należy rozważyć rodzaj HRT, jeśli rozważa się jej zastosowanie w połączeniu z operacjami ginekologicznymi zmniejszającymi ryzyko. <p>Spożywanie alkoholu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety z historią rodzinną należy poinformować, że alkohol może nieznacznie zwiększyć ryzyko raka piersi. Należy to jednak wziąć pod uwagę w połączeniu z wszelkimi potencjalnymi korzyściami wynikającymi z umiarkowanego spożycia alkoholu w innych stanach (takich jak choroby serca) oraz działaniami niepożądanymi związanymi z nadmiernym spożyciem alkoholu. <p>Chemoprewencja dla kobiet, które nie chorowały na raka piersi – zalecenia dotyczące chemioterapii dla kobiet z grupy wysokiego ryzyka raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy oferować tamoksyfen przez 5 lat kobietom przed menopauzą z wysokim ryzykiem raka piersi, chyba że miały one historię raka w przeszłości lub mogą być narażone na zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej lub raka endometrium; • Należy oferować anastrozol przez 5 lat kobietom po menopauzie z wysokim ryzykiem raka piersi, chyba że mają ciężką osteoporozę; • Kobietom po menopauzie z wysokim ryzykiem raka piersi, które mają ciężką osteoporozę lub nie chcą przyjmować anastrozolu: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy zaoferować tamoksyfen przez 5 lat, jeśli nie mają historii choroby zakrzepowo-zatorowej lub raka endometrium lub mają zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, lub ○ należy rozważyć raloksyfen przez 5 lat u kobiet z rakiem macicy, jeśli nie mają one historii choroby zakrzepowo-zatorowej ani nie chcą przyjmować tamoksyfenu; • Nie należy oferować chemoprewencji kobietom z wysokim ryzykiem raka piersi, które przeszły obustronną mastektomię zmniejszającą ryzyko. <p>Mastektomia zmniejszająca ryzyko dla kobiet bez historii raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obustronna mastektomia zmniejszająca ryzyko jest odpowiednia tylko dla niewielkiego odsetka kobiet z rodzin wysokiego ryzyka i powinna być prowadzona przez multidyscyplinarny zespół; • Obustronna mastektomia powinna być traktowana jako opcja strategii zmniejszającej ryzyko w przypadku wszystkich kobiet z grupy wysokiego ryzyka; • Kobiety rozważające obustronną mastektomię zmniejszającą ryzyko powinny przed podjęciem decyzji zasięgnąć porady genetycznej w specjalistycznej klinice genetyki onkologicznej; • Należy zweryfikować wywiad rodzinny pacjentki, jeśli przed obustronną mastektomią zmniejszającą ryzyko nie zidentyfikowano mutacji; • Jeżeli nie jest możliwa weryfikacja wywiadu rodzinnego, przed przystąpieniem do obustronnej mastektomii zmniejszającej ryzyko należy uzyskać zgodę wielodyscyplinarnego zespołu; • Należy podjąć poradnictwo przedoperacyjne na temat psychospołecznych i seksualnych konsekwencji obustronnej mastektomii zmniejszającej ryzyko; • Wszystkie kobiety rozważające obustronną mastektomię zmniejszającą ryzyko powinny być w stanie omówić opcje rekonstrukcji piersi (natychmiastowe i opóźnione) z członkiem zespołu chirurgicznego posiadającego specjalistyczne umiejętności w zakresie onkoplastyki lub rekonstrukcji piersi; • Zespół chirurgiczny ze specjalistycznymi umiejętnościami w zakresie onoplastycznej/rekonstrukcji piersi powinien przeprowadzić mastektomię i/lub rekonstrukcję zmniejszającą ryzyko. <p>Ooforektomia zmniejszająca ryzyko u kobiet bez historii raka piersi:</p>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Obustronne wycięcie jajników zmniejszające ryzyko jest odpowiednie tylko dla niewielkiego odsetka kobiet z rodzin wysokiego ryzyka i powinno być prowadzone przez wielodyscyplinarny zespół; • Informacje na temat obustronnego wycięcia jajników jako potencjalnej strategii zmniejszania ryzyka należy udostępnić kobietom zaklasyfikowanym jako wysokie ryzyko; • Wywiad rodzinny należy zweryfikować, jeśli przed obustronnym wycięciem jajników zmniejszającym ryzyko nie zidentyfikowano mutacji; • Jeżeli nie jest możliwa weryfikacja wywiadu rodzinnego, przed przystąpieniem do obustronnego wycięcia jajników, zmniejszającego ryzyko, należy uzyskać zgodę wielodyscyplinarnego zespołu; • Opcje postępowania w przypadku wczesnej menopauzy należy omówić z każdą kobietą rozważającą obustronne wycięcie jajnika zmniejszające ryzyko, w tym zalety, wady i wpływ HTZ na ryzyko; • Kobiety rozważające obustronne wycięcie jajnika zmniejszające ryzyko powinny zostać poinformowane o możliwych psychospołecznych i seksualnych konsekwencjach zabiegu oraz mieć możliwość omówienia tych kwestii; • Kobietom poddawanych obustronnej usunięciu jajników należy również usunąć jajowody. <p>Chirurgia piersi lub jajników zmniejszająca ryzyko dla osób z rakiem piersi w wywiadzie – poradnictwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety z historią raka piersi, które chcą rozważyć operację zmniejszającą ryzyko, należy przed operacją skierować po odpowiednią poradę genetyczną i psychologiczną. <p>Chirurgia piersi lub jajników zmniejszająca ryzyko dla osób z rakiem piersi w wywiadzie – mastektomia zmniejszająca ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy omówić ryzyko i korzyści płynące z mastektomii zmniejszającej ryzyko u kobiet ze znaną lub podejrzaną mutacją BRCA1, BRCA2 lub TP53; • W przypadku kobiety rozważającej mastektomię zmniejszającą ryzyko, należy uwzględnić w rozmowie na temat ryzyka i korzyści takie aspekty jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ prawdopodobne rokowanie raka piersi, w tym ryzyko dystalnego nawrotu poprzedniego raka piersi; ○ wyraźna ocena ilościowa ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi; ○ potencjalny negatywny wpływ mastektomii na wygląd ciała i seksualność; ○ bardzo odmienny wygląd piersi i odmienność w dotyku po operacji rekonstrukcyjnej; ○ potencjalne korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka w drugiej piersi i złagodzenia niepokoju związanego z rozwojem raka piersi; • Należy udostępnić wszystkim kobietom rozważającym mastektomię zmniejszającą ryzyko możliwość omówienia opcji rekonstrukcji piersi (natychmiastowej i opóźnionej) z członkiem zespołu chirurgicznego posiadającego specjalistyczne umiejętności w zakresie chirurgii onkoplastycznej lub rekonstrukcji piersi; • Należy się upewnić, że mastektomia i rekonstrukcja piersi są przeprowadzane przez zespół chirurgów posiadających specjalistyczne umiejętności w zakresie chirurgii onkoplastycznej i rekonstrukcji piersi; • Kobietom, które posiadają mutacje BRCA1, BRCA2 lub TP53, ale które decydują się na mastektomię zmniejszającą ryzyko, należy zaoferować nadzór zgodnie z ich poziomem ryzyka. <p>Chirurgia piersi lub jajników zmniejszająca ryzyko dla osób z rakiem piersi w wywiadzie – obustronna salpingo-ooforektomia zmniejszająca ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy omówić ryzyko i korzyści wynikające z obustronnego usunięcia jajników i jajowodów zmniejszających ryzyko u kobiet ze znaną lub podejrzaną mutacją BRCA1, BRCA2 lub TP53. Należy uwzględnić w rozmowie pozytywne skutki zmniejszenia ryzyka raka piersi i jajnika oraz negatywne skutki menopauzy indukowanej chirurgicznie; • Należy odroczyć obustronne usunięcie jajników i jajowodów, zmniejszające ryzyko, do czasu zakończenia planowania rodziny.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>Chirurgia piersi lub jajników zmniejszająca ryzyko dla osób z rakiem piersi w wywiadzie – przeciwwskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy oferować operacji zmniejszających ryzyko osobom ze współistniejącymi chorobami, które znacznie zwiększyłyby ryzyko operacji; Nie należy oferować operacji zmniejszających ryzyko osobom, które mają ograniczoną oczekiwaną długość życia z powodu raka lub innych schorzeń.
<p>USPSTF 2019³⁸⁵</p> <p>United States Preventive Services Task Force</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące stosowania leków w celu zmniejszenia ryzyka raka piersi</u></p> <p>Zalecenia są aktualizacją wytycznych USPSTF z 2013 r. i zostały opracowane na podstawie przeglądu dowodów naukowych i konsensusu eksperckiego.</p> <p>Populacja bezobjawowych kobiet w wieku 35 lat i starszych, w tym kobiet z wcześniejszymi łagodnymi zmianami piersi w biopsji (takimi jak nietypowy rozrost przewodowy lub zrazikowy oraz rak zraz kowy in situ) ze zwiększonym ryzykiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> USPSTF zaleca, aby klinicyści proponowali przepisywanie leków zmniejszających ryzyko, takich jak tamoksyfen, raloksyfen lub inhibitory aromatazy, kobietom ze zwiększonym ryzykiem raka piersi i niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [stopień zalecenia B]. <p>Ocena ryzyka zachorowania na raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dostępne są różne metody identyfikacji kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka piersi, w tym formalne narzędzia oceny ryzyka klinicznego lub ocena czynników ryzyka raka piersi bez użycia formalnego narzędzia; USPSTF nie popiera żadnego konkretnego narzędzia do predykcji ryzyka. Narzędzie oceny ryzyka raka piersi <i>National Cancer Institute</i> oraz kalkulator ryzyka <i>Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator</i> są oparte na modelach przetestowanych w populacjach USA i są publicznie dostępne. Nie ma jednego punktu odcięcia dla zdefiniowania zwiększonego ryzyka dla wszystkich kobiet; Alternatywnie, klinicyści mogą wykorzystać do oceny kombinację czynników ryzyka, aby zidentyfikować kobiety z grupy podwyższonego ryzyka. Niektóre przykłady kombinacji wielu czynników ryzyka u kobiet o podwyższonym ryzyku obejmują (ale nie są do nich ograniczone): wiek 65 lat lub więcej i 1 krewny pierwszego stopnia z rakiem piersi; wiek 45 lat lub więcej i więcej niż 1 krewny pierwszego stopnia chorujący na raka piersi lub 1 krewny pierwszego stopnia, u którego zdiagnozowano raka piersi przed 50 rokiem życia; wiek 40 lat lub więcej i krewny pierwszego stopnia z obustronnym rakiem piersi; obecność atypowego rozrostu przewodowego lub zrazikowego lub raka zrazikowego in situ po wcześniejszej biopsji; Rozważając przepisywanie leków zmniejszających ryzyko raka piersi, należy rozważyć potencjalne korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka raka piersi i potencjalne szkody wynikające z działań niepożądanych leków.
<p>ASBS 2016³⁸⁶</p> <p>American Society of Breast Surgeons</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Konsensus dotyczący kontralateralnej profilaktycznej mastektomii (ang. <i>contralateral prophylactic mastectomy, CPM</i>)</u></p> <p>Zalecenia ogólnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Większość kobiet nie odniesie korzyści onkologicznych z CPM, dlatego CPM należy odradzać kobietom z grupy średniego ryzyka zachorowania na raka piersi z jednostronnym rakiem piersi;

³⁸⁵ Owens, D., Davidson, K., Krist, A., Barry, M., Cabana, M., & Caughey, A. et al. (2019). Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer. *JAMA*, 322(9), 857. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11885>

³⁸⁶ Boughy, J. C., Attai, D. J., Chen, S. L., Cody, H. S., Dietz, J. R., Feldman, S. M., ... & Yao, K. A. (2016). Contralateral prophylactic mastectomy consensus statement from the American Society of Breast Surgeons: additional considerations and a framework for shared decision making. *Annals of surgical oncology*, 23(10), 3106-3111

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wszystkich pacjentek, u których planowana jest mastektomia, zaleca się uwzględnienie preferencji i wartości pacjentki oraz dyskusję na temat ryzyka i korzyści CPM, wraz z bezpośrednim zaleceniem chirurga; • Operacja węzła wartowniczego (ang. <i>sentinel lymph node</i>, SLN) po stronie CMP nie powinna być rutynowo wykonywana.; • CPM to koszt-efektywna opcja dla kobiet z mutacjami w genach BRCA. Obecnie nie ma wystarczających dowodów na wyższą efektywność kosztową CPM u kobiet ze sporadycznym rakiem piersi, a opłacalność w dużym stopniu zależy od założeń dotyczących jakości życia; • Podczas gdy 80-90% kobiet zgłasza zadowolenie z decyzji dot. poddania się CPM, 20-30% z nich zgłasza pooperacyjne niezadowolenie z efektów kosmetycznych, zmian w obrazie ciała i seksualności. Badania pokazują, że CPM nie wpływa na ogólne parametry jakości życia. Kobietom należy doradzać w zakresie potencjalnych długoterminowych skutków CPM, w zakresie zmian w obrazie ciała i seksualności; • „Efekt Jolie” w połączeniu z lękiem wpływa na podejmowane przez pacjentki decyzje dot. poddania się CPM. Potrzebne są dodatkowe zasoby edukacyjne na temat zagrożeń i korzyści CMP, silniejsze zaangażowanie pacjentów oraz ulepszone (ang. <i>enhanced</i>) wytyczne dotyczące podejmowania decyzji o przeprowadzeniu zabiegu; • Istotne jest, aby decyzja dot. przeprowadzenia zabiegu podejmowana była przez pacjentkę wspólnie z lekarzem specjalistą i obejmowała kompleksową dyskusję na temat ryzyka i korzyści wynikających z CPM. Chirurdzy powinni zachęcać pacjentów do aktywnego udziału w procesie decyzyjnym i starać się sprecyzować preferencje terapeutyczne pacjentki. Chirurg jest odpowiedzialny za poinformowanie pacjenta o wpływie CMP na wyn ki, zarówno fizyczne, jak i psychiczne, angażując pacjentkę w proces decyzyjny i zapewniając, że pacjentki podejmują decyzje dotyczące leczenia, które są zgodne z ich osobistymi wartościami i celami.
Rak jajnika i piersi	
<p>NCCN 2021a³⁸⁷</p> <p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące oceny genetycznego/rodzinnego ryzyka występowania dziedzicznych nowotworów złośliwych: piersi, jajnika oraz trzustki</u></p> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>ZASADY OCENY RYZYKA I PORADNICTWA GENETYCZNEGO</p> <p>Decyzja o przeprowadzeniu badań genetycznych obejmuje trzy powiązane ze sobą etapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poradnictwo przeprowadzane przed zleceniem wykonania badania; • Rozważenie najbardziej odpowiednich badań; oraz • Poradnictwo udzielane po ujawnieniu wyników. <p>Zaleca się, aby na każdym etapie zaangażowany był doradca genetyczny (ang. <i>genetic counselor</i>)³⁸⁸, genetyk medyczny (ang. <i>medical geneticist</i>), onkolog, chirurg, pielęgniarka onkologiczna lub inny pracownik ochrony zdrowia posiadający wiedzę i doświadczenie w zakresie genetyki nowotworów złośliwych, jeśli tylko jest to możliwe. Badania należy rozważyć u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, jeżeli może to wpłynąć na postępowanie i/lub leczenie badanych osób i/lub członków ich rodzin znajdujących się w grupie ryzyka.</p> <p>Poradnictwo przed zleceniem wykonania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena potrzeb i obaw pacjenta obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiedzę nt. badań genetycznych stosowanych w ocenie ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy, w tym korzyści, zagrożeń i ograniczeń; ○ cele oceny dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe; • Szczegółowy wywiad rodzinny, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ ocena historii rodziny; bliscy krewni to krewni I°, II°, III° z każdej strony rodziny, w szczególności osób z rozpoznaniem nowotworu złośliwego; ○ rodzaje raka, obustronność, wiek w chwili rozpoznania, podtyp i potwierdzenie w raporcie patomorfologicznym; ○ pochodzenie etniczne (szczególnie żydowskie pochodzenie aszkenazyjskie); • Szczegółowa historia medyczna i chirurgiczna, w tym:

³⁸⁷ Daly, M. B., Pal, T., Berry, M. P., Buys, S. S., Dickson, P., Domchek, S. M., ... & Dwyer, M. A. (2021). *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*

³⁸⁸ W stanach Zjednoczonych doradca genetyczny jest ekspertem z tytułem magistra w zakresie poradnictwa genetycznego. Programy nauczania są akredytowane przez Accreditation Council for Genetic Counseling (ACGC). Pozyskano z: <https://www.gceducation.org/program-directory/>, dostęp z 11.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ dokumentacja wcześniejszych wyników badań genetycznych pacjentów i członków ich rodzin; ○ osobista historia raka (np. wiek, podtyp histologiczny, lateralizacja zmiany); ○ raporty patologiczne pierwotnych nowotworów i/lub łagodnych zmian (np. biopsje piersi); ○ ekspozycja na czynniki rakotwórcze (np. historia radioterapii); ○ historia reprodukcyjna; ○ stosowanie hormonoterapii lub doustnych środków antykoncepcyjnych; ○ historia operacji zmniejszających ryzyko; <ul style="list-style-type: none"> • Kierunkowe badanie fizykalne³⁸⁹ (przeprowadzone przez wykwalifikowanego lekarza), gdy jest to wskazane: <ul style="list-style-type: none"> ○ specyficzne dla zespołu Cowdena (ang. <i>Cowden syndrome</i>, CS) / zespołu guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN (ang. <i>PTEN hamartoma tumor syndrome</i>, PHTS): dermatologiczne, w tym badanie błony śluzowej jamy ustnej, obwodu głowy i tarczycy (powiększona lub guzkowa w badaniu palpacyjnym); • Przeprowadzenie (ang. <i>generate</i>) diagnostyki różnicowej i edukowanie pacjenta w zakresie wzorców dziedziczenia, penetracji, zmiennej ekspresji i możliwości genetycznej heterogeniczności; • Przygotowanie pacjentów na możliwe wyniki badań, w tym dodatnie (występowanie zmian patogennych, prawdopodobnie patogennych), prawdziwie ujemne i ujemne nieinformatywne (ang. <i>negative uninformative</i>), warianty o niepewnym znaczeniu (ang. <i>uncertain variants</i>) i zmiany typu mozaikowego (ang. <i>mosaic results</i>); • Uzyskanie pisemnej świadomej zgody i udokumentowanie świadomej zgody w dokumentacji medycznej pacjenta; • Omówienie planu przedstawienia wyników, w tym możliwość wyrażenia przez pacjenta zgody na ujawnienie informacji o wynikach badań bliskiej rodzinie lub współmałżonkowi; • Omówienie możliwych opcji postępowania w przypadku zidentyfikowania mutacji (zwiększony nadzór, środki zmniejszające ryzyko i postępowanie chirurgiczne zmniejszające ryzyko); • Udzielanie poradnictwa krewnym o możliwym dziedzicznym ryzyku zachorowania na raka, opcjach oceny ryzyka, diagnostyce i leczeniu; • Koszt badań genetycznych; • Aktualne przepisy dotyczące genetycznej dyskryminacji³⁹⁰ i prywatności informacji genetycznej. <p>Przed wykonaniem badań genetycznych należy wziąć pod uwagę następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobieństwo wykrycia patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu będzie się różnić w zależności od struktury rodziny. Osoby z nieznaną lub ograniczoną historią/strukturą rodzinną (np. mniej niż 2 krewnych płci żeńskiej I° lub II°, które żyły powyżej 45. roku życia w którejkolwiek z linii) mogą mieć niedoszacowane prawdopodobieństwo rodzinnego wykrycia patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu. Szacowane prawdopodobieństwo wykrycia patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu może być bardzo niskie w rodzinach z dużą liczbą zdrowych krewnych płci żeńskiej lub dużą liczbą krewnych płci męskiej; • Pacjenci, którzy przeszli allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub pacjenci z czynnymi lub niedawno przebytymi nowotworami hematologicznymi, nie powinni mieć wykonywanych molekularnych testów genetycznych z krwi lub próbek z jamy ustnej (ze względu na niewiarygodne wyniki badań na skutek zanieczyszczenia przez DNA dawcy), dopóki nie będą dostępne inne technologie. Jeśli to możliwe, DNA należy ekstrahować z hodowli fibroblastów. Jeśli to źródło DNA nie jest możliwe, można rozważyć pobranie próbek z jamy ustnej, z zastrzeżeniem ryzyka zanieczyszczenia przez DNA dawcy; • Jeśli więcej niż jeden członek rodziny jest dotknięty nowotworem złośliwym silnie związanym z określonym wrodzonym zespołem podatności na raka, należy rozważyć wstępne badanie członka rodziny w najmłodszym wieku w momencie rozpoznania, chorobą bilateralną, nowotworami pierwotnymi mnogimi (ang. <i>multiple primary cancers</i>) lub innymi nowotworami złośliwymi związanymi z zespołem lub najbliższym pokrewnionego z probantem/pacjentem. Jeśli nie ma dostępnych członków rodziny z nowotworem złośliwym, który jest kardynalną (podstawową) cechą danego zespołu, należy rozważyć przebadanie członków rodziny I° lub II° dotkniętych innymi nowotworami, które są uważane za związane z danym genem (np. prostata lub trzustka z BRCA1/2); • Należy rozważyć przeprowadzenie badań na zdrowych członkach rodziny, gdy żaden członek rodziny nie jest dostępny. Należy omówić istotne ograniczenia interpretacji wyników badań;

³⁸⁹ *Tłumaczenie własne (ang. focused physical exam) – badanie fizykalne ograniczone do jednego lub dwóch układów lub regionów ciała opierające się w dużej mierze na charakterze dolegliwości pacjenta. Na podstawie: <https://www.ems1.com/patient-assessment/articles/5-steps-to-an-accurate-physical-exam-ZFOe5V8mCJRWlt1H/>, dostęp z 11.03.2021*

³⁹⁰ *Dyskryminacja genetyczna jest definiowana jako nieusprawiedliwione względami obiektywnymi niekorzystne traktowanie danej osoby lub członków jej rodziny na podstawie prawdziwych lub domniemanych różnic między genetyczną konstytucją tej osoby a „normalnym” genomem. Pozyskano z: Pawlikowski J.: Kodeks Etyki Lekarskiej: odcinek 33: Tajemnica lekarska w kontekście ochrony informacji genetycznej. Med. Prakt., 2016; 4: 120–124*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • U dzieci w wieku poniżej 18 r.ż. generalnie nie zaleca się wykonywania badań genetycznych, jeśli wyniki nie miałyby wpływu na postępowanie medyczne; • Warianty prawdopodobnie patogenne są zwykle leczone klinicznie podobnie jak warianty patogenne, podczas gdy pacjenci z wariantami o niepewnym znaczeniu (ang. <i>variants of unknown significance</i>, VUS) i wariantami prawdopodobnie łagodnymi (ang. <i>likely benign variants</i>) powinni być leczeni w oparciu o wywiad rodzinny (nowotwory obecne w rodzinie). • Wybór testów wielogenowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ wprowadzenie testów wielogenowych w kierunku dziedzicznych postaci nowotworów złośliwych zmieniło podejście kliniczne do badań u pacjentów z grupy ryzyka i ich rodzin. Opierając się na technologii sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i>, NGS), testy te analizują jednocześnie zestaw genów związanych z określonym fenotypem rodzinnym lub wieloma fenotypami; ○ osobistą i/lub rodzinną historię danej osoby można wyjaśnić więcej niż jednym dziedzicznym zespołem nowotworowym; w związku z tym badanie ukierunkowane na fenotyp w oparciu o historię osobistą i rodzinną za pomocą wielogenowego testu panelowego może być bardziej wydajne i opłacalne oraz może zwiększyć wydajność wykrywania patogenicznego/prawdopodobnego patogenicznego wariantu genu, który będzie miał wpływ na postępowanie medyczne u danej osoby lub członków rodziny znajdujących się w grupie ryzyka; ○ testy wielogenowe mogą również odgrywać rolę u osób, które uzyskały wynik negatywny w kierunku pojedynczego zespołu, ale których historia osobista lub rodzinna nadal wskazuje na dziedziczną podatność; ○ niektóre osoby mogą być nosicielami patogenicznych/prawdopodobnie patogenicznych wariantów linii zarodkowej w więcej niż jednym genie podatności na raka; w związku z tym rozważenie panelu wielogenowego dla osób, o których wiadomo, że są nosicielami jednego patogenicznego/prawdopodobnego patogenicznego wariantu linii zarodkowej (z testów genetycznych ukierunkowanych na fenotyp), może być rozważane na podstawie indywidualnych przypadków, w oparciu o stopień podejrzenia, że istnieją warianty dodatkowe; ○ ponieważ dostępne komercyjnie testy różnią się pod względem poszczególnych analizowanych genów, klasyfikacji wariantów i innych czynników (np. metod analizy DNA/RNA lub opcji tzw. „<i>reflex testing</i>” (rozszerzenie panelu)³⁹¹, zapewnienie środków finansowych na kaskadowe badanie krewnych, przy wyborze konkretnego laboratorium i panelu testowego ważne jest, aby wziąć pod uwagę wskazania do badań i ekspertyzę laboratorium; ○ testy wielogenowe mogą obejmować geny o „pośredniej” penetracji (umiarkowanego ryzyka)³⁹². W przypadku wielu z tych genów dostępne są ograniczone dane na temat stopnia ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy i obecnie mogą nie istnieć jasne wytyczne dotyczące zarządzania ryzykiem u nosicieli patogenicznych/prawdopodobnie patogenicznych wariantów. Nie wszystkie geny uwzględnione w dostępnych testach wielogenowych są genami klinicznie istotnymi (ang. <i>clinically actionable</i>); ○ możliwe jest doprecyzowanie ryzyka związanego zarówno z genami o umiarkowanej, jak i wysokiej penetracji, biorąc pod uwagę wpływ interakcji gen/gen lub gen/środowisko. Ponadto niektóre patogeniczne/prawdopodobnie patogeniczne warianty w genie mogą stwarzać większe lub mniejsze ryzyko w porównaniu do innych patogenicznych/prawdopodobnie patogenicznych wariantów w tym samym genie. Informacje te należy wziąć pod uwagę przy ocenie ryzyka i formułowaniu zaleceń pacjentom i ich bliskim w grupie ryzyka; ○ w wielu przypadkach informacje pochodzące z badań dot. genów o umiarkowanej penetracji nie zmieniają zaleceń dot. zarządzania ryzykiem w porównaniu do zaleceń opartych wyłącznie na wywiadzie rodzinnym; ○ patogeniczne/prawdopodobnie patogeniczne warianty w wielu genach predyspozycji zachorowania na raka piersi, jajnika, trzustki i prostaty zaangażowane w proces naprawy DNA mogą być związane z rzadkimi zespółami autosomalnie recesywnymi, stwarzając tym samym zagrożenie dla potomstwa, jeśli partner jest również nosicielem;

³⁹¹ Wykonywanie kolejnego testu, gdy początkowy wynik testu spełnia ustalone wcześniej kryteria (np. pozytywny lub poza normalnymi parametrami). Odbывается automatycznie, bez interwencji lekarza zlecającego. Pozyskano z: <https://apps.trihealth.com/trihealthlab/Reflex%20Testing.pdf>, dostęp z 15.03.2021

³⁹² Metody badań genetyczne są doskonałe i należy zachęcać nosicieli mutacji genetycznych do udziału w badaniach klinicznych lub rejestrach genetycznych. Zachęca się również do ponownego kontaktowania się nosicieli co kilka lat z dostawcami usług z zakresu badań genetycznych w celu uzyskania aktualizacji badań

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ ponieważ testowanych jest więcej genów, zwiększa się prawdopodobieństwo wykrycia VUS, mozaicyzmu i klonalnej hematopoezy o nieokreślonym znaczeniu/potencjale (ang. <i>clonal hematopoiesis of indeterminate potential</i>); ○ wielogenowe panele badań zwiększają prawdopodobieństwo znalezienia patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów bez wyraźnego znaczenia klinicznego; ○ badania potwierdzające występowanie mutacji w linii zarodkowej należy przeprowadzić, gdy w badaniu genomowym guza zostanie znaleziony wariant patogenny, który ma implikacje kliniczne, jeśli zostanie również zidentyfikowany w linii zarodkowej; ○ istnieją znaczne ograniczenia w interpretacji wyniku poligenowej oceny ryzyka (ang. <i>polygenic risk score</i>, PRS). W tej chwili PRS nie powinien być stosowane w postępowaniu klinicznym, a jego użycie jest zalecane w kontekście badań klinicznych. <p>Ocena źródła informacji z badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed zastosowaniem jakichkolwiek ustaleń wynikających z badań linii zarodkowej do postępowania medycznego, ważne jest, aby ustalić, czy zgłoszone wyniki pochodzą z laboratorium certyfikowanego przez <i>College of American Pathologists</i> i <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> w celu raportowania wyników bezpośrednio do zlecających badanie dostawców opieki zdrowotnej. W niektórych stanach (np. Nowy Jork) mogą obowiązywać dodatkowe wymagania dotyczące sprawozdawczości; • Potwierdzające badanie linii zarodkowej wykonane przez odpowiednio certyfikowane laboratorium jest zalecane, gdy potencjalnie patogenny/prawdopodobnie patogenny wariant zostanie zidentyfikowany na podstawie różnych źródeł danych, jak wskazano poniżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ podmioty komercyjne (firmy zewnętrzne, ang. <i>third-party</i>) dostarczające informacji o pochodzeniu (a czasem o stanie zdrowia) zazwyczaj robią to za pomocą testów polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (ang. <i>single nucleotide polymorphism</i>) opartych na m kromacierzach, które nie zostały zatwierdzone do użytku klinicznego. Aplikacje tych firm mogą być używane przez konsumentów w celu uzyskania interpretacji nieprzetworzonych, dostarczanych przez nie danych. Surowe dane i oprogramowanie nie są w stanie dostarczyć informacji odpowiednich do postępowania medycznego, ponieważ usługi te nie podlegają procesom kontroli jakości, a ostatnie badania sugerują, że poziom błędów jest znaczny; ○ badania naukowe: pacjenci mogli brać udział w badaniach naukowych, które obejmują analizę genomyczną linii germinalnej. W takich przypadkach zaleca się przegląd wyników pacjenta ze specjalistą w dziedzinie genetyki (ang. <i>genetics professional</i>) i/lub laboratorium raportującym w celu ustalenia, czy oryginalny raport został wygenerowany przez odpowiednio certyfikowane laboratorium lub czy zalecane jest badanie potwierdzające; ○ badanie guza: może dostarczyć informacji sugerujących potencjalne zmiany w linii zarodkowej. Patogenne/prawdopodobnie patogenne warianty zgłaszane w guzie mogą być pochodzenia somatycznego lub germinalnego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ponieważ badanie guza ma na celu ustalenie możliwości leczenia, a nie statusu linii zarodkowej, wariant, który można uznać za patogenny lub prawdopodobnie patogenny w linii zarodkowej, może w ogóle nie zostać zgłoszony lub zgłoszony jako normalny w przypadku badania genetycznego guza, jeśli nie ma implikacji klinicznych; ▪ filtrowanie surowych danych z sekwencjonowania może się różnić w różnych laboratoriach badających guzy i komórki zarodkowe, tak że warianty zgłoszone w jednej analizie mogą nie być zgłaszane w innej; ▪ warianty somatyczne patogenne/prawdopodobnie patogenne obserwowane w próbkach guza są powszechne w niektórych genach mających wpływ na linię zarodkową (np. TP53, STK11, PTEN) i mogą nie wskazywać na potrzebę badania linii zarodkowej, chyba że historia kliniczna/rodzinna jest zgodna z wariantami patogennymi w linii zarodkowej; ▪ niezależnie od wyników badań guza, jeśli badanie linii germinalnej jest wskazane klinicznie, powinno być wykonywane w laboratorium zatwierdzonym przez <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> z ugruntowanym doświadczeniem w testowaniu linii germinalnych, ponieważ: panel linii zarodkowych wykonywany przez niektóre laboratoria oferujące sparowane testy guzów i linii zarodkowych może obejmować niepełny zakres i analizować tylko podzbiór genów interesujących lekarza; czułość większości badań guzów jest niższa (szczególnie w przypadku delecji i duplikacji o średniej wielkości) w porównaniu do badań linii zarodkowej;

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ podobnie, badanie krążącego DNA nowotworowego (ang. <i>circulating tumor DNA</i>, ctDNA) może zidentyfikować zarówno warianty somatyczne, jak i zarodkowe (implikujące postępowanie terapeutyczne). Niektóre testy ctDNA (wolnocyklujące DNA nowotworowe), ale nie wszystkie, identyfikują, że określony wariant genu ma na tyle wysoką częstość występowania allele (ang. <i>variant allele frequency</i>, VAF), że istnieje podejrzenie o pochodzeniu z linii zarodkowej. Jednak większość dostępnych na rynku testów specjalizujących się w wykrywaniu somatycznego ctDNA nie jest przeznaczona ani zwalidowana do wykrywania lub interpretacji wariantów linii zarodkowej. Zatem warianty wykrywane w ctDNA, co do których podejrzewa się obecność w linii zarodkowej, należy oceniać za pomocą testu zatwierdzonego przez <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>, specjalizującego się w wykrywaniu i interpretacji wariantów linii zarodkowej. <p>Poradnictwo po wykonaniu testu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Omówienie wyników i związanego z nimi ryzyka medycznego (ang. <i>medical risks</i>)³⁹³; • Interpretacja wyników w kontekście osobistej i rodzinnej historii raka; • Omówienie zalecanych opcji postępowania medycznego; • Omówienie znaczenia powiadamiania członków rodziny oraz zaoferowanie materiałów/zasobów dot. informowania i badania członków rodziny znajdujących się w grupie ryzyka; • Omówienie dostępnych zasobów, takich jak poradnie opieki dla pacjentów wysokiego ryzyka (ang. <i>high-risk clinics</i>)³⁹⁴, grupy wsparcia i badania naukowe; • Pacjentom w wieku rozrodczym należy doradzić opcje diagnostyki prenatalnej i wspomaganego rozrodu, w tym diagnostyki genetycznej przed implantacją. Dyskusja powinna obejmować znane zagrożenia, ograniczenia i korzyści płynące z tych technologii; • Bialleliczne patogenne/prawdopodobnie patogenne warianty w niektórych genach, oceniane w panelach badań genetycznych, mogą być związane z rzadkimi zespołami autosomalnymi recesywnymi, takimi jak anemia Fanconiego lub zespół niedostatecznej naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (ang. <i>constitutional mismatch repair deficiency</i>). Dlatego w przypadku tych genów należy rozważyć wykonanie badania u partnera na nosicielstwo patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów w tym samym genie, jeśli miałyby to stanowić podstawę do podejmowania decyzji dotyczących reprodukcji i/lub oceny ryzyka i zarządzania nim; • Badanie członków rodziny w kierunku VUS nie powinno być wykonywane w celach klinicznych, chyba że istnieją dane potwierdzające rozbieżności w interpretacji wyników. Należy rozważyć udział w badaniach naukowych, których celem jest określenie funkcjonalnego wpływu wariantów, takich jak programy klasyfikacji wariantów (ang. <i>variant reclassification programs</i>) prowadzone przez laboratoria kliniczne lub rejestry; • Gdy badania genetyczne wykonywane w kierunku dziedzicznego nowotworu złośliwego są przeprowadzane przez lekarzy o ograniczonej wiedzy z zakresu genetyki i/lub bez poradnictwa przed badaniem, należy rozważyć skierowanie do świadczeniodawcy specjalizującego się w opiece genetycznej (ang. <i>genetics health provider</i>) w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ zidentyfikowano wariant patogenny/prawdopodobnie patogenny; ○ wynik badania jest negatywny, ale historia rodzinna nadal sugeruje chorobę dziedziczną; ○ zidentyfikowano VUS, który dostawca rozważa jako pomocny w określeniu postępowania u pacjenta; ○ zidentyfikowano mozaicyzm lub prawdopodobny mozaicyzm; ○ rozbieżna interpretacja wariantów, w tym niezgodne wyniki w różnych laboratoriach; ○ interpretacja PRS, jeśli jest rozważana do zastosowania w postępowaniu klinicznym; ○ interpretacja patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów u pacjentów, u których wykonano testy w podmiocie komercyjnym (model sprzedaży bezpośredniej – ang. <i>direct-to-consumer</i> lub inicjowanej przez konsumenta – ang. <i>consumer-initiated</i>). <p>RODOWÓD: KREWNI I°, II° i III° PROBANDA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krewni I°: rodzice, rodzeństwo i dzieci; • Krewni II°: dziadkowie, ciotki, wujkowie, siostrzenice, bratanice, siostrzeńcy, bratankowie, wnuki i przyrodnie rodzeństwo;

³⁹³ Ryzyko niekorzystnego wyniku zastosowania procedury diagnostycznej lub terapeutycznej. Pozyskano z: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/medical+risk>, dostęp z 15.03.2021

³⁹⁴ High-risk clinics – ośrodki skupiające i oferujące intensywną podstawową opiekę zdrowotną dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Pozyskano z: <https://www.issuelab.org/resources/6218/6218.pdf>, dostęp z 15.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Krewni III^o: pradziadkowie, rodzeństwo dziadków (ang. <i>great-aunts, great-uncles</i>), prawnuki, kuzyni pierwszego stopnia, przyrodnie rodzeństwo rodziców (ang. <i>half aunts and uncles</i>). <p>KRYTERIA BADAŃ GENÓW PODATNOŚCI NA NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PIERSI I/LUB JAJNIKA O WYSOKIEJ PENETRACJI (między innymi BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN i TP53)^{395,396,397}</p> <p>Badania genetyczne są klinicznie <u>wskazane</u> w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z dowolnym krewnym ze zidentyfikowanym patogennym/prawdopodobnie patogennym wariantem genu podatności na nowotwór złośliwy; • Osoby spełniające poniższe kryteria, ale z wynkiem ujemnym w poprzednich ograniczonych badaniach (np. analiza pojedynczego genu i/lub brak analizy dupl kacji delecji) zainteresowane badaniem z zastosowaniem testów wielogenowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ osobista historia raka: <ul style="list-style-type: none"> ▪ rak piersi (co najmniej jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany w wieku ≤45 lat; lub • zdiagnozowany w wieku 46–50 lat oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ nieznana lub ograniczona historia rodziny; lub ○ drugi rak piersi zdiagnozowany w dowolnym wieku; lub ○ ≥1 bliski krewny (ang. <i>blood relative</i>)³⁹⁸ z nowotworem złośliwym piersi, jajnika, trzustki lub prostaty w dowolnym wieku; • zdiagnozowany w wieku ≤60 lat z potrójnie ujemny rak piersi; • zdiagnozowany w każdym wieku: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodzenie aszkenazyjskie; lub ○ ≥1 bliski krewny (ang. <i>blood relative</i>)³⁹⁸ z nowotworem złośliwym piersi w wieku ≤50 lat lub nowotworem złośliwym jajnika, trzustki, przerzutowym³⁹⁹, wewnątrzprzewodowym/sitowatym lub z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka nowotworem złośliwym prostaty w dowolnym wieku; lub ○ ≥3 wszystkie rozpoznania raka piersi u pacjentki i/lub bliskich krewnych³⁹⁸; • zdiagnozowany (niezależnie od wieku) nowotwór złośliwy piersi mężczyzny; <ul style="list-style-type: none"> ▪ nabłonkowy rak jajnika⁴⁰⁰ (w tym rak jajowodu lub rak otrzewnej) w każdym wieku; ▪ zewnątrzwydzielniczy rak trzustki niezależnie od wieku; ▪ rak prostaty (niezależnie od wieku): <ul style="list-style-type: none"> • przerzutowy³⁹⁹, wewnątrzprzewodowy/sitowaty lub z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka;

³⁹⁵ Badanie patogennych wariantów w innych genach powinno uwzględniać takie czynniki jak: preferencje pacjentów, czas realizacji i ograniczenia związane z ubezpieczeniem zdrowotnym w poszczególnych laboratoriach (a tym samym dostępność do możliwości wykonania poszczególnych paneli badań). Częstość występowania VUS wzrasta wraz z wykonywaniem badań dodatkowych genów. Osoby przed wykonaniem badań powinny edukować/uczyć się w zakresie wyzwań w zarządzaniu patogennymi wariantami genów związanych z określonymi zespołami (np. CDH1 i TP53 ze względu na ich rozszerzające się fenotypy kliniczne) w przypadku braku historii rodzinnej typowej dla takich zespołów (nie dotyczy wariantów patogennych mutacji powstałych de novo). Pacjenci powinni być edukowani przed badaniem również w zakresie niepewnej klinicznej użyteczności identyfikacji pewnych wariantów patogennych (np. monoallelicznych MUTYH)

³⁹⁶ Spełnienie co najmniej jednego z tych kryteriów gwarantuje dalszą spersonalizowaną ocenę ryzyka, poradnictwo genetyczne, a często także testy genetyczne i zarządzanie ryzykiem

³⁹⁷ Na potrzeby niniejszych wytycznych należy uwzględnić inwazyjny i przewodowy rak piersi *in situ*

³⁹⁸ Bliscy krewni (ang. *close blood relatives*) to krewni I^o, II^o, III^o z tej samej strony rodziny

³⁹⁹ Przerzutowy rak gruczołu krokowego to potwierdzony biopsją i/lub badaniami radiologicznymi nowotwór obejmujący odległe przerzuty oraz przerzuty regionalne w obrębie dołu zasłonowego (ang. *prostate bed, prostatic fossa*) oraz regionalnych węzłów chłonnych. Nie jest to tylko nawrót biochemiczny. Śmiertelność związana z rakiem prostaty powinna być surogatem choroby przerzutowej dla celów wywiadu rodzinnego

⁴⁰⁰ Nowotwory złośliwe jajnika związane z mutacją BRCA są związane z histologią nabłonkową, nieśluzową. Zespół Lyncha może być związany zarówno z guzami nieśluzowymi, jak i śluzowymi nabłonkowymi. Należy zwrócić uwagę na kliniczne dowody rozpoznania zespołu Lyncha. Specyficzne typy nienabłonkowego raka jajnika i guzów mogą być również związane z innymi rzadkimi zespołami. Przykłady obejmują związek między guzami sznurów płciowych z pierścieniowatymi kanalikami pierścieniowymi (ang. *sex-cord tumor with annular tubules*) a guzami PJS (ang. *Peutz-Jeghers syndrome*) lub Sertoliego-Leydiga i zaburzeniami związanymi z DICER1

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • dowolna grupa ryzyka z następującą historią rodzinną: <ul style="list-style-type: none"> ○ żydowskie pochodzenie aszkenazyjskie; lub ○ ≥ 1 bliski krewny³⁹⁸ z rakiem piersi w wieku ≤ 50 lat lub rakiem jajnika, trzustki, przerzutowym³⁹⁹, gruczołowym lub wewnątrzprzewodowym/sitowatym rakiem prostaty w każdym wieku; lub ○ ≥ 2 bliskich krewnych³⁹⁸ z rakiem piersi lub prostaty (dowolnego stopnia) w każdym wieku; ▪ mutacja zidentyfikowana w badaniach genomowych guza, która ma implikacje kliniczne, jeśli zostanie również zidentyfikowana w linii zarodkowej; ▪ osoba, która spełnia kryteria badań w kierunku zespołu Li-Fraumeni (LFS) lub zespołu Cowdena/PHTS; ▪ wsparcie w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia systemowego, np. w przypadku HER2-, przerzutowego raka piersi⁴⁰¹; ○ historia raka w rodzinie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ osoba dotknięta chorobą nowotworową lub zdrowa, której krewny pierwszego lub drugiego stopnia spełnia którekolwiek z kryteriów wymienionych powyżej (z wyjątkiem osób, które spełniają kryteria jedynie w zakresie podejmowania decyzji dotyczących leczenia systemowego)⁴⁰²: <ul style="list-style-type: none"> • jeśli dotknięty chorobą krewny ma raka trzustki lub raka prostaty (przerzutowy, wewnątrzprzewodowy/sitowaty lub z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka), badania należy zaproponować tylko krewnym pierwszego stopnia, chyba że jest to wskazane dla innych krewnych na podstawie dodatkowej historii rodzinnej; ▪ osoba dotknięta chorobą lub zdrowa, która nie spełnia powyższych kryteriów, ale u której prawdopodobieństwo wystąpienia patogennego wariantu BRCA1/2 wynosi $> 5\%$ (na podstawie wcześniejszych modeli prawdopodobieństwa np. Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)⁴⁰³. <p>Badania genetyczne można rozważyć w następujących przypadkach (z odpowiednią edukacją przed wykonaniem badania oraz dostępem do metod zarządzania ryzykiem po uzyskaniu wyników badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczne pierwotne nowotwory złośliwe piersi, rozpoznane po raz pierwszy w wieku od 50 do 65 lat; • Pochodzenie aszkenazyjskie⁴⁰⁴; • Osoba dotknięta chorobą lub zdrowa, która nie spełnia powyższych kryteriów, ale u której prawdopodobieństwo wystąpienia patogennego wariantu BRCA1/2 wynosi 2,5%–5% (na podstawie wcześniejszych modeli prawdopodobieństwa np. Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)³⁹⁵. <p>Istnieje małe prawdopodobieństwo (<2,5%), że badanie przyniesie wyniki o udokumentowanej przydatności klinicznej w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety, u których zdiagnozowano raka piersi w wieku > 65 lat, bez bliskich krewnych z rakiem piersi, jajnika, trzustki lub prostaty; • Mężczyźni, u których zdiagnozowano zlokalizowanego raka prostaty z wynikiem < 7 w skali Gleasona i brakiem bliskich krewnych z rakiem piersi, jajnika, trzustki lub prostaty. <p>ZESPÓŁ LI-FRAUMENI</p>

⁴⁰¹ Np. inhibitory PARP dla raka jajnika, raka prostaty, raka trzustki i przerzutowego, HER2- raka piersi; terapia platyną w przypadku raka prostaty i raka trzustki

⁴⁰² Może to obejmować krewnego chorego na nowotwór trzeciego stopnia, jeśli jest spokrewniony przez dwóch krewnych płci męskiej (np. matka lub siostra dziadka ze strony ojca). Jeśli u dotkniętego chorobą krewnego pierwszego stopnia wykonano badania genetyczne oraz nie wykryto mutacji i nie ma innej historii raka w rodzinie, istnieje małe prawdopodobieństwo, że jakiegokolwiek wykrycie mutacji będzie miało udokumentowaną przydatność kliniczną

⁴⁰³ Przybliżony 5% próg prawdopodobieństwa przenoszenia wariantów patogennych BRCA1/2 jest wykorzystywany ze względu na dostępność wcześniejszych modeli szacowania prawdopodobieństwa; jednak uznaje się, że obecne oszacowania modelu znacznie się różnią i że różne progi mogą być odpowiednie, jeśli w wykorzystywanym modelu uwzględniono inne geny. Jeśli geny inne niż BRCA1 i BRCA2 mają zostać włączone do modeli oceniających próg badania, należy wziąć pod uwagę penetrację genu, kliniczną niepodważalność (ang. clinical actionability) i cechy fenotypowe nowotworów związanych z mutacjami w tych genach

⁴⁰⁴ Badanie pod kątem trzech mutacji założycielskich BRCA1/2 może być oferowane mężczyznom i kobietom już w wieku 18–25 lat, których jeden dziadek/babcia jest żydowskiego pochodzenia aszkenazyjskiego, niezależnie od historii raka w rodzinie

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>Kryteria badań genetycznych w kierunku zespołu Li-Fraumeni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobnik z rodziny ze znanym patogennym/prawdopodobnie patogennym wariantem genu TP53; • Kryteria klasycznego zespołu Li-Fraumeni (LFS): <ul style="list-style-type: none"> ◦ diagnoza mięsaka <45 r.ż.⁴⁰⁵; ◦ ORAZ krewny I°, u którego w wieku <45 lat zdiagnozowano raka; ◦ ORAZ dodatkowy krewny I° lub II° w tej samej linii z rakiem zdiagnozowanym w wieku <45 lat lub zdiagnozowanym mięsakiem w dowolnym wieku; • Kryteria według Chompret'a: <ul style="list-style-type: none"> ◦ osoba z guzem ze spektrum nowotworów LFS (np. mięsak tkanek miękkich, kostniakomięsak, guz OUN, rak piersi, rak kory nadnerczy), przed 46. r. ż. ORAZ co najmniej jeden krewny I° lub II° z którymkolwiek z wyżej wymienionych nowotworów (inny niż rak piersi, jeśli probant ma raka piersi) rozpoznany przed 56. r. ż. lub z wieloma nowotworami pierwotnymi w dowolnym wieku; ◦ LUB osoba z wieloma guzami (z wyjątkiem wielu guzów piersi), z których dwa należą do spektrum guzów LFS z początkowym (ang. <i>initial</i>) rakiem występującym przed 46 r.ż.; ◦ LUB osoba z rakiem kory nadnerczy, rakiem splotu naczyniówkowego lub mięsakiem prążkowanokomórkowym zarodkowym anaplastycznym (ang. <i>rhabdomyosarcoma of embryonal anaplastic subtype</i>), w każdym wieku zachorowania, niezależnie od historii rodzinnej; ◦ LUB osoba z rakiem piersi przed 31. r.ż.; • Osoba dotknięta chorobą z patogennym/prawdopodobnie patogennym wariantem zidentyfikowanym w badaniach genomowych guza, który może rodzić implikacje, jeśli zostanie również zidentyfikowany w badaniach linii germlinalnej⁴⁰⁶. <p>ZESPÓŁ COWDENA (ANG. COWDEN SYNDROME, CS) / ZESPÓŁ GUZÓW HAMARTOMATYCZNYCH ZWIĄZANYCH Z MUTACJAMI PTEN (ANG. PTEN HAMARTOMA TUMOR SYNDROME, PHTS)</p> <p>Kryteria kwalifikujące do badań genetycznych w kierunku zespołu Cowdena/zespołu guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN^{407,408,409}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoba z rodziny ze zidentyfikowanym wariantem patogennym/prawdopodobnie patogennym genu PTEN; • Osoba z zespołem Bannayana-Rileya-Ruvalcaby (ang. <i>Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome</i>); • Osoba spełniająca kliniczne kryteria diagnostyczne dla CS/PHTS; • Osoba nie spełniająca klinicznych kryteriów diagnostycznych dla CS/PHTS z następującymi schorzeniami w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ choroba Lhermitte-Duclos dorosłych (guzy mózdzku); lub ◦ zaburzenia ze spektrum autyzmu i makrocefalia; lub ◦ dwie lub więcej potwierdzone w biopsji hamartomy mieszków włosowych (ang. <i>trichilemmomas</i>); lub ◦ spełnienie 2 lub więcej głównych kryteriów (jednym z nich musi być makrocefalia); lub ◦ spełnienie 3 głównych kryteriów, za wyłączeniem makrocefalii; lub ◦ spełnienie jednego z zespołem Bannayana-Rileya-Ruvalcaby głównego kryterium oraz ≥3 drugorzędowych (ang. <i>minor</i>) kryteriów⁴¹⁰; lub ◦ spełnienie ≥4 drugorzędowych kryteriów; • Osoba w grupie ryzyka z krewnym z kliniczną diagnozą CS/PHTS lub z zespołem Bannayana-Rileya-Ruvalcaby, u której nie wykonano badań genetycznych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ osoba w grupie ryzyka musi spełniać następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakiegokolwiek, jedno, kryterium główne; ▪ dwa kryteria drugorzędowe;

⁴⁰⁵ Do tej pory nie było doniesień o mięsaku Ewinga, guzie podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), guzie desmoidalnym lub naczyniako-mięsaku u nosicieli patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów TP53

⁴⁰⁶ Powinno to skłonić do dokładnej oceny historii osobistej i rodzinnej danej osoby w celu określenia korzyści z sekwencjonowania linii zarodkowej. Warianty somatyczne patogene/prawdopodobnie patogene TP53 są powszechne w wielu typach nowotworów przy braku patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu linii zarodkowej

⁴⁰⁷ Niniejsze kryteria są kryteriami kwalifikującymi do badań genetycznych, nie stanowią klinicznych kryteriów diagnostycznych

⁴⁰⁸ Jeśli dwa kryteria dotyczą tej samej struktury/narządu/tkanki, oba mogą zostać uwzględnione jako kryteria

⁴⁰⁹ Aktualne dowody nie wskazują na zasadność zastosowania testów na obecność patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów genu dehydrogenazy bursztynianowej (SDH) u pacjentów z PHTS

⁴¹⁰ Jeśli dana osoba spełnia dwa lub więcej kryteriów głównych, takich jak rak piersi i nierdzienowy rak tarczycy, ale nie ma makrocefalii, jedno z głównych kryteriów może zostać uwzględnione jako jedno z trzech kryteriów drugorzędowych

Towarzystwo naukowe	Zalecenia							
	<ul style="list-style-type: none"> Zidentyfikowany patogenny/prawdopodobnie patogenny wariant genu PTEN w profilowaniu genomowym guza (ang. <i>tumor profiling</i>) bez względu na rodzaj guza bez analizy linii germinalnych⁴¹¹. 							
	<p>Kryteria główne</p> <ul style="list-style-type: none"> rak piersi rak endometrium pęcherzykowy rak tarczycy liczne hamartoma żołądkowo-jelitowe lub ganglioneuroma⁴¹³ makrocefalia (megalocefalia) (tj. $\geq 97\%$, 58 cm u dorosłych kobiet, 60 cm u dorosłych mężczyzn) plamkowa pigmentacja żołądka prącia (ang. <i>macular pigmentation of glans penis</i>) zmiany błony śluzowej (ang. <i>mucocutaneous lesions</i>)⁴¹⁴: <ul style="list-style-type: none"> - jedna trichilemmoma potwierdzona biopsją - mnogie rogowacenie dłoniowo-podeszwowe (ang. <i>palmoplantar keratoses</i>) - wielogniskowa lub rozległa brodawczakowatość błony śluzowej (ang. <i>multifocal or extensive oral mucosal papillomatosis</i>) - mnogie grudki skórne na twarzy (często brodawkowate) (ang. <i>multiple cutaneous facial papules</i>) 	<p>Kryteria drugorzędowe⁴¹²</p> <ul style="list-style-type: none"> zaburzenia ze spektrum autyzmu rak okrężnicy ≥ 3 akantozy glikogenowego przełyku (ang. <i>esophageal glycogenic acanthoses</i>) tluszczaki niepełnosprawność intelektualna (np. iloraz inteligencji ≤ 75) brodawkowaty lub pęcherzykowy wariant raka brodawkowego tarczycy (ang. <i>papillary or follicular variant of papillary thyroid cancer</i>). zmiany strukturalne tarczycy (np. gruczolak, guzki, wole) rak nerkowokomórkowy pojedyncza hamartoma lub ganglioneuroma żołądkowo-jelitowa tluszczakowatość jąder anomalia naczyniowe (w tym liczne wewnątrzczaszkowe anomalia rozwojowe żył) 						
	<p>POSTĘPOWANIE W ZARZĄDZANIU RYZYKIEM ZACHOROWANIA NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W OPARCIU O WYNIKI BADAŃ GENETYCZNYCH⁴¹⁵ Ryzyko oraz zarządzanie (postępowanie) ryzykiem zachorowania na raka piersi i jajnika⁴¹⁶ zostało przedstawione poniżej</p>							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 1070 611 1104">Gen</th> <th data-bbox="619 1070 1002 1104">Rak piersi</th> <th data-bbox="1010 1070 1394 1104">Rak jajnika</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 1115 611 1267">ATM</td> <td data-bbox="619 1115 1002 1267"> <ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: silne Ryzyko bezwzględne: 15-40% Postępowanie⁴¹⁷: Badania przesiewowe: Coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z </td> <td data-bbox="1010 1115 1394 1267"> <ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: silne Ryzyko bezwzględne: $< 3\%$ Postępowanie⁴²⁰: Redukcja ryzyka: Dowody niewystarczające dla RRSO; postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego </td> </tr> </tbody> </table>		Gen	Rak piersi	Rak jajnika	ATM	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: silne Ryzyko bezwzględne: 15-40% Postępowanie⁴¹⁷: Badania przesiewowe: Coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z 	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: silne Ryzyko bezwzględne: $< 3\%$ Postępowanie⁴²⁰: Redukcja ryzyka: Dowody niewystarczające dla RRSO; postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego
Gen	Rak piersi	Rak jajnika						
ATM	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: silne Ryzyko bezwzględne: 15-40% Postępowanie⁴¹⁷: Badania przesiewowe: Coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z 	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: silne Ryzyko bezwzględne: $< 3\%$ Postępowanie⁴²⁰: Redukcja ryzyka: Dowody niewystarczające dla RRSO; postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego 						

⁴¹¹ Powinno to skłonić do dokładnej oceny historii osobistej i rodzinnej danej osoby w celu określenia korzyści (ang. *yield*) z sekwencjonowania linii zarodkowej. Somatyczne warianty patogenne/prawdopodobnie patogenne PTEN są powszechne w wielu typach nowotworów przy braku patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu linii zarodkowej

⁴¹² W piśmiennictwie nie ma wystarczających dowodów na to, aby jako kryteria diagnostyczne uwzględnić występowanie włókniasto-torbielowej choroby piersi (inaczej mastopatia włókniasto-torbielowata, ang. *fibrocystic disease of the breast*), włókniaki i włókniaki macicy

⁴¹³ U pacjentów z PHTS często obserwuje się wiele typów polipów, a rzadziej mogą obejmować gruczolaki, polipy hiperplastyczne i inne histologie

⁴¹⁴ Dostępna literatura dotycząca zmian błony śluzowej nie jest wystarczająca, aby dokładnie określić liczbę lub rozległość zmian, które muszą być głównym kryterium w diagnostyce CS / PHTS. Należy kierować się oceną kliniczną

⁴¹⁵ Niektóre panele wielogenowe obejmują następujące geny (oraz inne), ale brak jest wystarczających dowodów, aby sformułować jakiegokolwiek zalecenia dotyczące MRI piersi, RRSO lub RRM w odniesieniu do wyników badań: FANCC, MRE11A, heterozygot MUTYH, RAD50, RECQL, RINT1, SLX4, SMARCA4, lub XRCC2; lub dot. leczenia raka prostaty w przypadku HOXB13

⁴¹⁶ Uwzględnienie danego genu w tabeli nie oznacza zalecenia za ani przeciw testom wielogenowym dla genów o umiarkowanej penetracji

⁴¹⁷ Badania przesiewowe i zalecenia dot. redukcji ryzyka są ekstrapolowane z danych dot. BRCA1/2 w oparciu o poziomy ryzyka

⁴²⁰ W ramach badań przesiewowych w kierunku występowania raka jajnika można rozważyć – według uznania lekarza – (postępowanie o nieudowodnionej korzyści, ang. *uncertain benefit*) transwaginalne badanie USG w połączeniu z oznaczeniem CA-125 z surowicy

Towarzystwo naukowe	Zalecenia		
		kontrastem, począwszy od wieku 40 r.ż. ^{418,419} Redukcja ryzyka: Dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego	
		Poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u potomstwa. Heterozygotyczna mutacja ATM nie powinna w tej chwili prowadzić do zalecenia dot. pomijania radioterapii.	
	BARD1	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: ograniczone, ale silniejsze w przypadku choroby potrójnie ujemnej Bezwzględne ryzyko: niewystarczające dane do zdefiniowania Postępowanie: Badania przesiewowe: Coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z kontrastem począwszy od 40 r.ż.^{418,419} Redukcja ryzyka: Dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego. 	Dowody na zwiększone ryzyko: brak
	BRCA1	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: bardzo silne (z predyspozycją do choroby potrójnie ujemnej) Bezwzględne ryzyko: >60% Postępowanie: patrz „Postępowanie u nosicieli patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu genu BRCA” 	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: bardzo silne Bezwzględne ryzyko: 39-58% Postępowanie: patrz „Postępowanie u nosicieli patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu genu BRCA”
		Odnotowano kilka opisów przypadków zespołów podobnych do zespołu Fanconiego u osób z dwoma wariantami patogennymi BRCA1.	
	BRCA2	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: bardzo silne (z predyspozycją do choroby ER+) Bezwzględne ryzyko: >60% Postępowanie: patrz „Postępowanie u nosicieli patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu genu BRCA” 	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: bardzo silne Ryzyko bezwzględne: 13-29% Postępowanie: patrz „Postępowanie u nosicieli patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu genu BRCA”
	Poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u potomstwa.		
BRIP1	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: ograniczone; potencjalny wzrost ryzyka raka piersi u kobiet (w tym potrójnie ujemny) Bezwzględne ryzyko: niewystarczające dane do zdefiniowania Postępowanie: niewystarczające dane; postępowanie na podstawie historii rodziny 	<ul style="list-style-type: none"> Dowody na zwiększone ryzyko: silne Bezwzględne ryzyko:> 10% Postępowanie: Redukcja ryzyka: rozważ RRSO w wieku 45-50 lat 	

⁴¹⁸ Można modyfikować na podstawie wywiadu rodzinnego (zazwyczaj rozpoczyna się badanie przesiewowe 5–10 lat wcześniej niż najmłodsze rozpoznanie w rodzinie, ale nie później niż podano w tabeli) lub na podstawie określonego patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu genu

⁴¹⁹ W przypadku kobiet z patogennymi/prawdopodobnie patogennymi wariantami, które są leczone z powodu raka piersi i nie przeszły obustronnej mastektomii, badania przesiewowe należy kontynuować zgodnie z opisem

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	
		Poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u potomstwa. Na podstawie danych szacunkowych z dostępnych badań wydaje się, że ryzyko wystąpienia raka jajnika w ciągu całego życia u nosicielek patogennych/ prawdopodobnie patogennych wariantów BRIP1 jest wystarczające, aby uzasadnić rozważenie RRSO. Obecne dane są niewystarczające, aby sformułować stanowcze zalecenia dotyczące optymalnego wieku dla tej procedury. Opierając się na aktualnych, ograniczonych dowodach naukowych, dyskusję na temat operacji należy przeprowadzić w wieku 45-50 lat lub wcześniej, w oparciu o konkretną rodzinną historię wcześniejszego zachorowania na raka jajnika.
	CDH1	<ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: silne (z predyspozycją do choroby zrazikowej) • Ryzyko bezwzględne: 41-60% • Postępowanie⁴¹⁷: Badanie przesiewowe: coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z kontrastem, począwszy od 30 r.ż.^{418,419} Redukcja ryzyka: dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego Dowody na zwiększone ryzyko: brak
	CDKN2A	Dowody na zwiększone ryzyko: brak
	CHEK2	<ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: silne (z predyspozycją do choroby ER+) • Ryzyko bezwzględne: 15-40% • Postępowanie⁴¹⁷: Badanie przesiewowe: coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z kontrastem, począwszy od 40 r.ż.^{418,419} Redukcja ryzyka: dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego Dowody na zwiększone ryzyko: brak
	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM⁴²¹	<p><u>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 i EPCAM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: ograniczone • Ryzyko bezwzględne: <15% • Postępowanie: niewystarczające dane; postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego <p><u>MLH1, MSH2, MSH6</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: silne • Ryzyko bezwzględne: >10% <p><u>PMS2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: ograniczone • Ryzyko bezwzględne: <3% <p><u>EPCAM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: ograniczone • Bezwzględne ryzyko: <10% • Postępowanie dla wszystkich genów: patrz NCCN Wytyczne dotyczące wysokiego ryzyka genetycznego / rodzinnego jelita grubego
	Poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u potomstwa.	

⁴²¹ Ostatnie dane nie wykazały istotnego związku między występowaniem patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów PMS2 linii zarodkowej a ryzykiem zachorowania na nowotwory zespołu Lyncha poza rakiem jelita grubego i trzonu macicy

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	
	<p>NBN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: aktualne dane sugerują, że ryzyko raka piersi nie jest zwiększone w przypadku patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów innych niż 657del5, dla których istnieją mieszane dowody⁴¹⁷. • Bezwzględne ryzyko: niewystarczające dane do zdefiniowania • Postępowanie: niewystarczające dane; zarządzany na podstawie wywiadu rodzinnego <p>• Dowody na zwiększone ryzyko: ograniczone</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględne ryzyko: niewystarczające dane do zdefiniowania • Postępowanie: postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego <p>Poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u dzieci.</p>
	<p>NF1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: silne • Ryzyko bezwzględne: 15-40% • Postępowanie⁴¹⁷: Badanie przesiewowe: coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy od wieku 30 lat i rozważenie MRI piersi z kontrastem w wieku 30–50 lat^{418,419} Redukcja ryzyka: dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego <p>Dowody na zwiększone ryzyko: brak</p> <p>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych dotyczą tylko osób z kliniczną diagnozą nerwiakowłóknistością (ang. <i>neurofibromatosis</i>, NF). Obecnie nie ma danych wskazujących na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi po 50 r.ż. Należy rozważyć możliwość uzyskania fałszywie dodatnich wyników MRI z powodu obecności nerwiakowłókniaków piersi.</p>
	<p>PALB2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: silne • Ryzyko bezwzględne: 41-60% • Postępowanie⁴¹⁷: Badanie przesiewowe: coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i rezonansu magnetycznego piersi z kontrastem od wieku 30 lat^{418,419} Redukcja ryzyka: Omów opcję RRM <p>• Dowody na zwiększone ryzyko: silne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko bezwzględne: 3-5% • Postępowanie⁴²⁰: Zmniejszenie ryzyka: dowody niewystarczające; zarządzaj na podstawie historii rodziny <p>Poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u potomstwa.</p>
	<p>PTEN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: silne • Bezwzględne ryzyko: 40-60% (historyczne dane kohortowe), > 60% (prognozowane szacunki) • Postępowanie⁴¹⁷: patrz: „Postępowanie u pacjentów z syndromem Cowden’a” <p>Dowody na zwiększone ryzyko: brak</p>
	<p>RAD51C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: ograniczone; potencjalny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet (w tym potrójnie ujemnego) • Ryzyko bezwzględne: 15-40% • Postępowanie: niewystarczające dane; zarządzany na podstawie wywiadu rodzinnego <ul style="list-style-type: none"> • Dowody na zwiększone ryzyko: silne • Ryzyko bezwzględne: >10% • Postępowanie: Redukcja ryzyka: rozważ RRSO u kobiet w wieku 45–50 lat

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	
		Poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u potomstwa. Na podstawie szacunków z dostępnych badań, ryzyko raka jajnika w ciągu całego życia u nosicielek patogennych/ prawdopodobnie patogennych wariantów w genie RAD51C wydaje się wystarczające, aby uzasadnić rozważenie RRSO. Obecne dane są niewystarczające, aby sformułować stanowcze zalecenia dotyczące optymalnego wieku dla tej procedury. Opierając się na aktualnych, ograniczonych dowodach, dyskusję na temat operacji należy przeprowadzić w wieku 45-50 lat lub wcześniej, w oparciu o konkretną rodzinną historię wcześniejszego występowania raka jajnika.
	RAD51D	<p>• Dowody na zwiększone ryzyko: ograniczone; potencjalny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet (w tym potrójnie ujemnego)</p> <p>• Ryzyko bezwzględne:</p> <p>• Postępowanie: niewystarczające dane; postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego</p> <p>• Dowody na zwiększone ryzyko: silne</p> <p>• Ryzyko bezwzględne: >10%</p> <p>• Postępowanie: Redukcja ryzyka: rozważ RRSO w wieku 45–50 lat</p> <p>Poradnictwo dotyczące ryzyka wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u potomstwa. Na podstawie szacunków z dostępnych badań, ryzyko raka jajnika w ciągu całego życia u nosicielek patogennych/ prawdopodobnie patogennych wariantów w genie RAD51D wydaje się wystarczające, aby uzasadnić rozważenie RRSO. Obecne dane są niewystarczające, aby sformułować stanowcze zalecenia dotyczące optymalnego wieku dla tej procedury. Opierając się na aktualnych, ograniczonych dowodach, dyskusję na temat operacji należy przeprowadzić w wieku 45-50 lat lub wcześniej, w oparciu o konkretną rodzinną historię wcześniejszego występowania raka jajnika.</p>
	STK11	<p>• Dowody na zwiększone ryzyko: silne</p> <p>• Ryzyko bezwzględne: 40-60%</p> <p>• Postępowanie:</p> <p>Badanie przesiewowe: patrz Wytyczne NCCN dotyczące genetycznej / rodzinnej oceny wysokiego ryzyka: zespół jelita grubego-Peutz-Jeghersa</p> <p>Redukcja ryzyka: niewystarczające dowody dotyczące RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego</p> <p>• Dowody na zwiększone ryzyko: silne (nienabłonkowe guzy jajnika)</p> <p>• Ryzyko bezwzględne: >10%</p> <p>• Postępowanie: patrz Wytyczne NCCN dotyczące genetycznej / rodzinnej oceny wysokiego ryzyka rak jelita grubego zespół Peutz-Jeghersa</p> <p>Dokładne szacunki dot. ryzyka zachorowania na raka trzustki dla nosicieli mutacji STK11 należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę względny niedostatek dowodów naukowych.</p>
	TP53	<p>• Dowody na zwiększone ryzyko: silne</p> <p>• Ryzyko bezwzględne: >60%</p> <p>• Postępowanie: patrz „Postępowanie u dorosłych pacjentów z zespołem Li-Fraumeni”</p> <p>Dowody na zwiększone ryzyko: brak</p>
<p>RRM – profilaktyczna/redukująca ryzyko mastektomia</p> <p>RRSO – profilaktyczna/redukująca ryzyko salpingo-ooforektomia</p> <p><u>Dowody na zwiększone ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bardzo silne: wzrost ryzyka obserwowany w populacyjnych prospektywnych badaniach kohortowych. • Silne: tradycyjne badania kliniczno-kontrolne lub więcej niż trzy badania kliniczno-kontrolne, obejmujące przypadki stwierdzone przez laboratoria komercyjne lub osoby z grupy kontrolnej nie stanowiły reprezentacji populacji, z której pochodzą przypadki. Tradycyjne badania kliniczno-kontrolne: badanie retrospektywne, w którym porównuje się pacjentów z chorobą lub określonym wynikiem (przypadki) z pacjentami bez choroby lub wyniku (kontrolne). • Ograniczone: mała liczebność próby badanej lub serie przypadków • Brak <p>Bezwzględne zakresy ryzyka w całym okresie życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi: 15-40%, 41-60%, >60%; • Rak jajnika: <3%, 3-5% i >5%; • Ryzyko populacyjne (według danych rejestru SEER): <ul style="list-style-type: none"> ○ rak piersi: 12-13%; ○ rak jajnika: 1-2%. <p>POSTĘPOWANIE U NOSICIELI PATOGENNEGO/PRAWDPODOBNIENIE PATOGENNEGO WARIANTU GENU BRCA</p> <p>Kobiety:</p>		

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja piersi od 18 r.ż.⁴²²; • Kliniczne badanie piersi, co 6-12 miesięcy⁴²³ od 25 r.ż.; • Badania skringingowe piersi⁴²⁴: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek 25-29 lat, coroczne badanie przesiewowe MRI⁴²⁵ piersi z kontrastem⁴²⁶ (lub mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy, tyko jeśli MRI jest niedostępne) lub badanie zindywidualizowane na podstawie wywiadu rodzinnego, jeśli rozpoznano raka piersi przed 30 r.ż.; ○ wiek 30-75 lat, coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i MRI⁴²⁵ piersi z kontrastem; ○ wiek >75 lat, postępowanie należy rozpatrywać indywidualnie; ○ W przypadku kobiet z patogennym/prawdopodobnie patogennym wariantem BRCA, które są leczone z powodu raka piersi i nie przeszły obustronnej mastektomii, należy kontynuować badanie przesiewowe z coroczną mammografią z uwzględnieniem tomosyntezy i MRI piersi, jak opisano powyżej; • Należy omówić opcję profilaktycznej mastektomii (ang. <i>risk-reducing mastectomy</i>, RRM): <ul style="list-style-type: none"> ○ poradnictwo powinno obejmować dyskusję dotyczącą stopnia ochrony, możliwości rekonstrukcji narządu i ryzyka. Ponadto podczas poradnictwa należy wziąć pod uwagę wywiad rodzinny i ryzyko choroby resztkowej wraz z wiekiem i przewidywaną długością życia; • Zaleca się salpingo-ooforektomię zmniejszającą ryzyko⁴²⁷, zazwyczaj między 35. a 40 r.ż. oraz po zakończeniu okresu rozrodczego. Ponieważ początek raka jajnika u pacjentek z patogennymi/prawdopodobnie patogennymi wariantami BRCA2 następuje średnio o 8-10 lat później niż u pacjentek z patogennymi/prawdopodobnie patogennymi wariantami BRCA1, uzasadnione jest opóźnienie RRSO w postępowaniu redukującym ryzyko wystąpienia raka jajnika do wieku 40-45 lat u pacjentów z patogennymi/prawdopodobnie patogennymi wariantami BRCA2, chyba że wiek rozpoznania w rodzinie upoważnia do rozważenia wcześniejszej operacji profilaktycznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ poradnictwo obejmuje omówienie planów rozrodczych, zakresu ryzyka zachorowania na raka, stopnia ochrony przed rakiem piersi i jajnika, leczenie objawów menopauzy, hormonalnej terapii zastępczej i powiązanych zagadnień medycznych; ○ Sama salpingektomia nie jest standardem postępowania w celu zmniejszenia ryzyka, chociaż trwają badania kliniczne dotyczące salpingektomii interwałowej i opóźnionej ooforektomii. W przypadku samej profilaktycznej salpingektomii kobiety są nadal narażone na rozwój raka jajnika. Ponadto u kobiet przed menopauzą wycięcie jajnika prawdopodobnie zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi, ale wielkość efektu jest niepewna i może być uzależniona genetycznie; • Ograniczone dane sugerują, że może wystąpić nieznacznie zwiększone ryzyko zachorowania na surowiczego raka macicy u kobiet z wariantem patogennym/prawdopodobnie patogennym BRCA1. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest niejasne. Należy przeprowadzić dalszą ocenę ryzyka surowiczego raka macicy w populacji BRCA. Lekarz i pacjentka powinni omówić przed operacją ryzyko i korzyści wynikające z jednoczesnej histerektomii w czasie RRSO u kobiet z patogennym/prawdopodobnie patogennym wariantem BRCA1. Kobiety, które przeszły histerektomię w czasie RRSO, są kandydatkami do estrogenowej terapii zastępczej, co wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi w porównaniu z hormonalną terapią zastępczą opartą na połączeniu estrogeny i progesteronu, co jest wymagane w przypadku pozostawienia macicy in situ;

⁴²² Kobiety powinny obserwować swoje piersi i niezwłocznie zgłaszać zmiany swojemu lekarzowi. Okresowe, stałe (ang. consistent) samobadanie piersi (ang. breast self exam) może ułatwić „samoświadomość piersi”. Kobiety przed menopauzą mogą oceniać BSE na najbardziej informatywnie, gdy wykonywane jest pod koniec miesiączki

⁴²³ Nie przeprowadzono randomizowanych badań porównujących zastosowanie klinicznego badania piersi z brakiem badań przesiewowych. Uzasadnieniem do zalecania klinicznego badania piersi co 6-12 miesięcy jest obawa dotycząca wystąpienia interwałowego raka piersi (ang. interval breast cancer) [przypis analityka: rakiem interwałowym nazywamy przypadki wykrycia raka piersi pomiędzy kolejnymi badaniami screeningowymi. Raki interwałowe mogą charakteryzować się gorszymi cechami rokowniczymi w porównaniu z nowotworami piersi wykrywanymi w czasie screeningu. Pozyskano: <https://www.termedia.pl/onkologia/Charakterystyka-i-smiertelnosc-z-powodu-raka-interwalowego-piersi.40037.html>, dostęp z: 18.03.2021

⁴²⁴ Odpowiedniość (ang. appropriateness) metod obrazowania i harmonogramu jest nadal przedmiotem badań

⁴²⁵ Kryteria wysokiej jakości rezonansu magnetycznego piersi obejmują następujące elementy: dedykowana cewka, możliwość wykonania biopsji pod kierunkiem MRI, radiolodzy posiadający doświadczenie w wykonywaniu rezonansu magnetycznego piersi oraz dostępność regionalna. MRI piersi najlepiej jest wykonywać w 7.–15. dniu cyklu miesięcznego u kobiet przed menopauzą

⁴²⁶ Preferowany jest rezonans magnetyczny piersi ze względu na teoretyczne ryzyko narażenia na promieniowanie u nosicieli patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów

⁴²⁷ Ze względu na wysoki odsetek nowotworów utajonych należy zwrócić szczególną uwagę na pobieranie próbek i badanie patologiczne jajników i jajowodów

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Należy poświęcić uwagę psychospołecznym i związanym z jakością życia aspektom poddania się RRM i/lub RRSO; • W przypadku pacjentek, które nie wybrały RRSO, można rozważyć (według uznania lekarza) uwzględnienie w ramach badań przesiewowych w kierunku raka jajnika USG przezpochwowego w połączeniu z oznaczeniem CA-125 z surowicy począwszy od wieku 30–35 lat; • Należy rozważyć zastosowanie środków redukujących ryzyko jako opcje w przypadku raka piersi i jajnika, w tym omówienie ryzyka i korzyści. <p>Mężczyźni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szkolenie i edukacja w zakresie samobadania piersi od 35 r.ż.; • Kliniczne badanie piersi co 12 miesięcy, począwszy od 35 r.ż.; • Należy rozważyć coroczne badanie mammograficzne u mężczyzn z ginekomastią, od 50 r.ż. lub 10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka piersi u mężczyzn w rodzinie (którekolwiek wystąpi wcześniej)⁴²⁸; • Od 40 r.ż.: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaleca się badanie przesiewowe w kierunku raka prostaty u nosicieli BRCA2; ○ należy rozważyć badanie przesiewowe w kierunku raka prostaty u nosicieli BRCA1. <p>Mężczyźni i kobiety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć udział w badaniach klinicznych dot. badań obrazowych i badań przesiewowych, jeśli jest to możliwe (np. nowe technologie obrazowania, częstsze odstępy między badaniami przesiewowymi); • Edukacja dotycząca oznak i objawów raka (-ów), szczególnie tych związanych z patogennymi/prawdopodobnie patogennymi wariantami genu BRCA. <p>Ryzyko u krewnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy doradzać krewnym w zakresie prawdopodobnego dziedzicznego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy, możliwościach oceny ryzyka i postępowaniu; • Należy zalecić poradnictwo genetyczne i rozważenie wykonania testów genetycznych dla krewnych z grup ryzyka. <p>Możliwości reprodukcyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobom w wieku rozrodczym należy doradzić opcje diagnostyki prenatalnej i wspomaganego rozrodu, w tym diagnostyki genetycznej przed implantacją. Dyskusja powinna obejmować znane zagrożenia, ograniczenia i korzyści płynące z tych technologii. <p>POSTĘPOWANIE U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z SYNDROMEM LI-FRAUMENI</p> <p>Ryzyko raka piersi u kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja piersi od 18 r.ż.⁴²²; • Kliniczne badanie piersi, co 6-12 miesięcy, począwszy od 20 r.ż.⁴²⁹; • Badanie skriningowe piersi: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek 20-29 lat⁴²⁹, coroczne badania przesiewowe MRI⁴²⁵ piersi z kontrastem⁴³⁰; ○ wiek 30-75 lat, coroczne badanie MRI⁴²⁵ piersi z kontrastem i mammografią z uwzględnieniem tomosyntezy; ○ wiek >75 lat, postępowanie powinno być rozpatrywane indywidualnie; ○ w przypadku kobiet z patogennym/prawdopodobnie patogennym wariantem TP53, które są leczone z powodu raka piersi i które nie przeszły obustronnej mastektomii, należy kontynuować badanie przesiewowe z corocznym rezonansem magnetycznym piersi i mammografią z uwzględnieniem tomosyntezy; • Należy omówić opcję RRM: <ul style="list-style-type: none"> ○ poradnictwo powinno obejmować dyskusję dotyczącą stopnia ochrony, możliwości rekonstrukcji i zagrożeń. Ponadto podczas poradnictwa należy wziąć pod uwagę wywiad rodzinny i ryzyko choroby resztkowej wraz z wiekiem i przewidywaną długością życia; • Należy poświęcić uwagę psychospołecznym i związanym z jakością życia aspektom poddania się RRM i/lub RRSO. <p>Możliwości reprodukcyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobom w wieku rozrodczym należy doradzić opcje diagnostyki prenatalnej i wspomaganego rozrodu, w tym diagnostyki genetycznej przed implantacją. Dyskusja powinna obejmować znane zagrożenia, ograniczenia i korzyści płynące z tych technologii. <p>Ryzyko u krewnych:</p>

⁴²⁸ Istnieją ograniczone dowody wspierające badania przesiewowe w kierunku raka piersi u mężczyzn

⁴²⁹ Lub w wieku najwcześniej rozpoznanego raka piersi w rodzinie, jeśli jest niższy niż 20 r.ż.

⁴³⁰ Lub mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy, jeśli rezonans magnetyczny jest niedostępny. Preferowany jest rezonans magnetyczny piersi ze względu na teoretyczne ryzyko narażenia na promieniowanie u nosicieli patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Należy doradzać krewnym w zakresie prawdopodobnego dziedzicznego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy, możliwościach oceny ryzyka i postępowaniu; • Należy zalecić poradnictwo genetyczne i rozważenie wykonania testów genetycznych dla krewnych z grup ryzyka. <p>Uwagi dot. badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warianty somatycznego TP53 często prowadzą do błędnych wyników testów linii germinalnej. Późne post-zygotyczne anormalne ekspansje klonalne (ang. <i>post-zygotically aberrant clonal expansions</i>) zawierające patogenny wariant TP53, można wykryć we krwi lub ślinie za pomocą testów linii zarodkowej, szczególnie przy użyciu technologii NGS; • Krew i/lub ślina jest nieodpowiednim źródłem DNA do badań linii germinalnych w przypadkach, w których w przeszłości występowały nieprawidłowości hematologiczne. Dokładne badanie morfologii krwi pacjenta i rozmaz krwi obwodowej mogą być uzasadnione u pacjentów, u których wykryto patogenne/prawdopodobnie patogenne warianty TP53, a pomocnicze badanie tkanek nielinfoidalnych może pomóc w weryfikacji wyników linii germinalnej. <p>POSTĘPOWANIE U PACJENTÓW Z SYNDROMEM COWDEN'A/PHTS</p> <p>Kobiety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja piersi od 18 r.ż.⁴²²; • Kliniczne badanie piersi, co 6-12 miesięcy, począwszy od 25 r.ż. lub 5-10 lat przed najwcześniejszym wiekiem rozpoznania raka piersi w rodzinie (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej); • Badanie skriningowe piersi: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczna mammografia z uwzględnieniem tomosyntezy i MRI piersi z kontrastem rozpoczynająca się w wieku 30–35 lat lub 5-10 lat przed najwcześniejszym wiekiem rozpoznania raka piersi w rodzinie (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej)^{424,425}; ○ wiek > 75 lat, postępowanie powinno być rozpatrywane indywidualnie; ○ w przypadku kobiet z patogennym/prawdopodobnie patogennym wariantem PTEN, które są leczone z powodu raka piersi i nie przeszły obustronnej mastektomii, należy kontynuować badanie przesiewowe z coroczną mammografią z uwzględnieniem tomosyntezy i MRI piersi, jak opisano powyżej; • Należy omówić opcję RRM u kobiet ze zidentyfikowanymi patogennymi/prawdopodobnie patogennymi wariantami. W przypadku osób z klinicznym zespołem CS/PHTS rozważenie operacji zmniejszającej ryzyko powinno opierać się na wywiadzie rodzinnym: <ul style="list-style-type: none"> ○ poradnictwo powinno obejmować dyskusję dotyczącą stopnia ochrony, możliwości rekonstrukcji narządu i zagrożeń. Ponadto podczas poradnictwa należy wziąć pod uwagę wywiad rodzinny i ryzyko choroby resztkowej wraz z wiekiem i przewidywaną długością życia; • W przypadku badań przesiewowych w kierunku raka endometrium⁴³¹, należy rozważyć ich rozpoczęcie w wieku 35 lat: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy zachęcać do edukacji pacjenta i szybkiego reagowania na objawy (np. nieprawidłowe krwawienie). Zachęca się pacjentki do prowadzenia kalendarza w celu wykrycia nieprawidłowości w cyklu miesięczkowym; ○ ponieważ raka endometrium często można wykryć wcześniej na podstawie objawów, kobiety powinny być pouczone co do znaczenia szybkiego zgłaszania i oceny wszelkich nieprawidłowych krwawień z macicy lub krwawień pomenopauzalnych. Ocena tych objawów powinna obejmować biopsję endometrium; ○ badania przesiewowe w kierunku raka endometrium nie wykazały korzyści u kobiet z CS / PHTS. Jednak biopsja endometrium jako procedura diagnostyczna jest zarówno bardzo czuła, jak i wysoce specyficzna. Można rozważyć badanie przesiewowe poprzez biopsję endometrium co 1 do 2 lat; ○ nie wykazano, aby transwaginalne badanie USG w kierunku raka endometrium u kobiet po menopauzie było wystarczająco czułe lub specyficzne, aby uzasadnić pozytywne zalecenie, ale może być rozważone według uznania lekarza. USG przezpochwowe nie jest zalecane jako narzędzie przesiewowe u kobiet przed menopauzą ze względu na zmiany grubości endometrium w trakcie normalnego cyklu miesięcznego; • Należy omówić opcję histerektomii⁴³² po zakończeniu rozrodu wraz z poradnictwem dot. stopnia ochrony, zwiększonego ryzyka zachorowania na raka i planów reprodukcyjnych; • Należy poświęcić uwagę psychospołecznym i związanym z jakością życia aspektom poddania się RRM i/lub profilaktycznej histerektomii. <p>Kobiety i mężczyźni:</p>

⁴³¹ Istnieją ograniczone dane dotyczące ryzyka zachorowania na raka endometrium w ciągu całego życia u pacjentów z zespołem CS/PHTS. Decyzje dot. skriningu obserwacyjnego i interwencji chirurgicznej powinny odbywać się na podstawie indywidualnej oceny

⁴³² Ooforektomia nie jest wskazana u pacjentek z zespołem CS / PHTS, ale może być wskazana z innych powodów

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Coroczne kompleksowe badanie fizykalne ze szczególnym uwzględnieniem badania tarczycy rozpoczynające się od 18 r.ż. lub 5 lat przed najmłodszym wiekiem rozpoznania raka w rodzinie (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej); • Kolonoskopia, od 35 r.ż., chyba że u pacjenta występują objawy lub pacjent posiada bliskiego krewnego z rakiem okrężnicy, który zachorował przed 40 r.ż., wtedy należy badania rozpocząć 5–10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem rakiem okrężnicy w rodzinie. Kolonoskopię należy wykonywać co 5 lat lub częściej, jeśli u pacjenta występują objawy lub stwierdzono polipy. <p>Możliwości reprodukcyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobom w wieku rozrodczym należy doradzić opcje diagnostyki prenatalnej i wspomaganego rozrodu, w tym diagnostyki genetycznej przed implantacją. Dyskusja powinna obejmować znane zagrożenia, ograniczenia i korzyści płynące z tych technologii. <p>Ryzyko u krewnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy doradzać krewnym w zakresie prawdopodobnego dziedzicznego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy, możliwościach oceny ryzyka i postępowaniu; • Należy zalecić poradnictwo genetyczne i rozważenie wykonania testów genetycznych dla krewnych z grup ryzyka.
<p>SEOM 2019⁴³³</p> <p>Spanish Society of Medical Oncology</p> <p>(Hiszpania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące dziedzicznego raka piersi i jajnika</u></p> <p>Kryteria kliniczne badania linii germinalnych do oceny ryzyka dziedzicznego raka piersi i jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdecydowanie zalecamy ocenę ryzyka genetycznego i poradnictwo genetyczne (przed i po badaniu linii germinalnej) pacjentom, u których występuje wysokie ryzyko nosicielstwa patogennej mutacji w jednym z genów predysponujących do raka piersi/jajnika; • Poradnictwo genetyczne to proces gwarantujący dyskusję o korzyściach i ograniczeniach badań genetycznych, w tym informacje o ryzyku zachorowania na nowotwór, zalecenia dotyczące wczesnego wykrywania i interwencji profilaktycznych, a także porady dotyczące opcji reprodukcyjnych i wsparcia dla dobrego samopoczucia psychicznego; • Wybrane kryteria dotyczące badania linii germinalnych (niezależnie od historii rodziny): <ul style="list-style-type: none"> ○ kobiety z synchronicznym lub metachronicznym rakiem piersi i jajnika; ○ rak piersi ≤ 40 r.ż.; ○ obustronny rak piersi (pierwszy zdiagnozowany ≤ 50 r.ż.); ○ potrójnie ujemny rak piersi ≤ 60 r.ż.; ○ nieśluzowy nabłonkowy rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości (lub rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej); ○ pochodzenie z mutacjami związanymi z „efektem założyciela”; ○ mutacja somatyczna BRCA wykryta w każdym typie guza z częstością alleli > 30% (jeśli jest znana); ○ pacjenci z przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym kwalifikujący się do rozważenia leczenia inhibitorem PARP; ○ co najmniej 2 krewnych pierwszego stopnia z dowolną kombinacją następujących cech wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ obustronny rak piersi + inny rak piersi <60 r.ż.; ○ rak piersi <50 r.ż. i rak prostaty lub trzustki <60 r.ż.; ○ rak piersi u mężczyzny; ○ rak piersi i jajnika; ○ dwa przypadki raka piersi zdiagnozowane przed 50 r.ż.; ○ 3 lub więcej bezpośrednich krewnych z rakiem piersi (co najmniej jeden przed menopauzą) i/lub rakiem jajnika i/lub ○ rak trzustki lub rak prostaty z wysokim współczynnikiem Gleasona (≥7). <p>Metodologia badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się wykonywanie badań paneli linii germinalnych (BRCA1/2 i PALB2 (BC/OvC) oraz BRIP1, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6 (OvC)) do oceny ryzyka dziedzicznego raka piersi i jajnika [II, A]; • Raportowane mutacje obejmują głównie małe delecje/insercje, nonsensowne mutacje i warianty plicingowe, w wyniku których powstają skrócone białka. Ponadto duże zmiany rearanżacji można również znaleźć w <10%. Dlatego badania genetyczne dla tych genów powinny obejmować analizę sekwencji oraz analizę delecji/duplikacji [II, A]; • Opracowywane są wytyczne kliniczne zawierające zalecenia, aby przyspieszyć badanie linii zarodkowej po zidentyfikowaniu wariantu patogenego w sekwencjonowaniu guza. Pomimo wyzwań i ograniczeń związanych z oceną częstości występowania alleli wariantowych (VAF) w guzie; VAF >30% mieści się w zakresie pozwalającym na podejrzenie pochodzenia zarodkowego. Opierając się na tym i algorytmach zastosowanych we wcześniejszych wytycznych, zaleca się analizę linii zarodkowej dla BRCA1, BRCA2, PALB2, BRIP1, RAD51C

⁴³³ González-Santiago, S., Ramón Y Cajal, T., Aguirre, E., Alés-Martínez, J. E., Andrés, R., Balmaña, J., Graña, B., Herrero, A., Llorca, G., González-Del-Alba, A., & SEOM Hereditary Cancer Working Group (2020). SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 22(2), 193–200. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>i RAD51D po identyfikacji patogennego wariantu z >30% VAF w którymkolwiek z tych genów w każdym guzie w każdym wieku. [II, A];</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geny ATM i CHEK2 pozostają kontrowersyjne, ponieważ mogą być obecne w niektórych panelach linii zarodkowej, chociaż nie ma szerokiej zgody co do ich ważności klinicznej i późniejszych zaleceń dotyczących nadzoru. Wielodyscyplinarne zespoły powinny być odpowiedzialne za postępowanie w zakresie interpretacji tych wariantów i skierowanie na badania lini germinalnych. [III, B]. <p>Profilaktyczna mastektomia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet, nosicielek mutacji BRCA bez wcześniejszej historii raka, obustronna mastektomia zmniejszająca ryzyko skutkuje znacznym zmniejszeniem ryzyka raka piersi [II, B]; • Profilaktyczna mastektomia kontralateralna u pacjentek z rakiem piersi z mutacją BRCA1/2 znacząco zmniejsza częstość występowania kontralateralnego raka piersi [II, B]; • Opcje obustronnej mastektomii zmniejszającej ryzyko obejmują mastektomię oszczędzającą skórę lub mastektomię oszczędzającą sutek i otoczkę (ang. <i>nipple-areola sparing mastectomy</i>). Nie ma badań porównujących te operacje; niemniej jednak mastektomia oszczędzająca sutek i otoczkę jest uważana za bezpieczną i skuteczną w obniżeniu ryzyka raka piersi [II, C]; • Skumulowane ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji PTEN (zespół Cowdena), CDH1, PALB2, CHEK2, ATM i mutacji związanych z zespołem Li-Fraumeni wynosi 85,2%, 39–52%, 35%, 28–37%, 33% i 5%, odpowiednio. Nie ma konkretnych danych dotyczących korzyści z obustronnej mastektomii zmniejszającej ryzyko w tych populacjach, chociaż wydaje się rozsądne, aby omówić tę procedurę indywidualnie, w oparciu o historię rodziny, choroby współistniejące i oczekiwaną długość życia [III, C]. <p>Obustronna salpingo-ooforektomia zmniejszająca ryzyko (RRSO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RRSO jest zalecana dla kobiet, które są nosicielkami mutacji BRCA1 i nie chcą mieć więcej dzieci (IA), w wieku 35–40 lat; podczas gdy to samo zalecenie u nosicielek mutacji BRCA2 dotyczy wieku 40–45 lat. Ta różnica wieku została ustalona, ponieważ u nosicielek mutacji BRCA1 rak jajnika ma tendencję do rozwoju w młodszym wieku. Należy uwzględnić indywidualne okoliczności i wywiad rodzinny [II, A]; • W kilku badaniach wykazano 50% redukcję ryzyka raka piersi, gdy RRSO wykonuje się u kobiet przed menopauzą. Jednak możliwe jest, że ta korzyść została przeszacowana. RRSO w celu redukcji raka piersi powinno być zalecane tylko kobietom poniżej 50 roku życia [II, C]; • Można rozważyć krótkoterminową i niskodawkową terapię hormonalną u nosicielek mutacji BRCA z usuniętymi jajnikami, które nie chorowały na raka piersi [II, B]; • RRSO u nosicieli genów patogennych o umiarkowanej penetracji powinna być rozważana indywidualnie dla każdego przypadku. Dla nosicieli BRIP1 zalecane jest wykonanie RRSO w wieku od 45 do 50 lat. Te same zalecenia zostały zaproponowane dla nosicielek RAD51C/D, chyba że wywiad rodzinny sugeruje wcześniejsze ryzyko zachorowania na raka jajnika. Skumulowane ryzyko zachorowania na raka endometrium i jajnika u nosicielek zespołu Lyncha wynosi odpowiednio 60% i 24%. Dlatego RRSO jest również opcją do rozważenia [III, C]. <p>Chemoprewencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie profilaktyczne jest opcją dla kobiet będących nosicielkami mutacji BRCA, które przynajmniej początkowo nie chcą poddać się obustronnej mastektomii zmniejszającej ryzyko. W podgrupie kobiet z mutacjami BRCA2 przyjmujących tamoksyfen w badaniu NSABP-P1 stwierdzono 62% redukcję ryzyka raka piersi w porównaniu z placebo, ale efektu nie zaobserwowano u kobiet z mutacją BRCA1 chociaż nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków ze względu na małą liczebność próby. Podsumowując można rozważyć zastosowanie tamoksyfenu w prewencji pierwotnej raka piersi [III, C]; • W profilaktyce wtórnej w kilku nierandomizowanych badaniach obserwacyjnych stwierdzono zmniejszenie ryzyka raka drugiej piersi o 45–60% u nosicielek mutacji BRCA1/2 z wcześniej rozpoznanym rakiem piersi i leczeniem uzupełniającym tamoksyfenem [II, A]. <p>Chirurgia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania genetyczne BRCA u pacjentów z wczesną postacią raka piersi mogą wpływać na ich leczenie lokoregionalne, ponieważ nosiciele mutacji mają większe ryzyko wystąpienia raka w drugiej piersi niż pacjenci bez raka piersi. Dlatego pacjentki z jednostronnym rakiem piersi w wywiadzie mogą odnieść korzyści z obustronnej mastektomii [III, A]. <p>Postępowanie z kobietami z ryzykiem rodzinnym, bez mutacji w linii zarodkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku kobiet z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi i bez mutacji w genie o wysokiej/umiarkowanej penetracji ryzyko raka piersi można oszacować za pomocą modeli predykcyjnych, takich jak BOADICEA lub Tyrer-Cuzick. U kobiet ze skumulowanym ryzykiem raka piersi w ciągu całego życia wynoszącym 25–30%, należy proponować zarówno coroczną mammografię, jak i MRI piersi [II, B], począwszy od wieku, w którym ich 10-letnie ryzyko raka piersi osiągnie 5% [III, C]; • Obustronną mastektomię należy przedstawić jako opcję zmniejszającą ryzyko u kobiet z grupy wysokiego ryzyka, opartą na modelach predykcyjnych i zarządzaną przez zespół multidyscyplinarny [III, C]; • Tamoksyfen, anastrozol, eksemestan i raloksyfen mogą być oferowane w ramach chemoprewencji przez maksymalnie 5 lat kobietom z wysokim i umiarkowanym ryzykiem raka piersi [I, A].

Towarzystwo naukowe	Zalecenia		
	Gen	Rak piersi	Rak jajnika
	BRCA1/2	Kobiety: Coroczny MRI piersi z kontrastem od wieku 30-70 lat [II,A] Coroczna mammografia od wieku 30-75 lat [II,A] Mężczyźni: Brak dowodów na korzyści z badań przesiewowych piersi [III,C]. Można rozważyć mammografię w przypadku ginekomastii.	USG transwaginalne i oznaczanie CA125 co 6-mies. można rozważyć od wieku 30 lat aż do przeprowadzenia RRSO lub u tych kobiet, które nie zdecydowały się na RRSO. [III,C]
	PALB 2	Coroczny MRI piersi z kontrastem od 25 r. ż. [III,A] Coroczna mammografia od 35 r.ż. [III,A]	Umiarkowane dowodowy na wyższe ryzyko raka jajnika. Brak dowodów, aby rekomendować skringing lub RRSO [III,C]
	ATM	Należy rozważyć coroczne MRI z kontrastem od 40 r.ż. w oparciu o indywidualne/rodzinne czynniki ryzyka [III,A] Coroczna mammografia od 40 r.ż. [III,A]	Potencjalnie wyższe ryzyko raka jajnika. Brak dowodów, aby rekomendować skringing lub RRSO [III,C]
	CHEK 2	Należy rozważyć coroczne MRI z kontrastem od 40 r.ż. [III,A] Coroczna mammografia od 40 r.ż. [III,A]	Brak dowodów na wyższe ryzyko raka jajnika.
	RAD51C	Brak lub niewystarczające dowody na ryzyko raka piersi. Rekomendowany skringing w kierunku raka piersi wyłącznie w oparciu o historię rodzinną.	Brak dowodów na efektywność kliniczną. Można rozważyć coroczne USG transwaginalne i CA125 od 40 r.ż. do czasu przeprowadzenia RRSO lub u tych kobiet, które nie zdecydowały się na RRSO. [III,C]
	RAD51D		
	BRIP1	Brak zwiększonego ryzyka raka piersi. Rekomendowany skringing w kierunku raka piersi wyłącznie w oparciu o historię rodzinną.	
<p data-bbox="231 1102 406 1124">USPSTF 2019a⁴³⁴</p> <p data-bbox="215 1182 422 1258">United States Preventive Services Task Force</p> <p data-bbox="215 1317 422 1348">(Stany Zjednoczone)</p>	<p data-bbox="459 1093 1394 1236"><u>Zalecenia dotyczą kobiet, u których nie występują objawy nowotworu związanego z mutacją genu BRCA i których status mutacji BRCA jest nieznan. Zalecenia obejmują kobiety, u których nigdy nie zdiagnozowano nowotworu związanego z mutacją BRCA, a także kobiety z uprzednio rozpoznany nowotworem jajowodów lub otrzewnej, którego leczenie zostało zakończone; uważa się, że pacjentki są wolne od nowotworu; ale nigdy wcześniej nie były oceniane pod względem występowania u nich mutacji</u></p> <p data-bbox="459 1265 1394 1310">Kobiety z rakiem piersi, jajnika, jajowodów lub otrzewnej w wywiadzie osobistym lub rodzinnym lub z pochodzeniem związanym z mutacją genu BRCA1/2:</p> <ul data-bbox="478 1317 1394 1460" style="list-style-type: none"> • USPSTF zaleca, aby lekarze podstawowej opieki zdrowotnej oceniali kobiety w wywiadzie osobistym lub rodzinnym z rakiem piersi, jajnika, jajowodów lub otrzewnej, lub które mają pochodzenie związane z mutacjami genów podatności na raka piersi 1 i 2 (BRCA1/2) za pomocą odpowiedniego krótkiego narzędzia do oceny ryzyka. Kobiety z pozytywnym wynikiem w narzędziu do oceny ryzyka powinny otrzymać poradę genetyczną i, jeśli jest to wskazane, po konsultacji powinny mieć wykonane badania genetyczne [siła B]. <p data-bbox="459 1489 1394 1534">Kobiety, których historia osobista lub rodzinna lub pochodzenie nie jest związane z potencjalnie szkodliwymi mutacjami genu BRCA1/2:</p> <ul data-bbox="478 1541 1394 1608" style="list-style-type: none"> • USPSTF odradza rutynową ocenę ryzyka, poradnictwo genetyczne lub badania genetyczne dla kobiet, których historia osobista lub rodzinna lub pochodzenie nie jest związane z potencjalnie szkodliwymi mutacjami genu BRCA1/2 [siła D]. <p data-bbox="459 1637 606 1659">Ocena ryzyka:</p> <ul data-bbox="478 1666 1394 1848" style="list-style-type: none"> • 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. USPSTF znalazł wystarczające dowody naukowe na to, że narzędzia te są dokładne w identyfikacji kobiet ze zwiększonym prawdopodobieństwem mutacji BRCA1/2. Narzędzia oceniane przez USPSTF obejmują <i>Ontario Family History Assessment Tool</i>, <i>Manchester Scoring System</i>, <i>Referral Screening Tool</i>, <i>Pedigree Assessment Tool</i>, 7-pytaniowe narzędzie do badania historii rodziny, <i>International Breast Cancer Intervention Study Instrument</i> (Tyrer-Cuzick) oraz skróconą 		

⁴³⁴ US Preventive Services Task Force. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019;322(7):652–665. doi:10.1001/jama.2019.10987

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>wersję BRCAPRO. Narzędzia te powinny być używane do wystawiania skierowań na usługi z zakresu poradnictwa genetycznego.</p> <p>Konsultacje genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poradnictwo genetyczne dotyczące badania mutacji BRCA1/2 powinno być udzielane przez przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia, w tym odpowiednio przeszkolonych lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Proces poradnictwa genetycznego obejmuje szczegółową analizę pokrewieństwa i ocenę ryzyka występowania potencjalnie szkodliwych mutacji BRCA1/2. Obejmuje również identyfikację kandydatów do badań, edukację pacjentów, omówienie korzyści i szkód wynikających z badań genetycznych, interpretację wyników po wykonaniu badań oraz omówienie opcji postępowania. <p>Badania genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania w kierunku mutacji genu BRCA1/2 są bardzo czułe i specyficzne dla znanych mutacji. Badanie pod kątem mutacji BRCA1/2 należy przeprowadzić, gdy osoba ma historię osobistą lub rodzinną, która sugeruje dziedziczną podatność na raka, gdy osoba jest chętna do wizyty u pracownika ochrony zdrowia, który jest odpowiednio przeszkolony w zakresie udzielania porad genetycznych i interpretowania wyników badań oraz kiedy wyniki badania pomogą w podejmowaniu decyzji. <p>Leczenie i postępowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólnie rzecz biorąc, kobiety ze szkodliwymi mutacjami BRCA1/2 są leczone różnymi opcjami, aby zmniejszyć ryzyko raka w przyszłości. Obejmuje to intensywne badania przesiewowe, leki zmniejszające ryzyko oraz zmniejszającą ryzyko mastektomię i salpingo-ooforektomię. <p>Inne rekomendacje (uzupełniające) USPSTF:</p> <ul style="list-style-type: none"> USPSTF zaleca, aby klinicyści proponowali stosowanie leków zmniejszających ryzyko, takich jak tamoksyfen, raloksyfen lub inhibitory aromatazy, kobietom ze zwiększonym ryzykiem raka piersi i niskim ryzykiem działań niepożądanych leków; Odradza się rutynowe stosowanie leków zmniejszających ryzyko pierwotnego raka piersi u kobiet, które nie są narażone na zwiększone ryzyko raka piersi; USPSTF odradza badania przesiewowe w kierunku raka jajnika u kobiet. Zalecenie to nie dotyczy kobiet ze znanymi mutacjami genetycznymi, które zwiększają ryzyko raka jajnika (np. mutacje BRCA1/2). <p>USPSTF znalazł niewystarczające dowody, aby ocenić równowagę korzyści i szkód wynikających z wykonywania badań przesiewowych miednicy u bezobjawowych kobiet w celu wczesnego wykrywania i leczenia szeregu schorzeń ginekologicznych.</p>
<p>ASRM&SGO 2018⁴³⁵</p> <p><i>American Society for Reproductive Medicine (ASRM), Society of Gynecologic Oncology (SGO)</i></p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Rozrodczość i stosowanie hormonów u kobiet ze zwiększonym ryzykiem dziedzicznego raka ginekologicznego</u></p> <p>Kobiety najbardziej zagrożone dziedzicznym rakiem jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jak dotąd nie ma skutecznych badań przesiewowych w kierunku wczesnej identyfikacji raka jajnika, nawet w populacji wysokiego ryzyka nosicieli mutacji BRCA1 i BRCA2; Badanie przesiewowe z zastosowaniem oznaczeń CA-125 i USG transwaginalnego mogą być opcją dla kobiet wysokiego ryzyka, które zdecydują się odroczyć lub zrezygnować ze zmniejszającej ryzyko salpingo-ooforektomii; Doustne środki antykoncepcyjne można stosować w celu zmniejszenia ryzyka raka jajnika u nosicieli mutacji BRCA1 i BRCA2 bez dodatkowego wywiadu w kierunku raka piersi, jednocześnie ich wpływ na ryzyko raka piersi jest nieokreślony. Potrzebne są dalsze badania, aby określić optymalny czas podawania doustnych środków antykoncepcyjnych i określenie rzeczywistego ryzyka raka piersi; Salpingo-ooforektomia zmniejszająca ryzyko (RRSO) jest najskuteczniejszą metodą redukcji ryzyka raka jajnika u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania, i może zmniejszyć zapadalności nawet o 70–85%. Dodatkowo RRSO wiąże się z niższą umieralnością z powodu raka piersi i wszystkich przyczyn w tej populacji. RRSO jest zalecana po urodzeniu dzieci u kobiet w wieku od 35 do 40 lat z mutacją BRCA1 oraz u kobiet w wieku od 40 do 45 lat z mutacją BRCA2; Kobiety rozważające RRSO powinny zostać poinformowane o częstych następstwach menopauzy chirurgicznej, w tym o objawach naczynioruchowych, osteoporozie, zmniejszonym libido, objawach atrofii pochwy i chorobach układu krążenia. Terapia hormonalna (HT) może zapobiegać i łagodzić wiele objawów związanych z menopauzą chirurgiczną. Niehormonalne strategie leczenia są również dostępne dla kobiet, które mają

⁴³⁵ Chen, L. M., Blank, S. V., Burton, E., Glass, K., Penick, E., & Woodard, T. (2019). Reproductive and Hormonal Considerations in Women at Increased Risk for Hereditary Gynecologic Cancers: Society of Gynecologic Oncology and American Society for Reproductive Medicine Evidence-Based Review. *Gynecologic oncology*, 155(3), 508–514. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.06.017>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>przeciwskazania do HT. Decyzje o tym, czy stosować HT, należy podejmować indywidualnie, uwzględniając nasilenie objawów i historię choroby nowotworowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obustronną salpingektomię należy zarezerwować dla kobiet, które odmawiają przeprowadzenia RRSO w zalecanym wieku. Kobiety te należy również poinformować, że w przeciwieństwie do RRSO obustronna salpingektomia nie zmniejsza ryzyka raka piersi i należy je zachęcać do ewentualnego wykonania obustronnego wycięcia jajników; • Rola histerektomii u nosicieli mutacji BRCA jest kontrowersyjna. Można ją rozważyć, aby uprościć i zmniejszyć ryzyko związane ze stosowaniem schematów HT pooperacyjnej, tj. umożliwiając zastosowanie tylko estrogenu zamiast estrogenu i progestyny. <p>Płodność i budowanie rodziny przez kobiety z patogennymi wariantami w dziedzicznych nowotworach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idealnie byłoby, gdyby kobiety ukończyły plany macierzyńskie przed definitywnym zabiegiem operacyjnym. Zalecany czas dla przeprowadzenia RRSO występuje w wieku rozrodczym kobiet (35–45 lat); zabieg można wykonać wcześniej, na przykład, gdy u członka rodziny zdiagnozowano nowotwór w bardzo młodym wieku. W takich przypadkach kobiety mogą doświadczać węższego okresu rozrodczego; • Zdecydowanie zachęca się do wczesnego kierowania kobiet z wariantami patogennymi BRCA1 i BRCA2 do endokrynologów reprodukcyjnych (wiek między 20. a 30. rokiem życia), celem informowania o możliwości zachowania płodności i przeprowadzenia przedimpantacyjnych badań genetycznych. Ułatwia to również określenie wyjściowej rezerwy jajnikowej i umożliwia kobietom, które są zainteresowane, zastosowaniem metod zachowania płodności w młodszym wieku, kiedy metody te są najbardziej skuteczne; • Kriokonserwacja oocytów i zarodków jest skuteczną strategią zachowania płodności, jednak istnieje wiele ważnych aspektów do omówienia z pacjentami rozważającymi te opcje. Pacjenci powinni zrozumieć, że dążenie do zachowania płodności nie gwarantuje porodu żywego; kriokonserwacja oocytów i zarodków jest próbą zachowania możliwości posiadania dziecka przy zastosowaniu własnych gamet; • Kobiety, które są nosicielami patogennych wariantów genów, które narażają je na wysokie ryzyko zachorowania na raka, powinny zostać poinformowane w zakresie preimplantacyjnych badań genetycznych; • Brakuje wytycznych dotyczących obserwacji kobiet po RRSO. Proponowane wytyczne dotyczące kontynuacji i utrzymania zdrowia obejmują coroczne badanie miednicy, dyskusję na temat monitorowania CA-125, zachęcanie do ćwiczeń z obciążeniem, suplementację wapnia / witaminy D, scyntyografię kości metodą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DEXA) 1-2 lata po RRSO oraz rozważenie HT u kwalifikujących się pacjentów. <p>Stosowanie HT po wycięciu jajnika u kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka ginekologicznego (i piersi) jest kontrowersyjne. Biorąc pod uwagę takie ryzyko, jak również przedwczesną utratę ekspozycji na estrogen u tych pacjentów, korzyści z HT mogą potencjalnie przewyższać ryzyko bez widocznego zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi. Dlatego rozsądne jest rozważenie HT u kobiet bez historii raka piersi. W przypadku kobiet, które nie są kandydatkami do HT lub chcą uniknąć HT, istnieją niehormonalne opcje leczenia objawów naczynioruchowych, obejmujące selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, agonistów alfa 2-adrenergicznych, modyfikacje diety i stylu życia oraz zastosowanie medycyny alternatywnej. Leczenie objawów menopauzy powinno być zindywidualizowane i uwzględniać potencjalne ryzyko w stosunku do korzyści, historię pacjenta i cele terapeutyczne.</p>
<p>SOGC 2018⁴³⁶</p> <p><i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i></p> <p>(Kanada)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania ginekologicznego w dziedzicznym raku piersi i jajnika (ang. <i>hereditary breast and ovarian cancer syndrome</i>, HBOC) w odniesieniu do badań przesiewowych, antykoncepcji, chemioprolaktyki, rozważań na temat płodności, zabiegów chirurgicznych zmniejszających ryzyko i opieki po usunięciu jajników</u></p> <p>Konsultacje genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom zidentyfikowanym przez swojego ginekologa, lekarza pierwszego kontaktu, genetyka medycznego lub onkologa jako osoby z wysokim ryzykiem dziedzicznego raka jajnika według <i>National Comprehensive Cancer Network</i> lub według odpowiednich kryteriów regionalnych, należy zaoferować poradnictwo genetyczne i ocenę. Pacjenci powinni otrzymać wyczerpującą poradę dotyczącą wyników i implikacji testów, udzieloną przez eksperta w dziedzinie genetyki [silna, wysoka]; • Pacjentki z silnym klinicznym podejrzeniem dziedzicznego raka piersi i jajnika oraz o małoinformacyjnym lub nieznanym znaczeniu klinicznym powinny być badane co 5 lat pod kątem genetyki [silna, umiarkowana]. <p>Badania przesiewowe w raku jajnika/jajowodów/otrzewnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby uzasadnić badania przesiewowe w kierunku raka jajnika/jajowodów/otrzewnej;

⁴³⁶ Jacobson, M., Bernardini, M., Sobel, M. L., Kim, R. H., McCuaig, J., & Allen, L. (2018). No. 366-Gynaecologic Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 40(11), 1497–1510. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.046>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Operacja zmniejszająca ryzyko zgodnie z ustalonymi wytycznymi jest najskuteczniejszym sposobem zmniejszenia ryzyka raka jajnika u kobiet z predyspozycją dziedziczną lub ryzykiem [silna, niska]: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ooforektomia zmniejszająca ryzyko powinna być przeprowadzona u nosicielek BRCA1 w wieku 35-40 lat, u nosicielek BRCA2 w wieku 40-45 lat. <p>Planowanie rodziny – ciąża i laktacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wydaje się, że karmienie piersią ma działanie ochronne u nosicieli BRCA1. Nie ma wystarczających dowodów naukowych dla BRCA2 [warunkowa, umiarkowana]; • Optymalne badanie piersi jest opóźnione przez zmiany laktacyjne, a decyzje o czasie karmienia piersią należy podejmować indywidualnie [silna, wysoka]. <p>Planowanie rodziny – rozważania na temat płodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nosiciele patogennych wariantów BRCA poddawani leczeniu raka piersi środkami hormonalnymi lub lekami o działaniu gonadotoksycznym powinni w trybie pilnym zgłosić się do specjalisty ds. endokrynologii rozrodczej i niepłodności, jeśli występują obawy odnośnie do płodności i planowane jest zajście w ciążę [silna, wysoka]; • Nosicielkom BRCA1 zaleca się wykonanie salpingo-ooforektomii jajników w wieku rozrodczym w celu zmniejszenia ryzyka i powinno się wziąć to pod uwagę podczas planowania rodziny [silna, wysoka]. <p>Planowanie rodziny – zapłodnienie <i>in vitro</i> (ang. <i>in vitro fertilization</i>) i diagnostyka preimplantacyjna (ang. <i>pre-implantation genetic diagnosis, PGD</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nosiciele mutacji BRCA dotknięci niepłodnością mogą bezpiecznie poddać się zabiegom niepłodności [silna, umiarkowana]; • Opcja badań preimplantacyjnych pod kątem zarodków niosących wariant patogenny jest dostępna w Kanadzie i należy ją omówić ze wszystkimi nosicielami, niezależnie od płodności [silna, wysoka]. <p>Zmniejszanie ryzyka raka jajnika/jajowodów/otrzewnej – niesteroidowe leki przeciwzapalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skojarzona antykoncepcja hormonalna jest skuteczną metodą chemoprewencji w przypadku raka jajnika/jajowodów/otrzewnej w populacji ogólnej i kobiet z BRCA1/2 [silna, wysoka]; • Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (ang. <i>combined hormonal contraceptive</i>) u młodych nosicieli mutacji BRCA1 należy zindywidualizować, uwzględniając ryzyko i korzyści [silna, umiarkowana]; • Nie ma obecnie jeszcze wystarczających danych, aby zalecać stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>) w profilaktyce raka jajnika w populacji nosicieli mutacji BRCA [warunkowa, niska]. <p>Zmniejszanie ryzyka raka jajnika/jajowodów/otrzewnej – obustronna salpingo-ooforektomia zmniejszająca ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salpingo-ooforektomia zmniejszająca ryzyko powinna być proponowana nosicielkom BRCA1 w wieku 35-40 lat oraz nosicielkom BRCA2 w wieku 40-45 lat w celu zmniejszenia ryzyka raka jajnika/jajowodów/otrzewnej [silna, wysoka]; • W przypadku kobiet, u których po menopauzie zdiagnozowano patogenną odmianę mutacji, po rozpoznaniu należy zaproponować zmniejszającą ryzyko salpingo-ooforektomię [silna, wysoka]; • Należy rozważyć wykonanie salpingo-ooforektomii w celu zmniejszenia ryzyka raka piersi u nosicieli mutacji BRCA2 w wieku poniżej 50 lat [silna, umiarkowana]; • Po zdiagnozowaniu raka piersi w ciągu 2 lat należy rozważyć wykonanie salpingo-ooforektomii w celu zmniejszenia umieralności z powodu raka piersi w przypadku nosicielek BRCA1, a nosicielek BRCA2 w ramach leczenia raka piersi, jeśli ich onkolog uzna to za stosowne [silna, wysoka]. <p>Zmniejszanie ryzyka raka jajnika/jajowodów/otrzewnej – chirurgia dwuetapowa/sama salpingektomia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samodzielna obustronna salpingektomia w celu zmniejszenia ryzyka raka jajnika/jajowodu/otrzewnej u nosicieli wariantu BRCA jest nadal w trakcie badań i powinna być oferowana jedynie jako alternatywa dla zmniejszającej ryzyko salpingo-ooforektomii w ramach badań klinicznych, jeśli zmniejszająca ryzyko salpingo-ooforektomia nie jest akceptowalną opcją dla pacjenta [silna, niska]; • Dwustronna salpingektomia jest opcją dla kobiet z mutacją BRCA, które są młodsze i nie znajdują się w wieku, w którym rekomenduje się zmniejszającą ryzyko salpingo-ooforektomię i nie chcą zająć w kolejną ciążę (bez wspomaganych technologii rozrodu) [silna, wysoka]. <p>Zmniejszanie ryzyka raka jajnika/jajowodów/otrzewnej – RRSO z histerektomią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uwzględnienie histerektomii z salpingo-ooforektomią zmniejszającą ryzyko u nosicielek wariantu BRCA powinno być zindywidualizowane, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka raka macicy, inne patologie macicy i stosowanie tamoksyfenu [silna, umiarkowana];

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby rutynowo zalecać histerektomię w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia brodawkowego surowiczego raka macicy u nosicieli mutacji BRCA1 [warunkowa, niska]. <p>Zmniejszanie ryzyka raka jajnika/jajowodów/otrzewnej – badanie histopatologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkie zabiegi salpingo-ooforektomii zmniejszające ryzyko nosicieli mutacji BRCA powinny być wykonywane przez wykwalifikowanego ginekologa/ginekologa onkologa znającego opisaną technikę. Konieczne jest, aby próbki były badane przez doświadczonego patologa znającego optymalną obróbkę próbek i kryteria diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia raka inwazyjnego lub utajonego, pacjentów należy skierować do ginekologa onkologa [silna, wysoka]. <p>Zmniejszanie ryzyka raka jajnika/jajowodów/otrzewnej – postępowanie w przypadku przedwczesnej menopauzy u nosicieli mutacji BRCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku braku przeciwwskazań, nosicielkom BRCA1/2 w okresie przedmenopauzalnym, poddawanych zmniejszającej ryzyko salpingo-ooforektomii, należy zaproponować terapię hormonalną stosowaną aż do średniego wieku menopauzy [silna, wysoka]; Kobietom z rakiem piersi w wywiadzie można zaoferować niehormonalne alternatywy leczenia objawów naczynioruchowych [silna, umiarkowana]; Miejscową terapię estrogenową dopochwową można rozważyć u wszystkich kobiet cierpiących na zespół moczowo-płciowy w okresie menopauzy, ale w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie niehormonalnych metod alternatywnych u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, zwłaszcza w przypadku stosowania inhibitorów aromatazy [silna, umiarkowana]. <p>Zmniejszanie ryzyka raka jajnika/jajowodów/otrzewnej – postępowanie po operacji profilaktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Po RRSO nie zaleca się prowadzenia nadzoru (ang. <i>surveillance</i>) w kierunku raka otrzewnej u nosicieli mutacji BRCA [warunkowa, umiarkowana].
<p>ACOG 2017⁴³⁷</p> <p><i>American College of Obstetrician and Gynecologists</i></p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenie dotyczące dziedzicznego zespołu raka piersi i jajnika</u></p> <p>Opierając się na obecnej wiedzy dot. powstawania i postępowania w raku jajnika określenie „rak jajnika”, w przedmiotowych wytycznych, odnosi się również do raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.</p> <p>Zaleca się poradnictwo genetyczne dla wszystkich kobiet z rakiem nabłonkowym jajnika (w tym rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej) i dla osób z rakiem piersi lub jajnika w wywiadzie osobistym lub rodzinnym. [poziom B]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety z grup wysokiego ryzyka z wyższym wskaźnikiem mutacji BRCA (np. Żydzi aszkenazyjscy, Kanadyjczycy francuskiego pochodzenia i Islandczycy) powinny mieć większe możliwości otrzymania skierowania na poradnictwo genetyczne; Modele stratyfikacji ryzyka rodzinnego mogą być również wykorzystywane we wstępnych badaniach przesiewowych w kierunku nowotworów złośliwych związanych z BRCA. Jednakże nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić jakikolwiek konkretny model oceny ryzyka lub określony próg ryzyka implikujący decyzję dot. skierowania pacjenta; Poradnictwo genetyczne jest zalecane przed rozpoczęciem badań genetycznych i może być przeprowadzone przez położniczkę-ginekologę (lub innego lekarza ginekologę) posiadającego doświadczenie w genetyce nowotworów lub przez doradcę genetycznego; Poradnictwo przed badaniami powinno obejmować: <ul style="list-style-type: none"> szczegółowy rodowód (lub analiza pokrewieństwa); ocena ryzyka w celu określenia uprawnień do badań genetycznych i identyfikacji kandydatów z rodziny do przeprowadzenia badań genetycznych; świadoma zgoda pacjenta, w tym edukacja pacjenta na temat korzyści, szkód, ograniczeń i możliwych wyników, a także praktycznych i etycznych kwestii związanych z ujawnieniem lub nieujawnieniem wyników badań członkom rodziny; Poradnictwo po badaniach genetycznych obejmuje raportowanie i interpretację wyników i omówienie opcji postępowania, takich jak intensywne interwencje przesiewowe i ograniczające ryzyko. <p>Kobiety, u których występuje co najmniej jeden z poniższych objawów, mają zwiększone prawdopodobieństwo wrodzonej predyspozycji do raka piersi i raka jajnika, jajowodów lub otrzewnej i powinny otrzymać poradnictwo genetyczne i należy zaproponować im wykonanie badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nabłonkowy rak jajnika, jajowodu lub otrzewnej;

⁴³⁷ Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. (2017). *Obstetrics and gynecology*, 130(3), e110–e126. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002296>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi w wieku 45 lat lub mniej; • Rak piersi u bliskiego krewnego † z rakiem piersi w wieku 50 lat lub młodszego lub bliskiego krewnego † z nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodów lub otrzewnej w dowolnym wieku; • Rak piersi w wieku 50 lat lub mniej z ograniczoną lub nieznaną historią rodzinną (ograniczona historia rodzinna obejmuje mniej niż dwoje krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, którzy przeżyli powyżej 45 roku życia.); • Rak piersi i mają co najmniej dwóch bliskich krewnych † z rakiem piersi w dowolnym wieku; • Rak piersi i posiadanie dwóch lub więcej bliskich krewnych † z rakiem trzustki lub agresywnym rakiem prostaty (wynik w skali Gleasona równy lub większy niż 7); • Dwa pierwotne nowotwory piersi, z których pierwszy zdiagnozowano przed 50. r. z.; • Potrójnie ujemny rak piersi w wieku do 60 lat; • Rak piersi i żydowskie pochodzenie aszkenazyjskie w każdym wieku; • Raka trzustki i posiadanie dwóch lub więcej bliskich krewnych † z rakiem piersi; rakiem jajników, jajowodów lub otrzewnej; rakiem trzustki; lub agresywnym rakiem prostaty (wynik Gleasona równy lub większy niż 7). <p>Kobiety bez nowotworów, ale z co najmniej jednym z poniższych kryteriów, mają zwiększone prawdopodobieństwo dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i jajników, jajowodów lub otrzewnej i powinny otrzymać poradnictwo genetyczne i należy zaoferować im badanie genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posiadanie bliskich krewnych pierwszego stopnia lub kilku bliskich krewnych † spełniających co najmniej jedno z wyżej wymienionych kryteriów; • Bliski krewny † będący nosicielem znanej mutacji BRCA1 lub BRCA2; • Bliski krewny † z rakiem piersi u mężczyzn. <p>† <i>Bliski krewny jest definiowany jako pierwszy stopień (rodzic, rodzeństwo, potomstwo), drugi stopień (dziadek, wnuk, wujek, ciotka, siostrzeniec, siostrzenica, przyrodnie rodzeństwo) lub trzeci stopień (kuzyn, pradziadek lub prawnuk).</i></p> <p>Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące ww. poradnictwa genetycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór opcji badań genetycznych w kierunku dziedzicznego zespołu raka piersi i jajnika (badania w kierunku mutacji genów BRCA lub wielogenowe testy panelowe, które obejmują geny BRCA i inne mutacje genetyczne) uzależniony jest od tego, czy w rodzinie występuje znana mutacja [brak określonego poziomu zalecenia]; • Jeśli to możliwe, wszelkie badania genetyczne należy rozpocząć od osoby z rodziny dotkniętej rakiem, u której może wystąpić rak piersi o wczesnym początku, rak jajnika lub inny nowotwór związany z BRCA (np. rak trzustki, czerniak lub rak prostaty o wczesnym początku), ponieważ zapewni to najlepszą odpowiedź, czy rodzinny nowotwór jest spowodowany znaną mutacją genetyczną. Jeżeli osoba ta nie może zostać przebadana, najbliższy jej krewny dotknięty chorobą nowotworową może być odpowiedni do badania, przy założeniu, że negatywny wynik testu genetycznego w tej sytuacji może być nieinformatywny [brak określonego poziomu zalecenia]; • Kobietom z mutacjami BRCA lub które są nosicielkami innej mutacji predysponującej do zachorowania na raka piersi, należy zaoferować zmniejszającą ryzyko obustronną mastektomię. Obustronna mastektomia zmniejsza ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji BRCA o 85–100% w zależności od rodzaju zabiegu [poziom B]; • Kobietom z mutacjami BRCA lub które są nosicielkami innej mutacji predysponującej do zachorowania na raka jajnika należy zaproponować zmniejszającą ryzyko obustronną salpingo-ooforektomię. Określenie czasu przeprowadzenia obustronnej salpingo-ooforektomii można zindywidualizować w oparciu o konkretną mutację genetyczną, oczekiwanie pacjentki dotyczące urodzenia dziecka i wywiad rodzinny. Zazwyczaj zaleca się wykonanie salpingo-ooforektomii zmniejszającej ryzyko u nosicieli BRCA1 w wieku 35–40 lat, kiedy to występuje najwyższe ryzyko raka jajnika. Natomiast u kobiet z BRCA2 można rozważyć opóźnienie wykonania salpingo-ooforektomii do wieku 40–45 lat ze względu na późniejsze ryzyko wystąpienia raka jajnika [poziom B]; • Kobietom, które przeszły zmniejszającą ryzyko salpingo-ooforektomię i które nie mają raka piersi należy zaproponować terapię hormonalną w celu złagodzenia skutków wczesnej menopauzy [brak określonego poziomu zalecenia]; • Nie zaleca się nadzoru laboratoryjnego ani badań obrazowych w przypadku pierwotnego raka otrzewnej u kobiet, które przeszły zmniejszającą ryzyko salpingo-ooforektomię. Korzyści z pomiaru stężenia CA125 w surowicy lub badań obrazowych po profilaktycznej salpingo-ooforektomii nie jest znane, ponieważ rak otrzewnej występuje stosunkowo rzadko [brak określonego poziomu zalecenia]; • W przypadku profilaktycznej obustronnej salpingo-ooforektomii należy usunąć całą tkankę z jajników i jajowodów. Należy wykonać dokładną wizualizację powierzchni otrzewnej z popłuczynami miednicy. Konieczne jest pełne, seryjne wycięcie jajków i jajowodów wraz z badaniem mikroskopowym w kierunku raka utajonego [poziom B]; • Decyzja o wykonaniu jednoczesnej histerektomii powinna być podejmowana indywidualnie. Sama salpingo-ooforektomia zapewnia znaczne zmniejszenie ryzyka raka przy mniejszym ryzyku chirurgicznym i krótszym okresie powrotu do zdrowia po operacji. Jednak korzyści z jednoczesnej histerektomii obejmują bardziej uproszczoną strategię terapii hormonalnej (tyko

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>estrogenem) i usunięcie części jajowodu z rogu macicy, która wiąże się z teoretycznym zwiększonym ryzykiem zachorowania raka [brak określonego poziomu zalecenia];</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena ryzyka dziedzicznego raka piersi i jajnika u pacjenta powinna być rutynową częścią praktyki położniczej i ginekologicznej. Wstępna ocena ryzyka powinna obejmować indywidualną historię medyczną i historię rodzinną. Wstępna ocena ryzyka powinna obejmować osobistą (przynajmniej) i rodzinną historię medyczną obejmującą krewnych I° i II° z linii ojcowskiej i matczynej, opis rodzaju pierwotnego raka, wieku zachorowania i linii rodowej (ojcowskiej vs matczynej) członka rodziny. Ponadto pochodzenie etniczne pacjenta może wpływać na ryzyko genetyczne [poziom C]; • Badania genetyczne są zalecane, gdy wyniki szczegółowej oceny ryzyka przeprowadzonej w ramach poradnictwa genetycznego sugerują obecność dziedzicznego zespołu nowotworowego, dla którego zidentyfikowano określone geny oraz gdy wyniki badań prawdopodobnie wpłyną na postępowanie medyczne [poziom C]; • Dwie główne opcje badań genetycznych w kierunku dziedzicznego zespołu raka piersi i jajnika to badanie mutacji BRCA i wielogenowe testy panelowe, które obejmują zarówno BRCA, jak i inne mutacje genetyczne. Wielogenowe badanie panelowe może być przydatne, gdy więcej niż jeden gen może być powiązany z dziedzicznym zespołem nowotworowym lub gdy pacjent ma historię indywidualną lub rodzinną, która może sugerować dziedziczne predyspozycje zachorowania na nowotwór, a badania pojedynczego genu nie zidentyfikowały wariantu chorobotwórczego [poziom C]: <ul style="list-style-type: none"> ◦ jeśli określona mutacja BRCA zostanie zidentyfikowana u osoby dotkniętej chorobą, można zalecić członkom rodziny badanie w kierunku tej konkretnej mutacji genetycznej (tj. „badanie predykcyjne”). Dla członków określonych grup etnicznych i geograficznych, u których występuje wyższe ryzyko mutacji związanych z „efektem założyciela” (ang. <i>founder mutations</i>), ale którzy nie mają indywidualnej lub rodzinnej historii zachorowania na raka piersi lub jajnika, ukierunkowane badanie w kierunku kilku określonych powszechnych mutacji testy na powszechne mutacje powinny być wykonywane i są tańsze niż badanie całej sekwencji kodującej genów BRCA; • U kobiet z mutacjami BRCA lub z rakiem jajnika w wywiadzie indywidualnym lub rodzinnym, rutynowe badania przesiewowe w kierunku raka jajnika z pomiarem stężenia CA125 w surowicy lub USG transwaginalne generalnie nie jest zalecane. USG transwaginalne lub pomiar poziomu CA125 w surowicy mogą być uzasadnione do krótkotrwałego nadzoru u kobiet z wysokim ryzykiem raka jajnika, począwszy od wieku 30–35 lat, do czasu, gdy zdecydują się one na zmniejszającą ryzyko obustronną salpingo-ooforektomię, która jest jedyną udowodnioną interwencją mającą na celu zmniejszenie umieralności związanej z rakiem jajnika [poziom C]; • U kobiet w wieku 25–29 lat ze znaną mutacją BRCA zalecany nadzór w związku z ryzykiem zachorowania na raka piersi obejmuje kliniczne badanie piersi co 6–12 miesięcy i coroczne badania radiograficzne (najlepiej MRI z kontrastem) [poziom C]; • U kobiet w wieku 30 lat i starszych ze znaną mutacją BRCA lub innymi mutacjami obecnymi w raku piersi zalecany nadzór w kierunku zachorowania na raka piersi obejmuje coroczną mammografię i coroczne MRI z kontrastem piersi, często naprzemiennie co 6 miesięcy [poziom C]; • Kobiety, z historią osobistą lub rodzinną występowania raka piersi lub jajnika, ale które nie mają udokumentowanego występowania mutacji BRCA1, BRCA2 lub innych dziedzicznych mutacji związanych z rakiem piersi lub jajnika powinny być prowadzone (pozostawiać pod opieką) na podstawie wywiadu rodzinnego [poziom C]; • Wyłączna obustronna salpingektomia u kobiet z grupy wysokiego ryzyka nie jest obecnie zalecana w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka jajnika, chociaż trwają badania kliniczne. Rośnie zainteresowanie obustronną salpingektomią zmniejszającą ryzyko jako opcją u kobiet z mutacjami BRCA [brak określonego poziomu zalecenia]; • Leki zmniejszające ryzyko raka piersi takie jak tamoksyfen i raloksyfen (u kobiet po menopauzie) można rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka raka piersi u nosicieli mutacji BRCA [brak określonego poziomu zalecenia]; • Biorąc pod uwagę skalę potencjalnych korzyści (np. zmniejszenie ryzyka raka jajnika i endometrium, zapobieganie ciąży, regulacja cyklu), stosowanie przez kobiety z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 doustnych środków antykoncepcyjnych, jeśli istnieją wskazania można uznać za odpowiednie a stosowanie w profilaktyce raka jest uzasadnione [brak określonego poziomu zalecenia].
ESMO 2016 ⁴³⁸	<p><u>Zalecenia dotyczące prewencji nowotworowej i badań przesiewowych wśród osób, o których wiadomo, że są nosicielami patogenicznej mutacji BRCA1/2 oraz innych dziedzicznych zespołów raka piersi i jajnika</u></p>

⁴³⁸ Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Sessa, C., Balmana, J., Cardoso, M. J., Gilbert, F., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee (2016). Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(suppl 5), v103–v110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
European Society for Medical Oncology	<p>Następujące geny mogą mieć mutacje linii zarodkowej o średniej lub wysokiej penetracji dla raka piersi lub jajnika: p53, PTEN, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, RAD51C, STK11, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Poniżej przedstawiono strategię profilaktyki i badań przesiewowych pod kątem tych mutacji (ze względu na ograniczone badania na osobach będących nosicielami tych mutacji, poziom dowodów potwierdzający te zalecenia to głównie opinie ekspertów, a pełna dyskusja wykracza poza zakres niniejszych wytycznych):</p> <p>Zespół Li Fraumeni – mutacja p53:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skringing: <ul style="list-style-type: none"> ○ kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy od ukończenia 20-25 r.ż. [V]; ○ coroczny MRI piersi w wieku 20-75 lat. Jeśli MRI nie jest dostępny, można rozważyć mammografię [V]; ○ kolonoskopia co 5 lat od 25 r.ż. lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; ○ coroczne badanie dermatologiczne i neurologiczne; ○ rozważenie corocznego MRI całego ciała i pełnej morfologii krwi co 6 miesięcy; • Zapobieganie/zmniejszanie ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ unikanie promieniowania jonizującego, np. TK; ○ rozważenie zastosowania genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej przed ciążą; ○ rozważenie mastektomii zmniejszającej ryzyko. <p>PTEN/Zespół Cowdena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skringing: <ul style="list-style-type: none"> ○ kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy od wieku 20-25 lat [V]; ○ coroczny MRI i/lub mammografia piersi w wieku 30-75 lat [V]; ○ coroczne USG endometrium ± biopsje od wieku 30-35 lat; • Zapobieganie/zmniejszanie ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie mastektomii zmniejszającej ryzyko; ○ rozważenie histerektomii zmniejszającej ryzyko; ○ rozważenie zaoferowania genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej przed ciążą. <p>Mutacja ATM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skringing: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie corocznego MRI piersi (brak dowodów dotyczących wieku rozpoczęcia badań). <p>Syndrom Lyncha – mutacje MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM i PMS2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skringing: <ul style="list-style-type: none"> ○ coroczna kolonoskopia od wieku 20-25 lat; ○ można rozważyć coroczne badanie neurologiczne w celu wykrycia guzów OUN; ○ można rozważyć coroczne USG endometrium + biopsje endometrium od wieku 30-35 lat; • Zapobieganie/zmniejszanie ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ po zakończeniu planów macierzyńskich należy rozważyć histerektomię zmniejszającą ryzyko i RRSO. <p>Mutacja RAD51:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie/zmniejszanie ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie RRSO po 45. roku życia. <p>Mutacja BRIP1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie/zmniejszanie ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie RRSO po 45. roku życia. <p>Mutacja PALB2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skringing: <ul style="list-style-type: none"> ○ kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy, począwszy od wieku 20-25 lat [V]; ○ coroczny MRI piersi od wieku 20-29 lat; ○ coroczny MRI i/lub mammografia piersi w wieku 30-75 lat [V]; • Zapobieganie/zmniejszanie ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie mastektomii zmniejszającej ryzyko. <p>Mutacja CHEK2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skringing: <ul style="list-style-type: none"> ○ kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy, począwszy od wieku 20-25 lat [V]; ○ coroczny MRI piersi od wieku 20-29 lat; ○ coroczny MRI i/lub mammografia piersi w wieku 30-75 lat [V]. <p>Mutacja STK1 (Zespół Peutza-Jeghersa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skringing: <ul style="list-style-type: none"> ○ kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy, począwszy od wieku 20-25 lat [V]; ○ coroczny MRI piersi od wieku 20-29 lat; ○ coroczny MRI i/lub mammografia piersi w wieku 30-75 lat [V]; ○ endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego i kolonoskopia co 2-3 lata od późnej młodości;

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ badania przesiewowe w kierunku raka trzustki za pomocą USG endoskopowego (ang. <i>endoscopic ultrasound</i>, EUS) lub MRI od 30 r.ż.; ○ coroczne badanie jąder od dzieciństwa; ○ rutynowy coroczny nadzór ginekologiczny; ○ porady mające na celu zmniejszenie ryzyka raka płuc; • Zapobieganie/zmniejszanie ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie mastektomii zmniejszającej ryzyko. <p>Mutacja CDH1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skrining: <ul style="list-style-type: none"> ○ kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy, począwszy od wieku 20-25 lat [V]; ○ coroczny MRI piersi od wieku 20-29 lat; ○ coroczny MRI i/lub mammografia piersi w wieku 30-75 lat [V]; • Zapobieganie/zmniejszanie ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie mastektomii zmniejszającej ryzyko. <p>Ponadto, autorzy wytycznych dokonali podsumowania zaleceń na podstawie wybranej przez nich literatury. Podsumowanie przedstawiono poniżej.</p> <p>Wstępne poradnictwo i obserwacja nosicieli mutacji BRCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fundamentalne znaczenie ma poradnictwo w okresie nadzoru zawierające przedstawienie opcji badań przesiewowych pod kątem wczesnego wykrywania, środków zmniejszających ryzyko i kwestii związanych z płodnością u kobiet, które nie mają jeszcze dzieci [V, B]; • Rozmowy z poszczególnymi osobami powinny dotyczyć kwestii jakości życia i psychospołecznego wpływu interwencji ograniczających ryzyko [V, B]; • W przypadku osób w wieku powyżej 25 lat z rodziny, o której wiadomo, że jest nosicielem mutacji BRCA1/2, do czasu oceny statusu mutacji lub u kobiet odmawiających badań genetycznych lub środków zmniejszających ryzyko, należy przestrzegać zaleceń przesiewowych, tak jak dla znanych nosicieli mutacji [V, B]; • Jeśli to możliwe, nosiciele powinni być zachęceni do udziału w nadzorze dedykowanym dla osób z wysokim ryzykiem o w wyspecjalizowanych klinikach, które koncentrują się w szczególności na nadzorze i badaniach przesiewowych osób ze znanym dziedzicznym zespołem nowotworowym [V, B]. <p>Redukcja ryzyka wystąpienia raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modyfikacje stylu życia: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy zachęcać do karmienia piersią [IV, B]; ○ należy zachęcać do regularnych ćwiczeń, utrzymywania prawidłowej masy ciała i ograniczania spożycia alkoholu oraz unikać HRT [V, B]; • Skrining: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaleca się badanie kliniczne piersi co 6-12 miesięcy od 25 r.ż. lub 10 lat przed najmłodszym rozpoznaniem raka piersi w rodzinie, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej [V, B]; ○ wszystkich nosicieli należy zachęcać do bycia „świadomymi ryzyka raka piersi” i do natychmiastowej konsultacji lekarskiej, jeśli zauważą jakiegokolwiek zmiany w piersi lub guzki pod pachami [V, B]; ○ coroczne badanie przesiewowe MRI należy rozpocząć od 25 r.ż. wraz z coroczną mammografią od 30 r.ż. [II, A]; ○ jeśli badanie MRI nie jest dostępne, należy przeprowadzić coroczną mammografię od 30 r.ż. [III, B]; ○ USG piersi można rozważyć, jeśli MRI jest niedostępny i może być również stosowane jako uzupełnienie mammografii [IV, B]; • Środki zmniejszające ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ○ można rozważyć tamoksyfen jako prewencję pierwotną, chociaż poziom dowodów jest słaby [IV, C]; • Chirurgia zmniejszająca ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ○ obustronna mastektomia zmniejszająca ryzyko jest najskuteczniejszą metodą zmniejszania ryzyka raka piersi u nosicieli mutacji BRCA1/2 [III, B]; ○ mastektomia oszczędzająca skórę i mastektomia oszczędzająca sutek są akceptowanymi alternatywami dla całkowitej mastektomii [III, C]; ○ należy zaproponować natychmiastową rekonstrukcję piersi [V, C]; ○ można rozważyć kontralateralną mastektomię zmniejszającą ryzyko (ang. <i>contralateral risk-reducing mastectomy</i>, CRRM) wśród pacjentek z wcześniejszym rozpoznaniem raka piersi [III, B]. <p>Redukcja ryzyka wystąpienia raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modyfikacje/ekspozycje związane ze stylem życia: <ul style="list-style-type: none"> ○ stosowanie doustnej terapii antykoncepcyjnej (ang. <i>oral contraceptive pill</i>, OCP) można uznać za środek zmniejszający ryzyko raka jajnika [II, C]; • Skrining: <ul style="list-style-type: none"> ○ przed RRSO można rozważyć co 6-mies. USG transwaginalne i oznaczenie CA125 w surowicy od 30 r.ż.; jednakże należy poinformować zainteresowane osoby o ograniczonej wartości tych narzędzi jako skutecznego środka przesiewowego [V, C];

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia zmniejszająca ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ◦ najbardziej skuteczną metodą zmniejszającą ryzyko raka jajnika jest RRSO (połączone usunięcie jajników i jajowodów) [I, A]; ◦ RRSO należy wykonać w wieku 35-40 lat [II, B]; ◦ nie zaleca się stosowania samej salpingektomii zmniejszającej ryzyko poza badaniem klinicznym [V, C]. <p>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych po operacji zmniejszającej ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie nie ma zalecanego harmonogramu rutynowego nadzoru po RRS [V, C]. <p>Aspekty związane ze zdrowiem reprodukcyjnym u nosicieli mutacji BRCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak przekonujących dowodów na to, że nosicielki mutacji BRCA1/2 mają zmniejszoną rezerwę jajnikową lub płodność [IV, C]; • Wszystkie kobiety z mutacją BRCA1/2 należy zachęcać do zakończenia planów macierzyńskich przed planowaną zmniejszającą ryzyko salpingo-ooforektomią [V, C]; • W przypadku kobiet, które chcą poddać się RRSO i są jeszcze w okresie rozrodczym, należy omówić opcje zachowania płodności [V, C]; • Nosiciele mutacji BRCA1/2 (mężczyźni i kobiety) planujący zajście w ciążę powinni być świadomi możliwości diagnostyki prenatalnej (poprzez pobranie próbek kosmków kosmówkowych lub płynu owodniowego w 11.–20. tygodniu ciąży) i genetycznej diagnostyki preimplantacyjnej [V, C]; • Kobiety z mutacją BRCA1/2, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy, powinny zostać poinformowane o możliwościach zachowania płodności przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego [V, B]; • Należy zapewnić odpowiednie poradnictwo oraz przepisać środki nawilżające pochwę i lubrykanty wszystkim kobietom po operacji zmniejszającej ryzyko (ang. <i>risk-reducing surgery</i>, RRS) [V, C]; • Krótkotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w celu złagodzenia objawów menopauzy po RRSO jest bezpieczne u zdrowych nosicieli mutacji BRCA1/2 [III, B]; • Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania HTZ wśród nosicieli BRCA1/2 z wcześniej rozpoznany rakiem piersi. Związek między wpływem hormonów a rozwojem różnych podtypów raka piersi, w tym potrójnie ujemnego raka piersi, nie został w pełni wyjaśniony, dlatego należy zdecydowanie odradzać HTZ w przypadku wcześniejszego rozpoznania raka piersi – niezależnie od stanu endokrynologicznego guza początkowego [V, B]. <p>Prewencja i badania przesiewowe w kierunku innych nowotworów związanych z BRCA oraz podejście do nosicielstwa mutacji przez mężczyzn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nosiciele BRCA2 mogą rozważyć coroczne badanie skóry i oczu jako badanie przesiewowe w kierunku czerniaka [V, C]; • Nosiciele BRCA2 mogą rozważyć coroczne badania przesiewowe w kierunku raka trzustki za pomocą EUS lub MRI/cholangiografii MRI (ang. <i>magnetic resonance cholangiopancreatography</i>), mając jednocześnie świadomość, że dane potwierdzające to podejście są bardzo ograniczone. Nie ma zgody co do tego, kiedy należy rozpocząć badanie przesiewowe – jednak 50 r.ż. lub 10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem przypadkiem w rodzinie byłby uzasadniony [V, C]; • Należy zdecydowanie zachęcać nosicieli do udziału w badaniach klinicznych oceniających skuteczność technik przesiewowych w kierunku raka trzustki [V, C]; • Nosicielom płci męskiej należy doradzić coroczne badanie kliniczne piersi przez lekarza, począwszy od 30 r.ż. Nie ma dowodów uzasadniających lub wspierających rutynowe coroczne badanie piersi u mężczyzn będących nosicielami [V, C]; • Coroczne badania przesiewowe w kierunku raka prostaty można rozważyć od 40 r.ż., zwłaszcza u nosicieli BRCA2 [V, C]. <p>Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku nowotworów związanych z BRCA powinny być dostosowane do historii nowotworu złośliwego w rodzinie danej osoby [V, C].</p>

10.2.1.2. Podsumowanie

Odnaleziono 20 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do dziedzicznego wysokiego ryzyka raka piersi i/lub jajnika. Wytyczne włączone do analizy zostały opublikowane w latach 2016-2021 (**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**).

Ocena ryzyka:

- 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;
- 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. USPSTF znalazł wystarczające dowody naukowe na to, że narzędzia te są dokładne w identyfikacji kobiet ze zwiększonym prawdopodobieństwem mutacji BRCA1/2. Narzędzia oceniane przez USPSTF obejmują *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 (**USPSTF 2019**);
- wytyczne NCCN wskazują 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**).

Ocena prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji genów predyspozycji zachorowania na raka piersi/jajnika powinna obejmować:

- wywiad osobisty, w tym szczegółowa historia medyczna i chirurgiczna, ekspozycja na czynniki rakotwórcze (np. historia radioterapii), historia reprodukcyjna, stosowanie hormonoterapii lub doustnych środków antykoncepcyjnych, historia operacji zmniejszających ryzyko (**NCCN 2021a**);
- wywiad rodzinny w kierunku występowania nowotworów złośliwych u krewnych I-II° (**ACOG 2017 PTOK 2019, NICE 2019, NCCN 2021a**) i jeśli to możliwe III° stopnia (**PTOK 2019, NICE 2019, NCCN 2021a**) (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”).

Ponadto, gdy jest to wskazane 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 (**NCCN 2021a**).

Diagnostyka genetyczna:

- jeśli to możliwe, badania 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. Rozsądne 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**);
- zakres genów, które powinny zostać zbadane, zależy od historii osobistej i rodzinnej. Chociaż geny BRCA 1/2 są genami, w przypadku których najczęściej wykrywa się

mutacje, 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**).
- badania panelowe wielogenowe (jeśli są dostępne) należy zaproponować, gdy podejrzewa się dziedziczny zespół nowotworowy i nie zidentyfikowano patogennego wariantu genu BRCA1/2 i/lub jeśli historię osobistą / rodzinną można wyjaśnić badaniem więcej niż jednego genu (**ESO-ESMO 2020**);
 - 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 (**ESMO 2019**);
 - badania genetyczne w kierunku podatności zachorowania na nowotwór złośliwy piersi i/lub jajnika są wskazane między innymi u osób (wybrane kryteria kwalifikacji):
 - u których oszacowane prawdopodobieństwo obecności patogennej mutacji wynosi $\geq 10\%$ (**PTOK 2019, SIGN 2018, SFMPP 2021**);
 - ze zidentyfikowaną, znaną mutacją związaną z podatnością na zachorowanie na raka piersi/jajnika w rodzinie (**NCCN 2021a**);
 - ze zdiagnozowanym rakiem piersi (**ESMO 2019**) ≤ 45 r.ż. (**NCCN 2021a**), < 40 r.ż. (**SEOM 2019**);
 - z obustronnym rakiem piersi zdiagnozowanym w wieku 46-50 lat (**NCCN 2021a**) lub drugim zdiagnozowanym przed ≤ 50 r.ż. (**SEOM 2019**);
 - z potrójnie ujemnym rakiem piersi zdiagnozowanym ≤ 60 r.ż. (**NCCN 2021a, SEOM 2019**);
 - z nieszluzowym, nabłonkowym rak jajnika lub jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (**NCCN 2021a, SEOM 2019, SIGN 2018, SFMPP 2021**);

- u których pochodzenie związane jest występowaniem mutacji związanych z „efektem założyciela” np. u żydów aszkenazyjskich (**SEOM 2019, NCCN 2021a**);
- które spełniają kryteria badań w kierunku zespołu Li-Fraumeni lub zespołu Cowdena/PHTS (**NCCN 2021a**);
- u których mutacja somatyczna BRCA wykryta jest w każdym typie guza z częstością alleli > 30% (jeśli jest znana) (**SEOM 2019**);
- które posiadają co najmniej 2 krewnych I° z dowolną kombinacją następujących cech wysokiego ryzyka:
 - obustronny rak piersi + inny rak piersi <60 r.ż.;
 - 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**);
- które posiadają 3 lub więcej bezpośrednich krewnych z rakiem piersi (co najmniej jeden przed menopauzą) i/lub rakiem jajnika (**SEOM 2019**);
- z rakiem trzustki (**SEOM 2019, NCCN 2021a**) lub rakiem prostaty (**SEOM 2019, NCCN 2021a**) wysokiego ryzyka.

Postępowanie u pacjentów z wysokim/bardzo wysokim ryzykiem zachorowania / zdiagnozowanymi mutacjami predysponującymi do zachorowania na raka piersi i/lub jajnika

Możliwości postępowania u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi i/lub jajnika obejmują głównie:

- intensywne badania przesiewowe w kierunku raka piersi (**PTOK 2019**) w tym samoświadomość (obserwacja i samobadanie) piersi, kliniczne badanie piersi, badania USG piersi, MRI piersi z kontrastem MMG 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:
 - tamoksyfen w prewencji raka piersi u kobiet ze zwiększonym ryzykiem/nosicielek mutacji BRCA (**PTOK 2019** – stosowany rzadko ze względu na niepewny efekt u nosicielek mutacji BRCA1/2 i niepożądane działania; **ESMO 2016** – można rozważyć jako prewencję pierwotną, chociaż poziom dowodów jest słaby; **NICE 2019, USPSTF 2019, SEOM 2019, ACOG 2017**);
 - raloksyfen w prewencji raka piersi (**SEOM 2019, USPSTF 2019, ACOG 2017**);
 - inhibitory aromatazy w prewencji raka piersi (anastrozol, eksemestan) (**USPSTF 2019, SEOM 2019**);
 - hormonalne środki antykoncepcyjne w prewencji raka jajnika (**SOGC 2018, ASRM&SGO 2018, ACOG 2017, ESMO 2016, NICE 2019** – kobietom nie należy

przepisywać doustnych środków antykoncepcyjnych wyłącznie w celu zapobiegania rakowi, chociaż w niektórych sytuacjach zmniejszenie ryzyka raka jajnika może przeważać nad wzrostem ryzyka raka piersi).

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

Zasady postępowania w zależności od zidentyfikowanych wybranych mutacji genetycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Zasady postępowania w zarządzaniu ryzykiem raka piersi i/lub jajnika.

Gen	Rak piersi	Rak jajnika
ATM	<p><u>Badania przesiewowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> coroczna MMG z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z kontrastem, począwszy od wieku 40 r.ż. (NCCN 2021a, SEOM 2019) rozważenie corocznego MRI piersi (brak dowodów dotyczących wieku rozpoczęcia badań) (ESMO 2016) <p><u>Redukcja ryzyka:</u> dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a)</p>	<p><u>Redukcja ryzyka:</u> dowody niewystarczające dla RRSO; postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a, SEOM 2019)</p>
BARD1	<p><u>Badania przesiewowe:</u> Coroczna MMG z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z kontrastem począwszy od 40 r.ż. (NCCN 2021a)</p> <p><u>Redukcja ryzyka:</u> Dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a)</p>	<p>Dowody na zwiększone ryzyko: brak (NCCN 2021a)</p>
BRCA1/2	<p>Kobiety:</p> <p><u>Badania przesiewowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> coroczne MRI z kontrastem lub MMG z uwzględnieniem tomosyntezy od 25-29 r.ż. (NCCN 2021a) coroczna MMG z uwzględnieniem tomosyntezy i MRI z kontrastem od 30-75 r.ż. (NCCN 2021a) coroczne MRI piersi z kontrastem w wieku 30-70 lat (SEOM 2019) coroczna MMG w wieku 30-75 lat (SEOM 2019) Wiek >75 lat – postępowanie należy rozpatrywać indywidualnie (NCCN 2021a) <p><u>Redukcja ryzyka:</u> należy rozważyć RRM (NCCN 2021a), RRSO 35-40 r.ż. oraz po zakończeniu okresu rozrodczego</p> <p>Mężczyźni:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć coroczne badanie mammograficzne u mężczyzn z ginekomastią, od 50 r.ż. lub 10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka piersi u mężczyzn w rodzinie (którekolwiek wystąpi wcześniej) (NCCN 2021a) Brak dowodów na korzyści z badań przesiewowych piersi. Można rozważyć mammografię w przypadku ginekomastii. (SEOM 2019) 	<p><u>Badania przesiewowe:</u> USG TV i oznaczanie CA125 co 6-mies. można rozważyć od wieku 30 lat aż do przeprowadzenia RRSO lub u tych kobiet, które nie zdecydowały się na RRSO (SEOM 2019)</p> <p><u>Redukcja ryzyka:</u> RRSO 40-45 r.ż. (NCCN 2021a)</p>
BRIP1	<p>Postępowanie: niewystarczające dane; postępowanie na podstawie historii rodziny (NCCN 2021a)</p>	<p><u>Redukcja ryzyka:</u> rozważ RRSO w wieku 45-50 lat (NCCN 2021a)</p>
CDH1	<p><u>Badania przesiewowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> coroczna MMG z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z kontrastem, począwszy od 30 r.ż. (NCCN 2021a) coroczne MRI piersi w wieku 20-29 (ESMO 2016) coroczne MRI i/lub MMG piersi w wieku 30-75 lat (ESMO 2016) <p><u>Redukcja ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a) rozważenie RRM (ESMO 2016) 	<p>Dowody na zwiększone ryzyko: brak (NCCN 2021a)</p>

Gen	Rak piersi	Rak jajnika
CDKN2A	Dowody na zwiększone ryzyko: brak (NCCN 2021a)	Dowody na zwiększone ryzyko: brak (NCCN 2021a)
CHEK2	<p><u>Badania przesiewowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> coroczna MMG z uwzględnieniem tomosyntezy i rozważenie MRI piersi z kontrastem, począwszy od 40 r.ż. (NCCN 2021a, SEOM 2019) coroczne MRI piersi w wieku 20-29 lat (ESMO 2016) coroczne MRI i/lub MMG piersi w wieku 30-75 lat (ESMO 2016) <p><u>Redukcja ryzyka:</u> dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a)</p>	Dowody na zwiększone ryzyko: brak (NCCN 2021a, SEOM 2019)
NBN	Postępowanie: niewystarczające dane; zarządzany na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a)	Postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a)
NF1	<p><u>Badania przesiewowe:</u> coroczna MMG z uwzględnieniem tomosyntezy od wieku 30 lat i rozważenie MRI piersi z kontrastem w wieku 30–50 lat (NCCN 2021a)</p> <p><u>Redukcja ryzyka:</u> dowody niewystarczające dla RRM, postępowanie na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a)</p>	Dowody na zwiększone ryzyko: brak (NCCN 2021a)
PALB2	<p><u>Badania przesiewowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> coroczna MMG z uwzględnieniem tomosyntezy i MRI piersi z kontrastem od wieku 30 lat (NCCN 2021a) coroczna MMG od 35 r.ż. i MRI z kontrastem od 25 r.ż. (SEOM 2019) coroczny MRI piersi w wieku 20-29 lat (ESMO 2016) coroczne MRI i/lub MMG piersi w wieku 30-75 lat (ESMO 2016) <p><u>Redukcja ryzyka:</u> rozważenie RRM (NCCN 2021a, ESMO 2016)</p>	<u>Redukcja ryzyka:</u> dowody nie są wystarczające; zarządzaj na podstawie historii rodzinnej (NCCN 2021a, SEOM 2019)
PTEN Zespół Cowdena/PHTS	<p>Kobiety:</p> <p><u>Badania przesiewowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> coroczna MMG z uwzględnieniem tomosyntezy i MRI piersi z kontrastem rozpoczynająca się w wieku 30–35 lat lub 5-10 lat przed najwcześniejszym wiekiem rozpoznania raka piersi w rodzinie (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). (NCCN 2021a) Wiek > 75 lat, postępowanie powinno być rozpatrywane indywidualnie (NCCN 2021a) coroczne MRI i/lub MMG piersi w wieku 30-75 lat (ESMO 2016) <p><u>Redukcja ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> należy omówić opcję RRM (NCCN 2021a) rozważenie RRM, rozważenie RRH (ESMO 2016) 	Dowody na zwiększone ryzyko: brak (NCCN 2021a)
RAD51C/ RAD51D	Postępowanie: niewystarczające dane; zarządzany na podstawie wywiadu rodzinnego (NCCN 2021a, SEOM 2019)	<p><u>Redukcja ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Można rozważyć RRSO u kobiet w wieku 45–50 lat (NCCN 2021a) Można rozważyć coroczne USG TV i CA125 od 40 r.ż. do czasu przeprowadzenia RRSO lub u tych kobiet, które nie zdecydowały się na RRSO (SEOM 2019) Można rozważyć RRSO po 45 r.ż. (ESMO 2016)
TP53/p53 Zespół Li-Fraumeni	<p>NCCN 2021a</p> <p>Kobiety:</p> <p><u>Badania przesiewowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 20-29 lat, coroczne badania przesiewowe MRI piersi z kontrastem (NCCN 2021a) Wiek 30-75 lat, coroczne badanie MRI piersi z kontrastem i MMG z uwzględnieniem tomosyntezy (NCCN 2021a) 	Dowody na zwiększone ryzyko: brak (NCCN 2021a)

Gen	Rak piersi	Rak jajnika
	<ul style="list-style-type: none"> Wiek >75 lat, postępowanie powinno być rozpatrywane indywidualnie (NCCN 2021a) coroczne MRI piersi w wieku 20-75 lat. Jeśli MRI nie jest dostępny, można rozważyć mammografię (ESMO 2016) <p><u>Redukcja ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć RRM (NCCN 2021a) unikanie promieniowania jonizującego np. TK, rozważenie RRM (ESMO 2016) 	

MMG – mammografia

MRI – badanie rezonansem magnetycznym

RRH – profilaktyczna/redukująca ryzyko histerektomia (ang. risk reducing hysterectomy)

RRM – profilaktyczna/redukująca ryzyko mastektomia (ang. risk-reducing mastectomy)

RRSO – profilaktyczna/redukująca ryzyko salpingo-ooforektomia (ang. risk-reducing salpingo-oophorectomy)

10.2.2. Rak trzonu macicy

10.2.2.1. Opis

Tabela 46. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki raka trzonu macicy.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>NCCN 2021⁴³⁹</p> <p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące raka macicy</u></p> <p>Zalecenia NCCN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania przesiewowe pod kątem mutacji genetycznych (np. zespołu Lynch/dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością) należy rozważyć u wszystkich pacjentek z rakiem trzonu macicy (i jelita grubego), a zwłaszcza u młodszych przed 50 r.ż. Należy rozważyć przeprowadzenie badań genetycznych i poradnictwo w przypadku pacjentek w wieku poniżej 50 lat z rakiem endometrium oraz pacjentek z istotną historią rodzinną występowania raka endometrium i/lub jelita grubego. Jeśli pacjentki te mają zespół Lynch, są bardziej narażone na wystąpienie drugiego raka (np. raka jelita grubego, raka jajnika). Ponadto ich krewny może mieć zespół Lynch; Badanie przesiewowe guza pod kątem naprawy nieprawidłowego dopasowania DNA (ang. <i>mismatch repair</i>, MMR) za pomocą immunohistochemii i/lub niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability</i>, MSI) służy do określenia, u których pacjentów należy wykonać badanie mutacji w kierunku zespołu Lynch. Zalecane jest uniwersalne badanie guzów endometrium pod kątem wad DNA MMR (np. MLH1, MSH2, MSH6). Utrata MLH1 powinna być dalej oceniana pod kątem metylacji promotora, aby ocenić raczej proces epigenetyczny niż mutację linii zarodkowej. Poradnictwo i badania genetyczne są zalecane dla pacjentów ze wszystkimi innymi nieprawidłowościami MMR oraz dla pacjentów bez wad MMR, ale z istotnym wywiadem rodzinnym z rakiem endometrium i/lub jelita grubego. <p>Kobiety z zespołem Lynch są narażone na większe ryzyko zachorowania na raka endometrium w ciągu całego życia (do 60%), dlatego zaleca się ściśle monitorowanie i omawianie strategii ograniczania ryzyka. U krewnych z zespołem Lynch, ale bez zachorowania na raka endometrium, zaleca się coroczną biopsję endometrium w celu oszacowania ryzyka raka. Strategia ta umożliwi również wybranym kobietom odroczenie operacji (i chirurgicznej menopauzy) i zachowanie płodności. Profilaktyczną histerektomię/obustronną salpingo-ooforektomię (ang. <i>bilateral salpingo-oophorectomy</i>) można następnie wykonać po zakończeniu ostatniego planowanego porodu lub wcześniej, w zależności od preferencji pacjenta. Ponadto właściwe mogą być również interwencje mające na celu zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego (np. coroczna kolonoskopia).</p>
<p>ESGO/ESTRO/ESP 2020⁴⁴⁰</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania u kobiet z rakiem trzonu macicy. Poniżej przedstawiono wybrane rekomendacje odnoszące się do wysokiego ryzyka dziedzicznego raka trzonu macicy</u></p> <p>Zalecenia ESGO/ESTRO/ESP:</p>

⁴³⁹ NCCN. (2021). *Uterine Neoplasms. Version 1.2021 – October 20, 2020. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, dostęp z 16.03.2021*

⁴⁴⁰ Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chhargari, C., Fagotti, A., Fotopoulou, C., Gonzalez Martin, A., Lax, S., Lorusso, D., Marth, C., Morice, P., Nout, R. A., O'Donnell, D., Querleu, D., Raspollini, M. R., ... Creutzberg, C. L. (2021). *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society, 31(1), 12–39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Society of Pathology (ESP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aby zidentyfikować pacjentów z zespołem Lyncha i przeprowadzić <i>triage</i> do analizy mutacji linii germinalnej, należy przeprowadzić badanie MMR IHC (plus analiza statusu metylacji promotora genu MLH1 w przypadku immunohistochemicznej utraty ekspresji MLH1/PMS2) lub MSI u wszystkich pacjentów z rakiem, niezależnie od podtypu histologicznego guza [III, B]; • Pacjentom z rakiem endometrium zidentyfikowanym jako mający zwiększone ryzyko zespołu Lyncha należy zaoferować poradnictwo genetyczne [III, B]; • Nadzór nad rakiem endometrium u nosicieli mutacji zespołu Lyncha należy na ogół rozpocząć w wieku 35 lat; należy jednak wziąć pod uwagę czynniki indywidualne (dostosowane programy nadzoru). Decyzja o rozpoczęciu nadzoru powinna uwzględniać wiedzę o specyficznej mutacji i historii wystąpienia zachorowań w rodzinie [IV, B]; • U wszystkich nosicieli mutacji w zespole Lyncha należy rozważyć prowadzenie nadzoru w kierunku raka endometrium poprzez coroczne USG TV, coroczną lub co dwa lata biopsję wykonywaną aż do przeprowadzenia histerektomii [IV, B]; • Histerektomia i obustronne usunięcie jajników i jajowodów w celu zapobiegania zachorowaniu na raka trzonu macicy i jajnika powinny być wykonywane po zakończeniu prokreacji (po urodzeniu dzieci), a najlepiej przed 40. rokiem życia. Należy omówić wszystkie zalety i wady chirurgii profilaktycznej, w tym ryzyko wykrycia utajonego raka ginekologicznego podczas operacji profilaktycznej. Estrogenową terapię zastępczą należy zasugerować w przypadku obustronnego usunięcia jajników i jajowodów u kobiet przed menopauzą [IV, B]; • Zachowanie jajników nie jest zalecane u pacjentek z rakiem trzonu macicy, u których w rodzinie występuje ryzyko raka jajnika (np. mutacja BRCA, zespół Lyncha itp.) [IV, B].
<p>NICE 2020⁴⁴¹</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>(Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące strategii testowania w kierunku zespołu Lyncha u osób z rakiem endometrium</u></p> <p>Zalecenia NICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się proponowanie badań w kierunku zespołu Lyncha osobom, u których zdiagnozowano raka endometrium. Zaleca się użycie immunohistochemii (IHC), aby zidentyfikować guzy z niedoborem naprawy niedopasowań (MMR): <ul style="list-style-type: none"> ○ jeśli wynik IHC jest nieprawidłowy z utratą MLH1 lub utratą ekspresji zarówno białka MLH1, jak i PMS2, należy wykonać test hipermetylacji promotora MLH1 DNA guza. Jeśli hipermetylacja promotora MLH1 nie zostanie wykryta, zaleca się zaoferowanie badania genetycznego linii germinalnej w celu potwierdzenia zespołu Lyncha; ○ jeśli wynik IHC jest nieprawidłowy z utratą ekspresji MSH2, MSH6 lub izolowanego białka PMS2, zaleca się zaoferowanie badania genetycznego linii germinalnej w celu potwierdzenia zespołu Lyncha; • Pracownicy ochrony zdrowia powinni informować pacjentów o możliwych konsekwencjach wyników badań zarówno dla nich samych, jak i ich bliskich, a także udzielać wsparcia i informacji. Omówienie badań genetycznych i uzyskanie zgody powinno być przeprowadzone przez pracownika ochrony zdrowia z odpowiednim przeszkoleniem; • Laboratoria wykonujące IHC dla białek MMR, testy hipermetylacji promotora MLH1 lub badania genetyczne linii germinalnej powinny uczestniczyć w uznanym programie zewnętrznego zapewnienia jakości.
<p>ACS 2019/2020⁴⁴²</p> <p>American Cancer Society</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące wczesnego wykrywania, diagnozowania i określania stadium raka endometrium</u></p> <p>Testy w kierunku wczesnego wykrywania raka endometrium – zwiększone ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>American Cancer Society</i> zaleca, aby większość kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka endometrium była informowana o ryzyku wystąpienia raka endometrium i zalecano tym kobietom, aby skonsultowały się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek nieprawidłowe krwawienia z pochwy. Obejmuje to kobiety, u których ryzyko jest zwiększone z powodu wieku, późnej menopauzy, braku porodu, bezpłodności, otyłości, cukrzycy, nadciśnienia, leczenia estrogenami lub terapii tamoksyfenem; • Kobiety, które mają (lub mogą mieć) dziedzicznego raka jelita grubego bez polipowatości (ang. <i>hereditary non polyposis colon cancer, HNPCC lub zespół Lyncha</i>) są w grupie bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka endometrium; • Jeśli kilku członków rodziny chorowało na raka jelita grubego lub endometrium, należy rozważyć skorzystanie z porady genetycznej, aby dowiedzieć się, jakie jest ryzyko zachorowania na HNPCC w rodzinie. Jeśli pacjent (lub jego bliski krewny) podda się badaniom genetycznym i wykryje się u niego mutację w jednym z genów HNPCC, jest tym

⁴⁴¹ NICE. (2020). *Testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer. Diagnostics guidance [DG42]*. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg42>, dostęp z 16.03.2021

⁴⁴² ACS. (2019/2020). *Endometrial Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging*. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8611.00.pdf>, dostęp z 16.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>samym w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na raka endometrium, a także na inne rodzaje raka;</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>American Cancer Society</i> zaleca, aby kobietom, które mają (lub mogą mieć) HNPCC, proponować coroczne badania w kierunku raka endometrium z biopsją endometrium, począwszy od 35. roku życia. Lekarze powinni omówić z nimi to badanie, w tym związane z nim ryzyko, korzyści i ograniczenia. Dotyczy to kobiet, o których wiadomo, że są nosicielkami mutacji genów powiązanych z HNPCC, kobiet, które mogą być nosicielkami takiej mutacji (tych, u których wiadomo, że mutacja występuje w rodzinie) oraz kobiet z rodzin z tendencją do zachorowania na raka jelita grubego, w przypadku których testy genetyczne nie zostały przeprowadzone; • Inną opcją dla kobiety, która ma (lub może mieć) HNPCC jest wykonanie histerektomii po zrealizowaniu planów macierzyńskich. <p>Badania w kierunku raka endometrium – HNPCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli lekarz podejrzewa HNPCC jako przyczynę raka endometrium, można zbadać tkankę guza pod kątem zmian białek i genów. Przykłady zmian związanych z HNPCC obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ mniejszą liczbę białek naprawiających niedopasowania; ○ defekty genów naprawy niedopasowania; ○ zmiany DNA (zwane niestabilnością mikrosatelitarną lub MSI), które mogą wystąpić, gdy jeden z genów powodujących HNPCC jest uszkodzony. <p>Jeśli te zmiany w białkach lub DNA są obecne, lekarz może zasugerować badanie genetyczne genów powodujących HNPCC. Testy pod kątem niedoboru białka naprawczego lub MSI są najczęściej wykonywane u kobiet, u których w młodym wieku zdiagnozowano raka endometrium lub które w rodzinie miały raka endometrium lub jelita grubego.</p>
<p>ACS 2019⁴⁴³</p> <p>American Cancer Society</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące przyczyn, czynników ryzyka i prewencji raka endometrium</u></p> <p>Prewencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z HNPCC (zespół Lyncha) mają bardzo wysokie ryzyko zachorowania na raka endometrium. Większość ekspertów zaleca, aby kobieta z HNPCC miała usuniętą macicę, jajniki i jajowody (histerektomia i obustronne usunięcie jajników i jajowodów) po zakończeniu planów macierzyńskich, aby zapobiec rakowi endometrium.
<p>DGGG/DKG 2018⁴⁴⁴</p> <p>Niemieckie Towarzystwo Ginekologii i Położnictwa (niem. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG), Niemieckie Towarzystwo Walki z Rakiem (niem. Deutsche Krebsgesellschaft, DKG)</p> <p>(Niemcy)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące epidemiologii, badań przesiewowych, diagnostyki i dziedzicznych czynników raka endometrium</u></p> <p>Epidemiologia i czynniki ryzyka, profilaktyka raka endometrium – czynniki ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatni wywiad rodzinny dotyczący raka endometrium i/lub raka jelita grubego wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka endometrium [ST, 3]. <p>Epidemiologia i czynniki ryzyka, profilaktyka raka endometrium – skrining bezobjawowych kobiet z grupy podwyższonego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępne dane nie wykazują, że USG TV u bezobjawowych kobiet ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka endometrium (np. kobiety z zespołem Lyncha, otyłością, cukrzycą, stosujące terapię hormonalną, zespołem metabolicznym, zespołem policystycznych jajników [ang. <i>polycystic ovary syndrome</i>, PCOS]) zmniejsza umieralność z powodu raka endometrium [EC]; • Z dostępnych danych nie wynika, że badania przesiewowe kobiet bezobjawowych, u których występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy (np. kobiety z zespołem Lyncha, otyłością, cukrzycą, stosowaną hormonoterapią, zespołem metabolicznym, PCOS) przy użyciu biopsji endometrium, pobierania próbek materiału z endometrium (ang. <i>pipelle sampling</i>), cytologii szczoteczką Tao, pobierania próbek markerów nowotworowych, łyżeczkowania frakcyjnego lub histeroskopii zmniejszają umieralność z powodu raka endometrium [ST, 4]; • Nie należy przeprowadzać transwaginalnego badania USG (USG TV) w celu wczesnego wykrycia raka endometrium u bezobjawowych kobiet z podwyższonym ryzykiem raka endometrium (np. z zespołem Lyncha, otyłością, cukrzycą, stosujących terapię hormonalną, zespołem metabolicznym, PCOS) [EC].

⁴⁴³ ACS. (2019). *Endometrial Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention*. Pozyskano z: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8610.00.pdf>, dostęp z 16.03.2021

⁴⁴⁴ Emons, G., Steiner, E., Vordermark, D., Uleer, C., Bock, N., & Paradies, K. et al. (2018). *Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. Geburtshilfe Und Frauenheilkunde, 78(10), 949-971. https://doi.org/10.1055/a-0713-1218*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>Dziedziczny rak endometrium – dziedziczny zespół raka ze zwiększonym ryzykiem raka endometrium:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dziedziczne zespoły nowotworowe (ang. <i>hereditary cancer syndromes</i>, HCS) z potwierdzonym, znacznie wyższym ryzykiem zachorowania na raka endometrium obejmują zespół Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości, HNPCC) i zespół Cowdena (CS) lub zespół guza hamartoma PTEN (ang. <i>hamartoma tumor syndrome</i>, PHTS). Nosiciele tych HCS mają również zwiększone ryzyko rozwoju innych łagodnych i złośliwych nowotworów jelitowych i pozajelitowych specyficznych dla zespołu [ST, 3]. <p>Dziedziczny rak endometrium – określenie ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ważnym narzędziem oceny genetycznie uwarunkowanego zwiększonego ryzyka raka endometrium jest wywiad kliniczny i rodzinny, z uwzględnieniem określonych kryteriów klinicznych (w zespole Lyncha: kryteria amsterdamskie I/II, zrewidowane wytyczne Bethesda) [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – procedura w przypadku podejrzenia dziedzicznej postaci raka endometrium:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku podejrzenia, że pacjentka ma dziedziczną postać raka trzonu macicy, należy skierować ją do certyfikowanego ginekologicznego ośrodka onkologicznego [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – pomoc psychologiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby, u których wystąpiła już choroba, nosiciele i osoby zagrożone monogenową chorobą dziedziczną i zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka endometrium i inne nowotwory złośliwe, powinny być świadome możliwości i korzyści z poradnictwa i opieki psychospołecznej [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – wyjaśnienie podejrzanych klinicznie wyników:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli przynajmniej jedno kryterium ze zrewidowanych wytycznych Bethesda zostało spełnione, patologię (molekularną) tkanki guza należy dalej badać pod kątem zmian typowych dla zespołu Lyncha. Obejmuje to badanie immunohistochemicznej ekspresji białek naprawiających niedopasowanie DNA, analizę mikrosatelitarną i prawdopodobną metylację promotorów MLH1 [A, 3]; Badanie patomorfologiczne (molekularne) w kierunku zespołu Lyncha w tkance nowotworowej należy przeprowadzić u pacjentek poniżej 60. roku życia, u których rozpoznano raka endometrium [B, 3]; Do czasu uzyskania interpretacji prawa dotyczącej diagnostyki genetycznej w zakresie badań przesiewowych w kierunku zespołu Lyncha w materiale z guza trzonu macicy, przed wykonaniem powyższych analiz molekularno-patologicznych materiału nowotworowego należy zapewnić odpowiednią informację i zgodę pacjenta zgodnie z ustawą o diagnostyce genetycznej [EC]; U pacjentów z rodzin, w których spełnione są kryteria amsterdamskie, ale których tkanka guza nie wykazuje nieprawidłowości typowych dla zespołu Lyncha, nie wyklucza się zespołu limfatycznego. W celu dalszej oceny i dodatkowej diagnozy, w stosownych przypadkach, należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – szukanie mutacji linii zarodkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli wyniki badania patologii molekularnej są nieprawidłowe i podejrzewa się zespół Lyncha, należy zaoferować pacjentowi, który prawdopodobnie jest dotknięty chorobą możliwość poszukiwania mutacji linii zarodkowej w genach MMR [A, 3]; W przypadku spełnienia kryteriów klinicznych dla innego dziedzicznego zespołu nowotworowego o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka trzonu macicy należy bezpośrednio poszukiwać mutacji w genach prawdopodobnie dotkniętych chorobą [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – procedura w przypadku braku lub niepewności dowodów mutacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli molekularne testy genetyczne nie były w stanie jednoznacznie zidentyfikować patogennej mutacji linii zarodkowej, nie oznacza to, że pacjent nie ma dziedzicznego zespołu nowotworowego [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – profilaktyka pierwotna dla grup wysokiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ze względu na brak jakichkolwiek danych dotyczących grup szczególnego ryzyka, nie można podać oddzielnych zaleceń dotyczących korzyści wynikających ze stosowania diety lub chemioterapii w profilaktyce pierwotnej w tych grupach w porównaniu z ogólną populacją [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – procedura dla osób zagrożonych zespołem Lyncha (ang. <i>Lynch syndrome</i>, LS) lub Cowdena (ang. <i>Cowden syndrome</i>, CS):</p>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Osobom, które są zagrożone zespołem Lyncha lub zespołem Cowdena, należy zalecić konsultację z zakresu genetyki przed rozpoczęciem zalecanych badań przesiewowych/badań wczesnego wykrywania [EC]; • Gdy tyko rozpoznana zostanie mutacja sprawcza w rodzinie, pacjenta należy zachęcić do poinformowania potencjalnie dotkniętych nią członków rodziny o zwiększonym ryzyku [EC]; • Jeśli badania wykluczyły rodzinną mutację u osoby z grupy ryzyka, zastosowanie mają ogólne procedury przesiewowe w kierunku raka [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – badania przesiewowe w kierunku raka endometrium u pacjentów z zespołem Lyncha lub Cowdena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dowodów na to, że badania przesiewowe pod kątem wczesnego wykrywania raka endometrium zapewniają dłuższe przeżycie pacjentom z LS i zespołem Cowdena. Ograniczone dane nie pozwalają na wyciąganie wniosków dotyczących zalecenia lub przeciw jakimkolwiek konkretnym badaniom przesiewowym w celu wczesnego wykrywania raka endometrium u pacjentek z zespołem Lyncha lub zespołem Cowdena [ST, 4]. <p>Dziedziczny rak endometrium – specyficzne dla zespołu procedury przesiewowe dla pacjentów lub nosicieli wysokiego ryzyka zespołu Lyncha lub Cowdena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na szerokie spektrum nowotworów, pacjentom i osobom z grupy wysokiego ryzyka z zespołem Lyncha lub Cowdena należy zalecić procedury przesiewowe specyficzne dla zespołu, w szczególności możliwość wykonania kolonoskopii. Szczegółowe informacje są dostępne w odpowiednich wytycznych [EC]. <p>Dziedziczny rak endometrium – procedura dla nosicieli zespołu Lyncha lub Cowdena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalety i wady profilaktycznej histerektomii – a także obustronnej adneksktomii, jeśli jest to wskazane u pacjentów z zespołem Lyncha – powinny zostać omówione z nosicielami zespołu Lyncha i zespołu Cowdena, począwszy od wieku 40 lat lub 5 lat przed ukończeniem wieku, w którym dokonano najwcześniejszego rozpoznania w rodzinie, szczególnie gdy planowana jest interwencja chirurgiczna z innego wskazania [EC].
<p>SEOM 2017⁴⁴⁵</p> <p>Spanish Society of Medical Oncology</p> <p>(Hiszpania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące raka trzonu macicy. Poniżej przedstawiono wybrane rekomendacje odnoszące się do dziedzicznego raka trzonu macicy.</u></p> <p>Wybrane zalecenia SEOM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie molekularne w kierunku zespołu Lyncha powinno być przeprowadzone u kobiet spełniających kryteria amsterdamskie lub Bethesdy oraz u kobiet z rakiem piersi, zdiagnozowanym przed 50 r.ż. [II, A]; • Chirurgia profilaktyczna obejmująca histerektomię i salpingo-ooforektomię powinna być oferowana kobietom z mutacjami związanymi z zespołem Lyncha, które zakończyły rodzenie dzieci [IV, B]; • Nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych u kobiet bez objawów ze średnim lub podwyższonym ryzykiem raka piersi [II, A]; • U kobiet z zespołem Lyncha należy zaproponować badanie przesiewowe kobietom bezobjawowym, w wieku prokreacyjnym, które planują jeszcze urodzenie dziecka, lub u kobiet, które odmówiły operacji profilaktycznej w wieku 30–35 lat lub 5–10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem nowotworu związanego z zespołem Lyncha w rodzinie. Coroczne pobieranie próbek endometrium [II, A], USG TV z aspiracją endometrium i badaniem CA125 zaleca się zwykle wykonywać co roku [IV, B].
<p>BGCS 2017⁴⁴⁶</p> <p>British Gynaecological Cancer Society</p> <p>(Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku raka endometrium opracowane przez <i>British Gynaecological Cancer Society</i>. Poniżej przedstawiono wybrane rekomendacje odnoszące się do wysokiego ryzyka dziedzicznego raka trzonu macicy</u></p> <p>Skrining:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma dowodów potwierdzających, że badanie przesiewowe u kobiet bezobjawowych w populacji ogólnej za pomocą USG TV lub pobierania próbek endometrium zmniejsza umieralność z powodu raka endometrium [Siła D]; • Kobietom z zespołem Lyncha i ich krewnym pierwszego stopnia można zaproponować coroczne badanie przesiewowe oparte na USG przezpochwowym i biopsji endometrium od

⁴⁴⁵ Santaballa, A., Matías-Guiu, X., Redondo, A., Carballo, N., Gil, M., Gómez, C., Gorostidi, M., Gutierrez, M., & González-Martín, A. (2018). SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 20(1), 29–37. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1809-9>

⁴⁴⁶ BGCS. (2017). *Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice*. Pozyskano z <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BGCS-Endometrial-Guidelines-2017.pdf>, dostęp 16.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>35 roku życia po konsultacji dotyczącej oceny ryzyka, korzyści i ograniczeń związanych z badaniami przesiewowymi [Siła C];</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku przedmenopauzalnym z zespołem Lyncha należy doradzić, aby zgłosiły się do lekarza w przypadku uporczywego krwawienia międzymiesiączkowego lub nieregularnych, obfitych miesiączek [Siła C]; • Rutynowe badania przesiewowe oparte na USG TV, biopsji endometrium lub ww. badaniach łącznie nie okazały się skuteczne u pacjentek leczonych tamoksyfenem [Siła C]; • Kobiety po menopauzie przyjmujące tamoksyfen powinny być rutynowo pytane podczas wizyt kontrolnych w ramach obserwacji po raku piersi o objawy krwawienia/wydzieliny z pochwy i powinny być uświadamiane w zakresie ryzyka. Objawy u tych kobiet należy zbadać za pomocą histeroskopii, a także biopsji i USG [Siła D]. <p>Profilaktyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zabieg chirurgiczny zmniejszający ryzyko jest skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na raka endometrium u kobiet z grupy wysokiego ryzyka [Siła C]. <p>Diagnostyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histeroskopię należy wykonywać tylko wtedy, gdy nie można wykonać ambulatoryjnej biopsji endometrium lub u kobiet z nieprawidłowościami w badaniu USG i wysokim ryzykiem raka endometrium [Siła B]; • W miarę możliwości histeroskopię należy wykonywać w trybie ambulatoryjnym [Siła C].
<p>PTGO 2017a⁴⁴⁷</p> <p>Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej</p> <p>(Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium</u></p> <p>Profilaktyka/skrining – wysokie ryzyko raka endometrium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nosicielki mutacji w genach mutatorowych (zespół Lyncha), które ukończyły 35 lat, powinny być poddane regularnej kontroli ginekologicznej obejmującej badanie ginekologiczne, USG TV oraz biopsję aspiracyjną endometrium; • Nosicielkom mutacji w genach mutatorowych (zespół Lyncha) po ukończeniu 40 lat należy zaproponować operację redukującą ryzyko rozwoju raka jajnika i endometrium (histerektomia + obustronna adnektomia). Należy przedstawić wszystkie argumenty za i przeciw związane z tego typu zabiegiem oraz o ile to możliwe, operacja powinna być przeprowadzona techniką małoinwazyjną (laparoscopia/chirurgia robotowa).

10.2.2.2. Podsumowanie

Odnaleziono 9 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do dziedzicznego wysokiego ryzyka raka trzonu macicy. Wytyczne włączone do analizy zostały opublikowane w latach 2017-2021.

DGGG/DKG 2018 wskazuje, że dziedziczne zespoły nowotworowe (ang. *hereditary cancer syndromes*, HCS) z potwierdzonym, znacznie wyższym ryzykiem zachorowania na raka endometrium obejmują:

- zespół Lyncha/dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC);
- zespół Cowdena (ang. *Cowden syndrome*, CS);
- zespół guzów hamartomatycznych związany z mutacjami PTEN (ang. *hamartoma tumor syndrome*, PHTS).

Nosiciele ww. HCS mają również zwiększone ryzyko rozwoju innych łagodnych i złośliwych nowotworów jelitowych i pozajelitowych specyficznych dla zespołu. Ponadto, wskazuje się, że historia rodzinna raka endometrium i/lub raka jelita grubego wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka trzonu macicy (**DGGG/DKG 2018**).

Zespół Lyncha

⁴⁴⁷ Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer. *Current Gynecologic Oncology*, 15(1), 34-44. <https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003>

W 9 analizowanych wytycznych odniesiono się do zaleceń postępowania w zespole Lyncha (**PTGO 2017a, SEOM 2017, BGCS 2017, DGGG/DKG 2018, ACS 2019, ACS2019/2020, ESGO/ESTRO/ESP 2020, NICE 2020, NCCN 2021**).

Bardzo wysokie ryzyko wystąpienia raka endometrium związane jest z wystąpieniem HNPCC (**ACS 2019/2020, ACS 2019, NCCN 2021, NCCN 2021**).

Zespół Lyncha jest uwarunkowany mutacjami w tzw. genach (MMR od angielskiej nazwy „naprawa niezgodności”), które są genami naprawy błędów sparowanych zasad azotowych DNA. Wykrycie mutacji w jednym z genów HNPCC, oznacza zakwalifikowanie pacjenta do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka endometrium oraz inne rodzaje raka (**ACS 2019/2020**).

Do badań i czynności jakie należy wykonać przy podejrzeniu zespołu Lyncha zalicza się:

- rozważenie badań przesiewowych pod kątem mutacji genetycznych i poradnictwa u pacjentek poniżej 50 r.ż. z rakiem trzonu macicy (i jelita grubego) oraz pacjentek z historią rodzinną raka endometrium i/lub jelita grubego (**NCCN 2021**) lub badanie genetyczne u pacjentek poniżej 60 r.ż. z rakiem endometrium (**DGGG/DKG 2018**);
- poradnictwo i badania genetyczne są zalecane dla pacjentów ze wszystkimi nieprawidłowościami MMR oraz dla pacjentów bez wad MMR, ale z istotnym wywiadem rodzinnym z rakiem endometrium i/lub jelita grubego (**NCCN 2021**);
- immunohistochemia (IHC) w celu zidentyfikowania guzów z MMR u kobiet ze zdiagnozowanym rakiem endometrium (**NICE 2020, DGGG/DKG 2018**) lub MSI u wszystkich pacjentów z rakiem, niezależnie od podtypu histologicznego guza (**ESGO/ESTRO/ESP 2020**);
- analiza hipermetylacji promotora MLH1 DNA guza, w przypadku nieprawidłowego wyniku IHC z utratą MLH1 lub utratą ekspresji zarówno białka MLH1, MSH6 jak i PMS2. Gdy hipermetylacja promotora MLH1 nie zostanie wykryta, zaleca się zaoferowanie badania genetycznego linii germlinalnej w celu potwierdzenia zespołu Lyncha (**NICE 2020, NCCN 2021**);
- przeprowadzenie badań molekularnych/genetycznych przy uwzględnieniu lub spełnieniu kryteriów amsterdamskich lub Bethesda (**SEOM 2017, DGGG/DKG 2018**) oraz w przypadku kobiet z rakiem piersi przed 50 r.ż. (**SEOM 2017**). Spełnienie przynajmniej jednego kryterium ze zrewidowanych wytycznych Bethesda pozwala na wykonanie takich badań jak:
 - badanie immunohistochemicznej ekspresji białek naprawiających niedopasowanie DNA (**DGGG/DKG 2018**);
 - analiza mikrosatelitarna (**DGGG/DKG 2018**);
 - prawdopodobna metylacja promotorów MLH1 (**DGGG/DKG 2018**);
- konieczność informowania o ewentualnych konsekwencjach wyników badań zarówno pacjentów, jak i ich bliskich oraz oferowanie im wsparcia (**NICE 2020**);
- skierowanie pacjentki do certyfikowanego ginekologicznego ośrodka onkologicznego (**DGGG/DKG 2018**).

Wskazuje się również na to, że w braku jednoznacznego zidentyfikowania patogennej mutacji linii zarodkowej, nie wyklucza dziedzicznego zespołu nowotworowego u pacjenta (**DGGG/DKG 2018**).

Dodatkowo, wskazuje się, że poradnictwo genetyczne powinno być oferowane pacjentom ze zwiększonym ryzykiem zespołu Lyncha (**ESGO/ESTRO/ESP 2020, DGGG/DKG 2018**). Natomiast po rozpoznaniu mutacji powinno zachęcać się pacjenta do poinformowania potencjalnie dotkniętych nią członków rodziny o zwiększonym ryzyku (**DGGG/DKG 2018**).

Brak jest zgodności co do wieku, w którym należy rozpocząć obserwację u pacjentów z potwierdzoną mutacją, jednakże zakres wiekowy waha się od 30 do 40 r.ż.:

- nadzór nad rakiem endometrium należy rozpocząć w wieku 30-35 (**SEOM 2017**) lub 35 lat (**PTGO 2017a, ESGO/ESTRO/ESP 2020, ACS 2019/2020**) po odbyciu konsultacji

dotyczącej oceny ryzyka, korzyści i ograniczeń związanych z badaniami przesiewowymi (**BGCS 2017**) lub biorąc pod uwagę czynniki indywidualne, specyfikę mutacji i historię wystąpienia zachorowań w rodzinie (**ESGO/ESTRO/ESP 2020**) lub 5–10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem nowotworu związanego z zespołem Lyncha w rodzinie u kobiet bezobjawowych, planujących dziecko, lub u kobiet, które odmówiły operacji profilaktycznej (**SEOM 2017**). Nadzór może być prowadzony poprzez regularne kontrole ginekologiczne obejmujące:

- badanie ginekologiczne (**PTGO 2017a**);
- USG przezpochwowe (**PTGO 2017a**) raz do roku (**ESGO/ESTRO/ESP 2020, BGCS 2017, SEOM 2017**);
- biopsję aspiracyjną endometrium (**PTGO 2017a, SEOM 2017**) wykonywaną corocznie (**BGCS 2017, ESGO/ESTRO/ESP 2020, ACS 2019/2020, NCCN 2021**) lub co dwa lata aż do przeprowadzenia histerektomii (**ESGO/ESTRO/ESP 2020**). Ryzyko, korzyści i ograniczenia wynikające z przeprowadzenia biopsji powinny zostać omówione z pacjentką (**ACS 2019/2020**);
- pobieranie próbek endometrium raz do roku (**SEOM 2017**);
- badanie CA125 wykonywane raz do roku (**SEOM 2017**);
- operację redukującą ryzyko rozwoju raka jajnika i endometrium (histerektomia, obustronna adneksektomia) należy oferować od ukończenia 40 r.ż. (**PTGO 2017a, DGGG/DKG 2018**) lub 5 lat przed ukończeniem wieku, w którym dokonano najwcześniejszego rozpoznania w rodzinie, szczególnie gdy planowana jest interwencja chirurgiczna z innego wskazania (**DGGG/DKG 2018**) lub po zakończeniu planów macierzyńskich ale najlepiej przed 40 r.ż. (**ESGO/ESTRO/ESP 2020**) lub po zakończeniu planów macierzyńskich (**ACS 2019, SEOM 2017, ACS 2019/2020**) lub wcześniej w zależności od preferencji pacjentki (**NCCN 2021**). Ponadto należy poinformować pacjentkę o korzyściach i powikłaniach zabiegu (**PTGO 2017a, DGGG/DKG 2018, ESGO/ESTRO/ESP 2020**) a sam zabieg najlepiej wykonać metodą małoinwazyjną (laparoscopia/chirurgia robotowa) (**PTGO 2017a**);
- estrogenową terapię zastępczą należy zasugerować w przypadku obustronnego usunięcia jajników i jajowodów u kobiet przed menopauzą (**ESGO/ESTRO/ESP 2020**);
- rutynowe wizyty kontrolne w zakresie obserwacji po przebytych raku piersi na temat objawów krwawienia/wydzieliny z pochwy należy przeprowadzać u kobiet po menopauzie przyjmujących tamoksyfen. Objawy należy zbadać za pomocą histeroskopii, biopsji i USG (**BGCS 2017**);
- histeroskopię, najlepiej wykonaną w trybie ambulatoryjnym, należy wykonywać tylko wtedy, gdy nie można wykonać ambulatoryjnej biopsji endometrium lub u kobiet z nieprawidłowościami w badaniu USG i wysokim ryzykiem raka endometrium (**BGCS 2017**);
- interwencje mające na celu zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego (np. coroczna kolonoskopia) mogą być również przeprowadzane (**NCCN 2021**).

Nie zaleca się 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**).

Zespół Cowdena

W 1 analizowanych wytycznych odniesiono się do zaleceń postępowania w zespole Cowdena (**DGGG/DKG 2018**).

Wskazuje się na następujące procedury w przypadku osób zagrożonych zespołem Cowdena:

- zalecenie konsultacji genetycznych przed rozpoczęciem zalecanych badań przesiewowych/badań wczesnego wykrywania (**DGGG/DKG 2018**);
- zachęcanie pacjenta z wykrytą mutacją do poinformowania potencjalnie dotkniętych nią członków rodziny o zwiększonym ryzyku (**DGGG/DKG 2018**).

W celu stwierdzenia dziedzicznego raka endometrium zaleca się aby pacjentom i osobom z grupy wysokiego ryzyka z zespołem Cowdena zalecić procedury przesiewowe specyficzne dla zespołu, w szczególności możliwość wykonania kolonoskopii (**DGGG/DKG 2018**).

W przypadku zidentyfikowania nosicielstwa i chęci wykonania profilaktycznej histerektomii i obustronnej adnektomii wskazanych u pacjentów z zespołem Lyncha należy omówić z pacjentką korzyści i powikłania ww. zabiegów, począwszy od wieku 40 lat lub 5 lat przed ukończeniem wieku, w którym dokonano najwcześniejszego rozpoznania w rodzinie, szczególnie gdy planowana jest interwencja chirurgiczna z innego wskazania (**DGGG/DKG 2018**).

10.2.3. Rak jelita grubego

10.2.3.1. Opis

Tabela 47. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki raka jelita grubego.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>NCCN 2020c⁴⁴⁸</p> <p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą oceny ryzyka i postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w rodzinnym raku jelita grubego (CRC), w tym w zespołach zwiększających ryzyko zachorowania na CRC</u></p> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Postępowanie związane z oceną w kierunku rodzinnego CRC przedstawiono poniżej.</p>

⁴⁴⁸ NCCN (2020). National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2020. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf, dostęp z 19.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia				
	<p>* Na podwyższone ryzyko uzasadniające ocenę genetyczną może wskazywać między innymi osobisty lub rodzinny: wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki, kostniaki, zęby nadliczbowe, guz desmoidalny, odmianę sitowatą brodawkowatego raka tarczycy, rak mózgu (zwykle rdzeniak) i wątrobiak zarodkowy.</p> <p>** Nowotwory związane z zespołem Lyncha obejmują: raka jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, żołądka, jajnika, trzustki, nabłonka dróg moczowych, mózgu (zwykle glejaka wielopostaciowego), dróg żółciowych i jelita cienkiego, jak również gruczolaki i gruczolakoraki łojowe, rogowiaka kolczystokomórkowego stwierdzanego w zespole Muira-Torre'a.</p> <p>Ocena ryzyka/ocena genetyczna potencjalnego zespołu polipowatości*, ** została przedstawiona poniżej.</p> <div data-bbox="414 470 1356 1176" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Szczegółowy wywiad rodzinny***</p> <p style="text-align: center;">Szczegółowy wywiad medyczny i chirurgiczny</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;">≥10 gruczolaków</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;">≥ 2 polipy hamartomatyczne</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;">≥5 ząbkowanych polipów/zmian chorobowych w pobliżu odbytnicy (wszystkie mają rozmiar ≥ 5 mm, przy czym ≥ 2 mają rozmiar ≥10 mm LUB > 20 ząbkowanych zmian/polipów dowolnej wielkości rozmieszczonych w jelicie grubym, przy czym ≥ 5 znajduje się w pobliżu odbytnicy)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;">FAP, AFAP, MAP, rzadkie genetyczne przyczyny wielokrotnych polipów gruczolakowatych, polipowatość jelita grubego o nieznannej etiologii</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;">Zespół Peutz - Jeghersa, zespół polipowatości młodzieńczej, zespół Cowdena/zespół guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;">Zespół polipowatości ząbkowanej</div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%; margin-top: 10px; margin-left: auto; margin-right: auto;">Kryteria badania polipowatości gruczolakowatej</div> </div> <p>* W momencie proponowania badań genetycznych i po ujawnieniu ich wyników wysoce zalecane jest poradnictwo genetyczne/ edukacja pacjenta. Doradca genetyczny, genetyk medyczny, onkolog, gastroenterolog, chirurg, pielęgniarka onkologiczna lub inny pracownik służby zdrowia posiadający wiedzę i doświadczenie w genetyce onkologicznej powinni być zaangażowani na wczesnym etapie w poradnictwo dla pacjentów, którzy potencjalnie spełniają kryteria zespołu dziedzicznego.</p> <p>** Jeśli CRC i więcej niż 1 zespół stwierdzone w wywiadzie mogą wyjaśniać objawy należy rozważyć badania wielogenowe.</p> <p>*** Jeśli ocena opiera się na historii rodzinnej ≥ 1 krewnego z polipowatością, to rodzaj polipów u chorego krewnego (jeśli jest znany) może ukierunkować badania.</p> <p>Zasady dotyczące oceny ryzyka i poradnictwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena ryzyka raka i poradnictwo genetyczne są wysoce zalecane w momencie propozycji wykonania badań genetycznych (poradnictwo przed badaniem) i po ujawnieniu wyników (poradnictwo po badaniu). Doradca genetyczny, genetyk medyczny, onkolog, gastroenterolog, chirurg, pielęgniarka onkologiczna lub inny pracownik służby zdrowia posiadający wiedzę i doświadczenie w genetyce raka powinni być zaangażowani na wczesnym etapie poradnictwa dla pacjentów. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">Poradnictwo przed badaniem obejmuje:</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">Poradnictwo po badaniu obejmuje omówienie:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Zebranie pełnego wywiadu rodzinnego (należy pamiętać, że przy ocenie historii rodziny do bliskich krewnych zalicza się krewnych pierwszego, drugiego i trzeciego stopnia z każdej strony rodziny). Ocenę ryzyka raka u pacjenta. Stworzenie diagnostyki różnicującej i edukację pacjenta w zakresie wzorów dziedziczenia, penetracji, zmiennej ekspresji oraz możliwości genetycznej heterogeniczności. Przygotowanie pacjenta do możliwych wyników badań, w tym pozytywnych (patogennych, prawdopodobnie chorobotwórczych), negatywnych, niepewnych i wyników nieoczekiwanych, takich jak patogenny wariant genu, który niekoniecznie wyjaśnia historię osobistą lub rodzinną pacjenta. Uzyskanie świadomej zgody. </td> <td style="vertical-align: top;"> Wyników wraz z ich znaczeniem i wpływem oraz zalecanymi opcjami postępowania medycznego. Interpretacji wyników w kontekście osobistej i rodzinnej historii raka. Informowanie i testowanie członków rodziny z grupy ryzyka. Dostępne zasoby, takie jak grupy wsparcia dla konkretnych chorób i badania naukowe. </td> </tr> </tbody> </table> <p>Uwagi dotyczące badań genetycznych:</p>	Poradnictwo przed badaniem obejmuje:	Poradnictwo po badaniu obejmuje omówienie:	Zebranie pełnego wywiadu rodzinnego (należy pamiętać, że przy ocenie historii rodziny do bliskich krewnych zalicza się krewnych pierwszego, drugiego i trzeciego stopnia z każdej strony rodziny). Ocenę ryzyka raka u pacjenta. Stworzenie diagnostyki różnicującej i edukację pacjenta w zakresie wzorów dziedziczenia, penetracji, zmiennej ekspresji oraz możliwości genetycznej heterogeniczności. Przygotowanie pacjenta do możliwych wyników badań, w tym pozytywnych (patogennych, prawdopodobnie chorobotwórczych), negatywnych, niepewnych i wyników nieoczekiwanych, takich jak patogenny wariant genu, który niekoniecznie wyjaśnia historię osobistą lub rodzinną pacjenta. Uzyskanie świadomej zgody.	Wyników wraz z ich znaczeniem i wpływem oraz zalecanymi opcjami postępowania medycznego. Interpretacji wyników w kontekście osobistej i rodzinnej historii raka. Informowanie i testowanie członków rodziny z grupy ryzyka. Dostępne zasoby, takie jak grupy wsparcia dla konkretnych chorób i badania naukowe.
Poradnictwo przed badaniem obejmuje:	Poradnictwo po badaniu obejmuje omówienie:				
Zebranie pełnego wywiadu rodzinnego (należy pamiętać, że przy ocenie historii rodziny do bliskich krewnych zalicza się krewnych pierwszego, drugiego i trzeciego stopnia z każdej strony rodziny). Ocenę ryzyka raka u pacjenta. Stworzenie diagnostyki różnicującej i edukację pacjenta w zakresie wzorów dziedziczenia, penetracji, zmiennej ekspresji oraz możliwości genetycznej heterogeniczności. Przygotowanie pacjenta do możliwych wyników badań, w tym pozytywnych (patogennych, prawdopodobnie chorobotwórczych), negatywnych, niepewnych i wyników nieoczekiwanych, takich jak patogenny wariant genu, który niekoniecznie wyjaśnia historię osobistą lub rodzinną pacjenta. Uzyskanie świadomej zgody.	Wyników wraz z ich znaczeniem i wpływem oraz zalecanymi opcjami postępowania medycznego. Interpretacji wyników w kontekście osobistej i rodzinnej historii raka. Informowanie i testowanie członków rodziny z grupy ryzyka. Dostępne zasoby, takie jak grupy wsparcia dla konkretnych chorób i badania naukowe.				

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Wykonanie badań należy rozważyć w przypadku odpowiednich osób wysokiego ryzyka, jeśli wpłynie to na postępowanie medyczne w stosunku do nich i/lub członków ich rodzin z grupy ryzyka. Badania powinny być przeprowadzane w warunkach, w których można je odpowiednio zinterpretować; • Prawdopodobieństwo wykrycia patogennego/prawdopodobnego wariantu patogennego będzie zróżnicowane w zależności od struktury rodziny. Osoby z nieznaną lub ograniczoną historią/strukturą rodzinną mogą mieć niedoszacowane prawdopodobieństwo rodzinnego wykrycia patogennego/prawdopodobnego wariantu patogennego; • Pacjenci, którzy przeszli allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, nie powinni mieć wykonywanych molekularnych testów genetycznych na podstawie próbek krwi lub śliny ze względu na niewiarygodne wyniki testów z uwagi na zanieczyszczenie próbki DNA dawcy. Jeśli to możliwe, DNA należy wyekstrahować z hodowli fibroblastów. Jeśli to źródło DNA nie jest dostępne, można rozważyć szczerkowanie jamy ustnej lub biopsję skóry; • Kompleksowe badania genetyczne obejmują pełne sekwencjonowanie i badanie dużych reorganizacji genomowych. Zalecane jest przeprowadzanie badań w laboratoriach komercyjnych lub akademickich, które są zatwierdzone i zwalidowane; • U dzieci w wieku poniżej 18 lat generalnie nie zaleca się wykonywania badań genetycznych, jeśli wyn ki nie miałyby wpływu na postępowanie medyczne. Wyraźnym wyjątkiem jest sytuacja, w której podejrzewa się lub wiadomo, że w rodzinie występuje FAP. W takim przypadku zaleca się przeprowadzenie badań przed 18. r. ż. w celu ukierunkowania postępowania medycznego. <p>Podejście do badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli więcej niż jeden krewny jest dotknięty rakiem silnie związanym z określonym dziedzicznym zespołem podatności na raka, należy rozważyć zbadanie najpierw krewnego w najmłodszym wieku w momencie rozpoznania, z wieloma nowotworami pierwotnymi lub innymi nowotworami związanymi z zespołem lub najbliższymi spokrewnionymi z probantem/pacjentem. Jeśli nie ma żyjących krewnych z rakiem, który jest podstawową cechą danego zespołu, należy rozważyć przebadanie krewnych pierwszego lub drugiego stopnia dotkniętych innymi nowotworami, które są uważane za związane z danym genem (np. jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy lub urotelialny z wariantami patogennymi zespołu Lynch); • Należy rozważyć wykonanie badań na zdrowych krewnych, gdy żaden krewny dotknięty chorobą nie jest dostępny. Należy przy tym omówić istotne ograniczenia w interpretacji wyników takich badań; • Jeśli nie zostanie znaleziony żaden patogenny/prawdopodobnie patogenny wariant, należy rozważyć skierowanie do eksperta genetycznego (o ile nie zostało to jeszcze wykonane). Zasadne mogą być badania w kierunku innych dziedzicznych zespołów nowotworowych; • Badanie krewnych pod kątem wariantu o nieznanym znaczeniu nie powinno być wykorzystywane do celów klinicznych. Należy rozważyć skierowanie do badań naukowych, których celem jest określenie funkcjonalnego wpływu wariantów, takich jak programy zmiany klasyfikacji wariantów za pośrednictwem laboratoriów klinicznych lub rejestrów. <p>Ryzyko dla krewnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest doradzenie krewnym o możliwym dziedzicznym ryzyku raka, możliwości oceny ryzyka i leczenia; • Zalecane jest poradnictwo genetyczne i rozważenie badań genetycznych dla krewnych z grupy ryzyka. <p>Reprodukcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów w wieku rozrodczym należy poinformować o możliwościach diagnostyki prenatalnej i reprodukcji wspomaganej, w tym przedimplantacyjnej diagnostyki genetycznej. Dyskusja powinna obejmować znane zagrożenia, ograniczenia i korzyści płynące z tych technologii; • Dialleliczne patogenne/prawdopodobnie patogenne warianty w niektórych genach, takich jak MUTYH i niektóre inne geny ujęte w panelach genów, mogą być związane z chorobami autosomalnymi recesywnymi. W przypadku tych typów genów należy rozważyć przetestowanie partnera pod kątem nosicielstwa patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów, jeśli miałyby to wpływ na podejmowanie decyzji dotyczących reprodukcji i/lub ocenę ryzyka i dalsze postępowanie. <p>Ocena źródła informacji z badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed użyciem jakichkolwiek wyników badań dotyczących linii zarodkowej do dalszego postępowania medycznego, ważne jest ustalenie czy wyn ki pochodzą z laboratorium certyfikowanego zarówno przez <i>College of American Pathologists</i>, jak i <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>; • W przypadku zidentyfikowania potencjalnego/prawdopodobnego wariantu patogennego na podstawie różnych źródeł danych zaleca się potwierdzające badanie linii zarodkowej przez certyfikowane laboratorium. <p>Uzyskanie kompleksowej oceny w kierunku dziedzicznego raka jelita grubego (świadczeniodawcy powinni mieć świadomość, że wiele czynników może ograniczać korzyści płynące z wywiadu rodzinnego w określaniu stopnia ryzyka raka u pacjenta. Należą do nich: mała rodzina; nieznaną historią rodzinną (np. adopcja lub brak ustalonego ojcostwa), możliwość pojawienia się nowego wariantu patogennego u pacjenta</p>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>(wariant patogeny <i>de novo</i>), zmienna penetracja wariantu patogennego, autosomalne recesywne dziedziczenie ryzyka i mozaicyzm):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wywiad rodzinny w zakresie nowotworów – istotne jest uzyskanie szczegółowego wywiadu rodzinnego obejmującego: rodziców, dzieci, rodzeństwa (w tym przyrodniego), ciotek i wujków, dziadków i pradziadków, kuzynów, bratanków/siostrzeńców; • Rekomendowane jest uzyskanie następujących danych dla każdego krewnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktualny wiek i wiek w chwili rozpoznania raka (zdecydowanie zaleca się wykorzystanie dokumentacji medycznej); ○ wiek i przyczyna śmierci; ○ rodzaj raka (należy zwrócić uwagę na przypadki wielokrotnych nowotworów pierwotnych); ○ pochodzenie etniczne/kraj pochodzenia; ○ pokrewieństwo; ○ potwierdzona informacja dotycząca ojcostwa; ○ wykorzystanie dawcy nasienia lub komórki jajowej; ○ podejrzenie zespołu raka okrężnicy i dodatkowe cechy specyficzne dla zespołu (np. zespół Muira-Torre, zespół Turcota, zespół Peutza-Jeghersa, zespół polipowatości młodzieńczej); ○ wszystkie inne choroby dziedziczne i wady wrodzone; ○ stwierdzone w wywiadzie allogeniczne przeszczepy szpiku kostnego (od dawców spokrewnionych i obcych); ○ wyn ki badań genetycznych u członków rodziny; • Szczegółowa historia medyczna i chirurgiczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ silna rekomendacja dla weryfikacji patologicznej; ○ polipy, w tym ich liczba i histologia; ○ zespół jelita drażliwego; ○ dziedziczne zespoły nowotworowe; • Bezpośrednie badania związane z objawami: <ul style="list-style-type: none"> ○ kolonoskopia; ○ ezofagogastroduodenoskopia; ○ w przypadku podejrzenia konkretnego zespołu: badanie oka, badanie skóry, tkanek miękkich i kości, badanie jamy ustnej, pomiar obwodu głowy ($\geq 97\%$, 58 cm u dorosłych kobiet, 60 cm u dorosłych mężczyzn). <p>Zespół Lyncha – kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znany patogeny wariant zespołu Lyncha w rodzinie; • Osobista historia guza z niedoborem mechanizmu naprawy niesparowanych zasad (ang. <i>mismatch repair</i>, MMR) zdiagnozowanym za pomocą metody PCR, NGS lub IHC w dowolnym wieku (zalecane są badania przesiewowe w kierunku niedoboru MMR we wszystkich nowotworach jelita grubego i trzonu macicy, niezależnie od wieku w chwili rozpoznania. Należy rozważyć badanie przesiewowe w kierunku niedoboru MMR w nowotworach gruczołów łojowych, a także następujących gruczolakoraków: jelita cienkiego, żołądka, trzustki, dróg żółciowych, mózgu, pęcherza, raka nabłonka dróg moczowych i kory nadnerczy niezależnie od wieku w momencie rozpoznania. Skierowanie na badanie linii zarodkowej w celu wykluczenia zespołu Lyncha może być zasadne w przypadku pacjentów z silnym wywiadem rodzinnym lub z rozpoznaniem < 50. r.ż., niestabilnością m krosatelitarną lub utratą ekspresji białka MMR); <ul style="list-style-type: none"> ○ osoba z rakiem jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy i którymkolwiek z poniższych: ○ diagnoza przed 50. r.ż.; ○ rak synchroniczny lub metachroniczny związany z zespołem Lyncha*; ○ przynajmniej 1 krewny pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha zdiagnozowany przed 50. r.ż.; ○ przynajmniej 2 krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha niezależnie od wieku; • Stwierdzone w wywiadzie którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 krewny pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy zdiagnozowanym w wieku < 50 lat; ○ ≥ 1 krewny pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego lub trzonu macicy i rakiem synchronicznym lub metachronicznym związanym z zespołem Lyncha*; ○ ≥ 2 krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha*, w tym ≥ 1 zdiagnozowany < 50. r.ż., ≥ 3 krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha*, niezależnie od wieku;

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>• Zwiększone przewidywane przez model ryzyko zespołu Lyncha (osoba z $\geq 5\%$ ryzykiem posiadania patogennego wariantu genu MMR w oparciu o modele predykcyjne (tj. PREMM5, MMRpro, MMRpredict).</p> <p><i>* Nowotwory związane z zespołem Lyncha: (rak jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, żołądka, jajnika, trzustki, nabłonka dróg moczowych, mózgu (zwykle glejak wielopostaciowy), dróg żółciowych i jelita cienkiego, a także gruczolaki i gruczolakoraki gruczołów łojowych, rogowiaki kolczystokomórkowe obserwowane w zespole Muira-Torre).</i></p> <p>Osoby spełniające powyższe kryteria poddawane są diagnozie w kierunku zespołu Lyncha. Schematy diagnostyki w tym kierunku przedstawiono na diagramach poniżej.</p> <p>Schemat postępowania diagnostycznego <u>w przypadku znanego wariantu</u> patogennego występującego w danej rodzinie:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Badania genetyczne pod kątem odmiany patogennej występującej w danej rodzinie* **</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%; text-align: center;">Wynik pozytywny w kierunku patogennego wariantu rodzinnego zespołu Lyncha</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%; text-align: center;">Badania genetycznego nie przeprowadzono***</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%; text-align: center;">Wynik negatywny w kierunku patogennego wariantu rodzinnego zespołu Lyncha</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%; text-align: center;">Ocena ryzyka oraz strategie nadzoru i zapobiegania CRC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%; text-align: center;">Badania genetyczne krewnych z grupy ryzyka* ****</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%; text-align: center;">Wytczne w zakresie populacyjnego skriningu CRC</div> </div> </div> <p><i>* W badaniu powinna uczestniczyć osoba posiadająca doświadczenie w dziedzinie genetyki. Należy zapewnić minimum poradnictwa wstępnego (osobiście lub w formie pisemnej lub video) z informacjami dotyczącymi zalet i wad badania genetycznego.</i></p> <p><i>** Na podstawie wywiadu osobistego i rodzinnego mogą być zalecone dodatkowe badania.</i></p> <p><i>*** Rekomendacja zalecająca postępowanie z pacjentami, u których nie przeprowadzono badań genetycznych, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku zespołu Lyncha, należy do kategorii 2B.</i></p> <p><i>**** Jeśli krewny pierwszego stopnia jest niedostępny lub nie chce poddać się badaniu, należy zaproponować badanie w kierunku znanego wariantu chorobotwórczego w rodzinie bardziej odległym krewnym.</i></p> <p>Schemat postępowania diagnostycznego <u>w przypadku braku znanego wariantu</u> patogennego występującego w danej rodzinie:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Wielogenowe badania genetyczne linii zarodkowej*</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%; text-align: center;">Zidentyfikowany patogenny wariant</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%; text-align: center;">Nie badano lub nie znaleziono wariantu patogennego lub wariant o niepewnym znaczeniu</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p style="text-align: center;">W przypadku zespołu Lyncha - ocena ryzyka oraz strategie nadzoru i zapobiegania CRC, w przypadku innych wariantów – postępowanie właściwe dla danego wariantu</p> <p style="text-align: center;">oraz</p> <p style="text-align: center;">Badania genetyczne dla krewnych w grupie ryzyka</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%; text-align: center;"> <p>Nadzór dostosowany, oparty na ocenie ryzyka indywidualnego i rodzinnego</p> </div> </div> </div>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia										
	<p><i>* W przypadku więcej niż jednego członka rodziny dotkniętego chorobą, należy najpierw rozważyć zbadanie członka rodziny na podstawie: najmłodszego wieku w momencie rozpoznania, wielu nowotworów pierwotnych, wystąpienia raka jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy. W przypadku gdy żaden dotknięty chorobą krewny nie jest dostępny należy rozważyć przeprowadzenie badań na zdrowych krewnych. Należy omówić ograniczenia w interpretacji wyników badań.</i></p> <p>Zespół Lynch (związany z mutacją genów: MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6, PMS2) – ocena ryzyka i strategii nadzoru i zapobiegania CRC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeciętny czas wystąpienia CRC i ryzyko wystąpienia CRC w przypadku poszczególnych mutacji (łącznie, do 80. r. ż.): MLH1: 44 lata, 46 – 61%, MSH2 i EPCAM: 44 lata, 33 – 52%, MSH6: 42 – 69 lat, 10 – 44%, PMS2: 61 – 66 lat, 8,7% – 20%; Kolonoskopia wysokiej jakości w wieku 20 – 25. r. ż. (30 – 35. r. ż. w przypadku mutacji MSH6 i PMS2) lub 2 – 5 lat przed najwcześniejszym wiekiem diagnozy CRC, jeśli nastąpiła przed 25. r. ż. (przed 30. r. ż. w przypadku mutacji MSH6 i PMS2), badanie należy powtarzać co 1 – 2 lata (należy rozważyć badania coroczne w przypadku występowania czynników ryzyka: przypadków CRC lub gruczolaków w wywiadzie, płci męskiej, patogennego wariantu genów MLH1/MSH2, wieku > 40 lat); Istnieją wyniki wskazujące na zmniejszenie ryzyka CRC w zespole Lynch w wyniku długotrwałego (przynajmniej 2 lata) przyjmowania aspiryny w dawce 600 mg/dzień. Decyzja o profilaktycznym przyjmowaniu aspiryny powinna być podjęta indywidualnie dla każdego pacjenta po dyskusji uwzględniającej dawkę, korzyści i działania niepożądane; Dalsze postępowanie uzależnione jest od wyników kolonoskopii. Schemat postępowania przedstawiono w tabeli poniżej. <table border="1" data-bbox="421 797 1426 1279"> <thead> <tr> <th data-bbox="421 797 632 831">Wynik kolonoskopii</th> <th data-bbox="632 797 1426 831">Dalsze postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="421 831 632 887">Brak zmian patologicznych</td> <td data-bbox="632 831 1426 887"> <ul style="list-style-type: none"> Kontynuacja nadzoru – badania co 1-2 lata* (Można rozważyć częściową kolektomię jeśli u pacjenta nie można wdrożyć optymalnego nadzoru). </td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 887 632 1126">Gruczolakorak</td> <td data-bbox="632 887 1426 1126"> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z gruczolakorakiem okrężnicy, w zależności od scenariusza klinicznego i czynników takich jak wiek i wariant patogenny, wskazana jest segmentalna lub rozszerzona kolektomia.** Po operacji, jeśli zachowana została okrężnica lub odbył, kontrolną kolonoskopię należy wykonać co 1-2 lata. W przypadku pacjentów z gruczolakorakiem odbytnicy wskazana jest proktektomia lub całkowita proktokolektomia (wybór procedury uzależniony od scenariusza klinicznego i takich czynników jak: wiek, wariant chorobotwórczy, chęć zachowania zwieracza odbytu i przewidywana potrzeba napromieniania miednicy). </td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 1126 632 1167">Gruczolaki</td> <td data-bbox="632 1126 1426 1167"> <ul style="list-style-type: none"> Pełna polipektomia endoskopowa z kontrolną kolonoskopią co 1-2 lata*. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 1167 632 1279">Gruczolaki nie podlegające resekcji endoskopowej</td> <td data-bbox="632 1167 1426 1279"> <ul style="list-style-type: none"> Skierowanie do odpowiedniej placówki w celu wykonania resekcji endoskopowej (preferowane) lub segmentowej lub rozszerzonej kolektomii**, w zależności od scenariusza klinicznego. W przypadku udanej resekcji gruczolaka operacja nie jest wymagana. Co 1-2 lata należy skontrolować błonę śluzową pozostałej części okrężnicy. </td> </tr> </tbody> </table> <p><i>* Należy rozważyć badania coroczne w przypadku występowania czynników ryzyka: przypadków CRC lub gruczolaków w wywiadzie, płci męskiej, patogennego wariantu genów MLH1/MSH2, wieku > 40 lat</i></p> <p><i>** Wybór procedury uzależniony od indywidualnych preferencji i czynników ryzyka, którymi są: wariant patogenny zespołu Lynch i wiek</i></p> <p>Polipowość gruczolakowata (FAP, AFAP, MAP, zespół Peutza-Jeghersa, zespół polipowości młodzieńczej):</p> <ul style="list-style-type: none"> Badaniom genetycznym w kierunku polipowości gruczolakowatej powinny być poddane osoby, u których stwierdzono: <ul style="list-style-type: none"> skumulowaną liczbę gruczolaków ≥ 20 w wywiadzie; rozpoznany wariant patogenny genu polipowości gruczolakowatej w rodzinie; wielogniskowy/obustronny wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. <i>Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium</i>, CHRPE); badanie genetyczne należy również rozważyć, jeśli w wywiadzie stwierdzono skumulowaną liczbę 10–19 gruczolaków, guz desmoidalny, wątrobiaka zarodkowego, sitowato-morularny wariant raka brodawkowego tarczycy, jednostronny CHRPE lub jeśli spełnione są kryteria dla zespołu polipowości ząbkowanej przynajmniej w niektórych gruczolakach. <p>FAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kliniczne rozpoznanie: klasyczną FAP podejrzewa się, gdy > 100 polipów jest obecnych już w młodym wieku; jednak zaleca się przeprowadzenie badań genetycznych z wielogenowymi testami panelowymi w celu odróżnienia FAP, MAP, polipowości z powodu mutacji w rzadkim genie, dla którego dostępne są badania, oraz polipowości okrężnicy o nieznannej etiologii. Identyfikacja zarodkowego wariantu patogennego APC potwierdza rozpoznanie FAP; FAP należy podejrzewać w przypadku stwierdzenia w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> wariantu patogennego APC w linii zarodkowej; obecności skumulowanej liczby ≥ 100 gruczolaków (wystarczających do klinicznego podejrzenia FAP) lub mniejszej liczby polipów w młodszym wieku, szczególnie w 	Wynik kolonoskopii	Dalsze postępowanie	Brak zmian patologicznych	<ul style="list-style-type: none"> Kontynuacja nadzoru – badania co 1-2 lata* (Można rozważyć częściową kolektomię jeśli u pacjenta nie można wdrożyć optymalnego nadzoru). 	Gruczolakorak	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z gruczolakorakiem okrężnicy, w zależności od scenariusza klinicznego i czynników takich jak wiek i wariant patogenny, wskazana jest segmentalna lub rozszerzona kolektomia.** Po operacji, jeśli zachowana została okrężnica lub odbył, kontrolną kolonoskopię należy wykonać co 1-2 lata. W przypadku pacjentów z gruczolakorakiem odbytnicy wskazana jest proktektomia lub całkowita proktokolektomia (wybór procedury uzależniony od scenariusza klinicznego i takich czynników jak: wiek, wariant chorobotwórczy, chęć zachowania zwieracza odbytu i przewidywana potrzeba napromieniania miednicy). 	Gruczolaki	<ul style="list-style-type: none"> Pełna polipektomia endoskopowa z kontrolną kolonoskopią co 1-2 lata*. 	Gruczolaki nie podlegające resekcji endoskopowej	<ul style="list-style-type: none"> Skierowanie do odpowiedniej placówki w celu wykonania resekcji endoskopowej (preferowane) lub segmentowej lub rozszerzonej kolektomii**, w zależności od scenariusza klinicznego. W przypadku udanej resekcji gruczolaka operacja nie jest wymagana. Co 1-2 lata należy skontrolować błonę śluzową pozostałej części okrężnicy.
Wynik kolonoskopii	Dalsze postępowanie										
Brak zmian patologicznych	<ul style="list-style-type: none"> Kontynuacja nadzoru – badania co 1-2 lata* (Można rozważyć częściową kolektomię jeśli u pacjenta nie można wdrożyć optymalnego nadzoru). 										
Gruczolakorak	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z gruczolakorakiem okrężnicy, w zależności od scenariusza klinicznego i czynników takich jak wiek i wariant patogenny, wskazana jest segmentalna lub rozszerzona kolektomia.** Po operacji, jeśli zachowana została okrężnica lub odbył, kontrolną kolonoskopię należy wykonać co 1-2 lata. W przypadku pacjentów z gruczolakorakiem odbytnicy wskazana jest proktektomia lub całkowita proktokolektomia (wybór procedury uzależniony od scenariusza klinicznego i takich czynników jak: wiek, wariant chorobotwórczy, chęć zachowania zwieracza odbytu i przewidywana potrzeba napromieniania miednicy). 										
Gruczolaki	<ul style="list-style-type: none"> Pełna polipektomia endoskopowa z kontrolną kolonoskopią co 1-2 lata*. 										
Gruczolaki nie podlegające resekcji endoskopowej	<ul style="list-style-type: none"> Skierowanie do odpowiedniej placówki w celu wykonania resekcji endoskopowej (preferowane) lub segmentowej lub rozszerzonej kolektomii**, w zależności od scenariusza klinicznego. W przypadku udanej resekcji gruczolaka operacja nie jest wymagana. Co 1-2 lata należy skontrolować błonę śluzową pozostałej części okrężnicy. 										

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																												
	<p>rodzynie, o której wiadomo, że jest dotknięta FAP (należy przy tym zauważyć, że osoby z > 100 polipami występującymi w starszym wieku (35–40 lat lub więcej) mogą mieć AFAP);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ dziedziczenie autosomalne dominujące (Odsetek nowych, spontanicznych wariantów patogennych wynosi 30%; w takich przypadkach wywiad rodzinny może być negatywny. Na taki wariant należy szczególnie zwrócić uwagę, jeśli choroba rozpoczyna się przed 50. r.ż.); ○ dodatkowo możliwe występowanie: CHRPE, kostniaki, nadliczbowe zęby, zębiaki, guzy desmoidalne, torbiele naskórkowe, gruczolaki dwunastnicy i inne gruczolaki jelita cienkiego, polipy dna żołądka; ○ zwiększonego ryzyka wystąpienia rdzeniaka, raka brodawkowego tarczycy (<2%) i wątrobiaka zarodkowego (1–2%, zwykle w wieku ≤ 5. r.ż.); ○ raki trzustki (<1%), żołądka (0,5–1,3%), dwunastnicy (4–12%). <p>FAP – badania genetyczne i nadzór:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Uzasadnienie badania</th> <th>Badania genetyczne</th> <th>Wynik badania genetycznego</th> <th>Nadzór</th> <th>Dalsze postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Bezobjawowy, rodzina zagrożona FAP, znany wariant patogenny rodziny</td> <td rowspan="3">Zalecane badanie genu APC dla rodzinnego wariantu patogennego</td> <td>APC pozytywny</td> <td>Kolonoskopia (preferowana) lub elastyczna sigmoidoskopia co 12 miesięcy, począwszy od wieku 10–15 lat</td> <td>W przypadku gruczolaków proktokolektomia lub kolektomia i zalecenia FAP – nadzór po kolektomii (poniżej).</td> </tr> <tr> <td>APC negatywny</td> <td>Skrining populacyjny w kierunku CRC</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>APC nie testowany</td> <td>Zalecane przedstawienie zalet badań genetycznych (w tym uniknięcie kosztów, obciążenia i ryzyka związanego z częstymi kolonoskopiami, jeśli wykluczono mutację APC) Jeśli badanie genetyczne nie zostało przeprowadzone, kolonoskopia (preferowana) lub elastyczna sigmoidoskopia co 12 miesięcy, począwszy od wieku 10-15 lat</td> <td>W przypadku gruczolaków proktokolektomia lub kolektomia i zalecenia FAP – nadzór po kolektomii (poniżej). Jeśli nie wykryto gruczolaków, można wydłużyć interwał po 15. r. ż. do 2 lat. W przypadku wielu badań kontrolnych bez gruczolaków w okresie obserwacji, odstępy mogą być dalej wydłużane w oparciu o ocenę kliniczną.</td> </tr> </tbody> </table> <p>FAP – nadzór po kolektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku kolektomii z zespoleniem krętniczo-odbytniczym (ang. <i>ileoanal anastomosis</i>, IRA) - endoskopowa ocena odbytnicy co 6–12 miesięcy w zależności od obciążenia polipami; • W przypadku całkowitej proktokolektomii (ang. <i>total proctocolectomy</i>, TPC) z zespoleniem jelita krętego i odbytu - endoskopowa ocena worka krętniczego i mankietu odbytnicy corocznie w zależności od obciążenia polipami. Częstotliwość obserwacji należy skrócić do 6 miesięcy w przypadku dużych, płaskich polipów z rozpoznaną histologią kosmków i/lub dysplazją wysokiego stopnia; • W przypadku ileostomii - należy rozważyć dokładną wizualizację i kontrolę stomii za pomocą ileoskopii w celu corocznej oceny polipów lub nowotworów złośliwych (dowody naukowe na poparcie tego zalecenia są ograniczone); • Chemoprewencja może być rozważana w celu ułatwienia postępowania dla pozostałej części odbytnicy lub worka po operacji u wybranych pacjentów z postępującym nasileniem obciążenia polipami (np. na podstawie wielkości, liczby i patologii). Obecnie nie ma leków zatwierdzonych przez FDA dla tego wskazania. Chociaż istnieją dane sugerujące, że sulindak jest najsilniejszym lekiem powodującym regresję polipów, nie wiadomo, czy zmniejszenie obciążenia polipami zmniejsza ryzyko raka. <p>FAP - zalecenia dot. nadzoru dwunastnicy:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wyniki badania dwunastnicy</th> <th>Nadzór</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stadium 0 – brak polipowatości</td> <td>Endoskopia co 4 lata</td> </tr> <tr> <td>Stadium I, minimalna polipowatość (1–4 gruczolaki kanalikowe, wielkość 1–4 mm)</td> <td>Endoskopia co 2 - 3 lata</td> </tr> <tr> <td>Stadium II, łagodna polipowatość (5–19 gruczolaków kanalikowych, rozmiar 5–9 mm)</td> <td>Endoskopia co 1 - 3 lata</td> </tr> <tr> <td>Stadium III, umiarkowana polipowatość (≥20 zmian lub rozmiar ≥1 cm)</td> <td>Endoskopia co 6 – 12 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Stadium IV, gęsta polipowatość lub dysplazja wysokiego stopnia</td> <td>Ocena chirurgiczna Nadzór ekspercki co 3–6 miesięcy Pełna mukosektomia lub usunięcie dwunastnicy lub procedura Whipple'a, jeśli dotyczy brodawek dwunastnicy</td> </tr> </tbody> </table>	Uzasadnienie badania	Badania genetyczne	Wynik badania genetycznego	Nadzór	Dalsze postępowanie	Bezobjawowy, rodzina zagrożona FAP, znany wariant patogenny rodziny	Zalecane badanie genu APC dla rodzinnego wariantu patogennego	APC pozytywny	Kolonoskopia (preferowana) lub elastyczna sigmoidoskopia co 12 miesięcy, począwszy od wieku 10–15 lat	W przypadku gruczolaków proktokolektomia lub kolektomia i zalecenia FAP – nadzór po kolektomii (poniżej).	APC negatywny	Skrining populacyjny w kierunku CRC	-	APC nie testowany	Zalecane przedstawienie zalet badań genetycznych (w tym uniknięcie kosztów, obciążenia i ryzyka związanego z częstymi kolonoskopiami, jeśli wykluczono mutację APC) Jeśli badanie genetyczne nie zostało przeprowadzone, kolonoskopia (preferowana) lub elastyczna sigmoidoskopia co 12 miesięcy, począwszy od wieku 10-15 lat	W przypadku gruczolaków proktokolektomia lub kolektomia i zalecenia FAP – nadzór po kolektomii (poniżej). Jeśli nie wykryto gruczolaków, można wydłużyć interwał po 15. r. ż. do 2 lat. W przypadku wielu badań kontrolnych bez gruczolaków w okresie obserwacji, odstępy mogą być dalej wydłużane w oparciu o ocenę kliniczną.	Wyniki badania dwunastnicy	Nadzór	Stadium 0 – brak polipowatości	Endoskopia co 4 lata	Stadium I, minimalna polipowatość (1–4 gruczolaki kanalikowe, wielkość 1–4 mm)	Endoskopia co 2 - 3 lata	Stadium II, łagodna polipowatość (5–19 gruczolaków kanalikowych, rozmiar 5–9 mm)	Endoskopia co 1 - 3 lata	Stadium III, umiarkowana polipowatość (≥20 zmian lub rozmiar ≥1 cm)	Endoskopia co 6 – 12 miesięcy	Stadium IV, gęsta polipowatość lub dysplazja wysokiego stopnia	Ocena chirurgiczna Nadzór ekspercki co 3–6 miesięcy Pełna mukosektomia lub usunięcie dwunastnicy lub procedura Whipple'a, jeśli dotyczy brodawek dwunastnicy
Uzasadnienie badania	Badania genetyczne	Wynik badania genetycznego	Nadzór	Dalsze postępowanie																									
Bezobjawowy, rodzina zagrożona FAP, znany wariant patogenny rodziny	Zalecane badanie genu APC dla rodzinnego wariantu patogennego	APC pozytywny	Kolonoskopia (preferowana) lub elastyczna sigmoidoskopia co 12 miesięcy, począwszy od wieku 10–15 lat	W przypadku gruczolaków proktokolektomia lub kolektomia i zalecenia FAP – nadzór po kolektomii (poniżej).																									
		APC negatywny	Skrining populacyjny w kierunku CRC	-																									
		APC nie testowany	Zalecane przedstawienie zalet badań genetycznych (w tym uniknięcie kosztów, obciążenia i ryzyka związanego z częstymi kolonoskopiami, jeśli wykluczono mutację APC) Jeśli badanie genetyczne nie zostało przeprowadzone, kolonoskopia (preferowana) lub elastyczna sigmoidoskopia co 12 miesięcy, począwszy od wieku 10-15 lat	W przypadku gruczolaków proktokolektomia lub kolektomia i zalecenia FAP – nadzór po kolektomii (poniżej). Jeśli nie wykryto gruczolaków, można wydłużyć interwał po 15. r. ż. do 2 lat. W przypadku wielu badań kontrolnych bez gruczolaków w okresie obserwacji, odstępy mogą być dalej wydłużane w oparciu o ocenę kliniczną.																									
Wyniki badania dwunastnicy	Nadzór																												
Stadium 0 – brak polipowatości	Endoskopia co 4 lata																												
Stadium I, minimalna polipowatość (1–4 gruczolaki kanalikowe, wielkość 1–4 mm)	Endoskopia co 2 - 3 lata																												
Stadium II, łagodna polipowatość (5–19 gruczolaków kanalikowych, rozmiar 5–9 mm)	Endoskopia co 1 - 3 lata																												
Stadium III, umiarkowana polipowatość (≥20 zmian lub rozmiar ≥1 cm)	Endoskopia co 6 – 12 miesięcy																												
Stadium IV, gęsta polipowatość lub dysplazja wysokiego stopnia	Ocena chirurgiczna Nadzór ekspercki co 3–6 miesięcy Pełna mukosektomia lub usunięcie dwunastnicy lub procedura Whipple'a, jeśli dotyczy brodawek dwunastnicy																												

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																									
	<p>AFAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie nie istnieje konsensus odnośnie do tego, co stanowi kliniczną diagnozę AFAP. AFAP rozważa się, gdy obecnych jest > 10 – <100 gruczolaków i potwierdza się, gdy zostanie zidentyfikowany patogeny wariant APC. Zaleca się przeprowadzenie badań genetycznych z wielogenowymi testami panelowymi w celu różnicowania FAP/AFAP, MAP, polipowatości z powodu mutacji w rzadkim genie, dla którego dostępne są badania, oraz polipowatości okrężnicy o nieznannej etiologii; • AFAP należy podejrzewać w przypadku stwierdzenia w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> ○ wariantu patogenicznego APC w linii zarodkowej; ○ obecności skumulowanej liczby 10 – <100 gruczolaków (średnio 30 polipów); ○ częstego prawostronnego rozmieszczenia polipów; ○ pojawiania się gruczolaków i nowotworów w wieku starszym niż w przypadku klasycznej FAP (średni wiek rozpoznania raka > 50 lat); ○ występowania zaburzeń w górnej części układu żołądkowo – jelitowego, ryzyko raka tarczycy i dwunastnicy są podobne do klasycznego FAP; • Dodatkowe uwagi: inne objawy pozajelitowe, takie jak CHRPE, są nietypowe, guzy desmoidalne są związane z mutacjami 3' w genie APC. <p>AFAP – badania genetyczne i nadzór:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Uzasadnienie badania</th> <th>Badania genetyczne</th> <th>Wynik badania genetycznego</th> <th>Nadzór</th> <th>Dalsze postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Brak objawów, rodzina zagrożona AFAP, znany wariant patogeny rodziny</td> <td rowspan="3">Zalecane badanie genu APC dla rodzinnego wariantu patogenicznego</td> <td>APC pozytywny</td> <td>Kolonoskopia, począwszy od późnego wieku nastoletniego, co 1 – 2 lata</td> <td>W przypadku gruczolaków – patrz tabela: AFAP - dalsze postępowanie i nadzór (poniżej)</td> </tr> <tr> <td>APC negatywny</td> <td>Skrining populacyjny w kierunku CRC</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>APC nie testowany</td> <td>Zalecane przedstawienie zalet badań genetycznych (w tym uniknięcie kosztów, obciążenia i ryzyka związanego z częstymi kolonoskopiami, jeśli wykuczono mutację APC) Jeśli badanie genetyczne nie zostało przeprowadzone, kolonoskopia począwszy od późnego wieku nastoletniego, co 2 lata.</td> <td>W przypadku gruczolaków – patrz tabela: AFAP - dalsze postępowanie i nadzór (poniżej). Jeśli nie wykryto gruczolaków, kontynuacja kolonoskopii co 2 lata. W przypadku wielu badań kontrolnych bez gruczolaków w okresie obserwacji, odstępy mogą być dalej wydłużane w oparciu o ocenę kliniczną.</td> </tr> </tbody> </table> <p>AFAP – dalsze postępowanie i nadzór:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom obciążenia</th> <th>Leczenie</th> <th>Nadzór</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Małe obciążenie gruczolakami*, które można leczyć endoskopowo</td> <td>Kolonoskopia i polipektomia co 1-2 lata. Ocena chirurgiczna i poradnictwo, jeśli to konieczne</td> <td><u>W kierunku raka okrężnicy:</u> Po kolektomii z IRA - endoskopowa ocena odbytnicy co 6 – 12 miesięcy w zależności od obciążenia polipami. Można rozważyć zastosowanie chemioprewencji w celu ułatwienia postępowania dla pozostałej odbytnicy lub worka po operacji u wybranych pacjentów z postępującym obciążeniem polipami (np. na podstawie wielkości, liczby i patologii). <u>Poza jelitem grubym:</u></td> </tr> <tr> <td>Obciążenie gruczolakami, którego nie można leczyć endoskopowo</td> <td>Kolektomia z IRA (preferowana w większości przypadków) Należy rozważyć proktokolektomię z IPAA, jeśli gęsta polipowatość odbytnicy nie daje się opanować po polipektomii.</td> <td>Coroczne badanie fizykalne USG tarczycy rozpoczynające się w późnym okresie nastoletnim. W przypadku braku zmian rozważyć powtarzanie USG co 2–5 lat, jeśli są zmiany - rozważyć skierowanie do specjalisty w zakresie tarczycy. Krótsze odstępy można rozważyć u osób z rakiem tarczycy w wywiadzie rodzinnym. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym pełna wizualizacja brodawki Vatera) od około 20. – 25. r. ż. W przypadku kolektomii przed 20. r. ż. rozważyć wcześniejszą endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>* Małe obciążenie gruczolakami definiuje się (nieco arbitralnie) jako mniej niż 20 gruczolaków, wszystkie o średnicy <1 cm i żadnego z zaawansowaną histologią, dla których kolonoskopia z polipektomią może być zastosowana do skutecznego usunięcia polipów. Kolektomia może być wskazana przy takim poziomie obciążenia polipami, zwłaszcza jeśli kolonoskopia jest trudna a kontrola polipów niepewna. Operację można rozważyć, gdy obciążenie polipami wynosi > 20 w każdym indywidualnym badaniu, gdy polipy zostały wcześniej usunięte, gdy niektóre polipy osiągnęły rozmiar > 1 cm lub gdy w każdym polipie występuje zaawansowana zmiana histologiczna.</i></p>	Uzasadnienie badania	Badania genetyczne	Wynik badania genetycznego	Nadzór	Dalsze postępowanie	Brak objawów, rodzina zagrożona AFAP, znany wariant patogeny rodziny	Zalecane badanie genu APC dla rodzinnego wariantu patogenicznego	APC pozytywny	Kolonoskopia, począwszy od późnego wieku nastoletniego, co 1 – 2 lata	W przypadku gruczolaków – patrz tabela: AFAP - dalsze postępowanie i nadzór (poniżej)	APC negatywny	Skrining populacyjny w kierunku CRC	-	APC nie testowany	Zalecane przedstawienie zalet badań genetycznych (w tym uniknięcie kosztów, obciążenia i ryzyka związanego z częstymi kolonoskopiami, jeśli wykuczono mutację APC) Jeśli badanie genetyczne nie zostało przeprowadzone, kolonoskopia począwszy od późnego wieku nastoletniego, co 2 lata.	W przypadku gruczolaków – patrz tabela: AFAP - dalsze postępowanie i nadzór (poniżej). Jeśli nie wykryto gruczolaków, kontynuacja kolonoskopii co 2 lata. W przypadku wielu badań kontrolnych bez gruczolaków w okresie obserwacji, odstępy mogą być dalej wydłużane w oparciu o ocenę kliniczną.	Poziom obciążenia	Leczenie	Nadzór	Małe obciążenie gruczolakami*, które można leczyć endoskopowo	Kolonoskopia i polipektomia co 1-2 lata. Ocena chirurgiczna i poradnictwo, jeśli to konieczne	<u>W kierunku raka okrężnicy:</u> Po kolektomii z IRA - endoskopowa ocena odbytnicy co 6 – 12 miesięcy w zależności od obciążenia polipami. Można rozważyć zastosowanie chemioprewencji w celu ułatwienia postępowania dla pozostałej odbytnicy lub worka po operacji u wybranych pacjentów z postępującym obciążeniem polipami (np. na podstawie wielkości, liczby i patologii). <u>Poza jelitem grubym:</u>	Obciążenie gruczolakami, którego nie można leczyć endoskopowo	Kolektomia z IRA (preferowana w większości przypadków) Należy rozważyć proktokolektomię z IPAA, jeśli gęsta polipowatość odbytnicy nie daje się opanować po polipektomii.	Coroczne badanie fizykalne USG tarczycy rozpoczynające się w późnym okresie nastoletnim. W przypadku braku zmian rozważyć powtarzanie USG co 2–5 lat, jeśli są zmiany - rozważyć skierowanie do specjalisty w zakresie tarczycy. Krótsze odstępy można rozważyć u osób z rakiem tarczycy w wywiadzie rodzinnym. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym pełna wizualizacja brodawki Vatera) od około 20. – 25. r. ż. W przypadku kolektomii przed 20. r. ż. rozważyć wcześniejszą endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego.
Uzasadnienie badania	Badania genetyczne	Wynik badania genetycznego	Nadzór	Dalsze postępowanie																						
Brak objawów, rodzina zagrożona AFAP, znany wariant patogeny rodziny	Zalecane badanie genu APC dla rodzinnego wariantu patogenicznego	APC pozytywny	Kolonoskopia, począwszy od późnego wieku nastoletniego, co 1 – 2 lata	W przypadku gruczolaków – patrz tabela: AFAP - dalsze postępowanie i nadzór (poniżej)																						
		APC negatywny	Skrining populacyjny w kierunku CRC	-																						
		APC nie testowany	Zalecane przedstawienie zalet badań genetycznych (w tym uniknięcie kosztów, obciążenia i ryzyka związanego z częstymi kolonoskopiami, jeśli wykuczono mutację APC) Jeśli badanie genetyczne nie zostało przeprowadzone, kolonoskopia począwszy od późnego wieku nastoletniego, co 2 lata.	W przypadku gruczolaków – patrz tabela: AFAP - dalsze postępowanie i nadzór (poniżej). Jeśli nie wykryto gruczolaków, kontynuacja kolonoskopii co 2 lata. W przypadku wielu badań kontrolnych bez gruczolaków w okresie obserwacji, odstępy mogą być dalej wydłużane w oparciu o ocenę kliniczną.																						
Poziom obciążenia	Leczenie	Nadzór																								
Małe obciążenie gruczolakami*, które można leczyć endoskopowo	Kolonoskopia i polipektomia co 1-2 lata. Ocena chirurgiczna i poradnictwo, jeśli to konieczne	<u>W kierunku raka okrężnicy:</u> Po kolektomii z IRA - endoskopowa ocena odbytnicy co 6 – 12 miesięcy w zależności od obciążenia polipami. Można rozważyć zastosowanie chemioprewencji w celu ułatwienia postępowania dla pozostałej odbytnicy lub worka po operacji u wybranych pacjentów z postępującym obciążeniem polipami (np. na podstawie wielkości, liczby i patologii). <u>Poza jelitem grubym:</u>																								
Obciążenie gruczolakami, którego nie można leczyć endoskopowo	Kolektomia z IRA (preferowana w większości przypadków) Należy rozważyć proktokolektomię z IPAA, jeśli gęsta polipowatość odbytnicy nie daje się opanować po polipektomii.	Coroczne badanie fizykalne USG tarczycy rozpoczynające się w późnym okresie nastoletnim. W przypadku braku zmian rozważyć powtarzanie USG co 2–5 lat, jeśli są zmiany - rozważyć skierowanie do specjalisty w zakresie tarczycy. Krótsze odstępy można rozważyć u osób z rakiem tarczycy w wywiadzie rodzinnym. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym pełna wizualizacja brodawki Vatera) od około 20. – 25. r. ż. W przypadku kolektomii przed 20. r. ż. rozważyć wcześniejszą endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego.																								

Towarzystwo naukowe	Zalecenia				
<p>MAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cechy fenotypowe MAP: <ul style="list-style-type: none"> ○ dialleliczne warianty patogenne MUTYH; ○ polipowatość lub rak okrężnicy zgodny z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym (tj. rodzice zdrowi, dotknięte rodzeństwo); ○ możliwość pokrewieństwa; ○ mniej niż 100 gruczolaków (zakres 0–100 i rzadko > 1000); ○ gruczolaki i rak jelita grubego (CRC) w starszym wieku niż w klasycznej FAP (mediana wieku CRC > 50 lat); ○ rak dwunastnicy (5%); ○ gruczolaki dwunastnicy. <p>MAP – badania genetyczne i nadzór w przypadku znanego wariantu patogennego w rodzinie:</p>					
	<p>Uzasadnienie badania</p>	<p>Badania genetyczne</p>	<p>Wynik badania genetycznego</p>	<p>Nadzór</p>	
	<p>Brak objawów, rodzina zagrożona MAP, znany wariant patogenny rodziny</p>	<p>Zalecane badanie genu MUTYH dla rodzinnego wariantu patogennego</p>	<p>Dialleliczny patogenny wariant MUTYH pozytywny</p>	<p>Należy rozpocząć kolonoskopię nie później niż w wieku 25–30 lat, powtórzenia co 1–2 lata, jeśli wynik jest ujemny. Jeśli wykryto polipy, patrz tabela: MAP – dalsze postępowanie i nadzór (poniżej). Rozważyć endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym pełną wizualizację brodawki Vatera), począwszy od wieku 30–35 lat (dalsze postępowanie – patrz tabela z zaleceniami dot. nadzoru dwunastnicy w FAP (powyżej)).</p>	
			<p>Rodzeństwo pacjenta z MAP, pacjent nie testowany</p>	<p>Przedstawienie zalet badań genetycznych (w tym uniknięcie kosztów, obciążeń i ryzyka związanego z częstymi kolonoskopiami, jeśli wykluczono mutację dialleliczną). Jeśli badanie genetyczne nie zostało przeprowadzone: kolonoskopia począwszy od wieku 25–30 lat, dalej co 1-2 lata, jeśli nie wykryto polipów. W przypadku wielu badań kontrolnych bez polipów podczas obserwacji odstępy mogą być dalej wydłużane w oparciu o ocenę kliniczną. W przypadku stwierdzenia polipów, patrz tabela: MAP – dalsze postępowanie i nadzór (poniżej). Rozważyć endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym pełną wizualizację brodawki Vatera), począwszy od wieku 30–35 lat (dalsze postępowanie – patrz tabela z zaleceniami dot. nadzoru dwunastnicy w FAP (powyżej)).</p>	
			<p>Pojedynczy patogenny wariant MUTYH (heterozygota MUTYH)</p>	<p>Dla probantów, u których nie występuje CRC, u krewnych pierwszego stopnia z CRC: kolonoskopia przesiewowa co 5 lat, rozpoczynająca się w wieku 40 lat lub 10 lat przed wiekiem krewnego pierwszego stopnia w momencie rozpoznania CRC. Nie ma dostępnych szczegółowych danych pozwalających określić zalecenia dotyczące badań przesiewowych dla pacjenta z heterozygotycznym wariantem patogennym MUTYH i krewnego drugiego stopnia dotkniętego CRC. W przypadku pacjentów bez CRC i bez CRC w wywiadzie rodzinnym – Brak rekomendacji w zakresie przeprowadzenia specjalistycznych badań przesiewowych w przypadku nosicieli heterozygotycznych MUTYH.</p>	
		<p>Brak patogennego wariantu MUTYH</p>	<p>Skryning populacyjny w kierunku CRC.</p>		
	<p>MAP – dalsze postępowanie i nadzór:</p>				
<p>Poziom obciążenia</p>	<p>Leczenie</p>	<p>Nadzór</p>			
<p>Małe obciążenie gruczolakami*, które można leczyć endoskopowo</p>	<p>Kolonoskopia i polipektomia co 1-2 lata. Ocena chirurgiczna i poradnictwo, jeśli to konieczne</p>	<p><u>W kierunku raka okrężnicy:</u> Po kolektomii z IRA - endoskopowa ocena odbytnicy co 6 – 12 miesięcy w zależności od obciążenia polipami. Można rozważyć zastosowanie chemioprewencji w celu ułatwienia postępowania dla pozostałej odbytnicy lub worka po operacji u wybranych pacjentów (np. z postępującym obciążeniem polipami) – decyzja na podstawie wielkości, liczby i patologii polipów.</p>			
<p>Obciążenie gruczolakami, którego nie można leczyć endoskopowo</p>	<p>Kolektomia z IRA. Rozważyć proktokolektomię z IPAA, jeśli gęsta polipowatość odbytnicy nie jest możliwa do opanowania podczas</p>	<p><u>Poza jelitem grubym:</u> Coroczne badanie fizykalne Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym pełną wizualizacją brodawki Vatera) od około 30. – 35. r. ż. (dalsze postępowanie – patrz tabela z zaleceniami dot. nadzoru dwunastnicy w FAP (powyżej)).</p>			

Towarzystwo naukowe	Zalecenia		
		polipektomii. Jeśli pacjent miał kolektomię z IRA, to endoskopowa ocena odbytnicy co 6–12 miesięcy w zależności od obciążenia polipami.	
<p><i>* Małe obciążenie gruczolakami definiuje się (nieco arbitralnie) jako mniej niż 20 gruczolaków, wszystkie o średnicy <1 cm i żadnego z zaawansowaną histologią, dla których kolonoskopia z polipektomią może być zastosowana do skutecznego usunięcia polipów. Kolektomia może być wskazana przy takim poziomie obciążenia polipami, zwłaszcza jeśli kolonoskopia jest trudna a kontrola polipów niepewna. Operację można rozważyć, gdy obciążenie polipami wynosi > 20 w każdym indywidualnym badaniu, gdy polipy zostały wcześniej usunięte, gdy niektóre polipy osiągnęły rozmiar > 1 cm lub gdy w każdym polipie występuje zaawansowana zmiana histologiczna. Zakres kolektomii może być modyfikowany w zależności od obciążenia i rozmieszczenia gruczolaków.</i></p>			
<p>ZESPÓŁ PEUTZA – JEGHERSA (ANG. PEUTZ – JEGHERS SYNDROME, PJS)</p>			
<p>Diagnostyka:</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na rzadkość zespołu oraz złożoność diagnozowania i leczenia osób z PJS, zaleca się skierowanie do wyspecjalizowanego zespołu lub ośrodków posiadających wiedzę specjalistyczną; • Większość przypadków występuje z powodu patogennych wariantów genu STK11 (LKB1); • Rozpoznanie kliniczne PJS można postawić, gdy osoba ma co najmniej dwie z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> ○ dwa lub więcej polipów hamartomatycznych typu Peutza-Jeghersa układu żołądkowo-jelitowego; ○ przebarwienia śluzówkowo-skórne jamy ustnej, warg, nosa, oczu, narządów płciowych lub palców; ○ historia rodzinna PJS. 			
<p>Nadzór w zakresie CRC:</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się skierowanie pacjenta do wyspecjalizowanego zespołu, szczególnie rekomendowany jest udział w badaniach klinicznych; • Nadzór (kolonoskopia co 2 – 3 lata) należy rozpocząć w późnym wieku nastoletnim, jeśli objawy jeszcze się nie pojawiły. Wszelkie wczesne objawy powinny być poddane dokładnej ocenie; • Wytyczne nadzoru dla wielu narządów zagrożonych rakiem są prowizoryczne, ale można je uwzględnić biorąc pod uwagę ryzyko raka w PJS i znaną użyteczność badań. Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności różnych metod badań przesiewowych w PJS. 			
Lokalizacja nowotworu	Ryzyko w trakcie życia	Nadzór	Wiek rozpoczęcia
Pierś (u kobiet)	32-54%	Coroczne MMG i MRI ⁴⁴⁹ piersi Badanie piersi przez lekarza co 6 mies.	Ok. 30 r.ż.
Okrężnica	39%	Kolonoskopia co 2-3 lata	Ok. późnego wieku nastoletniego
Żołądek	29%	Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, dwunastnica) co 2-3 lata	Ok. późny wiek nastoletni
Jelito cienkie	13%	Badanie wizualizacji jelita cienkiego (enterografia CT lub MRI lub wideoendoskopia kapsu kowa w wieku 8-10 lat, obserwacja uzależniona od wyniku badania, ale kolejne badanie przynajmniej w wieku 18 lat, następnie co 2-3 lata, chociaż może być to zindywidualizowane. Powtórzenie badania jest również wskazane w każdym momencie na podstawie występowania symptomów)	Ok. 8-10 r.ż.
Trzustka	11-36%	Należy rozważyć coroczne MRCP z kontrastem lub EUS (najlepiej oba wykonane w jednostce wyspecjalizowanej – ang. center of expertise)	Ok. 30-35 r.ż. ⁴⁵⁰
Jajnik (zazwyczaj łagodne guzy z komórek sznurów płciowych/ z komórek Sertoliego)	18-21%	Coroczne badanie fizykalne w celu obserwacji przedwczesnego dojrzewania	Ok. 8 r.ż.
Szyjka macicy (zazwyczaj gruczolakorak szyjki macicy)	10%	Coroczne badanie miednicy i badanie cytologiczne (ang. Pap smear)	Ok. 18-20 r.ż.

⁴⁴⁹ Kryteria wysokiej jakości rezonansu magnetycznego piersi obejmują następujące elementy: dedykowana cewka, możliwość wykonania biopsji pod kierunkiem MRI, radiolodzy posiadający doświadczenie w wykonywaniu rezonansu magnetycznego piersi oraz dostępność regionalna. MRI piersi najlepiej jest wykonywać w 7.–15. dniu cyklu miesięcznego u kobiet przed menopauzą

⁴⁵⁰ Na podstawie oceny klinicznej można rozważyć wcześniejszy wiek rozpoczęcia obserwacji, np. 10 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem w rodzinie

Towarzystwo naukowe	Zalecenia			
	Macica	9%		
	Jądra (zazwyczaj guzy z komórek sznurów płciowych/ z komórek Sertoliego)	9%	Coroczne badanie jąder oraz obserwacja w kierunku objawów feminizacji	Ok. 10 r.ż.
	Płuca	7-17%	Edukacja dot. symptomów i zaprzestania palenia Brak innych specyficznych zaleceń	-
	<p>MMG – mammografia MRI – badanie rezonansem magnetycznym; MRCP – cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego EUS – ultrasonografia endoskopowa</p> <p>Uwagi dotyczące leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu usunięcia wszystkich polipów > 3 mm zaleca się wykonanie kolonoskopii z polipektomią i ezofagogastroduodenoskopii z polipektomią. Kolektomia jest wskazana w przypadku raka lub obciążenia polipami jelita grubego, których nie można leczyć endoskopowo. Przed zabiegiem należy rozważyć skierowanie do specjalisty w zakresie endoskopii; • Polipektomię jelita cienkiego należy wykonać w przypadku wszystkich polipów wywołujących objawy i polipów o rozmiarze > 10 mm, aby zapobiec powłaniom związanym z polipami. W oparciu o dostępną wiedzę, zaleca się enteroskopię wspomaganą balonem oraz w razie potrzeby, enteroskopię wspomaganą operacyjnie. <p>ZESPÓŁ POLIPOWATOŚCI MŁODZIEŃCZEJ (ANG. JUVENILE POLYPOSIS SYNDROME, JPS)</p> <p>Rozpoznanie kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na rzadkość zespołu oraz złożoność diagnozowania i leczenia osób z JPS zaleca się skierowanie do wyspecjalizowanego zespołu; • Rozważa się je u osoby, która spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 5 młodzieńczych polipów jelita grubego; ○ liczne młodzieńcze polipy w układzie żołądkowo – jelitowym; ○ dowolna liczba młodzieńczych polipów u osoby z JPS w wywiadzie rodzinnym. <p>Badania genetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kliniczne badania genetyczne są zalecane w około 50% przypadków JPS z powodu patogennych wariantów genów BMPR1A lub SMAD4; • Jeśli w rodzinie występuje znany wariant patogenny SMAD4, badanie genetyczne należy wykonać w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia ze względu na ryzyko dziedzicznej teleangiektazji krwotocznej. <p>Nadzór w zakresie CRC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się skierowanie do wyspecjalizowanego zespołu, szczególnie zachęca się do udziału w badaniach klinicznych; • Nadzór należy rozpocząć ok. 15. r.ż., jeśli objawy jeszcze się nie pojawiły. Wszelkie wczesne objawy powinny być poddane dokładnej ocenie; • W zakresie CRC nadzór obejmuje kolonoskopię co 2-3 lata. Jeśli polipy zostaną znalezione interwały należy skrócić w zależności od rozmiaru, liczby i patologii polipów. Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności różnych metod przesiewowych w JPS. <p>Wytyczne zawierają także rekomendacje, dotyczące postępowania i nadzoru, związane z rzadziej występującymi zespołami: polipowatość o nieustalonej etiologii i zespołu polipowatości ząbkowanej.</p>			
<p>ASGE 2020⁴⁵¹</p> <p>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne odnoszą się do znaczenia diagnostyki endoskopowej w zespole rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>, FAP), osłabionej FAP (ang. <i>attenuated FAP</i>, AFAP) i polipowatości związanej z mutacją genu MUTYH (ang. <i>MUTYH-associated polyposis</i>, MAP), które zwiększają ryzyko zachorowania na raka jelita grubego</u></p> <p>Optymalne strategie nadzoru endoskopowego pacjentów z FAP (w tym AFAP i MAP) są nieznanne, a zalecenia wydawane przez instytucje prowadzące nadzór są zróżnicowane. Niemniej jednak najważniejsze rekomendacje są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest objęcie genetycznym poradnictwem i badaniami pacjentów ze stwierdzoną polipowatością definiowaną jako przynajmniej 10 gruczolaków stwierdzonych podczas pojedynczego badania endoskopowego lub przynajmniej 20 gruczolaków stwierdzonych podczas dotychczasowego życia pacjenta [niska jakość dowodów naukowych]; • Zalecane jest objęcie genetycznym poradnictwem i badaniami wszystkich krewnych pierwszego stopnia pacjentów z potwierdzonym zespołem polipowatości. Osoby z podejrzeniem FAP powinny być 			

⁴⁵¹ Yang, J., Gurudu, S. R., Koptiuch, C., Agrawal, D., Buxbaum, J. L., Abbas Fehmi, S. M., Fishman, D. S., Khashab, M. A., Jamil, L. H., Jue, T. L., Law, J. K., Lee, J. K., Naveed, M., Qumseya, B. J., Sawhney, M. S., Thosani, N., Wani, S. B., & Samadder, N. J. (2020). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointestinal endoscopy*, 91(5), 963–982.e2. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.028>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia			
	<p>badane w wieku od 10 do 12 lat, podczas gdy podejrzane o AFAP i MAP w wieku 18 do 20 lat [niska jakość dowodów naukowych];</p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecana jest przesiewowa sigmoidoskopia lub kolonoskopia u dzieci z FAP lub podejrzaniem FAP od wieku 10–12 lat. U pacjentów ze stwierdzonymi polipami zlokalizowanymi w odbytnicy lub esicy zalecana jest kontrolna kolonoskopia, jeśli wstępnym badaniem była sigmoidoskopia. U pacjentów z ujemnym wynikiem sigmoidoskopii należy zaproponować przesiewową kolonoskopię w późnej fazie wieku nastoletniego [umiarkowana jakość dowodów naukowych]; Podczas badań skriningowych i w ramach nadzoru endoskopowego zalecana jest dokładna ocena polipów (w tym polipów dna żołądka i dwunastnicy) z losową biopsją i całkowitą resekcją polipów > 1 cm do oceny dysplazji i transformacji w kierunku nowotworu złośliwego (szczególnie w przypadku rozlanej polipowatości żołądka) [niska jakość dowodów naukowych]; Z uwagi na wysokie ryzyko gruczolaka wszystkie polipy antralne (ang. <i>antral polyps</i>) powinny być usunięte endoskopowo. Zabiegi chirurgiczne powinny być ograniczone do pacjentów z polipami dna żołądka i zaawansowanych gruczolaków, które nie mogą być usunięte endoskopowo [niska jakość dowodów naukowych]; Nadzorem powinien być też objęty początkowy odcinek układu żołądkowo – jelitowego z czasowymi odstępami zalecanymi przez wytyczne dla najbardziej dotkniętego zmianami organu – żołądka lub dwunastnicy [niska jakość dowodów naukowych]; Badania kontrolne powinny obejmować zarówno biopsję losową jak i biopsję ukierunkowaną na wszelkie podejrzane zmiany chorobowe w celu oceny dysplazji i klasyfikacji polipów dwunastnicy wg skali Spigelmana. Wyjściowy wynik tej klasyfikacji ≥ 7 oznacza rozwój dwunastniczej dysplazji wysokiego stopnia [niska jakość dowodów naukowych]; Zalecane jest dokładne zbadanie bańki dwunastnicy i jej okolic przy użyciu duodenoskopu lub gastroskopu z nasadką z uwagi na predylekcję do raka w tym obszarze [niska jakość dowodów naukowych]; Biopsja bańki dwunastnicy w celu histologicznej oceny kosmków lub dysplazji powinna być ograniczona do osób z możliwymi do identyfikacji nieprawidłowościami błony śluzowej, należy przy tym unikać ujścia przewodu trzustkowego ze względu na ryzyko wywołania zapalenia trzustki [niska jakość dowodów naukowych]; W dziedzicznej polipowatości rekomendowane jest stosowanie prewencyjnej chemioterapii wyłącznie w ośrodkach onkologicznych 3. stopnia referencyjności i/lub w ramach badań klinicznych z uwagi na ograniczone dowody naukowe [bardzo niska jakość dowodów naukowych]. <p>W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe rekomendacje dotyczące nadzoru nad pacjentami z FAP, AFAP i MAP lub ich podejrzaniem.</p>			
Wskazanie	Badanie skriningowe	Początek nadzoru	Częstość badania	Jakość dowodów
FAP	sigmoido- lub kolonoskopia, kolonoskopia w przypadku wykrycia polipów	10. – 12. r. ż.	co 1 – 2 lata	umiarkowana
AFAP	kolonoskopia	18. – 20. r. ż.	co 1 – 2 lata	niska
MAP	kolonoskopia	18. – 20. r. ż.	co 1 – 2 lata	niska
Heterozygota MUTYH + krewny pierwszego stopnia z CRC	kolonoskopia	40. r. ż. lub o 10 lat wcześniej niż wiek diagnozy CRC u krewnego pierwszego stopnia	co 5 lat	bardzo niska
Heterozygota MUTYH bez CRC wśród krewnych	brak danych	brak danych	brak danych	-
Po całkowitej kolektomii z IPAA lub operacji ileostomii	endoskopia uchyłków lub ileoskopia	1 rok po operacji	co 1 – 2 lata, co 6 miesięcy w przypadku zaawansowanego gruczolaka z HGD	bardzo niska
Po kolektomii częściowej z IRA	sigmoidoskopia	6 miesięcy po operacji	co 6 miesięcy – 1 rok	bardzo niska
<p>CRC – rak jelita grubego (ang. colorectal cancer), IPAA - proktokolektomia z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem (ang. ileal pouch anal anastomosis), HGD – dysplazja wysokiego stopnia (ang. high-grade dysplasia), IRA - zespolenie krętniczo – odbytnicze (ang. ileorectal anastomosis)</p>				

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>AIM 2020⁴⁵²</p> <p>American Imaging Management Inc</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą zasadności wykonywania badań genetycznych w kierunku dziedzicznych nowotworów, w tym raka jelita grubego</u></p> <p>Ogólne kryteria:</p> <p>Jeśli nie określono inaczej, wielogenowe testy panelowe pod kątem dziedzicznych zespołów podatności na raka opisane w niniejszych wytycznych są konieczne z medycznego punktu widzenia, gdy spełnione są wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań genetycznych będą miały wpływ na postępowanie kliniczne; ORAZ • Osoba spełnia kryteria badań genetycznych, kryteria określone w wytycznych NCCN lub innych opublikowanych klinicznych kryteriach diagnostycznych dla co najmniej jednego dziedzicznego zespołu raka (np. Dziedziczny zespół raka piersi i jajnika, zespół Lynch, rodzinna polipowatość gruczolakowata, von Hippel-Lindau, zespół Cowdena i zespół Li-Fraumeni); ORAZ • Wszystkie geny w panelu są poddane wzajemnej weryfikacji, dane poddane klinicznej walidacji, które, jak wykazano, są związane z rakiem (-ami) w osobistej i / lub rodzinnej historii badanej osoby; ORAZ • Istnieją Wytyczne NCCN kategorii 1 lub 2A i / lub inne opublikowane zalecenia dotyczące postępowania dla wszystkich genów uwzględnionych w panelu. <p>Badanie genów bez ustalonej ważności klinicznej (np. FANCC, MRE11A, RAD50, RECQL4, RINT1, SLX4, XRCC2, GALNT12, SEMA4A, FAN1, MSH3, ENG, XRCC4, BUB1, BUB3, PTPRJ, EXO1, PMS1) nie jest konieczne z klinicznego punktu widzenia.</p> <p>Badanie linii germinalnych, po zidentyfikowaniu wariantu somatycznego P/LP na podstawie oceny złośliwości litej lub hematologicznej, jest konieczne z klinicznego punktu widzenia, gdy spełnione są wszystkie poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wariant jest chorobotwórczy lub prawdopodobnie chorobotwórczy; • Istnieją wytyczne NCCN kategorii 1 lub 2A i/lub inne opublikowane zalecenia dotyczące postępowania specyficzne dla wariantów P/LP w żądanym genie; • Wariant P/LP nie znajduje się w żadnym z genów opisanych poniżej; • W przypadku wariantów P/LP w genach, w których warianty somatyczne są powszechne, ale odpowiadające im warianty linii zarodkowej są rzadkie (np. TP53, PTEN, STK11 i APC), badanie uważa się za konieczne z medycznego punktu widzenia, gdy pierwsze dwa powyższe kryteria i DOWOLNE z poniższych kryteriów dodatkowych są spełnione: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoba spełnia ustalone kryteria do badania dla powiązanego dziedzicznego zespołu nowotworowego; ○ zidentyfikowany wariant P/LP ma wysoki wskaźnik występowania w linii germinalnej; ○ istnieje wysokie kliniczne podejrzenie na podstawie wywiadu pacjenta lub rodziny lub częstości patogennych / prawdopodobnych patogennych alleli w próbce guza. <p>Badania genetyczne pod kątem następujących zespołów są konieczne z klinicznego punktu widzenia, gdy dana osoba spełnia kryteria badania określone w odpowiednich wytycznych NCCN dotyczących praktyki klinicznej w onkologii (NCCN Guideline) (wytyczne takie jak: Rak żołądka; Genetyczna/rodzinna ocena wysokiego ryzyka: raka jelita grubego, piersi, jajnika i trzustki; Guzy neuroendokrynne i nadnerczy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zespołu Lynch zasadne jest wykonanie badań genetycznych w kierunku wykrycia mutacji genów: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ MLH1: analiza metylacji genu promotora, analiza pełnej sekwencji, znane warianty raka rodzinnego, duplikacje/delecje; ○ MSH2: analiza pełnej sekwencji, znane warianty raka rodzinnego, duplikacje/delecje; ○ MSH6: analiza pełnej sekwencji, znane warianty raka rodzinnego, duplikacje/delecje; ○ PMS2: analiza pełnej sekwencji, znane warianty raka rodzinnego, duplikacje/delecje. <p>Nowotwory uważane za nowotwory związane z zespołem Lynch na potrzeby oceny poniższych kryteriów to: rak jelita grubego, endometrium, rogowiak kolczystokomórkowy, żołądka, jajnika, jelita cienkiego, moczowodu lub miedniczki nerkowej, gruczolaka lub raka łojotokowego, wątroby i dróg żółciowych, trzustki, mózgu:</p>

⁴⁵² AIM (2020). *Clinical Appropriateness Guidelines. Genetic Testing for Hereditary Cancer Susceptibility*. Pozyskano z: https://aimproviders.com/genectesting/wp-content/uploads/sites/15/2019/12/HereditaryCancerSusceptibility_Mar_2020.pdf, dostęp z 15.03.2020

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP)/atypowa rodzinna polipowatość gruczolakowata (AFAP): APC; • Polipowatość związana z MYH: MUTYH; • Dziedziczny zespół raka piersi i jajnika: BRCA1, BRCA2. <p>Do nowotworów uznawanych za związane z dziedzicznymi zespołami raka piersi i jajnika na potrzeby oceny kryteriów zalicza się również raka trzustki i prostaty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół polipowatości młodzieńczej: BMP1A, SMAD4; • Zespół Peutza-Jeghersa: STK11; • Zespół Cowdena/ Zespoły guzów hamartomatycznych związane z mutacjami PTEN: PTEN; • Zespół Li-Fraumeni: TP53; • Mnogie nowotwory wewnątrzwydzielnicze typu 1: MEN1; • Mnogie nowotwory wewnątrzwydzielnicze typu 2: MEN typy 2A i 2B, RET; • Rozlany rak żołądka: CDH1; • W przypadku objawów dziedzicznego raka jelita grubego (np. zespół Lyncha, rodzinna polipowatość gruczolakowata): <ul style="list-style-type: none"> ○ sekwencjonowanie genomu musi obejmować panel przynajmniej 7 genów: CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2; ○ analiza duplikacji i delecji musi obejmować panel przynajmniej 8 genów: APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, CHEK2, MUTYH. <p>Wytyczne, powołując się na zalecenia NCCN, rekomendują badanie kolonoskopowe co 5 lat, począwszy od 40. r.ż. lub 10 lat przed osiągnięciem wieku rozpoznania raka jelita grubego u członka rodziny pierwszego stopnia (w zależności od kryterium, które wystąpi jako pierwsze).</p>
<p>BSG 2020⁴⁵³</p> <p>British Society of Gastroenterology</p> <p>(Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące profilaktyki i wczesnej diagnostyki dziedzicznego raka jelita grubego</u></p> <p>Zalecenia ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimalnym kryterium do uzyskania skierowania od lekarza pierwszego kontaktu/POZ do poradni specjalistycznej jest umiarkowane ryzyko zachorowania na raka jelita grubego (GRADE (jakość dowodów): bardzo niska; siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 100%); • Osoby z rodzinną predyspozycją do zachorowania na raka jelita grubego powinny być skierowane do specjalistycznego centrum/poradni dla rodzin z dziedzicznymi zespołami predyspozycji do jelita grubego celem opieki drugo- i trzeciorzędowej (GRADE: niska; siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 82%); • Zaleca się skierowanie ww. grupy pacjentów na badanie konstytucyjnych zmian genetycznych w przypadku zakłócenia procesu naprawy DNA (MMR; bez dowodów na metylację promotora MLH1 lub BRAF V600E) lub polipowatości. (GRADE: niska; siła zaleceń: silna); • Osoby należące do grupy z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego (predyspozycje rodzinne) powinny otrzymać szczegółowe informacje nt. postępowania prewencyjnego oraz nt. organizacji wspierających grupy podwyższonego ryzyka i udziału w projektach badawczych (GRADE: bardzo niska; siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 95%); • Zaleca się kolonoskopię jako „złoty standard” diagnostycznych i prewencyjnych metod monitorowania osób z dziedziczną predyspozycją zachorowania na raka jelita grubego (CRC) (GRADE: umiarkowana; siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 100%): <ul style="list-style-type: none"> ○ osobom z umiarkowanym ryzykiem rodzinnego występowania CRC zaleca się pierwszą kolonoskopię w wieku 55 lat (GRADE: umiarkowana; siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 85%); ○ w rodzinach wysokiego ryzyka zaleca się kolonoskopię co 5 lat w grupie wiekowej 40-57 lat (GRADE: umiarkowana; siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 86%); • Zaleca się informowanie osób z zespołem Lyncha o redukcji ryzyka CRC poprzez regularne, codzienne zażywanie aspiryny (GRADE: umiarkowana, siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 90%); • Brak wystarczających dowodów na korzyści z zastosowania chemoprofilaktyki w zespołach polipowatości (GRADE: umiarkowana; siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 100%); • W populacji podwyższonego rodzinnego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego należy zachęcać do niepalenia, utrzymania prawidłowego wskaźnika masy ciała (BMI), ograniczania spożycia czerwonego i przetworzonego mięsa oraz regularnych ćwiczeń (GRADE: niska; siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 81%).

⁴⁵³ Monahan, K. J., Bradshaw, N., Dolwani, S., Desouza, B., Dunlop, M. G., East, J. E., Ilyas, M., Kaur, A., Laloo, F., Latchford, A., Rutter, M. D., Tomlinson, I., Thomas, H., Hill, J., & Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. (2020). Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut*, 69(3), 411–444. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319915>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>Zespół Lyncha (ang. <i>Lynch syndrome</i>, LS):</p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby z zespołem Lyncha powinny mieć wykonywaną kolonoskopię co 2 lata (GRADE: umiarkowana, siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 85%); Dla nosicieli mutacji genetycznych MLH1 i MSH2 kolonoskopia zalecana jest od 25 r. ż., natomiast dla nosicieli mutacji MSH6 i PMS2 kolonoskopia zalecana jest od 35 r. ż. (GRADE: umiarkowana, siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 95%); Brak wystarczających dowodów na wyższą wartość onkologiczną całościowej kolektomii (profilaktycznej) nad częściową kolektomią u osób z LS będących nosicielami mutacji MSH6 lub PMS2 (GRADE: niska, siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 89%). <p>Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>, FAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Osobom z potwierdzonym, za pomocą predykcyjnych testów genetycznych, FAP zaleca się rozpoczęcie nadzoru/obserwacji okrężniczej już w wieku 12-14 lat (GRADE: niska, siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 100%); Osoby z FAP powinny mieć wykonywaną kolonoskopię co 1-3 lata (w zależności od fenotypu) (GRADE: niska, siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 94%); Osoby, u których krewny 1. stopnia ma postawioną diagnozę FAP i u których nie została zidentyfikowana mutacja genu APC powinny mieć wykonywaną kolonoskopię co 5 lat (od 12-14 r.ż.) do czasu postawienia diagnozy FAP lub osiągnięcia wieku pozwalającego na udział w narodowym programie przesiewowym (GRADE: bardzo niska, siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 95%); Osobom >25 r.ż. z FAP rekomenduje się kontrolę gastroscopową (GRADE: niska, siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 90%); Sugeruje się rozważenie skринingu za pomocą endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób z grupy ryzyka, gdzie predykcyjne badanie genetyczne nie jest możliwe, jeśli lub kiedy kliniczne rozpoznanie FAP zostanie postawione na podstawie fenotypu jelita grubego (GRADE: bardzo niska; siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 89%). Ww. skринing nie jest jednak rekomendowany rutynowo. <p>Zespół polipowatości recesywnej uwarunkowanym mutacjami w genie MUTYH (ang. <i>MUTYH-associated polyposis</i>, MAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Monitorowanie kolonoskopowe u osób z MAP powinno być rozpoczęte w wieku 18-20 lat. W przypadku braku postępowania chirurgicznego rekomendowana jest coroczna kolonoskopia (GRADE: umiarkowana; siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 83%); W przypadku nosicieli monoallelicznej ekspresji genu MUTYH rutynowa kolonoskopia nie jest zalecana w związku z tym, że ryzyko zachorowania na raka jelita grubego nie różni się znacząco od ryzyka populacji ogólnej (GRADE: umiarkowana; siła zaleceń: silna; poziom zgodności ekspertów: 94%); Sugeruje się rozważenie monitorowania górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób z MAP od 35 r. ż. z częstotliwością uwzględnioną w postępowaniu z FAP (GRADE: niska; siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 94%). <p>Zespół Peutz-Jeghersa (ang. <i>Peutz-Jeghers syndrome</i>, PJS):</p> <ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się rozpoczęcie monitorowania, z pomocą gastroscopii, kolonoskopii oraz wideoendoskopii kapsułkowej, u pacjentów bezobjawowych z PJS w wieku 8 lat. Badanie jelita cienkiego powinno być przeprowadzane co 3 lata. W przypadku prawidłowych wyników kolonoskopii i gastroduodentoskopii kolejne badania można wykonać w wieku 18 lat. W przypadku odnalezienia polipów badania powinny być powtarzane co 3 lata. Wcześniejsze badania górnego odcinka przewodu pokarmowego powinno być przeprowadzone u pacjentów objawowych (GRADE: niska, siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 82%). <p>Zespół polipowatości młodzieńczej (ang. <i>juvenile polyposis syndrome</i>, JPS):</p> <ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się, że u pacjentów objawowych z JPS, kolonoskopia powinna być wykonywana od 15 r. ż. co 1-3 lata w zależności od indywidualnego fenotypu (GRADE: niska, siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 85%); Sugeruje się, że nosiciele mutacji SMADH4 z potwierdzoną diagnozą kliniczną lub genetyczną JPS powinni mieć wykonaną pierwszą gastroscopię w wieku 18 lat. Nosiciele mutacji BMP1A z potwierdzoną diagnozą JPS powinni mieć wykonywaną gastroscopię od 25 r. ż. Gastroscopia powinna być wykonywana co 1-3 lat w zależności od fenotypu (GRADE: niska, siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 83%); U osób z krewnym 1. stopnia z diagnozą JPS i u tych osób, u których mutacja genetyczna nie została zidentyfikowana, nie ma potrzeby wykonywania gastroscopii (tylko w przypadku postawienia diagnozy opartej na fenotypie). Może to być rozważane w przypadku wywiadu rodzinnego w kierunku dziedzicznej krwotocznej teleangiektazji (ang. <i>hereditary haemorrhagic telangiectasia</i>, HHT) nawet w przypadku braku polipów okrężnicy (GRADE: niska, siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 83%);

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> osoby z mutacją genu SMAD4 powinny być przebadane pod kątem HHT oraz skierowane do poradni zajmującej się leczeniem HHT (GRADE: niska, siła zaleceń: słaba; poziom zgodności ekspertów: 90%).
<p>GGPO 2019⁴⁵⁴</p> <p>German Guideline Program in Oncology</p> <p>(Niemcy)</p>	<p><u>Wytyczne przedstawiają kompleksowe podejście do postępowania w raku jelita grubego. Obejmują oparte na dowodach naukowych rekomendacje w zakresie m.in. diagnostyki, nadzoru i leczenia raka jelita grubego (w tym dziedzicznego)</u></p> <p>Wytyczne ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli przypuszcza się, że pacjent ma dziedzicznego raka okrężnicy lub jeśli osoba zdrowa jest obciążona wysokim ryzykiem dziedzicznego raka okrężnicy, należy skierować pacjenta do interdyscyplinarnego ośrodka o ugruntowanej wiedzy w zakresie dziedzicznego raka okrężnicy. [konsensus ekspertów]; Należy zwrócić uwagę na możliwość i korzyści z poradnictwa i opieki psychospołecznej u osób już dotkniętych chorobą, pacjentów z podejrzeniem choroby oraz osób z grupy ryzyka choroby uwarunkowanej monogenetycznie, u których występuje zwiększone ryzyko raka jelita grubego. [silny konsensus ekspertów]. <p>Rak jelita grubego niezwiązany z polipowością (ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>, HNPCC):</p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby w grupie ryzyka HNPCC to osoby z rodzin, które spełniają kryteria amsterdamskie lub jedno z kryteriów Bethesda z równoczesnymi dowodami świadczącymi o MSI. Grupa ryzyka obejmuje krewnych, którzy ze względu na formę dziedziczenia mogliby być nosicielami mutacji. [silny konsensus ekspertów]; O tym, czy pacjent spełnia kryteria HNPCC Bethesda lub amsterdamskie, decyduje lekarz prowadzący na podstawie wywiadu rodzinnego. [silny konsensus ekspertów]; Należy przeprowadzić dodatkowe (molekularne) badania patologiczne w kierunku HNPCC, jeśli zostało spełnione przynajmniej jedno zaktualizowane kryterium Bethesda. W takim przypadku można przeprowadzić badanie immunohistochemiczne ekspresji białek MMR (MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2) lub test na MSI. Jeśli badanie MMR nie wykaże patologii, należy przeprowadzić dodatkowo badanie MSI, aby definitywnie wykluczyć HNPCC. Badanie MSI można pominąć wyłącznie, gdy testy immunochemiczne jednoznacznie zidentyfikowały niedobór białka MMR. [silny konsensus ekspertów]; U pacjentów z guzami wysoce niestabilnymi mikrosatelitarnie i brakiem białka MLH1 w teście immunohistochemicznym, należy przeprowadzić analizę somatycznej mutacji BRAF p. Val600Glu, aby wykluczyć HNPCC. [konsensus ekspertów]. <p>FAP/AFAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> U wszystkich pacjentów z nieleczonym FAP - z rzadkimi wyjątkami - rozwinie się rak jelita grubego. [jakość dowodów naukowych: 2a]; AFAP należy odróżnić od typowej FAP. Pacjenci z AFAP są również narażeni na bardzo wysokie ryzyko raka jelita grubego, jednak polipy i rak ogólnie rozwijają się później i częściej w bliższej części okrężnicy. [jakość dowodów naukowych: 2a]: <ul style="list-style-type: none"> w przeciwieństwie do klasycznego FAP, AFAP charakteryzuje się typowo mniej niż 100 gruczolakami jelita grubego i/lub późniejszym wystąpieniem gruczolaków i CRC o około 10-15 lat. Ryzyko rozwoju CRC w ciągu całego życia jest również bardzo wysokie. Mogą wystąpić objawy poza okrężnicą (np. guzy desmoidalne); klinicznie zdefiniowana AFAP jest grupą niejednorodną z genetycznego punktu widzenia. Mutacje linii zarodkowej w genie APC (koniec 5' i 3' genu) można wykryć u 15–30% rodzin. Najważniejszą diagnostyką różnicową jest zdiagnozowanie polipowatości MUTYH (MAP). W pojedynczych przypadkach kliniczne różnicowanie od HNPCC może być trudne. Dlatego też molekularna diagnostyka genetyczna może być bardzo pomocna (analiza mikrosatelitarna, APC, MUTYH) w klinicznej diagnostyce różnicowej niektórych przypadków AFAP. U większości pacjentów z rozpoznaniem klinicznym AFAP nie jest możliwa identyfikacja mutacji genetycznych, należy więc założyć, że istnieją dodatkowe mutacje w niezidentyfikowanych obecnie genach. <p>MAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy przeprowadzić diagnostykę różnicującą FAP od MAP. W przypadku tego typu polipowatości ryzyko wystąpienia CRC w ciągu całego życia jest również bardzo wysokie. Ze względu na dziedziczenie autosomalne recesywne ryzyko choroby u dzieci pacjentów i heterozygotycznych nosicieli jest niewiekie. Z uwagi na fenotyp MAP podobny do fenotypu AFAP ustalenie diagnozy jest zwykle możliwe tylko za pomocą molekularnych badań genetycznych. [jakość dowodów naukowych: 2a]. <p>WYTYCZNE W ZAKRESIE SKRININGU</p>

⁴⁵⁴ GGPO (2019). German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): S3-Guideline Colorectal Cancer, long version 2.1, 2019, AWMF registration number: 021-007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>HNPCC/LS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby zagrożone HNPCC powinny skorzystać z poradnictwa genetycznego po osiągnięciu pełnoletności, ale przed 25. r. ż. Gdy tylko choroba wywołująca mutację zostanie rozpoznana w rodzinie, osoby zagrożone powinny zostać poinformowane o możliwości wykonania badań predykcyjnych. [jakość dowodów naukowych: 1c, poziom rekomendacji: B, silny konsensus ekspertów]; • Jeżeli u osoby zagrożonej wykluczono mutację powodującą chorobę, specjalny nadzór nie jest wymagany. [jakość dowodów naukowych: 1c, silny konsensus ekspertów]; • Pacjenci z HNPCC i osoby z grupy ryzyka zasadniczo powinni być poddawani corocznym kolonoskopiom począwszy od 25. r. ż. [konsensus ekspertów]; • U pacjentek z HNPCC i osób z grupy ryzyka, oprócz corocznego badania ginekologicznego, ze względu na ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy i jajnika, należy wykonać USG transwaginalne (począwszy od 25. r. ż.). [jakość dowodów naukowych: 4, poziom rekomendacji: B, silny konsensus ekspertów]; • U pacjentek z HNPCC i osób z grupy ryzyka dodatkowo należy wykonać biopsję endometrium począwszy od 35. r. ż. W przypadku pacjentek, które nie planują już mieć dzieci, należy rozważyć możliwość wykonania profilaktycznej histerektomii i ewentualnie adenektomii. [konsensus ekspertów]; • Pacjenci z HNPCC i osoby zagrożone HNPCC powinny regularnie poddawać się ezofagogastroduodenoskopii (EGD) począwszy od 35. r.ż. (EC); • Nie należy przeprowadzać chemioprewencji u pacjentów z HNPCC. [jakość dowodów naukowych: 2b, poziom rekomendacji: B, konsensus ekspertów]; • Nie należy wykonywać profilaktycznej kolektomii ani proktokolektomii u nosicieli mutacji HNPCC. Ogólnie rzecz biorąc, nie należy wykonywać częściowej kolektomii u pacjentów z rakiem, aczkolwiek należy to omówić indywidualnie z pacjentem. [silny konsensus ekspertów]; • Po resekcji onkologicznej CRC, oprócz regularnej obserwacji kontrolnej, należy w ramach nadzoru wykonywać kolonoskopię (w taki sam sposób, jak przed operacją). [jakość dowodów naukowych: 2a, poziom rekomendacji: A, silny konsensus ekspertów]; • W przypadku kobiet będących nosicielkami mutacji LS, należy omówić profilaktyczną histerektomię i, jeśli to konieczne, usunięcie jajników w wieku 40 lat lub pięć lat przed najwcześniejszym wystąpieniem choroby w rodzinie. [konsensus ekspertów]. <p>FAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krewni pacjentów z FAP, którzy są potencjalnymi nosicielami mutacji z powodu dziedziczenia autosomalnego dominującego, są zagrożone zachorowaniem na raka jelita grubego. W przypadku tych osób, po konsultacji genetycznej rodziny, należy zalecić wykonanie predykcyjnych badań genetycznych, jeśli w rodzinie zidentyfikowano mutację APC linii zarodkowej (począwszy od 10. r.ż.). [jakość dowodów naukowych: 4, poziom rekomendacji: B, silny konsensus ekspertów]; • Jeśli mutacja zidentyfikowana w rodzinie została wykluczona u osoby zagrożonej (dzieci, rodzeństwo lub rodzice pacjentów z FAP), specjalny nadzór nie jest potrzebny. [jakość dowodów naukowych: 1c, poziom rekomendacji: A, silny konsensus ekspertów]; • Osoby z grupy ryzyka, u których mutacja została potwierdzona, lub której nie można wykluczyć, powinny mieć od 10. r.ż. wykonywaną rektosigmoidoskopię. W przypadku stwierdzenia gruczolaków należy wykonać pełną kolonoskopię, powtarzaną co roku, aż do wykonania proktokolektomii (patrz poniżej). [jakość dowodów naukowych: 4, poziom rekomendacji: A, silny konsensus ekspertów]; • Zalecana jest profilaktyczna proktokolektomia (w miarę możliwości zachowawcza) niezależnie od molekularnych badań genetycznych - jeśli to możliwe zabieg należy wykonać nie wcześniej niż pod koniec okresu dojrzewania. [jakość dowodów naukowych: 1c, poziom rekomendacji: B, silny konsensus ekspertów]; • Po proktokolektomii należy regularnie wykonywać pouchoskopię. Pacjenci z pozostałością odbytnicy powinni regularnie poddawać się rektoskopii. Interwał badania zależy od jego wyników (liczby, wielkości i histologii wykrytych neoplazji), nie powinien przy tym przekraczać 12 miesięcy. konsensus ekspertów]; • Począwszy od 25-30 r.ż. należy przeprowadzać EGD i duodenoskopię (w widoku bocznym) z oględzinami okolicy brodawki. W przypadku wyniku negatywnego zalecane są interwały 3 – letnie, odstęp należy skrócić do jednego roku w zależności od stopnia nasilenia gruczolaka (klasyfikacja Spigelmana). W przypadku stwierdzenia gruczolaków dwunastnicy/brodawek należy rozważyć wskazanie do endoskopowej polipektomii. W przypadku ciężkiej polipowatości dwunastnicy (Spigelman IV) lub raka inwazyjnego bez przerzutów odległych, istnieje wskazanie do resekcji chirurgicznej. [konsensus ekspertów]; • Jeżeli wskazana jest terapia (z uwagi na objawy czy progresję), leczenie pierwszego rzutu guzów desmoidalnych u chorych z FAP polega na terapii skojarzonej z użyciem sulindaku i tamoksyfenu. W przypadku postępu choroby, pomimo farmakoterapii, należy zastosować podejście interdyscyplinarne. Opcje leczenia obejmują chemioterapię, zabieg chirurgiczny i radioterapię. [konsensus ekspertów]; • U pacjentek z FAP należy rozważyć coroczne badanie USG tarczycy (począwszy od 15. r.ż.). [konsensus ekspertów]; • Farmakologiczne leczenie gruczolaków dolnego i górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego nie jest zalecane. [jakość dowodów naukowych: 2b, poziom rekomendacji: B, silny [konsensus ekspertów]. <p>AFAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów z AFAP należy leczyć w zależności od wieku, liczby polipów i wyników badań histologicznych. W przypadku polipowatości niekontrolowanej endoskopowo wskazana jest kolektomia.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>Pacjenci, którzy nie zostaną poddani kolektomii, powinni mieć wykonywaną kolonoskopię raz w roku do końca życia. [jakość dowodów naukowych: 4, poziom rekomendacji: B, silny konsensus ekspertów];</p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby z grupy ryzyka pochodzące z rodzin z AFAP powinny przejść skryningową kolonoskopię w wieku 15 lat. Jeśli na tym etapie nie zostaną stwierdzone żadne polipy, kolonoskopia powinna być wykonywana corocznie, począwszy od 20. r.ż. [jakość dowodów naukowych: 4, poziom rekomendacji: C, silny konsensus ekspertów]. <p>MAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badanie genu MUTYH należy przeprowadzić u pacjentów, u których kliniczne objawy wskazują na AFAP, bez dowodów na podłoże patogenne związane z mutacją w genie APC. [konsensus ekspertów]; Rodzeństwo pacjentów z MAP ma 25% ryzyko choroby i jest uważane za zagrożone ze względu na dziedziczenie autosomalne recesywne. Począwszy od 18.-20. r. ż. zalecane jest poradnictwo genetyczne i predykcyjna diagnostyka genetyczna. [silny konsensus ekspertów]; Jeśli mutacje obu alleli MUTYH zostaną wykluczone, rodzeństwo pacjenta nie musi być poddane nadzorowi. [silny konsensus ekspertów]; W przypadku krewnych pacjentów z MAP, którzy mają tylko jedną z mutacji MUTYH (nosiciel heterozygotyczny), zaleca się takie same testy przesiewowe, jak dla krewnych pierwszego stopnia pacjentów ze sporadycznym CRC. [silny konsensus ekspertów]; Bezobjawowi dialleliczni nosiciele mutacji MUTYH powinni mieć wykonaną pierwszą kolonoskopię w wieku 18–20 lat. W przypadku braku polipów należy kontynuować monitorowanie pacjenta. Pacjenci z MAP powinni być objęci leczeniem uzależnionym od wieku, liczby polipów i wyników badań histologicznych. Jeśli polipowatość nie daje się leczyć endoskopowo, wskazana jest kolektomia. Pacjenci, którzy nie zostali poddani kolektomii, do końca życia powinni mieć wykonywaną coroczną kolonoskopię. EGD i duodenoskopię (w widoku bocznym) z inspekcją okolicy brodawkowej należy wykonywać co najmniej co trzy lata, począwszy od wieku 25-30 lat. Nadzór w kierunku objawów pozajelitowych nie jest uzasadniony. Ze względu na brak danych nie istnieje rekomendacja dotycząca farmakoterapii gruczolaków górnego i dolnego odcinka układu żołądkowo-jelitowego [konsensus ekspertów]. <p>Zespoły polipowatości nie-gruczolakowatej (ang. Non-Adenomatous Polyposis-Syndromes):</p> <ul style="list-style-type: none"> Należą do nich zwłaszcza zespoły polipowatości hamartomatycznej (zespół Peutza-Jeghersa, rodzinna polipowatość młodzieńcza, zespół Cowdena), zespół hiperplastycznej polipowatości i dziedziczna polipowatość mieszana. Niektóre z tych chorób są bardzo rzadkie (ich udział we wszystkich CRC wynosi mniej niż 0,1%). Nosiciele mają zwiększone ryzyko CRC, a także innych nowotworów jelitowych i pozajelitowych specyficznych dla danego zespołu (rak żołądka, piersi, itp.). [jakość dowodów naukowych: 2a]; Ze względu na skąpe dane nie można podać ogólnych zaleceń dotyczących badań skryningowych. Monitorowanie pacjentów i osób zagrożonych powinno odbywać się we współpracy z wykwalifikowanym ośrodkiem. [konsensus ekspertów].
<p>ESMO 2019a⁴⁵⁵</p> <p>European Society for Medical Oncology</p>	<p><u>Praktyczne wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia i obserwacji pacjentów z dziedzicznymi nowotworami przewodu pokarmowego</u></p> <p>Dziedziczny niezwiązany z polipowatością zespół raka jelita grubego (zespół Lynch, ang. Lynch syndrome, LS):</p> <ul style="list-style-type: none"> U osób z rakiem jelita grubego zaleca się badanie guzów za pomocą IHC pod kątem białek MMR i/lub MSI. [III, A]; W przypadku stwierdzenia utraty ekspresji białka MLH1 w guzie, w pierwszej kolejności należy przeprowadzić analizę mutacji BRAF V600E lub analizę metylacji promotora MLH1, aby wykluczyć przypadek sporadyczny. [III, B]; Sugeruje się badanie somatycznej mutacji genu MMR u pacjentów z niewyjaśnionymi nieprawidłowymi badaniami przesiewowymi w kierunku guza. [III, B]; Ryzyko kliniczne można ocenić, stosując kryteria Amsterdamskie II lub zaktualizowane wytyczne Bethesda; U kobiet z rakiem endometrium zaleca się badanie przesiewowe MMR IHC i/lub MSI z analizą hipermetylacji promotora MLH1 w przypadkach utraty ekspresji MLH1. [III, B]; Pełne badanie genetyczne linii germlinalnej powinno obejmować sekwencjonowanie DNA i analizę dużych rearanżacji. [III, A]; Zalecenia dotyczące nadzoru (obserwacji) u nosicieli mutacji obejmują kolonoskopię co 1–2 lata [III, A] oraz badanie ginekologiczne (z USG transwaginalnym, oznaczeniem CA125 i biopsją endometrium) raz w roku w wieku od 30 do 35 lat [IV, C]. We wszystkich przypadkach należy wziąć pod uwagę wiek zachorowania najmłodszego członka rodziny i rozpocząć nadzór 5 lat wcześniej. [V, B];

⁴⁵⁵ Stjepanovic, N., Moreira, L., Carneiro, F., Balaguer, F., Cervantes, A., Balmaña, J., Martinelli, E., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(10), 1558–1571. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Chromoendoskopia z dodatkiem indygokarminu w połączeniu ze standardową kolonoskopią jest znacznie bardziej skuteczna niż sama kolonoskopia u osób z zespołem Lyncha. Zaleca się wykonanie wysokiej jakości kolonoskopii w wyspecjalizowanych ośrodkach [IV, C]. Nadzór endoskopowy górnego odcinka przewodu pokarmowego (co 1–3 lata, w wieku 30–35 lat) można rozważyć u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Profilaktyczna operacja ginekologiczna może być opcją dla nosicielek, które zrealizowały plany macierzyńskie lub są po menopauzie. [IV, C]; • Ponieważ rozpoznanie raka jelita grubego przed 25 r. ż. jest mało prawdopodobne u osób z zespołem Lyncha, a ryzyko raka jelita grubego u nosicieli mutacji MSH6 i PMS2 jest znacznie niższe niż u osób z MLH1 i MSH2, zaleca się rozpoczęcie kontroli z zastosowaniem kolonoskopii w wieku 25 lat w przypadku MLH1 i MSH2 i u nosicieli mutacji MSH6 i PMS2 w wieku 35 lat [III, C]. We wszystkich przypadkach należy wziąć pod uwagę wiek zachorowania najmłodszego członka rodziny i rozpocząć nadzór 5 lat wcześniej [V, B]. Zaleca się nadzór w oparciu o wykonywanie kolonoskopii co 1–2 lata u osób bezobjawowych z zespołem Lyncha. [III, A]; • Rutynowy nadzór jelita cienkiego w zespole Lyncha ma wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich i nie jest uważany za efektywny kosztowo. [IV, C]; • Można rozważyć coroczne badanie MRI i/lub endoskopowe USG u osób z zespołem Lyncha posiadających jednego krewnego pierwszego stopnia z rakiem trzustki, chociaż potrzebne jest więcej dowodów w tym zakresie. [IV, C]. <p>Inne zespoły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W rodzinnym raku jelita grubego typu X nadzór polegający na wykonywaniu kolonoskopii (co 3–5 lat) należy rozpocząć generalnie w wieku 40 lat. [IV, C]; • W zespole podobnym do Lyncha badania genetyczne MMR wykluczają sporadyczne somatyczne mutacje bialleliczne. <p>Zespoły dziedzicznej polipowatości raka jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z mnogimi gruczolakami jelita grubego (>10) powinno brać się pod uwagę do wykonania panelowych testów genetycznych linii germlinalnej, które obejmują geny APC, MUTYH, POLE, POLD1 i NTHL1. Analiza APC powinna obejmować duże rearanżacje [III, A]; • W rodzinach z klasycznym FAP sigmoidoskopię należy rozpocząć w wieku 12–15 lat i wykonywać co 1–2 lata. Po wykryciu gruczolaków kolonoskopię należy wykonywać co 1–2 lata do czasu zaplanowania kolektomii. Operacja jest wskazana przy dużej liczbie gruczolaków lub przy dużym stopniu dysplazji [III, C]; • W rodzinach z AFAP kolonoskopię należy wykonywać co 2 lata, począwszy od wieku 18–20 lat, u nosicieli mutacji przez całe życie. W przypadku dużej liczby gruczolaków wskazana jest operacja. Niektórzy pacjenci z AFAP mogą być leczeni zachowawczo poprzez coroczną kolonoskopię i polipektomię. [III, C]; • Rodzaj operacji jelita grubego w FAP (całkowita kolektomia + zespolenie krętniczno-odbytnicze versus proktokolektomia + zespolenie jelita krętego i odbytu) zależy od wieku pacjenta, stopnia zaawansowania polipowatości odbytnicy oraz ryzyka rozwoju guzów desmoidalnych [III, B]; • Po operacji jelita grubego należy przeprowadzić obserwację odbytnicy lub zespolenia jelitowego (inaczej wewnętrzny zbiornik jelitowy, ang. <i>pouch</i>). [III, B]; • 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. [III, C]; • W przypadku wykrycia gruczolaków nadzór należy prowadzić zgodnie z klasyfikacją Spigelmana. [III, B]; • Gruczolaki dwunastnicy są zwykle leczone za pomocą polipektomii endoskopowej, chociaż w zaawansowanych przypadkach może być konieczna operacja (duodenektomia lub pankreatoduodenektomia); • Regularne badania przedmiotowe i TK lub MRI jamy brzusznej należy przeprowadzać u pacjentów, u których występuje ryzyko rozwoju guzów desmoidalnych, z opcjami leczenia obejmującymi niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub antyestrogeny, chemioterapię, wycięcie chirurgiczne lub radioterapię. <p>MAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy podejrzewać bialleliczne mutacje MUTYH w przypadkach AFAP lub FAP z recesywnym wzorem dziedziczenia, z rozpoznaniem przed 50. rokiem życia i mnogimi polipami okrężnicy; • Zalecana jest wielogenowa pojedyncza analiza APC, MUTYH (wszystkie egzony), POLE, POLD1 i NTHL1. [V, B]; • Kolonoskopię należy wykonywać co 1–2 lata od 18-20 r.ż.; • Tam, gdzie kontrola endoskopowa nie jest możliwa, zaleca się zespolenie krętniczno-odbytnicze lub zespolenie pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem, w zależności od stopnia zajęcia odbytnicy, a następnie coroczną kontrolę endoskopową [III, C]; • Zalecane jest badanie przesiewowe w kierunku raka jelita grubego u nosicieli mutacji monoallelicznych; • Endoskopowy nadzór górnego odcinka przewodu pokarmowego polipów dwunastnicy należy rozpocząć w wieku 25–30 lat i kontynuować zgodnie z klasyfikacją Spigelmana. <p>Inne zespoły:</p>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																																								
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zespołu PPAP (ang. <i>polymerase proofreading-associated polyposis</i>) z mutacją POLE i POLD1 oraz polipowością gruczolakowatą z mutacją NTHL1, kontrola kolonoskopowa powinna być zgodna z zaleceniami dla MAP; • W zespole ząbkowanej polipowości (ang. <i>serrated polyposis syndrome</i>, SPS) obserwację kolonoskopową należy przeprowadzać co 1-2 lata (u większości pacjentów można ją przedłużyć do 2 lat, ze względu na czynniki ryzyka); • W przypadku krewnych pierwszego stopnia pacjentów z SPS na ogół zaleca się kolonoskopowe badanie przesiewowe co 5 lat, od 45 roku życia; • U pacjentów z SPS w raku jelita grubego lub u których choroba nie może być leczona endoskopowo, wskazana jest całkowita kolektomia z zespoleniem krętniczno-odbytniczym lub odcinkowa kolektomia, a następnie coroczny nadzór. [III, C]. <p>Kryteria amsterdamskie II: Co najmniej trzech krewnych ze zdiagnozowanym nowotworem związanym z zespołem Lyncha (rak jelita grubego, rak endometrium, jelita cienkiego, moczowodu lub miedniczki nerkowej); powinny być spełnione wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeden krewny musi być krewnym I° pozostałych dwóch krewnych; • Rak jelita grubego występujący co najmniej w dwóch pokoleniach; • Przynajmniej jeden krewny z rakiem związanym z zespołem Lyncha powinien zostać zdiagnozowany przed 50. r.ż.; • W przypadku (-ach) raka jelita grubego (jeśli dotyczy) należy wykluczyć FAP; • Rozpoznane nowotwory należy zweryfikować, gdy tylko jest to możliwe. <p>Zaktualizowane wytyczne Bethesda: Kryteria kwalifikujące chorych do wykonania badania w kierunku niestabilności mikrosatelitarnej DNA guza nowotworowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy, u których raka jelita grubego rozpoznano przed 50. r.ż.; • Obecność synchronicznych lub metachronicznych guzów jelita grubego lub innych guzów związanych z LS, niezależnie od wieku; • Rak jelita grubego z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>) zdiagnozowaną u pacjenta w wieku poniżej 60 lat; • Rak jelita grubego zdiagnozowany u pacjenta z jednym lub więcej krewnym I stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha; jeden z nowotworów zdiagnozowany w wieku poniżej 50 lat; • Rak jelita grubego zdiagnozowany u pacjenta z dwoma lub więcej krewnymi pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem związanym z zespołem Lyncha, niezależnie od wieku. <p>Podsumowanie – rekomendacje dot. nadzoru w zespole Lyncha:</p> <table border="1" data-bbox="416 1279 1428 1592"> <thead> <tr> <th>Lokalizacja</th> <th>Metoda</th> <th>Wiek</th> <th>Interwały [lata]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jelito grube</td> <td>Kolonoskopia</td> <td>MLH1/MSH2: 25 r.ż. lub 5 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka jelita grubego, jeśli diagnoza <25 r.ż. Rozważ późniejszy wiek u nosicieli MSH6 MSH6/PMS2: 35 r.ż.</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Trzon macicy</td> <td>USG przezpochwowe Biopsja endometrium</td> <td>30–35 r.ż.</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Jajniki</td> <td>CA125 + USG przezpochwowe</td> <td>30–35 r.ż.</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Podsumowanie – rekomendacje dot. nadzoru w FAP:</p> <table border="1" data-bbox="416 1675 1428 1989"> <thead> <tr> <th>Lokalizacja</th> <th>Metoda</th> <th>Wiek</th> <th>Interwały [lata]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jelito grube</td> <td>Sigmoidoskopia i kolonoskopia (w przypadku występowania gruczolaków)*</td> <td>12-15</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Dwunastnica</td> <td>Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)</td> <td>25-30</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>Tarczycza</td> <td>USG lub badanie palpacyjne</td> <td>25-30</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Wątroba</td> <td>USG brzucha Fetoproteina alfa w surowicy</td> <td>0,5 (do 7 r.ż.)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Guzy desmoidalne</td> <td>TK/MRI</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Lokalizacja	Metoda	Wiek	Interwały [lata]	Jelito grube	Kolonoskopia	MLH1/MSH2: 25 r.ż. lub 5 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka jelita grubego, jeśli diagnoza <25 r.ż. Rozważ późniejszy wiek u nosicieli MSH6 MSH6/PMS2: 35 r.ż.	1-2	Trzon macicy	USG przezpochwowe Biopsja endometrium	30–35 r.ż.	1	Jajniki	CA125 + USG przezpochwowe	30–35 r.ż.	1	Lokalizacja	Metoda	Wiek	Interwały [lata]	Jelito grube	Sigmoidoskopia i kolonoskopia (w przypadku występowania gruczolaków)*	12-15	1-2	Dwunastnica	Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)	25-30	1-5	Tarczycza	USG lub badanie palpacyjne	25-30	1	Wątroba	USG brzucha Fetoproteina alfa w surowicy	0,5 (do 7 r.ż.)	1	Guzy desmoidalne	TK/MRI	-	-
Lokalizacja	Metoda	Wiek	Interwały [lata]																																						
Jelito grube	Kolonoskopia	MLH1/MSH2: 25 r.ż. lub 5 lat przed najwcześniejszym rozpoznaniem raka jelita grubego, jeśli diagnoza <25 r.ż. Rozważ późniejszy wiek u nosicieli MSH6 MSH6/PMS2: 35 r.ż.	1-2																																						
Trzon macicy	USG przezpochwowe Biopsja endometrium	30–35 r.ż.	1																																						
Jajniki	CA125 + USG przezpochwowe	30–35 r.ż.	1																																						
Lokalizacja	Metoda	Wiek	Interwały [lata]																																						
Jelito grube	Sigmoidoskopia i kolonoskopia (w przypadku występowania gruczolaków)*	12-15	1-2																																						
Dwunastnica	Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)	25-30	1-5																																						
Tarczycza	USG lub badanie palpacyjne	25-30	1																																						
Wątroba	USG brzucha Fetoproteina alfa w surowicy	0,5 (do 7 r.ż.)	1																																						
Guzy desmoidalne	TK/MRI	-	-																																						

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																																																								
	<p>* Jeśli podczas sigmoidoskopii zostaną stwierdzone gruczolaki, należy co roku wykonywać kolonoskopie aż do przeprowadzenia kolektomii.</p> <p>Podsumowanie – rekomendacje dot. nadzoru nad innymi zespołami polipowatości:</p> <table border="1" data-bbox="416 349 1425 902"> <thead> <tr> <th>Nazwa</th> <th>Lokalizacja</th> <th>Metoda</th> <th>Wiek</th> <th>Interwał [lata]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AFAP</td> <td rowspan="2">Jelito grube Dwunastnica</td> <td>Kolonoskopia</td> <td>18-20 r.ż.</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)</td> <td>25-30 r.ż.</td> <td>1-5¹</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MAP</td> <td rowspan="2">Jelito grube Dwunastnica</td> <td>Kolonoskopia</td> <td>18-20 r.ż.</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)</td> <td>25-30 r.ż.</td> <td>1-5¹</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PPAP</td> <td rowspan="2">Jelito grube Macica</td> <td>Kolonoskopia</td> <td>18-20 r.ż.</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>USG przezpochwowe</td> <td>30-35 r.ż.</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>SP</td> <td>Jelito grube</td> <td>Kolonoskopia</td> <td>45 r.ż.</td> <td>1-2²</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">PJ</td> <td rowspan="3">Jelito grube Żołądek Jelito cienkie Trzustka</td> <td>Kolonoskopia³</td> <td>8 r.ż.</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>Endoskopia żołądka i dwunastnicy³</td> <td>8 r.ż.</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>Endoskopia kapsułkowa lub enterografia MR³</td> <td>8 r.ż.</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>USG endoskopowe lub MRI</td> <td>30 r.ż.</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Młodzieńcza polipowatość</td> <td rowspan="2">Jelito grube Żołądek</td> <td>Kolonoskopia</td> <td>15 r.ż.</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>Endoskopia żołądka i dwunastnicy</td> <td>15 r.ż.</td> <td>1-3</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Częstotliwość według stopni Spigelmana</p> <p>² Krewny I stopnia: począwszy od 45 lub 10 lat wcześniej niż krewny, u którego wystąpiła choroba. Jeśli nie ma polipów, co 5 lat</p> <p>³ Podstawowa kolonoskopia w wieku 8 lat. Jeśli wynik badania jest ujemny (brak polipów), należy wznowić obserwację w wieku 18 lat</p>	Nazwa	Lokalizacja	Metoda	Wiek	Interwał [lata]	AFAP	Jelito grube Dwunastnica	Kolonoskopia	18-20 r.ż.	1-2	Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)	25-30 r.ż.	1-5 ¹	MAP	Jelito grube Dwunastnica	Kolonoskopia	18-20 r.ż.	1-2	Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)	25-30 r.ż.	1-5 ¹	PPAP	Jelito grube Macica	Kolonoskopia	18-20 r.ż.	1-2	USG przezpochwowe	30-35 r.ż.	1	SP	Jelito grube	Kolonoskopia	45 r.ż.	1-2 ²	PJ	Jelito grube Żołądek Jelito cienkie Trzustka	Kolonoskopia ³	8 r.ż.	1-3	Endoskopia żołądka i dwunastnicy ³	8 r.ż.	1-3	Endoskopia kapsułkowa lub enterografia MR ³	8 r.ż.	1-3	USG endoskopowe lub MRI	30 r.ż.	1	Młodzieńcza polipowatość	Jelito grube Żołądek	Kolonoskopia	15 r.ż.	1-3	Endoskopia żołądka i dwunastnicy	15 r.ż.	1-3
Nazwa	Lokalizacja	Metoda	Wiek	Interwał [lata]																																																					
AFAP	Jelito grube Dwunastnica	Kolonoskopia	18-20 r.ż.	1-2																																																					
		Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)	25-30 r.ż.	1-5 ¹																																																					
MAP	Jelito grube Dwunastnica	Kolonoskopia	18-20 r.ż.	1-2																																																					
		Endoskopia żołądka i dwunastnicy (widok z przodu i z boku)	25-30 r.ż.	1-5 ¹																																																					
PPAP	Jelito grube Macica	Kolonoskopia	18-20 r.ż.	1-2																																																					
		USG przezpochwowe	30-35 r.ż.	1																																																					
SP	Jelito grube	Kolonoskopia	45 r.ż.	1-2 ²																																																					
PJ	Jelito grube Żołądek Jelito cienkie Trzustka	Kolonoskopia ³	8 r.ż.	1-3																																																					
		Endoskopia żołądka i dwunastnicy ³	8 r.ż.	1-3																																																					
		Endoskopia kapsułkowa lub enterografia MR ³	8 r.ż.	1-3																																																					
	USG endoskopowe lub MRI	30 r.ż.	1																																																						
Młodzieńcza polipowatość	Jelito grube Żołądek	Kolonoskopia	15 r.ż.	1-3																																																					
		Endoskopia żołądka i dwunastnicy	15 r.ż.	1-3																																																					
<p>ESGE 2019⁴⁵⁶</p> <p>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w zakresie procedur endoskopowych w zespole Lyncha i rodzinnym raku jelita grubego</u></p> <p>Zespół Lyncha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z zespołem Lyncha powinny być objęte opieką w ośrodkach posiadających odpowiednie kwalifikacje w zakresie procedur endoskopowych [silna rekomendacja, niska jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 100%]. W przypadku nosicieli mutacji zwiększających ryzyko wystąpienia raka jelita grubego rekomendowane jest rozpoczęcie nadzoru z kolonoskopią: <ul style="list-style-type: none"> ○ od 25. r. ż. u nosicieli mutacji MLH1 i/lub MSH2; ○ od 35. r. ż. u nosicieli mutacji MSH6 i/lub PMS2 [silna rekomendacja, średnia jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 100%]; • U osób z bezobjawowym zespołem Lyncha kolonoskopia wysokiej jakości powinna być przeprowadzana co 2 lata [silna rekomendacja, średnia jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 90%]; • W przypadku przeprowadzenia kolonoskopii o zbyt niskiej jakości (z powodu nieodpowiedniego przygotowania jelita lub niekompletności procedury) zalecane jest powtórzenie badania w ciągu 3 miesięcy [silna rekomendacja, średnia jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 90%]; • U osób z objawowym zespołem Lyncha (w tym z anemią, rektalną utratą krwi, bólem brzuszny) nadzór endoskopowy powinien być wdrożony wcześniej niż wynika to z zaleceń w zakresie nadzoru planowego [silna rekomendacja, niska jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 100%]; • U osób z zespołem Lyncha wytyczne zalecają rutynowe wykorzystanie systemów endoskopowych wysokiej rozdzielczości [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 100%]; • U osób z zespołem Lyncha poddawanych kolonoskopii korzystne może być zastosowanie chromoendoskopii, przy czym decyzja o jej rutynowym zastosowaniu musi być podjęta z uwzględnieniem kosztów, wyszkolenia personelu i aspektów praktycznych [słaba rekomendacja, średnia jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 89%]; 																																																								

⁴⁵⁶ Van Leerdam, M. E., Roos, V. H., van Hooft, J. E., Balaguer, F., Dekker, E., Kaminski, M. F., Latchford, A., Neumann, H., Ricciardiello, L., Rupińska, M., Saurin, J. C., Tanis, P. J., Wagner, A., Jover, R., & Pellisé, M. (2019). Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 51(11), 1082–1093. <https://doi.org/10.1055/a-1016-4977>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • U osób z zespołem Lyncha rutynowe stosowanie nadzoru w obszarze żołądka i jelita cienkiego nie jest rekomendowane (silna rekomendacja, niska (żołądek) lub średnia [jelito cienkie] jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 100%]; • U osób z zespołem Lyncha zalecane są nieinwazyjne testy w kierunku stwierdzenia obecności bakterii <i>Helicobacter pylori</i> [słaba rekomendacja, niska jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 90%]. <p>Rodzinny rak jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wytyczne rekomendują przyjęcie definicji rodzinnego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego jako przynajmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego lub jednego krewnego pierwszego stopnia z tym nowotworem przed 50. r.ż. [silna rekomendacja, średnia jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 92%]; • W rodzinach spełniających kryteria rodzinnego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego, krewni pierwszego stopnia pacjentów z tym nowotworem powinni być objęci nadzorem z kolonoskopią [silna rekomendacja, średnia jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 100%]; • W przypadku rodzinnego ryzyka raka jelita grubego kolonoskopia powinna być wykonywana co 5 lat (pod warunkiem wykonanego badania o wysokiej jakości) [silna rekomendacja, niska jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 83%]; • U osób z rodzinnym ryzykiem raka jelita grubego po wycięciu polipów rekomendowany jest nadzór analogiczny do przyjętego dla osób z populacji ogólnej [silna rekomendacja, średnia jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 92%]; • U osób z rodzinnym ryzykiem raka jelita grubego rekomendowane jest rozpoczęcie nadzoru z kolonoskopią od 40. r.ż. [silna rekomendacja, średnia jakość dowodów naukowych, poziom zgodności ekspertów 92%].
<p>NHMRC 2018⁴⁵⁷</p> <p>National Health and Medical Research Council</p> <p>(Australia)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące badań w kierunku dziedzicznego raka jelita grubego</u></p> <p>Strategie badań u osób z historią rodzinną występowania raka jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategoria 1: osoby, u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeden krewny 1. stopnia miał postawioną diagnozę raka jelita grubego w wieku 55 lat lub starszym, należy poinformować, że ich własne ryzyko zachorowania na raka jelita grubego może być nawet dwukrotnie większe od średniego ryzyka dla populacji ogólnej. Poziom tego ryzyka nie jest wystarczający do włączenia takiej osoby do przesiewowego badania kolonoskopowego (siła: C). <p><i>U osób należących do kategorii 1 test iFOBT (ang. immunochemical fecal occult blood test) powinien być wykonywany co 2 lata w wieku 50-74 lata. U osób, u których jeden krewny 1. stopnia miał postawioną diagnozę raka jelita grubego, należy rozważyć wykonanie testu iFOBT co 2 lata od 45 r. ż. (siła: C).</i></p> • Kategoria 2: osoby u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeden krewny 1. stopnia został zdiagnozowany z rakiem jelita grubego w wieku poniżej 55 lat; ○ dwóch krewnych 1. stopnia zostało zdiagnozowanych z rakiem jelita grubego (bez względu na wiek); ○ jeden krewny 1. stopnia i przynajmniej dwóch krewnych 2. stopnia miało raka jelita grubego (bez względu na wiek); <p>powinny być poinformowane, że ryzyko zachorowania na raka jelita grubego jest u nich 3-6 razy większe od średniego ryzyka w populacji ogólnej (siła: C);</p> <p><i>Osobom z 2 kategorii należy zaproponować test iFOBT co 2 lata, począwszy od 40 r. ż., następnie kolonoskopię co 5 lat, począwszy od 50 r. ż. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do kolonoskopii można zaoferować kolonografię TK siła: C).</i></p> • Kategoria 3: osoby, u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ przynajmniej trzech krewnych 1. lub 2. stopnia z rakiem jelita grubego, z których przynajmniej jeden został zdiagnozowany przed 55 r. ż.; ○ przynajmniej trzech krewnych 1. stopnia z rakiem jelita grubego zostało zdiagnozowanych bez względu na wiek; <p>powinny być poinformowane, że ryzyko zachorowania na raka jelita grubego jest u nich 7-10 razy większe od średniego ryzyka w populacji ogólnej (siła: C);</p> <p><i>Osobom z 3 kategorii należy zaproponować test iFOBT co 2 lata od 35 r. ż., następnie kolonoskopię co 5 lat od 45 r. ż. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do kolonoskopii można zaoferować kolonografię TK (siła: C).</i></p>

⁴⁵⁷ NHMRC. (2018). Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer - Clinical Guidelines Wiki. Pozyskano z: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer, dostęp z: 12.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>Poniższe zalecenia należą do kategorii <i>Practice point</i> – rekomendacja na temat wykraczający poza ramy przeglądu systematycznego, oparta na podstawie opinii ekspertów oraz sformułowana w drodze konsensusu – zespoły rodzinne wysokiego ryzyka</p> <p>Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okresowe badania diagnostyczne powinny być zaproponowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ osobom, u których, na podstawie testów genetycznych, została wykryta mutacja genu APC; ○ osobom, u których u krewnych 1. stopnia został zdiagnozowany FAP lub AFAP (ang. <i>attenuated familial adenomatous polyposis</i>), u których badanie genetyczne nie jest możliwe, ponieważ rodzinna mutacja nie została zidentyfikowana; • Okresowe badania diagnostyczne powinny być rozpoczęte w wieku od 10-15 lat lub wcześniej w przypadku objawów żołądkowo-jelitowych; • W rodzinach, u których występuje tzw. klasyczny FAP zalecane jest przeprowadzenie elastycznej sigmoidoskopii w związku z ryzykiem występowania gruczolaków na całej długości jelita grubego. W przypadku wykrycia gruczolaka zaleca się przeprowadzanie kolonoskopii do czasu wykonania kolektomii; • Całkowita kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym powinna być zaproponowana osobom z gruczolakami odbytnicy łatwymi do wykrycia w badaniu endoskopowym oraz w przypadku liczby gruczolaków okrężnicy mniejszej niż 1000. Rzadko konieczna jest proktokolektomia ze stałą ileostomią. Po wykonanej kolektomii należy przeprowadzać coroczne badania pozostałej części odbytnicy i zespolenia jelitowego (wewnętrzny zbiornik jelitowy); • U wybranych pacjentów z AFAP można wykonać kolonoskopową polipektomię w odstępach od jednego do dwóch lat. Jeśli operacja jest wymagana ze względu na dużą liczbę gruczolaków, prawie zawsze można wykonać kolektomię z zespoleniem krętniczo-odbytniczym ze względu na niewielką liczbę gruczolaków w odbytnicy. <p>Zespół polipowatości recesywnej uwarunkowany mutacjami w genie MUTYH (MAP):</p> <p>Osoby, u których liczba gruczolaków jelita grubego wynosi ≥ 20 powinny mieć wykonane testy genetyczne pod kątem mutacji w genie MUTYH. Badania genetyczne można również rozważyć u osób u których liczba gruczolaków jest ≥ 10 oraz u tych, które spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek poniżej 50 r.ż.; • Występowanie synchronicznego raka jelita grubego; • Występowanie polipów gruczolakowatych i ząbkowanych (z przewagą polipów ząbkowanych); • Wywiad rodzinny sugerujący dziedziczenie recesywne (np. pokrewieństwo rodziców lub rodzeństwa z udokumentowaną polipowatością gruczolakowatą lub rakiem jelita grubego). <p>Praktyka kliniczna w niektórych rodzinnych klin kach onkologicznych wskazuje, że akceptuje się pacjentów w tych kategoriach, nawet jeśli u probanta nie ma synchronicznych gruczolaków.</p> <p>Zespół Lyncha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie osoby z rakiem jelita grubego powinny być przebadane pod kątem niedoboru naprawy niedopasowania, aby następnie zidentyfikować zespół Lyncha. <p>Zespół polipowatości młodzieńczej (JPS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów ze zdiagnozowanym JPS powinno się rozpocząć wykonywanie kolonoskopii w wieku 12-15 lat lub wcześniej w przypadku wystąpienia objawów. • Zaleca się wykonywanie kolonoskopii co 1-3 lata w zależności od obciążenia polipami. • Wskazane jest przeprowadzenie kolektomii w przypadku, gdy polipy nie mogą być leczone endoskopowo. <p>Zespół ząbkowanej polipowatości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W opinii ekspertów kolonoskopię należy wykonywać co 1-3 lata w celu usunięcia wszystkich polipów ≥ 5 mm. Jeśli liczba i wielkość polipów uniemożliwiają osiągnięcie tego celu, należy rozważyć kolektomię i zespolenie krętniczo-odbytnicze.
<p>SAG/SSFCM 2018⁴⁵⁸</p> <p>Spanish Association of Gastroenterology (SAG),</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki i diagnostyki raka jelita grubego (CRC)</u></p> <p>Analiza genetyczna w polipowatości gruczolakowatej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się kierowanie osób z więcej niż dziesięcioma gruczolakami do poradni opieki dla pacjentów wysokiego ryzyka (ang. <i>high-risk clinics</i>) wysokiego ryzyka w celu zbadania ryzyka dziedzicznego i monitorowania;

⁴⁵⁸ Cubiella, J., Marzo-Castillejo, M., Mascort-Roca, J. J., Amador-Romero, F. J., Bellas-Beceiro, B., Clofent-Vilaplana, J., Carballal, S., Ferrándiz-Santos, J., Gimeno-García, A. Z., Jover, R., Mangas-Sanjuán, C., Moreira, L., Pellisé, M., Quintero, E., Rodríguez-Camacho, E., Vega-Villaamil, P., & Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Asociación Española de Gastroenterología (2018). *Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. Gastroenterología y hepatología*, 41(9), 585–596. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.07.012>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>Spanish Society of Family and Community Medicine (SSFCM)</p> <p>(Hiszpania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria wykonywania analizy genetycznej u pacjentów z polipowością gruczolakowatą są następujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ > 20 gruczolaków jelita grubego u pacjenta, niezależnie od wieku; ○ > 10 gruczolaków jelita grubego poniżej 40 r.ż.; ○ > 10 gruczolaków, jeśli występuje osobista lub rodzinna historia CRC w wieku poniżej 60 lat; i/lub ○ > 10 gruczolaków w przypadku wywiadu rodzinnego atypowej polipowości gruczolakowatej; • Zaleca się jednoczesną analizę różnych genów poprzez zastosowanie paneli wielogenowych u osób mających 20 lub więcej gruczolaków lub więcej niż 10 gruczolaków, jeśli wykryto je poniżej 40 r.ż., jeśli istnieje osobista lub rodzinna historia CRC w wieku poniżej 60 lat i/lub rodzinna historia atypowej polipowości gruczolakowatej [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Zaleca się oferowanie analizy mutacji na poziomie krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo i dzieci) u osób z patogenną mutacją linii zarodkowej [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]. <p>Rodzinna polipowość gruczolakowata (FAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z klasyczną patogenną mutacją FAP lub u bezpośrednich krewnych pacjentów z FAP bez znanej patogennej mutacji zaleca się rozpoczęcie badania przesiewowego w kierunku raka jelita grubego w wieku 10-12 lat z coroczną sigmoidoskopią, a po detekcji fenotypu coroczną kolonoskopię [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • U osób z mutacją w APC związaną z atypowym FAP (AFAP) zaleca się rozpoczęcie obserwacji od corocznych lub dwuletnich kolonoskopii w wieku 18–20 lat [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • U osób z AFAP związanym z mutacją w APC sugerujemy wykonanie endoskopowej resekcji polipów jelita grubego jako strategię zmniejszania ryzyka wystąpienia raka jelita grubego i/lub konieczność wykonania kolektomii [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • W klasycznej FAP stwierdzenie lub podejrzenie raka jelita grubego jest bezwzględnym wskazaniem do kolektomii. Względne wskazania to: znaczny wzrost liczby gruczolaków lub niemożność zagwarantowania odpowiedniej obserwacji z powodu obecności wielu drobnych polipów [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Zaleca się omówienie techniki operacyjnej z pacjentem (całkowita proktokolektomia lub całkowita kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym, w zależności od wieku rozpoznania, fenotypu i wywiadu rodzinnego FAP oraz preferencji pacjenta) [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Po operacji zalecamy obserwację endoskopową w odstępach co 6-12 miesięcy dla pacjentów z nienaruszonym odbytem i co 2 lata dla pacjentów z zespoleniem jelitowym [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest zalecane w FAP jako adiuwant do operacji u pacjentów z resztkowymi polipami [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Sugerujemy obserwację zmian w żołądku i gruczolaków dwunastnicy za pomocą endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym dwunastnicy, w wieku od 25 do 30 lat w odstępach zgodnie z klasyfikacją Spigelmana. Sugeruje się endoskopową resekcję gruczolaków dwunastnicy stopnia I-III. U chorych z gruczolakami dwunastnicy w IV stopniu zaawansowania sugeruje się profilaktyczną pankreatoduodenektomię [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Zaleca się obserwację guza brodawkowego tarczycy poprzez coroczne badanie USG u kobiet w wieku 15–35 lat, a wątrobiaka zarodkowego za pomocą alfa-fetoproteiny (AFP) i USG jamy brzusznej do 7 roku życia [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>Polipowość związana z MUTYH (MAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzenie analizy mutacji w genie MUTYH jest sugerowane u par, które są nosicielami mutacji biallelicznych, w celu ustalenia zaleceń dla potomstwa [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Sugeruje się, aby u nosicieli monoallelicznych mutacji MUTYH zalecane badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego były przeprowadzane na podstawie wywiadu rodzinnego [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • U osób z bialleliczną mutacją w genie MUTYH zalecamy rozpoczęcie obserwacji opartej o badanie kolonoskopowe w wieku 18–20 lat w odstępach rocznych lub dwuletnich [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • U osób z bialleliczną mutacją w genie MUTYH sugerujemy endoskopową resekcję polipów jelita grubego jako strategię zmniejszania ryzyka rozwoju raka jelita grubego i/lub konieczność wykonania kolektomii [jakość dowodów: bardzo niska, siła zaleceń: słaba na korzyść]; • Stwierdzenie lub podejrzenie raka jelita grubego jest bezwzględnym wskazaniem do kolektomii. Względne wskazania to: znaczny wzrost liczby gruczolaków lub niemożność zagwarantowania odpowiedniej obserwacji z powodu obecności wielu małych polipów [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść];

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się omówienie techniki operacyjnej z pacjentem, biorąc pod uwagę jego wiek w momencie rozpoznania, fenotyp i wywiad rodzinny oraz preferencje pacjenta [jakość dowodów: bardzo niska, siła zaleceń: zdecydowanie na korzyść]; • Po operacji zalecamy obserwację endoskopową w odstępach co 6-12 miesięcy w przypadku pacjentów z zachowanym odbytem i co 2 lata w przypadku pacjentów z zespoleniem jelitowym [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Proponuje się obserwację zmian żołądka i gruczolaków dwunastnicy za pomocą endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym dwunastnicy, od 25 do 30 roku życia w odstępach czasu według klasyfikacji Spigelmana. Sugeruje się endoskopową resekcję gruczolaków dwunastnicy stopnia I-III. U pacjentów z gruczolakami dwunastnicy w IV stopniu zaawansowania sugeruje się profilaktyczną pankreatoduodenektomię trzustki [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]. <p>Zespół związany z działaniem naprawczym polimerazy (ang. <i>Syndrome associated with the repairing activity of polymerase, SAARP</i>) i polipowością związaną z NTHL-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z monoalleliczną mutacją w genach POLE i POLD1 lub bialleliczną mutacją w genie NTHL-1 sugeruje się taką samą strategię profilaktyczną, jak dla AFAP związanego z APC [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>Atypowa polipowość gruczolakowata bez zidentyfikowanej mutacji genetycznej i osoby z wieloma polipami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z atypową polipowością gruczolakowatą bez podstawy genetycznej lub z oligopolipozą sugeruje się przeprowadzenie kontroli endoskopowej w zależności od jakości kolonoskopii oraz liczby i cech histologicznych polipów wyciętych w ostatniej kolonoskopii [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • U osób z atypową polipowością gruczolakowatą bez przyczyny genetycznej sugerujemy obserwację zmian żołądka i gruczolaków dwunastnicy za pomocą endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym dwunastnicy, w momencie rozpoznania, a następnie w odstępach czasu według klasyfikacji Spigelmana [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • U osób z atypową polipowością gruczolakowatą bez przyczyny genetycznej lub z oligopolipozą nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku objawów pozajelitowych [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: zdecydowanie przeciwko]; • U krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo i potomstwo) osób z atypową polipowością gruczolakowatą bez przyczyny genetycznej sugeruje się rozpoczęcie badania przesiewowego z pełną kolonoskopią od 40 r. ż. lub 10 lat przed wiekiem zachorowania u najmłodszego chorego członka rodziny. W rodzinach z bardziej agresywnym fenotypem (np. > 40 polipów lub w wywiadzie zachorowanie na raka jelita grubego i/lub rozległy wywiad rodzinny i/lub objawy pozajelitowe) sugeruje się rozpoczęcie nadzoru w wieku 20-25 lat [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>Polipowość hamartomatyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z przebarwieniami skóry i błon śluzowych, >2 polipami hamartomatycznymi typu Peutz-Jeghersa i/lub historią rodzinną zalecamy analizę mutacji w genie STK11 [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Badania przesiewowe w zespole Peutz-Jeghersa powinny obejmować badanie jąder, przewodu pokarmowego (poprzez endoskopię żołądka i dwunastnicy, kolonoskopię, pasaż jelitowy i/lub endoskopię kapsułkową), mammografię i USG endoskopowe trzustki (lub MRI) [jakość dowodów: niska, siła zaleceń: słaba na korzyść]; • U pacjentów z kliniczną diagnozą polipowości młodzieńczej (5 lub więcej młodzieńczych polipów w okrężnicy, mnogie młodzieńcze polipy przewodu pokarmowego i/lub dowolna liczba młodzieńczych polipów i rodzinna historia zespołu młodzieńczej polipowości) zalecamy analizę pod kątem mutacji genów zaangażowanych, głównie SMAD4 i BMPR1A [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Badania przesiewowe w zespole polipowości młodzieńczej powinny obejmować kolonoskopię i gastroskopię od 15 roku życia, co 2-3 lata, jeśli nie wykryto polipów, w pozostałych przypadkach co roku. Nadzór nad zmianami naczyniowymi u osób z mutacją w SMAD4 jest sugerowany ze względu na ryzyko dziedzicznej teleangiektazji krwotocznej [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Osoby z mnogimi hamartoma żołądkowo-jelitowymi lub ganglioneuromami przewodu pokarmowego (zwojnica, nerwiak zwojowy, zwojak guzowaty) powinny zostać przebadane, aby wykluczyć zespół Cowdena, w tym powinno przeprowadzić się analizę mutacji w genie <i>hJ</i> [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Zaleca się badanie przesiewowe okrężnicy, żołądka, jelita cienkiego, tarczycy, piersi, endometrium, nerek i czerniaka u osób z zespołem Cowdena [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>Zespół ząbkowanej polipowości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób, u których zdiagnozowano zespół polipowości ząbkowanej (SPS) (5 lub więcej polipów ząbkowanych [SP] w części proksymalnej okrężnicy, co najmniej 2 z nich o wielkości >1 cm, dowolna liczba SP u krewnego pierwszego stopnia pacjenta, u którego zdiagnozowano SPS lub obecność ponad 20 SP rozmieszczonych w całej okrężnicy), zalecamy kolonoskopię (techniki kontrastowe do

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>oceny) co 1-3 lata i endoskopową resekcję wsze kich uwidoczniionych zmian [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść];</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kolektomia (całkowita lub odcinkowa) jest zalecana przed wykryciem raka jelita grubego lub zanim endoskopowa kontrola zmian ząbkowanych stanie się niemożliwa [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Po operacji zalecana jest coroczna kontrola endoskopowa pooperacyjna [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • U krewnych pierwszego stopnia osób z SPS od początku zaleca się badanie przesiewowe z pełną kolonoskopią w wieku 40 lub 10 lat przed wiekiem najmłodszego członka rodziny dotkniętego chorobą [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>DZIEDZICZNY RAK JELITA GRUBEGO BEZ POLIPOWATOŚCI</p> <p>Analiza genetyczna w zespole Lyncha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się kierowanie osób z podejrzeniem lub rozpoznaniem zespołu Lyncha do poradni genetycznych lub poradni wysokiego ryzyka [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Zaleca się badanie immunohistochemiczne guzów wszystkich pacjentów z rakiem jelita grubego pod kątem białek naprawczych lub niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) w celu zidentyfikowania kandydatów do analizy mutacji linii zarodkowej w kierunku zespołu Lyncha [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Zaleca się ocenę obecności mutacji BRAF lub hipermetylacji promotora MLH1 w guzach bez ekspresji MLH1 [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Zaleca się analizę mutacji linii zarodkowej w genach naprawy DNA, gdy wykazano MSI lub utratę ekspresji białka (przy braku hipermetylacji MLH1) [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Sugeruje się analizę mutacji linii zarodkowej w genach naprawy DNA u osób z historią rodzinną sugerującą zespół Lyncha bez dostępu do badań molekularnych, jeśli prawdopodobieństwo wykrycia mutacji w genach naprawy w modelach predykcyjnych jest większe niż 5% [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Zaleca się zaproponowanie wykonania analizy mutacji linii zarodkowej w genach naprawy DNA krewnym pierwszego stopnia (rodzicom, rodzeństwu i dzieciom) osób, które są nosicielami mutacji linii zarodkowej w którymkolwiek z tych genów [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]. <p>Badania przesiewowe w zespole Lyncha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się okresowe badania przesiewowe z kolonoskopią u osób z zespołem Lyncha [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Sugeruje się, aby coroczne lub co 2 lata badania przesiewowe endoskopowe rozpoczynać w wieku 20–25 lat [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Sugeruje się coroczne badanie przesiewowe kobiet z zespołem Lyncha w kierunku raka ginekologicznego za pomocą USG transwaginalnego/biopsji aspiratu/biopsji endometrium od wieku 30–35 lat [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Sugeruje się wykonanie badań na obecność <i>Helicobacter pylori</i> i eradykację <i>Helicobacter pylori</i> u osób z zespołem Lyncha. Proponujemy obserwację endoskopową w kierunku raka żołądka co 1-3 lata od wieku od 30-35 lat w rodzinach z wysokim stopniem agregacji rodzinnej raka żołądka [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Sugeruje się bardziej intensywne strategie nadzoru niż te zalecane dla populacji ogólnej w przypadku innych nowotworów (piersi, prostaty, urologicznych, trzustki) tylko w przypadku agregacji rodzinnej [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>Leczenie chirurgiczne w zespole Lyncha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z rodzin z zespołem Lyncha, u których rozwinie się rak jelita grubego, zalecamy rozległą resekcję (najlepiej kolektomię z zespoleniem krętniczno-odbytniczym) jako strategię zapobiegania rozwojowi guzów metachronicznych [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]; • Kobietom z mutacjami genów odpowiedzialnych za zespół Lyncha należy zaproponować histerektomię i obustronne wycięcie jajników w wieku 40–45 lat po ukończeniu planów macierzyńskich w celu zmniejszenia ryzyka raka ginekologicznego [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>Chemoprewencja w zespole Lyncha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemoprewencję opartą na kwasie acetylosalicylowym (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>) można rozważać indywidualnie po omówieniu z pacjentem ryzyka, korzyści i niepewności [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>Zespół „Lynch-like syndrome” (ang. <i>Lynch-like syndrome</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się analizę mutacji somatycznych w genach naprawczych i panele wielogenowe, aby wykłuczyc mutacje linii zarodkowych w innych genach u pacjentów z zespołem „Lynch-like syndrome” [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: słaba na korzyść];

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się indywidualizację strategii nadzoru w rodzinach z zespołem „Lynch-like syndrome” na podstawie historii osobistej i agregacji rodzinnej [jakość dowodów: bardzo niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść]. <p>Rodziny rak jelita grubego typu X:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób należących do rodzin z rodzinną historią raka jelita grubego typu X sugerujemy przeprowadzanie endoskopowego badania przesiewowego co 3-5 lat od 35 roku życia lub 10 lat przed rozpoznaniem nowotworu u najmłodszego chorego członka rodziny [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku pozajelitowych nowotworów złośliwych u osób należących do rodzin, gdzie występowały nowotwory jelita grubego typu X [jakość dowodów: niska, siła zalecenia zdecydowanie przeciwko]. <p>RODZINNY RAK JELITA GRUBEGO</p> <p>Ryzyko raka jelita grubego i zaawansowanego nowotworu złośliwego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed ustaleniem strategii zapobiegawczej zalecamy ustalenie, czy rodzinne agregacje odpowiadają któremukolwiek ze znanych zespołów związanych z dziedzicznym z rakiem jelita grubego [jakość dowodów: niska, siła zalecenia zdecydowanie na korzyść]; • Po wykluczeniu zespołu dziedzicznego, osoby z tylko jednym krewnym pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego powinny zostać objęte populacyjnymi programami przesiewowymi (jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść); • Zaleca się, aby w przypadku osób z dwoma krewnymi pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego, utrzymać obecne zalecenia oparte na wykonywaniu kolonoskopii co 5 lat [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia zdecydowanie na korzyść]. <p>NADZÓR PO RESEKCJI POLIPÓW OKRĘŻNICY LUB RAKA JELITA GRUBEGO</p> <p>Nadzór według grup ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed wykonaniem zaleceń kontrolnych należy sprawdzić, czy wyjściowa kolonoskopia została wykonana w warunkach wysokiej jakości: pełne badanie, odpowiednie oczyszczenie jelita i całkowite usunięcie polipów; • Pacjenci ze zmianami ząbkowanymi bez dysplazji <10 mm nie wymagają kontroli endoskopowej, niezależnie od liczby zmian. Powinni zostać ponownie włączeni do programu populacyjnych badań przesiewowych, najlepiej po 10 latach lub należy zaleceń kolonoskopię po 10 latach, jeśli nie ma populacyjnego programu przesiewowego w kierunku raka jelita grubego [jakość dowodów: niska, siła zaleceń zdecydowanie na korzyść]; • Pacjenci z hiperplastycznymi polipami odbytu/esicy <10 mm nie wymagają kontroli endoskopowej. Powinni zostać ponownie włączeni do programu populacyjnych badań przesiewowych, najlepiej po 10 latach lub należy zaleceń kolonoskopię po 10 latach, jeśli nie ma populacyjnego programu przesiewowego w kierunku raka jelita grubego [jakość dowodów: niska, siła zaleceń zdecydowanie na korzyść]; • Pacjenci z 3 lub więcej zmianami gruczolakowatymi cewkowe (ang. <i>tubular adenomatous lesions</i>) z dysplazją niskiego stopnia <10 mm lub przynajmniej jedną zmianą gruczolakowatą kosmkową (ang. <i>villous adenomatous</i>) z dysplazją wysokiego stopnia lub ≥ 10 mm powinni być poddani pierwszemu badaniu endoskopowemu po 3 latach [jakość dowodów: umiarkowana, siła zalecenia: słaba na korzyść]; • Pacjenci z co najmniej jedną ząbkowaną zmianą nowotworową z dysplazją lub ≥ 10 mm powinni być poddani pierwszej kontroli endoskopowej po 3 latach (jakość dowodów: niska, siła zalecenia: zdecydowanie na korzyść); • W przypadku pacjentów z 5 lub więcej gruczolakami lub jakimkolwiek gruczolakiem ≥ 20 mm, którzy stanowią grupę wysokiego ryzyka wg wytycznych europejskich, obecnie nie ma dowodów za lub przeciw skróceniu okresu obserwacji do jednego roku [jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba na korzyść]. <p>Nadzór w sytuacjach wyjątkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z wysokim ryzykiem raka jelita grubego (≥ 10 gruczolaków; ≥ 5 proksymalnych polipów ząbkowanych; ≥ 2 polipy ząbkowane ≥ 10 mm; > 10 polipów z $> 50\%$ polipów ząbkowanych lub z kryteriami zespołu polipowatości ząbkowanej) wymagają indywidualnego podejścia i powinny zostać skierowane do specjalistycznej poradni wysokiego ryzyka lub specjalistycznej poradni gastroenterologicznej.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>MSTF 2017⁴⁵⁹</p> <p><i>Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer</i></p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące skyningu w kierunku raka jelita grubego</u></p> <p>Historia rodzinna raka jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer, CRC</i>) i polipów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się, aby osoby z jednym krewnym pierwszego stopnia z CRC lub udokumentowanym zaawansowanym gruczolakiem zdiagnozowanym w wieku poniżej 60 lat lub z 2 krewnymi pierwszego stopnia z CRC i/lub udokumentowanymi zaawansowanymi gruczolakami poddawano kolonoskopii co 5 lat, rozpoczynając badania 10 lat wcześniej niż wiek w którym zdiagnozowano najmłodszego krewnego pierwszego stopnia lub w wieku 40 lat, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej [zalecenie słabe, dowody naukowe niskiej jakości]; Sugeruje się, aby osoby, których u jednego krewnego pierwszego stopnia zdiagnozowano CRC lub udokumentowano zaawansowany gruczolak w wieku poniżej 60 lat, rozpoczęły badania przesiewowe w wieku 40 lat [zalecenie słabe, dowody naukowe bardzo niskiej jakości]; Sugeruje się, aby osoby z jednym lub więcej krewnymi pierwszego stopnia z udokumentowaną zaawansowaną zmianą ząbkowaną (SSP (ang. <i>serrated lesions</i>) lub tradycyjny gruczolak ząbkowany o wielkości ≥ 10 mm lub SSP z dysplazją cytologiczną) były poddawane badaniom przesiewowym zgodnie z powyższymi zaleceniami dla osób z rodzinną historią udokumentowanego zaawansowanego gruczolaka [zalecenie słabe, dowody naukowe bardzo niskiej jakości]; Zaleca się, aby osobom z jednym lub więcej krewnymi pierwszego stopnia z CRC lub udokumentowanymi zaawansowanymi gruczolakami, dla których zaleca się kolonoskopię, proponowano coroczne wykonanie testu immunochemicznego na obecności krwi utajonej w kale (ang. <i>fecal immunochemical test, FIT</i>), jeśli odmówią kolonoskopii [zalecenie silne, dowody naukowe umiarkowanej jakości].
<p>ASCRS 2017⁴⁶⁰</p> <p><i>American Society of Colon and Rectal Surgeons</i></p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p>Badania przesiewowe i genetyczne w kierunku zespołów polipowatości gruczolakowatej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zespoły polipowatości należy zazwyczaj podejrzewać u pacjentów z gruczolakami istniejącymi dłużej niż 20 lat, u pacjentów z guzem desmoidalnym w wywiadzie lub innymi pozajelitowymi objawami rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP) lub jeśli pacjent posiada członków rodziny ze znanym FAP, AFAP (atypowa FAP) lub MAP (polipowatość związana z MUTYH). [Stopień zalecenia: silne zalecenie oparte na danych naukowych niskiej jakości, 1C]. <p><i>Rozpoznanie kliniczne FAP ogólnie przyjmuje się, gdy zidentyfikowano > 100 gruczolaków i u tych osób zaleca się badanie genu APC w linii zarodkowej, ponieważ ułatwia to badanie przesiewowe w kierunku mutacji u członków rodziny i może mieć wartość predykcyjną dla objawów pozajelitowych.</i></p> <p><i>Chociaż większość probantów z >100 gruczolakami będzie miała wykrywalną mutację lub delecję w APC, istnieje niewielki odsetek przypadków, w których nie można znaleźć mutacji. Niedawno w takich rodzinach wykryto delecje w promotorze 1B APC i należy o badanie w tym kierunku wyraźnie poprosić.</i></p> <p><i>W rodzinie z klasycznym FAP, ale bez możliwości do zidentyfikowania mutacji w APC, badania przesiewowe i leczenie powinny być zgodne z tymi samymi zasadami, co w przypadku potwierdzonych mutacji.</i></p> <p><i>W przypadku pacjentów z mniej niż 100 gruczolakami określenie diagnozy może być trudne. Niedawno rozwój sekwencjonowania DNA nowej generacji i wielogenowych testów panelowych pozwala na przebadanie tych pacjentów pod kątem wszystkich znanych genów raka jelita grubego za pomocą jednego badania krwi. Jest to pomocne badanie, ponieważ wiele zespołów powiązanych jest z atypową polipowatością gruczolakowatą (AFAP, MAP, polipowatość związana z korektą polimerazy, zespół Lynch).</i></p> <p><i>Klinicznym pytaniem, na które należy odpowiedzieć, jaki jest próg skumulowanej liczby gruczolaków, przy którym należy starać się o wykonanie badań genetycznych. Chociaż zaproponowano wiele kryteriów, nie ma zgody co do kryteriów rozpoznania AFAP. Rozpoznanie AFAP często wymaga połączenia objawów klinicznych, liczby gruczolaków (powyżej 10 lub 20, ale mniej niż 100), wywiadu rodzinnego i badania genetycznego, aby odróżnić zespół AFAP od MAP, polipowatości o nieznannej etiologii lub po prostu wielu sporadycznych gruczolaków. Brak rodzinnej historii polipowatości lub raka jelita grubego nie wyklucza rozpoznania zespołu polipowatości, ponieważ mutacje de novo w genie APC mogą wystąpić nawet u 15% pacjentów z FAP, a MAP jest dziedziczony recesywnie.</i></p> <p>Badania przesiewowe u członków rodziny z ryzykiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Członkowie rodziny pacjenta z rozpoznaną mutacją będący w grupie ryzyka są poddawani badaniu przesiewowemu pod kątem mutacji. W przypadku dzieci i osób, które odmawiają wykonania badań genetycznych, zaleca się nadzór endoskopowy do czasu wykonania badań genetycznych lub jasnej diagnozy na podstawie fenotypu. Członkowie rodziny z grupy ryzyka, którzy nie są nosicielami mutacji, powinni przejść te same badania przesiewowe, co populacja o średnim ryzyku. [Stopień zalecenia: silne zalecenie oparte na dowodach naukowych o średniej jakości, 1B]. <p><i>Gdy pacjent jest pierwszym w rodzinie, u którego zdiagnozowano FAP (proband), wskazane jest wykonanie badań genetycznych. Jeśli zostanie znaleziona mutacja, wszyscy krewni probanda będący w grupie ryzyka</i></p>

⁴⁵⁹ Rex, D. K., Boland, C. R., Dominitz, J. A., Giardiello, F. M., Johnson, D. A., Kaltenbach, T., Levin, T. R., Lieberman, D., & Robertson, D. J. (2017). Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *The American journal of gastroenterology*, 112(7), 1016–1030. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.174>

⁴⁶⁰ Herzig, D., Hardiman, K., Weiser, M., You, N., Paquette, I., Feingold, D. L., & Steele, S. R. (2017). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Diseases of the colon and rectum*, 60(9), 881–894. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000912>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>mogą zostać przebadani pod kątem tej mutacji. Ten proces jest znacznie tańszy i szybszy niż sekwencjonowanie paneli wielogenowych. Większość autorytetów zaleca badanie dzieci w okresie dojrzewania, ponieważ rak występuje rzadko przed tym wiekiem.</p> <p>Istnieją niekompletne dane, które zdecydowanie potwierdzają strategię badań przesiewowych pod kątem AFAP. U pacjentów z tymi mutacjami raki jelita grubego pojawiają się znacznie później, a odbytnica może zostać oszczędzona. Dlatego strategia, która koncentruje się na częstej sigmoidoskopii giętkiej u młodszych osób może być zatem niewystarczająca.</p> <p>Polipowatość związana z genem MUYH (MAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie MAP należy rozważyć u pacjentów z polipowatością jelita grubego (> 20 gruczolaków w ciągu życia). [Stopień zalecenia: silne zalecenie oparte na danych naukowych niskiej jakości, 1C]. <p>MAP jest autosomalnym recesywnie dziedziczonym zespołem polipowatości jelita grubego i odbytnicy spowodowanym przez bialleliczne mutacje w linii zarodkowej w genie naprawy poprzez wycinanie zasad (ang. base-excision repair gene) MUTYH (ang. mutY homolog), zlokalizowanym na chromosomie 1. Ponieważ wzór dziedziczenia autosomalnego recesywnego wymaga, aby osoby dotknięte chorobą miały mutację bialleliczną, oboje rodzice osób dotkniętych chorobą muszą być nosicielami co najmniej monoallelicznymi. Jeśli tak, rodzeństwo osób dotkniętych chorobą ma 25% szans na mutacje bialleliczne, a dzieci osób dotkniętych chorobą będą co najmniej heterozygotycznymi nosicielami. Nie jest jasne, czy osoby z mutacjami monoallelicznymi są bardziej narażone na wystąpienie nowotworu jelita grubego. Liczba polipów może nie korelować z występowaniem biallelicznych mutacji MUTYH, jak ma to miejsce w mutacjami APC, co utrudnia zalecenie badań przesiewowych w kierunku MAP na podstawie określonej liczby polipów. Chociaż wiele raportów podaje próg 10 polipów jako wskazanie do badań genetycznych, wytyczne NCCN przesunęły próg do wartości 20 polipów. Uznając ograniczone dowody potwierdzające wartość odcięcia określonej liczby polipów, należy rozważyć wykonanie badań genetycznych w kierunku MAP u większości pacjentów z > 20 gruczolakami w życiu. Ponieważ większość obecnych badań genetycznych jest wykonywana przy użyciu paneli wielogenowych, pacjenci poddawani badaniu przesiewowemu pod kątem genetycznych przyczyn zespołów polipowatości okrężnicy prawdopodobnie będą poddane ocenie APC i MUTYH podczas wstępnej oceny genetycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z biallelicznymi mutacjami MUTYH wymagają corocznej kolonoskopii i polipektomii, o ile gruczolaki można kontrolować endoskopowo. Rodzeństwo lub dzieci osoby dotkniętej chorobą muszą zostać przebadane pod kątem rodzinnych mutacji w genie MUTYH. Osoby, które nie zostały poddane badaniu, powinny być poddawane kolonoskopii co 2 lata, począwszy od 20 r.ż. [Stopień zalecenia: słabe zalecenie oparte na dowodach o średniej jakości, 2B]. <p>Sigmoidoskopia nie jest akceptowalną metodą w ramach badań przesiewowych ze względu na częstość raka proksymalnego odcinka okrężnicy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas i rodzaj operacji u pacjentów z bialleliczną mutacją genu MUTYH zależą od możliwości usuwania polipów, liczby polipów odbytu oraz obecności zmian o charakterze złośliwym. [Stopień rekomendacji: Słabe zalecenie oparte na danych naukowych niskiej jakości, 2C]. <p>Brak wystarczających danych, aby zalecić określoną operację u wszystkich pacjentów, a fenotyp MAP różni się tak bardzo, że określenie standardowej operacji jest niewłaściwe.</p> <p>Manifestacje pozajelitowe – Badanie przesiewowe w kierunku nowotworu dwunastnicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania przesiewowe w kierunku gruczolaków dwunastnicy u osób z FAP i AFAP należy rozpocząć od wyjściowej esophagogastroduodenoskopii (endoskopia przełyku, żołądka i dwunastnicy, EGD) rozpoczynającej się w wieku od 20 do 25 lat, a następnie badania należy wykonywać w odstępach czasu określonych na podstawie wyników badań endoskopowych. [Stopień zalecenia: silne zalecenie oparte na dowodach naukowych o średniej jakości, 1B]. <p>Chemoprewencja gruczolaków:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby z FAP, AFAP lub MAP z pozostawionymi gruczolakami odbytnicy lub rozpoznany gruczolakami dwunastnicy powinny zostać uwzględnione w chemoprewencji z użyciem sulindaku lub celekoksylu po indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. [Stopień zalecenia: słabe zalecenie oparte na dowodach naukowych wysokiej jakości, 2A]. <p>Należy zauważyć, że chociaż żaden lek, w tym opisane powyżej, nie został zatwierdzony przez FDA we wskazaniu chemoprewencji, kilka leków zostało przebadanych w kilkunastu randomizowanych badaniach kontrolowanych oraz w wielu badaniach obserwacyjnych.</p> <p>Nadzór i leczenie polipowatości bez zidentyfikowanej mutacji genu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z kliniczną polipowatością, ale bez zidentyfikowanej mutacji, powinni być leczeni i obserwowani w oparciu o ich fenotyp. [Stopień zalecenia: Słabe zalecenie oparte na danych naukowych niskiej jakości, 2C]. <p>Od 20% do 50% pacjentów z oligopolipozą nie będzie miało mutacji w genach APC lub MUTYH.</p>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>MaHTAS 2017⁴⁶¹</p> <p>Malaysian Health Technology Assessment Section</p> <p>(Malezja)</p>	<p>Wytyczne w kompleksowy sposób przedstawiają rekomendacje związane z diagnostyką i leczeniem raka jelita grubego (CRC). Obejmują zalecenia w zakresie skriningu populacyjnego, nadzoru nad osobami o średnim i wysokim ryzyku, diagnostyki (w tym określenia stadium choroby), leczenia i postępowania po leczeniu</p> <p>Dziedziczne zespoły CRC lub genetyczne zespoły podatności na CRC obejmują: dziedzicznego, niezwiązanego z polipowością CRC (HNCCP), zespół rodzinnej polipowości gruczolakowatej (FAP), polipowość związaną z mutacją genu MUTYH (MAP), polipowość młodzieńczą i zespół Peutza-Jeghersa.</p> <p>Kluczowe rekomendacje, które, zdaniem autorów wytycznych, powinny być wprowadzone w pierwszej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skrining w populacjach średniego i wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby bez objawów z rodzinną historią CRC powinny być objęte badaniami skriningowymi; ○ wszystkie osoby, u których wywiad rodzinny sugeruje zespół dziedzicznego CRC powinny być skierowane do poradni genetycznych w celu określenia ich ryzyka genetycznego (jeśli taka poradnia jest dostępna). Kryteria sugerujące obciążenie genetyczne to (poziom dowódów: III): <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRC przed 50. r.ż.; ▪ CRC i rak błony śluzowej trzony macicy w dowolnym wieku; ▪ CRC i rak jajnika w dowolnym wieku; ▪ CRC i rak żołądka lub jelita cienkiego lub pęcherzyka żółciowego lub pęcherza w dowolnym wieku; ▪ CRC i przynajmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia z CRC, rakiem błony śluzowej trzony macicy lub rakiem jajnika w dowolnym wieku; ▪ stwierdzone w wywiadzie rodzinnym: zespół Lynch, FAP lub rodzinny rozlany rak żołądka; ▪ przynajmniej 10 wykrytych polipów gruczolakowatych; ▪ wielokrotne pierwotne nowotwory jelita w dowolnym wieku; ▪ mniej niż 5 polipów ząbkowanych stwierdzonych w proksymalnej części jelita grubego (w tym przynajmniej 2 > 10 mm); ▪ mniej niż 20 polipów ząbkowanych bez względu na wielkość; ▪ przynajmniej 2 polipy młodzieńcze lub więcej lub w przebiegu zespołu Peutza-Jeghersa; • Diagnostyka i interwencje radiologiczne w celu oceny stanu zaawansowania i zalecane w ramach nadzoru: <ul style="list-style-type: none"> ○ do oceny zaawansowania i prowadzenia nadzoru w przypadku CRC należy wykonać tomografię komputerową; ○ w diagnozowaniu i określaniu stadium raka odbytnicy optymalną metodą diagnostyczną jest badanie MRI; ○ w CRC potwierdzeniem diagnozy w zakresie stadium zgodnie z klasyfikacją TNM powinno być standardowe badanie histopatologiczne; ○ metody stosowane w procesie diagnostycznym CRC: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kolonoskopia; ▪ wirtualna kolonoskopia (kolonografia CT); ▪ wlew doodbytniczy z kontrastem barytowym (metoda mniej skuteczna niż wirtualna kolonoskopia); ▪ oznaczanie antygenu rakowo-zarodkowego (CEA) - wyłącznie na etapie monitorowania i obserwacji. Oznaczenie CEA wykonuje się przedoperacyjnie u pacjentów z pierwotnym CRC a następnie w okresie nadzoru tomografia komputerowa - dokładność TK w identyfikacji CRC i przerzutów do węzłów zależy od stadium zaawansowania. Nie jest to najlepsza metoda oceny wczesnego CRC; ▪ MRI; ▪ USG odbytu; ▪ PET-CT z 18F-fluorodeoksyglukozą (nie rekomendowane we wstępnej ocenie zaawansowania i w ramach nadzoru); ▪ badania histopatologiczne.

⁴⁶¹ MaHTAS (2017). Management of Colorectal Cancer. Malaysia Health Technology Assessment Section. Pozyskano z <https://www.moh.gov.my/moh/resources/penerbitan/CPG/CPG%20Management%20of%20Colorectal%20Carcinoma.pdf>, dostęp z 18.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																																	
<p>Rekomendacje w zakresie nadzoru nad pacjentami w grupach ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku braku objawów CRC u pacjenta należy określić ryzyko na podstawie wywiadu rodzinnego. Schemat dalszego postępowania, w zależności od ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej. 																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 371 632 421">Poziom ryzyka</th> <th data-bbox="632 371 970 421">Opis</th> <th data-bbox="970 371 1179 421">Rekomendowane badanie</th> <th data-bbox="1179 371 1441 421">Dalsze postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 421 632 495">Właściwe dla populacji ogólnej</td> <td data-bbox="632 421 970 495">Brak historii rodzinnej > 50 r.ż.</td> <td data-bbox="970 421 1179 495">Test w kierunku obecności krwi utajonej w kale</td> <td data-bbox="1179 421 1441 495">W przypadku negatywnego wyniku test należy powtarzać co roku</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 495 632 595">Średnie</td> <td data-bbox="632 495 970 595">Historia rodzinna: ≥ 1 krewny 1. st. LUB 1 krewny 1. st. i 1 krewny 2. st. LUB > 3 krewnych w tym 1 krewny 1. st.</td> <td data-bbox="970 495 1179 595">Kolonoskopia*</td> <td data-bbox="1179 495 1441 595">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 595 632 786">Wysokie</td> <td data-bbox="632 595 970 786">Historia rodzinna: - CRC < 50 r.ż. - FAP - HNPCC (zespół Lyncha) - zespół Peutza Jeghersa - polipowatość młodzieńcza - MAP</td> <td data-bbox="970 595 1179 786">Kolonoskopia**</td> <td data-bbox="1179 595 1441 786">-</td> </tr> </tbody> </table>					Poziom ryzyka	Opis	Rekomendowane badanie	Dalsze postępowanie	Właściwe dla populacji ogólnej	Brak historii rodzinnej > 50 r.ż.	Test w kierunku obecności krwi utajonej w kale	W przypadku negatywnego wyniku test należy powtarzać co roku	Średnie	Historia rodzinna: ≥ 1 krewny 1. st. LUB 1 krewny 1. st. i 1 krewny 2. st. LUB > 3 krewnych w tym 1 krewny 1. st.	Kolonoskopia*	-	Wysokie	Historia rodzinna: - CRC < 50 r.ż. - FAP - HNPCC (zespół Lyncha) - zespół Peutza Jeghersa - polipowatość młodzieńcza - MAP	Kolonoskopia**	-														
Poziom ryzyka	Opis	Rekomendowane badanie	Dalsze postępowanie																															
Właściwe dla populacji ogólnej	Brak historii rodzinnej > 50 r.ż.	Test w kierunku obecności krwi utajonej w kale	W przypadku negatywnego wyniku test należy powtarzać co roku																															
Średnie	Historia rodzinna: ≥ 1 krewny 1. st. LUB 1 krewny 1. st. i 1 krewny 2. st. LUB > 3 krewnych w tym 1 krewny 1. st.	Kolonoskopia*	-																															
Wysokie	Historia rodzinna: - CRC < 50 r.ż. - FAP - HNPCC (zespół Lyncha) - zespół Peutza Jeghersa - polipowatość młodzieńcza - MAP	Kolonoskopia**	-																															
<p>* W przypadku CRC zdiagnozowanego w wieku < 60 lat, kolonoskopia powinna być wykonana w wieku 40 lat lub 10 lat przed wiekiem najwcześniejszej diagnozy CRC u krewnego (w zależności od tego co nastąpi wcześniej). Jeśli wynik kolonoskopii jest negatywny należy ją powtarzać co 3-5 lat. W przypadku CRC zdiagnozowanego w wieku ≥ 60 lat, kolonoskopia powinna być wykonana w wieku 40 lat. Jeśli wynik kolonoskopii jest negatywny należy ją powtarzać co 10 lat. Badania przesiewowe należy kontynuować do 75. r.ż. (III).</p>																																		
<p>** W przypadku CRC w wywiadzie rodzinnym zdiagnozowanym w wieku < 50 lat należy wykonać kolonoskopię w wieku 40 lat lub 10 lat przed wiekiem najwcześniejszej diagnozy CRC u krewnego (w zależności od tego co nastąpi wcześniej). Jeśli wynik kolonoskopii jest negatywny należy ją powtarzać co 3-5 lat. Badania przesiewowe należy kontynuować do 75. r.ż.</p>																																		
<ul style="list-style-type: none"> Po usunięciu polipów gruczolakowatych pacjenci powinni mieć wykonaną kolonoskopię co 10 lat (niskie ryzyko CRC) lub co 3 lata (wysokie ryzyko CRC); Ryzyko związane z zespołami obciążenia CRC oraz schemat nadzoru nad pacjentami przedstawiono w tabeli poniżej (w nawiasach wskazano jakość dowodów, na których oparto rekomendacje); 																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1095 604 1162">Schorzenie wysokiego ryzyka</th> <th data-bbox="604 1095 794 1162">Ryzyko</th> <th data-bbox="794 1095 986 1162">Początek skriningu (lata życia)</th> <th data-bbox="986 1095 1174 1162">Procedury nadzoru</th> <th data-bbox="1174 1095 1441 1162">Częstość badań w ramach nadzoru</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1162 604 1408">FAP</td> <td data-bbox="604 1162 794 1408">2,4 razy większe na każde 10 lat życia (jakość dowodu: III)</td> <td data-bbox="794 1162 986 1408">Nosiciele mutacji FAP: 10 – 14 r.ż. (III) AFAP: 18 – 20 r.ż. (III)</td> <td data-bbox="986 1162 1174 1408">Wstępne badanie – sigmoidoskopia, w przypadku wykrycia gruczolaków kolonoskopia. W AFAP – kolonoskopia (III)</td> <td data-bbox="1174 1162 1441 1408">Kolonoskopia co 1 – 2 lata aż do wykonania operacji (III) U krewnych pierwszego stopnia bez mutacji APC co 2 lata do 40. r.ż., później odstępy mogą być dłuższe (3 – 5 lat), nadzór można zakończyć w wieku 50 lat (III)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1408 604 1547">Zespół Lyncha/HNPCC</td> <td data-bbox="604 1408 794 1547">Skumulowane ryzyko zachorowania na CRC w czasie życia: 78% (III)</td> <td data-bbox="794 1408 986 1547">20 – 25 r.ż. lub 5 lat przed wiekiem krewnego w momencie diagnozy CRC (od II-2 do III)</td> <td data-bbox="986 1408 1174 1547">Kolonoskopia (od II-2 do III)</td> <td data-bbox="1174 1408 1441 1547">Co 1 – 2 lata (III)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1547 604 1666">Zespół Peutza-Jeghersa</td> <td data-bbox="604 1547 794 1666">Skumulowane ryzyko: 39% (III)</td> <td data-bbox="794 1547 986 1666">8 r.ż. (III)</td> <td data-bbox="986 1547 1174 1666">Kolonoskopia (III)</td> <td data-bbox="1174 1547 1441 1666">W przypadku znalezienia polipów co 3 lata, przy braku polipów powtórzenie w 18. r.ż., następnie co 3 lata (III)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1666 604 1827">Polipowatość młodzieńcza</td> <td data-bbox="604 1666 794 1827">Skumulowane ryzyko: 38% (III)</td> <td data-bbox="794 1666 986 1827">15 r.ż. lub wcześniej w przypadku objawów (przed wszystkim krwawienia z odbytu) (III)</td> <td data-bbox="986 1666 1174 1827">Kolonoskopia (III)</td> <td data-bbox="1174 1666 1441 1827">Co 2 lata (III)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1827 604 1901">MAP</td> <td data-bbox="604 1827 794 1901">Skumulowane ryzyko: 63% w 60. r.ż. (II-2)</td> <td data-bbox="794 1827 986 1901">18 – 20 r.ż. (II-2)</td> <td data-bbox="986 1827 1174 1901">Kolonoskopia (II-2)</td> <td data-bbox="1174 1827 1441 1901">Co 1-2 lata (II-2)</td> </tr> </tbody> </table>					Schorzenie wysokiego ryzyka	Ryzyko	Początek skriningu (lata życia)	Procedury nadzoru	Częstość badań w ramach nadzoru	FAP	2,4 razy większe na każde 10 lat życia (jakość dowodu: III)	Nosiciele mutacji FAP: 10 – 14 r.ż. (III) AFAP: 18 – 20 r.ż. (III)	Wstępne badanie – sigmoidoskopia, w przypadku wykrycia gruczolaków kolonoskopia. W AFAP – kolonoskopia (III)	Kolonoskopia co 1 – 2 lata aż do wykonania operacji (III) U krewnych pierwszego stopnia bez mutacji APC co 2 lata do 40. r.ż., później odstępy mogą być dłuższe (3 – 5 lat), nadzór można zakończyć w wieku 50 lat (III)	Zespół Lyncha/HNPCC	Skumulowane ryzyko zachorowania na CRC w czasie życia: 78% (III)	20 – 25 r.ż. lub 5 lat przed wiekiem krewnego w momencie diagnozy CRC (od II-2 do III)	Kolonoskopia (od II-2 do III)	Co 1 – 2 lata (III)	Zespół Peutza-Jeghersa	Skumulowane ryzyko: 39% (III)	8 r.ż. (III)	Kolonoskopia (III)	W przypadku znalezienia polipów co 3 lata, przy braku polipów powtórzenie w 18. r.ż., następnie co 3 lata (III)	Polipowatość młodzieńcza	Skumulowane ryzyko: 38% (III)	15 r.ż. lub wcześniej w przypadku objawów (przed wszystkim krwawienia z odbytu) (III)	Kolonoskopia (III)	Co 2 lata (III)	MAP	Skumulowane ryzyko: 63% w 60. r.ż. (II-2)	18 – 20 r.ż. (II-2)	Kolonoskopia (II-2)	Co 1-2 lata (II-2)
Schorzenie wysokiego ryzyka	Ryzyko	Początek skriningu (lata życia)	Procedury nadzoru	Częstość badań w ramach nadzoru																														
FAP	2,4 razy większe na każde 10 lat życia (jakość dowodu: III)	Nosiciele mutacji FAP: 10 – 14 r.ż. (III) AFAP: 18 – 20 r.ż. (III)	Wstępne badanie – sigmoidoskopia, w przypadku wykrycia gruczolaków kolonoskopia. W AFAP – kolonoskopia (III)	Kolonoskopia co 1 – 2 lata aż do wykonania operacji (III) U krewnych pierwszego stopnia bez mutacji APC co 2 lata do 40. r.ż., później odstępy mogą być dłuższe (3 – 5 lat), nadzór można zakończyć w wieku 50 lat (III)																														
Zespół Lyncha/HNPCC	Skumulowane ryzyko zachorowania na CRC w czasie życia: 78% (III)	20 – 25 r.ż. lub 5 lat przed wiekiem krewnego w momencie diagnozy CRC (od II-2 do III)	Kolonoskopia (od II-2 do III)	Co 1 – 2 lata (III)																														
Zespół Peutza-Jeghersa	Skumulowane ryzyko: 39% (III)	8 r.ż. (III)	Kolonoskopia (III)	W przypadku znalezienia polipów co 3 lata, przy braku polipów powtórzenie w 18. r.ż., następnie co 3 lata (III)																														
Polipowatość młodzieńcza	Skumulowane ryzyko: 38% (III)	15 r.ż. lub wcześniej w przypadku objawów (przed wszystkim krwawienia z odbytu) (III)	Kolonoskopia (III)	Co 2 lata (III)																														
MAP	Skumulowane ryzyko: 63% w 60. r.ż. (II-2)	18 – 20 r.ż. (II-2)	Kolonoskopia (II-2)	Co 1-2 lata (II-2)																														
<ul style="list-style-type: none"> W przypadku jakichkolwiek objawów dziedzicznego CRC pacjenta należy skierować do chirurga zajmującego się chorobami jelita grubego. 																																		
<p>Zasady nadzoru związanego z objawami dziedzicznego CRC w populacjach średniego i wysokiego ryzyka powinny być określone w oparciu o ocenę ryzyka (zgodnie z tabelą powyżej).</p>																																		

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
<p>JSCCR 2017⁴⁶²</p> <p>Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum</p> <p>(Japonia)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą praktyki klinicznej w zakresie dziedzicznego raka jelita grubego. Obejmują wytyczne w obszarze diagnostyki, leczenia i nadzoru nad pacjentami zagrożonymi lub dotkniętymi tą chorobą. Z uwagą na najsilniejsze powiązanie z dziedzicznym rakiem jelita grubego wytyczne skupiają się na dwóch wskazaniach: zespole rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP) i zespole Lyncha</u></p> <p>FAP</p> <p>Diagnostyka:</p> <p>FAP można zdiagnozować klinicznie i/lub genetycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie kliniczne - jeżeli spełnione jest jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ wykrycie ok. 100 lub więcej gruczolaków w jelicie grubym, niezależnie od obecności/braku FAP w wywiadzie rodzinnym; ○ wykrycie mniej niż 100 gruczolaków w obecności FAP w wywiadzie rodzinnym; • Rozpoznanie genetyczne – wykrycie patogenicznej mutacji genu APC w linii zarodkowej; • Ponieważ istnieją inne niż FAP zespoły, które charakteryzują się obecnością około 100 lub więcej gruczolaków w jelicie grubym (polipowatość związana z MUTYH, choroba autosomalna recesywna) historia rodziny zgodna z dziedziczeniem autosomalnym dominującym jest użyteczną wskazówką do rozpoznania FAP; • Niezależnie od liczby gruczolaków jelita grubego wskazaniem do rozpoznania FAP jest obecność charakterystycznych objawów pozajelitowych. U 20-40% pacjentów z rozpoznaniem klinicznym FAP nie wykryto mutacji w genie APC; • Jeśli pacjent chce poddać się badaniom genetycznym w celu leczenia własnego lub diagnozy u krewnych, należy zdiagnozować typ polipowatości i odróżnić AFAP od polipowatości związanej z MUTYH (MAP) i polipowatości związanej z polimerazą korygującą błędy wbudowywania nukleotydów (ang. <i>polymerase proofreading-associated polyposis</i>, PPAP). Badanie genetyczne powinno uwzględniać mutację genu APC, należy je wykonać, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ planuje się, że wyniki badań genetycznych mają służyć jako punkt odniesienia przy wyborze leczenia lub nadzorowaniu pacjentów z klinicznie zdiagnozowanym FAP; ○ gdy w rodowodzie, w którym wykryto patogenną mutację genu APC w linii zarodkowej, krewni pacjenta chcą poddać się badaniu genetycznemu; ○ kiedy wyniki badań genetycznych mają być wykorzystane do diagnozy AFAP lub w diagnostyce różnicowej MAP i PPAP [kategoria rekomendacji: B]; • Diagnoza AFAP wyłącznie na podstawie liczby gruczolaków jelita grubego (poniżej 100) jest trudna; jednakże wywiad rodzinny w kierunku FAP i polipowatości gruczolaków dna żołądka, gruczolaka dwunastnicy, egzostozy, guzów desmoidalnych, wrodzonego przerostu nabłonka siatkówki (CHRPE) itp., które mogą być związane z FAP lub AFAP, stanowią pomocne wskazówki do diagnozy. Jeśli wnioskowanie na podstawie wymienionych wyżej cech jest niejednoznaczne, odróżnienie od MAP i PPAP jest trudne i wymaga badań genetycznych w celu ostatecznej diagnozy. W AFAP patogeniczne mutacje genu APC w linii zarodkowej często znajdują się w regionie 5' lub 3', alternatywnie w regionie <i>splicingu</i> (w którym ekson jest pomijany podczas transkrypcji z powodu mutacji), aczkolwiek w wielu przypadkach nie można zidentyfikować żadnych mutacji. Należy także zauważyć, że średni wiek zachorowania na raka jelita grubego jest wyższy u chorych na AFAP niż u typowych chorych na FAP [kategoria rekomendacji: C]. <p>Schemat rozpoznania FAP i innych typów polipowatości przedstawiono poniżej.</p>

⁴⁶² Ishida, H., Yamaguchi, T., Tanakaya, K., Akagi, K., Inoue, Y., Kumamoto, K., Shimodaira, H., Sekine, S., Tanaka, T., Chino, A., Tomita, N., Nakajima, T., Hasegawa, H., Hinoi, T., Hirasawa, A., Miyakura, Y., Murakami, Y., Muro, K., Ajioka, Y., Hashiguchi, Y., ... Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2018). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2016 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer (Translated Version). *Journal of the anus, rectum and colon*, 2(Suppl 1), S1–S51. <https://doi.org/10.23922/jarc.2017-028>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<div data-bbox="416 253 1422 1064" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">Wstępne rozpoznanie – liczba polipów gruczolakowatych</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; text-align: center;">> 100 polipów</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; text-align: center;">< 100 polipów</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Duża liczba gruczolaków, uniemożliwiająca uwidocznienie prawidłowej błony śluzowej</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Liczne gruczolaki na tle prawidłowej błony śluzowej</div> </div> <div style="width: 45%;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Brak FAP w wywiadzie rodzinnym lub brak danych</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">FAP w wywiadzie rodzinnym</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Mutacja genu APC w linii zarodkowej</div> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 30%;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Ciężka / obfita / gęsta FAP**</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Rozproszona FAP (sparse FAP)**</div> </div> <div style="width: 30%;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">AFAP</div> </div> <div style="width: 30%;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Mutacja genu MUTYH w linii zarodkowej</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Polipowość związana z mutacją genu MUTYH</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px;">Liczne gruczolaki (możliwa PPAP*)</div> </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">* Polipowość gruczolakowata związana z polimerazą korygującą błędy wbudowywania nukleotydów (ang. polymerase proofreading-associated polyposis, PPAP) ** W niektórych opracowaniach określane wspólnie jako klasyczna FAP (FAP)</p> </div>
	<p>Leczenie zapobiegające pojawieniu się CRC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skutecznym leczeniem profilaktycznym jest proktokolektomia lub kolektomia wykonana przed rozwojem CRC; • Główne przyjęte procedury chirurgiczne są następujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ całkowita proktokolektomia + stała ileostomia; ○ odtwórcza proktokolektomia + IPAA (proktokolektomia z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem, ang. <i>ileal pouch anal anastomosis</i>); ○ całkowita kolektomia + IRA [kategoria rekomendacji: B]; • Obecnie uważa się, że standardowym zabiegiem chirurgicznym jest IPAA, którą często wykonuje się u pacjentów z FAP; • Zaleca się poddawanie pacjentów zabiegowi profilaktycznemu w wieku 20-30 lat [kategoria rekomendacji: B]; • W ostatnich latach do profilaktycznej proktokolektomii (kolektomii) coraz częściej stosuje się chirurgię laparoskopową. Decyzja o podjęciu operacji laparoskopowej z powodu FAP powinna zostać podjęta po uzyskaniu pełnej świadomej zgody pacjenta, zgodnie z umiejętnościami operatora w placówce [kategoria rekomendacji: C]; • W przypadku stwierdzenia podczas operacji profilaktycznych guzów desmoidalnych w krezce, IPAA generalnie nie jest zalecana ze względu na ryzyko nawrotu lub powiększenie guzów desmoidalnych oraz ze względu na problemy techniczne (procedura, pod pewnymi warunkami, jest jednak dopuszczalna) [kategoria rekomendacji: B]; • Całkowita proktokolektomia z powodu FAP może zmniejszać płodność u kobiet; • U pacjentów z AFAP należy rozważyć całkowitą kolektomię + IRA oraz długoterminowy nadzór kolonoskopowy [kategoria rekomendacji: C]. <p>NADZÓR POOPERACYJNY</p> <p>Nadzór właściwy dla proktokolektomii (kolektomii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli po profilaktycznej proktokolektomii (kolektomii) pozostały resztki błony śluzowej jelita grubego, wymagane jest regularne badanie kolonoskopowe ze względu na możliwość rozwoju CRC; • U pacjentów z FAP poddawanych operacji związanej z CRC należy przeprowadzić obserwację pooperacyjną podobną do tej u pacjentów ze sporadycznym rakiem jelita grubego;

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																
	<ul style="list-style-type: none"> Po operacji IRA wymagana jest długoterminowa obserwacja w celu monitorowania rozwoju raka w pozostałej części odbytnicy [kategoria rekomendacji: C]; Zwykle po operacji IPAA pozostaje niewielka ilość błony śluzowej odbytnicy. W związku z tym konieczny jest długotrwały nadzór pozostałej części odbytnicy; Zgłaszano rozwój gruczolaków w worku jelita krętego u 6,7-74% pacjentów po IPAA, odnotowano również rozwój raka. Dlatego konieczny jest długoterminowy nadzór; Zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego występuje u około 5% pacjentów poddanych IPAA z powodu FAP, ale częstość jest niższa niż po operacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Stan ten zwykle objawia się gorączką, biegunką i niedokrwistością. Jeśli te objawy zostaną zauważone, należy natychmiast wykonać badanie kolonoskopowe; Pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy poddanych zabiegowi resekcji należy poddać obserwacji pod kątem nawrotów (analogicznie do pacjentów ze sporadycznym rakiem jelita grubego). <p>Nadzór związany z objawami pozajelitowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nadzór powinien być prowadzony z uwzględnieniem możliwego rozwoju guzów desmoidalnych, które zwykle rozwijają się w ciągu 2 do 3 lat po kolektomii oraz możliwego rozwoju nowotworów złośliwych, takich jak rak dwunastnicy; Po proktokolektomii (kolektomii) często pojawiają się objawy pozajelitowe. Metody nadzoru nad zachowaną częścią odbytnicy i w związku z objawami pozajelitowymi nimi przedstawiono w tabeli poniżej. <table border="1" data-bbox="416 792 1428 1440"> <thead> <tr> <th>Zmiana chorobowa w przebiegu FAP</th> <th>Metody nadzoru</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pozostałe gruczolaki odbytnicy</td> <td>Coroczna kolonoskopia z polipektomią lub ablacją po IPAA. Kolonoskopia z polipektomią lub ablacją dla pacjentów po IRA co 6 miesięcy (w zależności od wieku lub gęstości gruczolaków).</td> </tr> <tr> <td>Gruczolak / rak dwunastnicy (w tym zmiany w obrębie ampułki Vatera)</td> <td>Endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego począwszy od momentu wykonania kolektomii lub w wieku 20-25 lat (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). Następnie endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego powtarzana regularnie w zależności od ciężkości stanu.</td> </tr> <tr> <td>Gruczolaki żołądka/rak żołądka</td> <td>Endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego co rok (lub jednocześnie z badaniem zmian w dwunastnicy).</td> </tr> <tr> <td>Rak tarczycy (u kobiet)</td> <td>USG tarczycy i badanie palpacyjne co rok począwszy od późnego wieku nastoletniego.</td> </tr> <tr> <td>Desmoidalne guzy w obrębie jamy brzusznej</td> <td>Badanie palpacyjne jamy brzusznej co roku. Po kolektomii, badanie TK lub MRI jamy brzusznej i miednicy co 3 lata u pacjentów z guzami desmoidalnymi w wywiadzie rodzinnym.</td> </tr> <tr> <td>Guzy mózgu</td> <td>Badanie radiologiczne co roku.</td> </tr> <tr> <td>Gruczolaki lub rak jelita czczego / jelita krętego</td> <td>Brak danych uzasadniających jakiegokolwiek zalecenia. Nadzór jednoczesny z badaniami radiologicznymi (TK/MRI) w kierunku guzów desmoidalnych.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nadzór nad układem żołądkowo–jelitowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Polipy w polipowatości gruczołów dna żołądka zwykle wykazują cechy histologiczne polipów hiperplastycznych, dlatego nie stanowią wskazania do zabiegu. Gruczolaki żołądka rozwijają się głównie w przedsionku. Nadzór żołądka należy prowadzić jednocześnie z nadzorem dwunastnicy [kategoria rekomendacji: C]; Częstość występowania raka dwunastnicy (w tym guzów ampułki) jest wysoka, co wymaga regularnej kontroli endoskopowej i leczenia gruczolaków [kategoria rekomendacji: C]; Nie ustalono jeszcze zalecanej metody monitorowania jelita krętego/czczego. Rak tych części jelita rozwija się rzadko [kategoria rekomendacji: C]. <p>Guzy desmoidalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Guzy desmoidalne często rozwijają się w ścianie brzucha, krezce lub przestrzeni zaotrzewnowej w ciągu 2 do 3 lat po proktokolektomii (kolektomii). Należy uważnie wykonać badanie palpacyjne i diagnostykę obrazową oraz zwrócić szczególną uwagę na objawy kliniczne (ból brzucha, wzdęcia, niedrożność przewodu pokarmowego, itp.) [kategoria rekomendacji: C]. <p>Nadzór – pozostałe aspekty:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wśród nowotworów złośliwych należy zwrócić uwagę na rozwój raka tarczycy (zwłaszcza u kobiet). Badanie palpacyjne i USG szyi należy wykonywać raz w roku. <p>Nadzór nad zagrożonymi krewnymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazane jest zapewnienie poradnictwa genetycznego nie tylko pacjentom leczonym, ale także ich bliskim [kategoria rekomendacji: B]; 	Zmiana chorobowa w przebiegu FAP	Metody nadzoru	Pozostałe gruczolaki odbytnicy	Coroczna kolonoskopia z polipektomią lub ablacją po IPAA. Kolonoskopia z polipektomią lub ablacją dla pacjentów po IRA co 6 miesięcy (w zależności od wieku lub gęstości gruczolaków).	Gruczolak / rak dwunastnicy (w tym zmiany w obrębie ampułki Vatera)	Endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego począwszy od momentu wykonania kolektomii lub w wieku 20-25 lat (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). Następnie endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego powtarzana regularnie w zależności od ciężkości stanu.	Gruczolaki żołądka/rak żołądka	Endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego co rok (lub jednocześnie z badaniem zmian w dwunastnicy).	Rak tarczycy (u kobiet)	USG tarczycy i badanie palpacyjne co rok począwszy od późnego wieku nastoletniego.	Desmoidalne guzy w obrębie jamy brzusznej	Badanie palpacyjne jamy brzusznej co roku. Po kolektomii, badanie TK lub MRI jamy brzusznej i miednicy co 3 lata u pacjentów z guzami desmoidalnymi w wywiadzie rodzinnym.	Guzy mózgu	Badanie radiologiczne co roku.	Gruczolaki lub rak jelita czczego / jelita krętego	Brak danych uzasadniających jakiegokolwiek zalecenia. Nadzór jednoczesny z badaniami radiologicznymi (TK/MRI) w kierunku guzów desmoidalnych.
Zmiana chorobowa w przebiegu FAP	Metody nadzoru																
Pozostałe gruczolaki odbytnicy	Coroczna kolonoskopia z polipektomią lub ablacją po IPAA. Kolonoskopia z polipektomią lub ablacją dla pacjentów po IRA co 6 miesięcy (w zależności od wieku lub gęstości gruczolaków).																
Gruczolak / rak dwunastnicy (w tym zmiany w obrębie ampułki Vatera)	Endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego począwszy od momentu wykonania kolektomii lub w wieku 20-25 lat (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). Następnie endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego powtarzana regularnie w zależności od ciężkości stanu.																
Gruczolaki żołądka/rak żołądka	Endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego co rok (lub jednocześnie z badaniem zmian w dwunastnicy).																
Rak tarczycy (u kobiet)	USG tarczycy i badanie palpacyjne co rok począwszy od późnego wieku nastoletniego.																
Desmoidalne guzy w obrębie jamy brzusznej	Badanie palpacyjne jamy brzusznej co roku. Po kolektomii, badanie TK lub MRI jamy brzusznej i miednicy co 3 lata u pacjentów z guzami desmoidalnymi w wywiadzie rodzinnym.																
Guzy mózgu	Badanie radiologiczne co roku.																
Gruczolaki lub rak jelita czczego / jelita krętego	Brak danych uzasadniających jakiegokolwiek zalecenia. Nadzór jednoczesny z badaniami radiologicznymi (TK/MRI) w kierunku guzów desmoidalnych.																

Towarzystwo naukowe	Zalecenia												
	<ul style="list-style-type: none"> • Nadzór nad układem żołądkowo – jelitowym, głównie obejmujący jelito grube, powinien być prowadzony u krewnych pierwszego stopnia (rodzice, dzieci i rodzeństwo) po uzyskaniu ich świadomej zgody; • Niezbędne jest wykonanie wywiadu rodzinnego u pacjentów z dziedzicznymi nowotworami, w tym FAP, wskazane jest dokładne opisanie historii rodziny za pomocą wykresu rodowodowego; • Jeśli którykolwiek z krewnych ma gruczolaki jelita grubego (szczególnie 2 lub więcej), należy przeprowadzić diagnostykę zgodnie z wykresem „Schemat rozpoznania FAP i innych typów polipowatości” (patrz powyżej); • Jeśli podczas kolonoskopii nie wykryto gruczolaków, badanie okrężnicy powinno być wykonywane mniej więcej co 3 lata; • Jeśli podczas wielokrotnych badań okrężnicy do 35. r. ż. nie wykryto gruczolaków, FAP można niemal na pewno wykluczyć; • Jeśli wykonywane są badania genetyczne, poradnictwo genetyczne musi być udzielone przez lekarza i/lub specjalistę przed badaniem i po nim; • Jeśli u pacjenta zdiagnozowano FAP na podstawie badań genetycznych, u jego bliskich można zdiagnozować FAP poprzez badanie genetyczne próbki krwi. <p>ZESPÓŁ LYNCHA Zespół Lyncha – ogólnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LS jest chorobą najczęściej związaną z dziedzicznym rakiem jelita grubego. Jest jednak często pomijany w codziennej praktyce lekarskiej ze względu na jego stosunkowo słabo zdefiniowaną charakterystykę kliniczną; • Raki jelita grubego (CRC) w LS charakteryzują się wczesnym początkiem i występowaniem wielu guzów (synchronicznych/metachronicznych) i częściej rozwijają się w prawej części okrężnicy. Częstość występowania słabo zróżnicowanego gruczolakoraka jest wyższa w przypadku CRC związanego z LS niż w przypadku sporadycznego CRC. Histologiczne cechy CRC związanego z LS obejmują obecność limfocytów naciekających guz, rdzeniasty wzór wzrostu, różnicowanie komórek śluzowych/sygnetowatych oraz „Crohnopodobną” reakcję limfocytarną (ang. <i>Crohn’s-like lymphocytic reaction</i>) [kategoria rekomendacji: C]; • Oprócz CRC mogą również rozwijać się różne inne nowotwory złośliwe związane z LS, w tym rak endometrium, rak jajnika, rak żołądka, rak jelita cienkiego, rak dróg żółciowych, rak trzustki, rak miedniczki nerkowej/moczowodu, guzy mózgu i skóry. Opisano również związek raka piersi, pęcherza moczowego i prostaty z zespołem Lyncha. Ryzyko rozwoju tych nowotworów różni się w zależności od genu, w którym wystąpiła mutacja, jej rodzaju, czynników środowiskowych, itp. Ponadto niektóre osoby będące nosicielami patogenicznej mutacji genetycznej pozostają całkowicie bezobjawowe przez całe życie [kategoria rekomendacji: C]. <p>Diagnostyka LS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostyka LS rozpoczyna się od zebrania informacji od pacjenta w zakresie: wywiadu rodzinnego, powiązanych guzów, wieku pojawienia się objawów, wyników badań wskazujących na patologię. Dalsza część diagnozy odbywa się w 3 etapach: <ul style="list-style-type: none"> ○ skrining pierwotny: należy sprawdzić, czy pacjent spełnia kryteria amsterdamskie II i zaktualizowane wytyczne Bethesda (zaktualizowane wytyczne Bethesda są bardziej użytecznym narzędziem diagnostycznym - 68-89% rodzin z LS spełnia zaktualizowane wytyczne Bethesda, amsterdamskie kryteria II – jedynie 27-41%); ○ skrining wtórny: w celu potwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej wysokiej częstotliwości (ang. <i>high frequency microsatellite instability</i>, MSI-H) lub braku białek MMR należy wykonać badanie niestabilności mikrosatelitarnej lub badanie immunohistochemiczne tkanki nowotworowej identyfikujące geny odpowiedzialne za wystąpienie LS. W przypadkach klinicznych wskazujących na LS, w których wyniki badania MSI guza jelita grubego (można również zbadać gruczolaki jelita grubego, chociaż czułość wykrywania jest niższa) wskazują na MSI-H, należy podejrzewać zespół Lyncha; ○ ostateczna diagnoza - należy zidentyfikować patogeniczne mutacje linii zarodkowej w genach mechanizmu naprawy niesparowanych zasad [kategoria rekomendacji: B-C]. <p>Tabela 48. Zaktualizowane kryteria Bethesda.</p> <table border="1" data-bbox="416 1733 1430 1966"> <thead> <tr> <th colspan="2">Guzy od pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC) należy badać pod kątem MSI w następujących sytuacjach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td>CRC zdiagnozowana u pacjenta w wieku poniżej 50 lat</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Obecność nowotworów synchronicznych, metachronicznych jelita grubego lub innych nowotworów związanych z LS*, niezależnie od wieku.</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>CRC z histologią MSI-H** rozpoznany u pacjenta w wieku poniżej 60 lat.</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>CRC zdiagnozowany u pacjenta z jednym lub kilkoma krewnymi pierwszego stopnia z guzem związanym z LS, z jednym z nowotworów zdiagnozowanym w wieku poniżej 50 lat.</td> </tr> <tr> <td>5.</td> <td>CRC zdiagnozowano u dwóch lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z guzami związanymi z LS, niezależnie od wieku.</td> </tr> </tbody> </table>	Guzy od pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC) należy badać pod kątem MSI w następujących sytuacjach		1.	CRC zdiagnozowana u pacjenta w wieku poniżej 50 lat	2.	Obecność nowotworów synchronicznych, metachronicznych jelita grubego lub innych nowotworów związanych z LS*, niezależnie od wieku.	3.	CRC z histologią MSI-H** rozpoznany u pacjenta w wieku poniżej 60 lat.	4.	CRC zdiagnozowany u pacjenta z jednym lub kilkoma krewnymi pierwszego stopnia z guzem związanym z LS, z jednym z nowotworów zdiagnozowanym w wieku poniżej 50 lat.	5.	CRC zdiagnozowano u dwóch lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z guzami związanymi z LS, niezależnie od wieku.
Guzy od pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC) należy badać pod kątem MSI w następujących sytuacjach													
1.	CRC zdiagnozowana u pacjenta w wieku poniżej 50 lat												
2.	Obecność nowotworów synchronicznych, metachronicznych jelita grubego lub innych nowotworów związanych z LS*, niezależnie od wieku.												
3.	CRC z histologią MSI-H** rozpoznany u pacjenta w wieku poniżej 60 lat.												
4.	CRC zdiagnozowany u pacjenta z jednym lub kilkoma krewnymi pierwszego stopnia z guzem związanym z LS, z jednym z nowotworów zdiagnozowanym w wieku poniżej 50 lat.												
5.	CRC zdiagnozowano u dwóch lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z guzami związanymi z LS, niezależnie od wieku.												

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																				
	<p><i>* Nowotwory związane z LS obejmują: raka jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, żołądka, jelita cienkiego, jajnika, trzustki, miedniczki nerkowej/moczowodu, dróg żółciowych, guzy mózgu, gruczolaki gruczołów łojowych i rogowiała kolczystokomórkowego</i></p> <p><i>** obecność limfocytów naciekających guz, „Crohnopodobna” reakcja limfocytarna, różnicowanie komórek śluzowych/sygnetowatych oraz rdzeniasty wzór wzrostu</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wytyczne informują o propozycji poddawania wszystkich pacjentów (lub pacjentów w wieku 70 lat lub mniej) z CRC badaniom przesiewowym w kierunku LS, niezależnie od wyniku kliniczno-patologicznego lub wywiadu rodzinnego (uniwersalny skrining nowotworowy); • Nawet, jeśli badanie genetyczne pod kątem mutacji genów MMR zostanie uznane za zbędne w skriningu lub badania genetyczne nie ujawnią żadnych patogennych mutacji w genach sprawczych, pacjent może nadal mieć LS; • W przypadku rodzin z cechami klinicznymi silnie wskazującymi na LS, badania genetyczne pod kątem mutacji w genach MMR są czasami wykonywane bezpośrednio, bez badań przesiewowych za pomocą testów MSI lub immunohistochemii; • Pożądane jest wykonanie testów genetycznych pod kątem mutacji w genach MMR u osób, których członkowie rodziny wykazują cechy kliniczne sugerujące LS (wiele nowotworów, w tym rak jelita grubego, rak błony śluzowej trzonu macicy, rak pojawiający się we wczesnym wieku, itp.). <p>Leczenie zapobiegające pojawieniu się CRC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istnieją następujące opcje zakresu resekcji jelita grubego w LS: <ul style="list-style-type: none"> ○ zakres resekcji równoważny z tym przyjętym dla sporadycznego raka jelita grubego; ○ całkowita kolektomia; ○ całkowita proktokolektomia; • Ponieważ CRC na tle zespołu Lyncha ma tendencję do rozwoju w wielu miejscach jelita grubego, w tym w rozwoju synchronicznym lub metachronicznym, przed operacją należy zbadać całe jelito grube; • Niektóre doniesienia z krajów zachodnich w przypadku CRC w zespole Lyncha zalecają rozszerzone operacje, takie jak całkowita kolektomia w przypadku raka okrężnicy i całkowita proktokolektomia w przypadku raka odbytnicy. Nie przeprowadzono jednak prospektywnych badań nad ich użytecznością i nie osiągnięto jeszcze konsensusu [kategoria rekomendacji: C]; • Profilaktyczna kolektomia u nosicieli mutacji z LS nie jest generalnie zalecana, ponieważ jej skuteczność nie została zweryfikowana [kategoria rekomendacji: C]; • CRC w większości przypadków zespołu Lyncha wykazują MSI-H. Chociaż doniesiono, że leki przeciwnowotworowe na bazie 5-fluorouracylu są ogólnie nieskuteczne w przypadku raka jelita grubego wykazującego MSI-H, przydatność chemioterapii, szczególnie w przypadku raka jelita grubego związanego z zespołem Lyncha, nie została jeszcze wyjaśniona [kategoria rekomendacji: C]; • U pacjentów z LS i rakiem jelita grubego i odbytnicy przed planową kolektomią zalecane jest przeprowadzenie badań skriningowych w kierunku innych guzów związanych z zespołem Lyncha (w szczególności nowotworów ginekologicznych, urologicznych i układu żołądkowo - jelitowego) (szczegóły w tabeli poniżej). <p>Zalecany nadzór nad pacjentami w zakresie najczęstszych nowotworów związanych z LS przedstawiono poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="416 1352 1428 1585"> <thead> <tr> <th>Lokalizacja</th> <th>Badania</th> <th>Dolny limit wieku dla początku nadzoru</th> <th>Odstęp między badaniami (lata)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jelito grube, odbytnica</td> <td>Kolonoskopia</td> <td>20-25 r.ż.</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Macica, jajniki</td> <td>USG transwaginalne, biopsja endometrium, cytologia endometrium, badanie CA125</td> <td>30-35 r.ż.</td> <td>0,5-1</td> </tr> <tr> <td>Żołądek, dwunastnica</td> <td>Gastroduodenoskopia</td> <td>30-35 r.ż.</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Układ moczowy</td> <td>Analiza i cytologia moczu</td> <td>30-35 r.ż.</td> <td>1-2</td> </tr> </tbody> </table> <p>NADZÓR POOPERACYJNY</p> <p>Nadzór nad mnogimi nowotworami jelita grubego i resekcja gruczolaków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zwrócić uwagę na możliwy rozwój raka metachronicznego w części jelita grubego pozostającej po operacji CRC. Wymagane jest regularne badanie kolonoskopowe przez całe życie [kategoria rekomendacji: B]; • Nadzór nad nawrotem CRC po resekcji powinien być zgodny z protokołem stosowanym w przypadkach sporadycznego raka jelita grubego; • Gruczolaki jelita grubego, jeśli zostaną wykryte, powinny zostać usunięte, ponieważ mogą przekształcić się w CRC. <p>Nadzór nad guzami pozajelitowymi związanymi z LS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest wdrożenie nadzoru najczęstszych nowotworów związanych z LS (opisane w tabeli powyżej); 	Lokalizacja	Badania	Dolny limit wieku dla początku nadzoru	Odstęp między badaniami (lata)	Jelito grube, odbytnica	Kolonoskopia	20-25 r.ż.	1-2	Macica, jajniki	USG transwaginalne, biopsja endometrium, cytologia endometrium, badanie CA125	30-35 r.ż.	0,5-1	Żołądek, dwunastnica	Gastroduodenoskopia	30-35 r.ż.	1-2	Układ moczowy	Analiza i cytologia moczu	30-35 r.ż.	1-2
Lokalizacja	Badania	Dolny limit wieku dla początku nadzoru	Odstęp między badaniami (lata)																		
Jelito grube, odbytnica	Kolonoskopia	20-25 r.ż.	1-2																		
Macica, jajniki	USG transwaginalne, biopsja endometrium, cytologia endometrium, badanie CA125	30-35 r.ż.	0,5-1																		
Żołądek, dwunastnica	Gastroduodenoskopia	30-35 r.ż.	1-2																		
Układ moczowy	Analiza i cytologia moczu	30-35 r.ż.	1-2																		

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach nadzoru, co 1 – 2 lata, zalecana jest endoskopia górnego odcinka układu żołądkowo – jelitowego – przede wszystkim na obszarach, gdzie często występuje rak żołądka oraz u pacjentów i ich krewnych z LS i rakiem żołądka w wywiadzie rodzinnym; • Nie osiągnięto konsensusu co do metody i interwałów nadzoru w zakresie raka błony śluzowej trzonu macicy i jajnika; • Guzy urologiczne związane z LS obejmują raka miedniczki nerkowej/moczowodu. Ten typ raka występuje często u pacjentów z mutacjami linii germinalnej w genie MSH2, ale żadna z metod nadzoru, w tym regularne badanie moczu i cytologia moczu, nie wykazała użyteczności w poprawie rokowania. <p>Nadzór nad pacjentami z rakiem jelita grubego bez rozpoznania genetycznego zespołu Lyncha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów, u których podejrzewa się LS, ale nie zostali jeszcze zdiagnozowani na podstawie badań genetycznych, możliwość wystąpienia LS należy ocenić indywidualnie na podstawie informacji klinicznych i wyników testów MSI, należy też wdrożyć nadzór związany z LS; • W przypadkach, gdy, oprócz wyników testów MSI wskazujących na MSI-H, pacjent spełnia kryteria amsterdamskie II lub wywiad rodzinny wyraźnie wskazuje na LS, należy pacjenta uznać za chorego na LS i wprowadzić nadzór (nawet jeśli nie przeprowadzono badań genetycznych); • W przypadkach, gdy pacjent spełnia kryteria amsterdamskie II lub wywiad rodzinny wyraźnie wskazuje na LS, ale wyniki testów MSI wskazują na stabilność mikrosatelitarną lub MSI-L (nie ma wyników silnie wskazujących na niedobór mechanizmu naprawy niesparowanych zasad), nie można całkowicie wykluczyć LS. W takich przypadkach należy przeprowadzić obserwację, zwracając uwagę na wywiad osobisty i rodzinny, z badaniem kolonoskopowym w kierunku raka jelita grubego co najmniej co 3 - 5 lat; • W przypadku, gdy pacjent spełnia zaktualizowane wytyczne Bethesda, ale nie spełnia kryteriów amsterdamskich II lub wywiad osobisty/rodzinny nie wskazuje silnie na LS oraz jeśli wyniki badania MSI wskazują na MSI-H, pacjent może mieć LS (wielu pacjentów może mieć sporadycznego raka jelita grubego). W takim przypadku należy przeprowadzić obserwację ze szczególnym uwzględnieniem walidacji przeszłości pacjenta i rodziny; • U pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy ze stabilnością mikrosatelitarną lub MSI-L, u których na podstawie danych rodzinnych i wywiadu chorobowego jest mało prawdopodobne, aby wystąpił zespół Lyncha, nie prowadzi się nadzoru pod kątem nowotworów związanych z LS. Gdy u pacjentów lub ich krewnych występują objawy raka jelita grubego lub nowotwory związane z LS, zaleca się szczegółowe badanie i ponowną ocenę pod kątem LS. <p>Poradnictwo genetyczne i postępowanie z rodzinami (krewnymi):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane jest udzielenie poradnictwa genetycznego nie tylko pacjentom, ale także ich bliskim; • Po odpowiednim wyjaśnieniu choroby krewnym pierwszego stopnia (rodzicom, dzieciom i rodzeństwu) i uzyskaniu ich zgody, należy przeprowadzić nadzór w kierunku nowotworów związanych z LS zgodnie z ocenianym ryzykiem. Aby pomóc pacjentom i ich rodzinom w podjęciu niezależnej decyzji dotyczącej poddania się badaniom genetycznym należy podać informacje o chorobie i wyjaśnić znaczenie badań genetycznych jako jednej z opcji, a także wyjaśnić ich metody, ograniczenia, koszty itp. W przypadku pacjentów, którzy chcą poddać się badaniom genetycznym, badanie należy wykonać po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta. Poradnictwo genetyczne powinno być udzielane nie tylko przed badaniami genetycznymi i po nich, ale także każdorazowo w razie potrzeby; • Ponieważ nowotwory związane z LS rozwijają się na ogół w wieku dorosłym, badania genetyczne również należy wykonywać w tym wieku; • Należy ustalić, czy pacjenci chcą być powiadamiani o wynikach badań genetycznych w obecności członków rodziny. Jeżeli pacjent nie życzy sobie być informowany o wynikach w obecności członków rodziny, powinien mieć taką możliwość. <p>Postępowanie z rodzinami pacjentów (krewnymi), u których na podstawie testów genetycznych zdiagnozowano LS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krewni, u których ostatecznie potwierdzono nosicielstwo mutacji lub którzy nie przeszli badań genetycznych, powinni być traktowani jako osoby z LS i poddawani nadzorowi w kierunku nowotworów związanych z LS; • krewni, u których potwierdzono brak mutacji patogenicznej, powinni być poddawani ogólnym badaniom skriningowym w kierunku raka. Informacje o konieczności nadzoru i znaczeniu diagnozy genetycznej należy przekazać krewnym, który osiągnął wiek objęty nadzorem w kierunku nowotworów związanych z LS. <p>Opieka nad rodzinami pacjentów (krewnymi), u których podejrzewa się LS, ale dla których nie postawiono ostatecznej diagnozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U krewnych pacjentów, którzy nie zostali poddani badaniom genetycznym lub u których badania genetyczne nie dały ostatecznej diagnozy, powinna być przeprowadzona indywidualna ocena ryzyka w odniesieniu do wieku wystąpienia, zapadalności, itp. nowotworów związanych z LS. Należy wdrożyć nadzór w zakresie nowotworów związanych z LS. <p>W przypadku krewnych pacjentów, u których podejrzewa się LS, należy prowadzić nadzór zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. lub rozpocząć kolonoskopię w wieku 5-15 lat młodszym niż najwcześniejszy wiek w chwili rozpoznania CRC w rodzinie.</p>

10.2.3.2. Podsumowanie

Odnaleziono 13 wytycznych praktyki klinicznej spełniających kryteria włączenia do analizy i odnoszących się do dziedzicznego wysokiego ryzyka raka jelita grubego. Wytyczne włączone do analizy zostały opublikowane w latach 2017-2020.

Wytyczne odnoszą się do dziedzicznych zespołów raka jelita grubego definiowanych również jako zespoły podatności genetycznej. Kolonoskopię zaleca się jako złoty standard diagnostycznych i prewencyjnych metod monitorowania osób z dziedziczną predyspozycją zachorowania na raka jelita grubego (**BSG 2020, AIM 2020, NCCN 2020c, MaHTAS 2017, GGPO 2019**). Wysokiej jakości oraz rozdzielczości endoskopia jest preferowaną metodą (**ESMO 2019a, BSG 2020, ESGE 2019**).

Przed ustaleniem strategii zapobiegawczej zaleca się ustalenie czy wywiad rodzinny wskazuje na którykolwiek ze znanych zespołów dziedzicznych związanych z rakiem jelita grubego. Członkowie rodziny pacjenta z rozpoznaną mutacją będący w grupie ryzyka są poddawani badaniu przesiewowemu pod kątem mutacji. Wytyczne **SAG/SSFCM 2018** zalecają oferowanie analizy mutacji na poziomie krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo i dzieci) u osób z patogenną mutacją linii zarodkowej. W przypadku dzieci i osób, które odmawiają wykonania badań genetycznych, zaleca się nadzór endoskopowy do czasu wykonania badań genetycznych lub jasnej diagnozy na podstawie fenotypu. Członkowie rodziny z grupy ryzyka, którzy nie są nosicielami mutacji, powinni przejść te same badania przesiewowe, co populacja o średnim ryzyku. (**ASCRS 2017, JSCCR 2017**). Pacjenci z kliniczną polipowatością, ale bez zidentyfikowanej mutacji, powinni być leczeni i obserwowani w oparciu o ich fenotyp (**ASCRS 2017**).

W rodzinnym raku jelita grubego typu X nadzór polegający na wykonywaniu kolonoskopii (co 3–5 lat) należy rozpocząć generalnie w wieku 40 lat wg **ESMO 2019a** oraz w wieku 35 lat lub 10 lat przed wiekiem rozpoznania nowotworu u najmłodszego chorego członka rodziny wg **SAG/SSFCM 2018**.

Skutecznym leczeniem profilaktycznym jest proktokolektomia lub kolektomia wykonana przed rozwojem raka jelita grubego. Główne przyjęte procedury chirurgiczne są następujące:

- całkowita proktokolektomia + stała ileostomia;
- odtwórcza proktokolektomia + zespolenie worka jelita krętego z odbytem (IPAA);
- całkowita kolektomia + zespolenie krętniczno-odbytnicze (IRA).

Szczegółowe wskazania do poszczególnych typów leczenia profilaktycznego zależą od typu obciążenia nowotworem czy wieku pacjenta.

1. **HNPCC (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, zespół Lynch)**

W 10 analizowanych wytycznych odniesiono się do zaleceń postępowania w rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (**ESMO 2019a, SAG/SSFCM 2018, BSG 2020, NHMRC 2018, AIM 2020, ESGE 2019, MaHTAS 2017, NCCN 2020c, JSCCR 2017, GGPO 2019**).

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**).

W przypadku zespołu Lyncha zasadne jest wykonanie badań genetycznych w kierunku wykrycia MMR i/lub MSI metodą IHC (**ESMO 2019a, NHMRC 2018, JSCCR 2017, GGPO 2019**) w tym mutacji genów: MLH1 – analiza metylacji genu promotora (**SAG/SSFCM 2018**), MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM – sekwencjonowanie genomu i analiza duplikacji i delecji (**AIM 2020, GGPO 2019**). W przypadku stwierdzenia utraty ekspresji białka MLH1 w guzie, w pierwszej kolejności należy przeprowadzić analizę mutacji BRAF V600E lub analizę metylacji promotora MLH1, aby wykluczyć przypadek sporadyczny (**ESMO 2019a, GGPO 2019**).

Dla nosicieli mutacji genetycznych MLH1 i MSH2 kolonoskopia zalecana jest od 25 r. ż. (**BSG 2020, ESGE 2019, ESMO 2019a, JSCCR 2017** – 20-25 r.ż.). Natomiast dla nosicieli mutacji MSH6 i PMS2 kolonoskopia zalecana jest od 35 r. ż. (**BSG 2020, ESGE 2019, ESMO 2019a**). Ponadto u kobiet z

rakiem endometrium zaleca się badanie przesiewowe MMR IHC i/lub MSI z analizą hipermetylacji promotora MLH1 w przypadkach utraty ekspresji MLH1.

Pozostałe wytyczne wskazują bardziej ogólne zalecenia dotyczące nadzoru bez wyróżniania pacjentów z poszczególnymi mutacjami: kolonoskopia rozpoczynając w wieku 20-25 lat lub 5 lat przed wiekiem krewnego w momencie diagnozy raka jelita grubego w odstępach 1-2 lata (**MaHTAS 2017, SAG/SSFCM 2018, ESMO 2019a, NCCN 2020c, GGPO 2019**). U osób z bezobjawowym zespołem Lyncha kolonoskopia powinna być przeprowadzana co 2 lata (**BSG 2020, ESGE 2019**) lub co 1-2 lata (**ESMO 2019a, NCCN 2020c**).

U kobiet z zespołem Lyncha zaleca się sugeruje się (**SAG/SSFCM 2018**) lub zaleca (**ESMO 2019a, JSCCR 2017, GGPO 2019**) coroczne badanie przesiewowe w kierunku raka ginekologicznego za pomocą USG transwaginalnego/biopsji aspiratu/biopsji endometrium oraz CA125 (**ESMO 2019a, JSCCR 2017**) poczynając od wieku 30-35 lat. Kobietom z mutacjami genów odpowiedzialnych za zespół Lyncha należy zaproponować histerektomię i obustronne wycięcie jajników w wieku 40-45 lat (wg GGPO 2019 w wieku 40 lat lub pięć lat przed najwcześniejszym wystąpieniem choroby w rodzinie) po ukończeniu planów macierzyńskich w celu zmniejszenia ryzyka raka ginekologicznego (**ESMO 2019a, SAG/SSFCM 2018, 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, korzyści i niepewności.

2. FAP (rodzinna polipowatość gruczolakowata)

W 10 analizowanych wytycznych odniesiono się do zaleceń postępowania w rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (**ASCRS 2017, ESMO 2019a, SAG/SSFCM 2018, BSG 2020, NHMRC 2018, ASGE 2020, MaHTAS 2017, NCCN 2020c, JSCCR 2017, GGPO 2019**).

NCCN 2020c wskazuje kryteria w jakich sytuacjach FAP należy podejrzewać:

- wariant patogeny APC w linii zarodkowej;
- obecność skumulowanej liczby ≥ 100 gruczolaków (również wg **ASCRS 2017**) lub mniejszej liczby polipów w młodszym wieku, szczególnie w rodzinie, o której wiadomo, że jest dotknięta FAP (należy przy tym zauważyć, że osoby z > 100 polipami występującymi w starszym wieku (35-40 lat lub więcej) mogą mieć AFAP);
- dziedziczenie autosomalne dominujące;
- dodatkowo możliwe występowanie: wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki, kostniaki, nadliczbowe zęby, zębiaki, guzy desmoidalne, torbiele naskórkowe, gruczolaki dwunastnicy i inne gruczolaki jelita cienkiego, polipy dna żołądka;
- zwiększonego ryzyka wystąpienia rdzeniaka, raka brodawkowego tarczycy ($<2\%$) i wątrobiaka zarodkowego (1–2%, zwykle w wieku ≤ 5 . r. ż.);
- raki trzustki ($<1\%$), żołądka (0,5–1,3%), dwunastnicy (4–12%).

Wg **JSCCR 2017** rozpoznanie kliniczne można postawić, jeżeli spełnione jest jedno z poniższych kryteriów:

- wykrycie ok. 100 lub więcej gruczolaków w jelicie grubym, niezależnie od obecności/braku FAP w wywiadzie rodzinnym;
- wykrycie mniej niż 100 gruczolaków w obecności FAP w wywiadzie rodzinnym.

Natomiast rozpoznanie genetyczne można postawić w sytuacji wykrycia patogennej mutacji genu APC w linii zarodkowej.

Brak zgodności co do wieku, w którym należy rozpocząć obserwację u pacjentów z potwierdzoną mutacją, jednakże zakres wiekowy waha się od 10. do 15. r.ż., kiedy należy rozpocząć nadzór nad pacjentem:

- sigmoidoskopię należy rozpocząć w wieku 12–15 lat i wykonywać co 1–2 lata. Po wykryciu gruczolaków kolonoskopię należy wykonywać co 1–2 lata do czasu zaplanowania kolektomii. Operacja jest wskazana przy dużej liczbie gruczolaków lub przy dużym stopniu dysplazji (**ESMO 2019a**);
- kolonoskopię należy rozpocząć w wieku 12–14 lat i wykonywać co 1-3 lata (w zależności od fenotypu) (**BSG 2020**);
- rektosigmoidoskopię rozpocząć w wieku 10 lat u osób u których mutacja została potwierdzona. W przypadku stwierdzenia gruczolaków należy wykonać pełną kolonoskopię, powtarzaną co roku, aż do wykonania proktokolektomii (**GGPO 2019**);
- gastroskopię od 25 r. ż. Dla osób z genetyczną predyspozycją do FAP, u których predykcyjne badania genetyczne nie są możliwe, rutynowa gastroskopia jest rekomendowana w przypadku diagnozy FAP opartej na fenotypie (**BSG 2020**);
- sigmoidoskopię należy rozpocząć w wieku 10–15 lat lub wcześniej w przypadku objawów żołądkowo-jelitowych. W przypadku wykrycia gruczolaka zaleca się przeprowadzanie kolonoskopii do czasu wykonania kolektomii (**NHMRC 2018**);
- sigmoidoskopię należy rozpocząć w wieku 10–14 lat, w przypadku wykrycia gruczolaków – kolonoskopia co 1 – 2 lata aż do wykonania operacji (**MaHTAS 2017**);
- sigmoidoskopię należy rozpocząć w wieku 10–12 lat i wykonywać co rok, a po postawieniu diagnozy opartej na fenotypie coroczną kolonoskopię (**SAG/SSFCM 2018**);
- sigmoidoskopię lub kolonoskopię należy rozpocząć w wieku 10–12 lat (**ASGE 2020**) lub 10–15 lat co rok, w przypadku gruczolaków proktokolektomia lub kolektomia i nadzór po kolektomii (**NCCN 2020c**).

Badania przesiewowe można rozpocząć nieco później w przypadku atypowej FAP (AFAP):

- kolonoskopię, 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**);
- kolonoskopię i polipektomię / endoskopową resekcję polipów jelita grubego jako strategię zmniejszania ryzyka wystąpienia raka jelita grubego i/lub konieczności wykonania kolektomii (**SAG/SSFCM 2018**);
- endoskopię 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 IRA (preferowana w większości przypadków) (**NCCN 2020c**);
- należy rozważyć proktokolektomię z 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**). W przypadku dzieci i osób, które odmawiają wykonania badań genetycznych, zaleca się nadzór endoskopowy do czasu wykonania badań genetycznych lub jasnej diagnozy na podstawie fenotypu.

Rodzaj operacji jelita grubego w FAP (całkowita kolektomia + zespolenie krętniczno-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. Względne wskazania do kolektomii to znaczny wzrost liczby gruczolaków lub niemożność zagwarantowania odpowiedniej obserwacji z powodu obecności wielu drobnych polipów. Po operacji zalecamy obserwację endoskopową w odstępach co 6-12 miesięcy dla pacjentów z nienaruszonym odbytem i co 2 lata dla pacjentów z zespoleniem jelitowym (**SAG/SSFCM 2018**).

Całkowita kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym powinna być zaproponowana osobom z gruczolakami odbytnicy łatwymi do wykrycia w badaniu endoskopowym oraz w przypadku liczby gruczolaków okrężnicy mniejszej niż 1000. Rzadko konieczna jest proktokolektomia ze stałą ileostomią. Po wykonanej kolektomii należy przeprowadzać coroczne badania pozostałej części odbytnicy i zespolenia jelitowego (**NHMRC 2018, GGPO 2019**).

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.

3. MAP (polipowatość związana z MUTYH)

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**).

Wytyczne **NHMRC 2018** wskazują, że osoby, u których liczba gruczolaków jelita grubego wynosi ≥ 20 powinny mieć wykonane testy genetyczne pod kątem mutacji w genie MUTYH. Badania genetyczne można również rozważyć u osób u których liczba gruczolaków jest ≥ 10 oraz u tych, które spełniają następujące kryteria: wiek poniżej 50 r. ż., występowanie synchronicznego raka jelita grubego, występowanie polipów gruczolakowatych i ząbkowanych (z przewagą polipów ząbkowanych), wywiad rodzinny sugerujący dziedziczenie recesywne (np. pokrewieństwo rodziców lub rodzeństwa z udokumentowaną polipowatością gruczolakowatą lub rakiem jelita grubego). Ponadto **SAG/SSFCM 2018** sugeruje przeprowadzenie analizy mutacji w genie MUTYH u par, które są nosicielami mutacji biallelicznych, w celu ustalenia zaleceń dla potomstwa.

ESMO 2019a podkreśla, że należy podejrzewać mutacje równoległe MUTYH w przypadkach AFAP lub FAP z recesywnym wzorem dziedziczenia, rozpoznaniem przed 50. rokiem życia i mnogimi polipami okrężnicy. W tej grupie pacjentów zaleca się wielogenową pojedynczą analizą APC, MUTYH (wszystkie egzony), POLE, POLD1 i NTHL1.

Większość wytycznych zaleca rozpoczęcie obserwacji pacjenta z polipowatością związaną mutacją MUTYH opartej o badanie kolonoskopowe w wieku 18–20 lat w odstępach 1-2 lata (**ESMO 2019a, SAG/SSFCM 2018, BSG 2020, ASGE 2020, MaHTAS 2017, GGPO 2019**).

NCCN 2020c zaleca, że w przypadku biallelicznego patogennego wariantu MUTYH a także, gdy pacjent nie był badany pod kątem mutacji w przypadku rodzeństwa pacjentów z MAP należy rozpocząć kolonoskopię nie później niż w wieku 25-30 lat, z częstotliwością co 1-2 lata, jeśli wynik jest ujemny oraz rozważyć endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym pełną wizualizację brodawki Vater), począwszy od wieku 30-35 lat. W sytuacji posiadania rodzeństwa z MAP w przypadku wielu badań kontrolnych w których nie wykazano polipów podczas obserwacji odstępy mogą być dalej wydłużane w oparciu o ocenę kliniczną.

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.

Nie ma zgodności co do wieku rozpoczęcia nadzoru endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz jego częstości. Wg **ESMO 2019a** nadzór nad pacjentami z MAP obejmuje również endoskopię żołądka i dwunastnicy począwszy do wieku 25-30 lat, co 1-5 lat (nadzór powinien być

kontynuowany zgodnie z klasyfikacją Spigelmana). Wg. **BSG 2020** gastroskopię należy rozważyć u osób z MAP od 35 r. ż. z częstotliwością uzależnioną od rodzaju fenotypu. Wg **NCCN 2020c** u pacjentów z MAP z gruczolakami nadzór endoskopowy górnego odcinka należy rozpocząć około 30.-35. r. ż.

W przypadku gruczolaków którego nie można leczyć endoskopowo zaleca się kolektomię z IRA. Rozważyć proktokolektomię lub proktokolektomię z IPAA, jeśli gęsta polipowatość odbytnicy nie jest możliwa do opanowania podczas polipektomii. Jeśli pacjent miał kolektomię z IRA, zalecenia jest endoskopowa ocena odbytnicy co 6–12 miesięcy w zależności od obciążenia polipami (**NCCN 2020c, ESMO 2019a**).

W przypadku nosicieli monoallelicznej ekspresji genu MUTYH wytyczne **BSG 2020** wskazują, że rutynowa kolonoskopia nie jest zalecana w związku z tym, że ryzyko zachorowania na raka jelita grubego nie różni się znacząco od ryzyka populacji. Wytyczne **SAG/SSFCM 2018** wskazują, aby zalecane badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego były przeprowadzane na podstawie wywiadu rodzinnego. Również **ESMO 2019a** zaleca badanie przesiewowe w kierunku raka jelita grubego u nosicieli mutacji monoallelicznych. **NCCN 2020c** wskazuje, że dla probantów, u których nie występuje rak jelita grubego, u krewnych pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego zalecana jest kolonoskopia przesiewowa co 5 lat, rozpoczynająca się w wieku 40 lat lub 10 lat przed wiekiem krewnego pierwszego stopnia w momencie rozpoznania raka jelita grubego. Nie ma dostępnych danych pozwalających określić zalecenia dotyczące badań przesiewowych dla pacjenta z heterozygotycznym wariantem patogennym MUTYH i krewnego drugiego stopnia z rakiem jelita grubego jak i w przypadku pacjentów bez nowotworu i bez nowotworu w wywiadzie rodzinnym.

4. Polipowatość młodzieńcza (JPS)

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 JPS.

Ze względu na rzadkość zespołu oraz złożoność diagnozowania i leczenia osób z JPS zaleca się objąć pacjenta wysokospecjalistyczną opieką. Podejrzanie JPS rozważa się u osoby, która spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów (**NCCN 2020c**):

- ≥ 5 młodzieńczych polipów jelita grubego;
- liczne młodzieńcze polipy w układzie żołądkowo-jelitowym;
- dowolna liczba młodzieńczych polipów u osoby z JPS w wywiadzie rodzinnym.

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 patogene 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 powinny 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 gastroskopię w wieku 18 lat. Nosiciele mutacji BMPR1A z potwierdzoną diagnozą JPS powinni mieć wykonywaną gastroskopię od 25 r. ż. co 1-3 lat w zależności od fenotypu.

5. Zespół Peutza-Jeghersa

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

Większość przypadków zespołu Peutza-Jeghersa występuje z powodu patogennych wariantów genu *STK11* (*LKB1*). Dlatego też u osób z przebarwieniami skóry i błon śluzowych, 2 lub więcej polipami hamartomatycznymi typu Peutza-Jeghersa i/lub historią rodzinną zaleca się analizę mutacji w genie *STK11* (**SAG/SSFCM 2018**) i rozpoznanie kliniczne PJS można postawić, gdy osoba ma co najmniej dwie z powyższych cech (**NCCN 2020c**).

Ze względu na rzadkość zespołu oraz złożoność diagnozowania i leczenia osób z PJS, zaleca się skierowanie do wyspecjalizowanego zespołu lub ośrodków posiadających wiedzę specjalistyczną (**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. gastroscopia, 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).

NCCN 2020c wskazuje, że leczenie powinno obejmować:

- kolonoskopię z polipektomią i ezofagogastroduodenoskopię z polipektomią – w celu usunięcia wszystkich polipów > 3 mm;
- kolektomię – wskazana w przypadku raka lub obciążenia polipami jelita grubego, których nie można leczyć endoskopowo. Przed zabiegiem należy rozważyć skierowanie do specjalisty w zakresie endoskopii;
- polipektomię jelita cienkiego – w przypadku wszystkich polipów wywołujących objawy i polipów o rozmiarze > 10 mm, aby zapobiec powikłaniom związanym z polipami. W oparciu o dostępną wiedzę, zaleca się enteroskopię wspomaganą balonikiem oraz w razie potrzeby, enteroskopię wspomaganą operacyjnie.

10.2.4. Siatkówczak

10.2.4.1. Opis

Tabela 49. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki siatkówczaka.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
NCI 2021 ⁴⁶³ National Cancer Institute (Stany Zjednoczone)	<p>Wytyczne dotyczą kompleksowego postępowania w przypadku chorych na siatkówczaka. Obejmują takie obszary jak: badania i poradnictwo genetyczne, diagnostykę i dostępne terapie. Wytyczne częściowo (w zakresie badań skriningowych) przyjmują rekomendacje przyjęte w publikacjach AACR 2017 i AAOOP 2018</p> <p>Wytyczne wskazują na badania genetyczne i doradztwo jako podstawę wczesnego rozpoznania siatkówczaka i właściwego postępowania po jego wykryciu.</p> <p>Badania genetyczne:</p> <p>Zalecane jest wykonanie badań genetycznych (próbki krwi i guza) w celu ustalenia, czy pacjent z siatkówczakiem ma mutację linii zarodkowej lub somatycznej w genie <i>RB1</i>. Po zidentyfikowaniu mutacji genetycznej pacjenta badaniom genetycznym należy poddać również innych członków jego rodziny. W celu pełnej oceny genetycznej genu <i>RB1</i> można przeprowadzić wieloetapowy test obejmujący następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencjonowanie DNA w celu identyfikacji mutacji w kodujących eksonach, regionach intronowych i promotorowych; • Analizę duplikacji i delecji;

⁴⁶³ National Cancer Institute (2021). *Retinoblastoma Treatment* (Pozyskano z: https://www.cancer.gov/types/retinoblastoma/hp/retinoblastoma-treatment-pdq#_T22_toc, dostęp z 12.03.2021)

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Analizę metylacji regionu promotora RB1 (test na DNA wyizolowanym z guza). <p>W przypadku mozaikowości somatycznej lub nieprawidłowości cytogenetycznych do wykrycia mutacji mogą być potrzebne bardziej dokładne metody diagnostyczne: kariotypowanie, fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> i analiza metylacji promotora RB1. W przypadku mozaicyzmu niskiego stopnia możliwe jest zastosowanie głębokiego (2500x) sekwencjonowania amplikonu genomowego RB1 z DNA limfocytów. Połączenie tych technik pozwala na wykrycie mutacji linii zarodkowej u ponad 90% pacjentów z dziedzicznym siatkówczakiem.</p> <p>Poradnictwo genetyczne:</p> <p>Poradnictwo genetyczne powinno być integralną częścią postępowania z pacjentami z siatkówczakiem i ich rodzinami, niezależnie od objawów klinicznych. Poradnictwo obejmuje omówienie głównych postaci siatkówczaka, co pomaga rodzicom w zrozumieniu genetycznych konsekwencji każdej postaci siatkówczaka i oszacowaniu ryzyka choroby u członków rodziny. Obejmuje również wskazówki dotyczące odpowiednich badań przesiewowych zarówno dla pacjentów, jak i ich rodzin, zwłaszcza jeśli zwiększa się ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu.</p> <p>Nadzór po rozpoznaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ciągu kilku lat po rozpoznaniu i leczeniu u dzieci z mutacją RB1 linii zarodkowej mogą nadal rozwijać się nowe guzy - z tego powodu rekomendowane są częste badania. Powszechną praktyką jest przeprowadzanie badań co 2–4 miesiące przez co najmniej 28 miesięcy. Odstępy między kolejnymi badaniami zależą od stabilności choroby i wieku dziecka (tj. zmniejszenie częstotliwości wraz z wiekiem); • Z uwagi na prawdopodobieństwo pojawienia się siatkówczaka również w drugim oku, u dzieci z jednostronnym wariantem choroby rekomendowane są okresowe badania oka zdrowego. Badania są wykonywane do momentu określenia statusu linii zarodkowej genu RB1; • Ze względu na złe rokowania w przypadku siatkówczaka trójstronnego, w monitorowaniu dzieci z dziedziczną postacią choroby rekomendowane są badania przesiewowe z neuroobrazowaniem do 5 roku życia (np. MRI co 6 miesięcy, tomografia komputerowa jest przeciwwskazana do rutynowych badań skriningowych z uwagi na ekspozycję na promieniowanie jonizujące). • Szczególnym nadzorem należy objąć pacjentów poddawanych radioterapii (np. radioterapii wiązką zewnętrzną ang. <i>external beam radiation therapy</i>, EBRT) z uwagi na większe ryzyko pojawienia się innych nowotworów pierwotnych.
<p>AAOOP 2018⁴⁶⁴</p> <p>American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą zasad prowadzenia nadzoru nad dziećmi z wysokim ryzykiem wystąpienia siatkówczaka. Ustalono je w drodze konsensusu podczas panelu ekspertów organizacji: American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus oraz American Academy of Pediatrics</u></p> <p>Pacjent z ryzykiem definiowany jest jako osoba z wywiadem rodzinnym siatkówczaka u rodzica, rodzeństwa lub u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia.</p> <p>Kluczowe rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich dzieci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia siatkówczaka (powyżej ryzyka populacyjnego) rekomendowane jest przeprowadzenie powtarzalnego badania rozszerzonego dna oka. Badanie powinno być przeprowadzane przez okulistę z doświadczeniem w obszarze siatkówczaka. W zależności od dostępnych zasobów badanie może być wykonane przez okulistę onkologa, okulistę dziecięcego, specjalistę w zakresie chorób siatkówki lub okulistę ogólnego [siła zalecenia D]; • W przypadku niemowląt o podwyższonym ryzyku wymagane są wczesne i częste badania, których częstotliwość może być zmniejszona wraz z wiekiem dzieci [siła zalecenia C]; • Badania przesiewowe dzieci z grup ryzyka powinny być prowadzone od urodzenia do ukończenia 7 r. ż. Po ukończeniu 7 lat nie ma potrzeby wykonywania badań przesiewowych u dzieci bez objawów, chyba że są nosicielami mutacji genu RB1. W takich przypadkach pacjenci powinni być badani co 1 – 2 lata. Pojedyncze badanie rozszerzonego dna oka jest zalecane u wszystkich krewnych pierwszego stopnia, w tym starszego rodzeństwa, jeśli ich status genetyczny w zakresie genu RB1 jest nieznan [siła zalecenia C]; • Poradnictwo i badania genetyczne powinny być dostępne dla wszystkich pacjentów z siatkówczakiem stwierdzonym bezpośrednio u pacjenta lub w jego rodzinie. Badania genetyczne powinny być przeprowadzone bez względu na stwierdzoną formę siatkówczaka (jedno-, dwustronna) z uwagi na znaczne ryzyko dziedziczenia w każdym z przypadków [siła rekomendacji C]; • W celu optymalizacji opieki możliwie szybko powinna być przeprowadzona stratyfikacja dzieci na podstawie spodziewanego ryzyka wystąpienia siatkówczaka. Ryzyko powinno być określone na podstawie stopnia pokrewieństwa z chorym członkiem rodziny i potwierdzone testami genetycznymi. Dzieci o wysokim ryzyku wystąpienia siatkówczaka powinny być poddawane częstszym badaniom przesiewowym, w tym badaniom w znieczuleniu [siła rekomendacji C];

⁴⁶⁴ Skalet, A. H., Gombos, D. S., Gallie, B. L., Kim, J. W., Shields, C. L., Marr, B. P., Plon, S. E., & Chévez-Barrios, P. (2018). Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology*, 125(3), 453–458. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.001>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																																																												
	<ul style="list-style-type: none"> • Badania genetyczne powinny być przeprowadzane w certyfikowanych laboratoriach z doświadczeniem w diagnostyce siatkówczaka. Należy wziąć pod uwagę różnice w czułości testów pomiędzy laboratoriami. Po testowe oszacowanie indywidualnego ryzyka (wysokie, średnie, niskie, populacyjne) powinno uwzględniać szacowaną czułość testów w danym laboratorium [siła rekomendacji B]; • Decyzje dotyczące sposobu przeprowadzania badania (w znieczuleniu/bez znieczulenia) powinny być podejmowane przez klinicystę w dyskusji z rodziną dziecka. Badania w znieczuleniu powinny być rozważane szczególnie w przypadku dzieci nie będących w stanie uczestniczyć w badaniu w stopniu umożliwiającym dokładne zbadanie siatkówki [siła rekomendacji D]. <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje w zakresie częstotliwości badania oczu u dzieci w zależności od ich wieku i ryzyka określonego na podstawie badań genetycznych.</p> <p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczące postępowania przesiewowego u dzieci w rodzinach z siatkówczakiem</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Kategoria ryzyka</th> <th style="width: 10%;">% ryzyka</th> <th colspan="8">Harmonogram badania wzroku na podstawie wieku zdrowego dziecka</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th style="width: 10%;">Od urodzenia do 8 tygodni*</th> <th style="width: 10%;">>8 tygodni do 12 tygodni</th> <th style="width: 10%;">>3 miesiące do 12 miesięcy</th> <th style="width: 10%;">>12 miesięcy do 24 miesięcy</th> <th style="width: 10%;">>24 miesiące do 36 miesięcy</th> <th style="width: 10%;">>36 miesięcy do 48 miesięcy</th> <th style="width: 10%;">>48 miesięcy do 60 miesięcy</th> <th style="width: 10%;">5-7 lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysokie ryzyko</td> <td>>7,5</td> <td>Co 2-4 tygodnie</td> <td colspan="2">Raz w miesiącu</td> <td>Co 2 miesiące</td> <td>Co 3 miesiące</td> <td>Co 4 miesiące</td> <td>Co 6 miesięcy</td> <td>Co 6 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowane ryzyko</td> <td>1-7,5</td> <td colspan="2">Raz w miesiącu</td> <td>Co 2 miesiące</td> <td colspan="2">Co 3 miesiące</td> <td colspan="2">Co 4-6 miesięcy</td> <td>Co 6 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Niskie ryzyko</td> <td><1</td> <td colspan="2">Raz w miesiącu</td> <td>Co 3 miesiące</td> <td>Co 4 miesiące</td> <td colspan="2">Co 6 miesięcy</td> <td colspan="2">Raz do roku</td> </tr> <tr> <td>Populacja ogólna</td> <td>0.007</td> <td colspan="8">Badanie przesiewowe u pediatry</td> </tr> </tbody> </table> <p> – Badanie w gabinecie bez sedacji preferowane przez większość ośrodków – Badanie w znieczuleniu preferowane przez większość ośrodków </p> <p><i>Przedstawione harmonogramy są ogólnymi wytycznymi i odzwierciedlają plan badań, w których nie stwierdza się żadnych zmian chorobowych. Niektóre dzieci powinny być badane częściej.</i></p> <p><i>Decyzje dotyczące metody badania, tj. badanie w znieczuleniu (ang. examination under anesthesia, EUA) w porównaniu z badaniem niesedowanym w gabinecie są złożone i zaleca się podejmowanie decyzji przez lekarza w uzgodnieniu z rodziną pacjenta.</i></p> <p><i>Uwzględniono preferencje większości ośrodków klinicznych zaangażowanych w tworzenie konsensusu panelu ekspertów, ale poszczególne ośrodki mogą podejmować decyzje w oparciu o dostępne zasoby i preferencje lekarza specjalisty.</i></p> <p><i>W przypadku każdego dziecka, które nie jest w stanie uczestniczyć w badaniu w gabinecie na tyle, aby umożliwić dokładne zbadanie siatkówki, należy rozważyć badanie w znieczuleniu.</i></p> <p><i>* Mniejszość ośrodków klinicznych również preferuje EUA u dzieci wysokiego i średniego ryzyka (obliczone ryzyko >1%) od urodzenia do 8 tygodnia życia</i></p> <p>Podsumowanie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania okulistyczne są zalecane dla wszystkich dzieci o ryzyku wystąpienia siatkówczaka powyżej ryzyka populacyjnego; • Częstotliwość badań powinna być dostosowana do spodziewanego ryzyka wystąpienia nowotworu u nosicieli mutacji RB1; • Podstawą określenia ryzyka wystąpienia siatkówczaka u dzieci z historią choroby w rodzinie jest poradnictwo i badania genetyczne; • Schematy badań są odmienne dla dzieci o wysokim, średnim i niskim stopniu ryzyka wystąpienia siatkówczaka; • Dzieci z grupy wysokiego ryzyka siatkówczaka wymagają częstszych badań przesiewowych, które mogą być wykonywane w znieczuleniu. 	Kategoria ryzyka	% ryzyka	Harmonogram badania wzroku na podstawie wieku zdrowego dziecka										Od urodzenia do 8 tygodni*	>8 tygodni do 12 tygodni	>3 miesiące do 12 miesięcy	>12 miesięcy do 24 miesięcy	>24 miesiące do 36 miesięcy	>36 miesięcy do 48 miesięcy	>48 miesięcy do 60 miesięcy	5-7 lat	Wysokie ryzyko	>7,5	Co 2-4 tygodnie	Raz w miesiącu		Co 2 miesiące	Co 3 miesiące	Co 4 miesiące	Co 6 miesięcy	Co 6 miesięcy	Umiarkowane ryzyko	1-7,5	Raz w miesiącu		Co 2 miesiące	Co 3 miesiące		Co 4-6 miesięcy		Co 6 miesięcy	Niskie ryzyko	<1	Raz w miesiącu		Co 3 miesiące	Co 4 miesiące	Co 6 miesięcy		Raz do roku		Populacja ogólna	0.007	Badanie przesiewowe u pediatry							
Kategoria ryzyka	% ryzyka	Harmonogram badania wzroku na podstawie wieku zdrowego dziecka																																																											
		Od urodzenia do 8 tygodni*	>8 tygodni do 12 tygodni	>3 miesiące do 12 miesięcy	>12 miesięcy do 24 miesięcy	>24 miesiące do 36 miesięcy	>36 miesięcy do 48 miesięcy	>48 miesięcy do 60 miesięcy	5-7 lat																																																				
Wysokie ryzyko	>7,5	Co 2-4 tygodnie	Raz w miesiącu		Co 2 miesiące	Co 3 miesiące	Co 4 miesiące	Co 6 miesięcy	Co 6 miesięcy																																																				
Umiarkowane ryzyko	1-7,5	Raz w miesiącu		Co 2 miesiące	Co 3 miesiące		Co 4-6 miesięcy		Co 6 miesięcy																																																				
Niskie ryzyko	<1	Raz w miesiącu		Co 3 miesiące	Co 4 miesiące	Co 6 miesięcy		Raz do roku																																																					
Populacja ogólna	0.007	Badanie przesiewowe u pediatry																																																											
<p>AAO 2017⁴⁶⁵</p> <p>American Association of Cancer Research</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą wykrywania i postępowania w dziedzicznym siatkówczaku i nerwiaku płodowym. Ustalono je w drodze konsensusu podczas panelu ekspertów <i>AAO Childhood Cancer Predisposition Workshop</i></p> <p>Podstawą opieki nad pacjentami z genetycznym obciążeniem jest opieka poradni genetycznej skierowana do pacjentów z mutacjami genu RB1. Istotne jest także edukowanie pacjentów w związku z powiązaniem z wiekiem ryzykiem wystąpienia innych nowotworów. Doradztwo obejmuje także pacjentów osiągających wiek rozrodczy, którzy przeszli siatkówczaka.</p> <p>W związku z wysokim ryzykiem rozwoju guza u nosicieli mutacji RB1 i pozytywnym wpływem szybkiego wykrycia choroby zaleca się wczesne i intensywne wewnątrzgałkowe badanie przesiewowe. Wykazano istotnie lepszą</p>																																																												

⁴⁶⁵ Kamihara, J., Bourdeaut, F., Foulkes, W. D., Molenaar, J. J., Mossé, Y. P., Nakagawara, A., Parareda, A., Scollon, S. R., Schneider, K. W., Skalet, A. H., States, L. J., Walsh, M. F., Diller, L. R., & Brodeur, G. M. (2017). Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23(13), e98–e106. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0652>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>ochronę oczu u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym, które zostały poddane intensywnemu nadzorowi od momentu urodzenia, w porównaniu z osobami, które nie przeszły badań.</p> <p>Rekomendowany schemat badań okulistycznych dla nosicieli mutacji RB1, u których nie wykryto siatkówczaka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie po urodzeniu lub w ciągu następnych 1-2 tygodni (badanie zazwyczaj bez znieczulenia z uwagi na ryzyko zaburzeń neurologicznych związanych ze stosowaniem znieczulenia u dzieci poniżej 3 r.ż.); • Częste badania wzroku co 2 - 4 tygodnie co najmniej do ukończenia 3 miesiąca życia (często bez znieczulenia) – z uwagi na wykazaną możliwość wykrycia siatkówczaka po 2 tygodniach pomimo negatywnego wyniku badania w momencie urodzenia; • Kolejne badania (w znieczuleniu) wykonuje się do ok. 4 – 5 roku życia co ok. 3 miesiące stopniowo wydłużając okresy między badaniami (badania w znieczuleniu); w niektórych przypadkach zasadne może być utrzymanie częstszych badań. <p>Prenatalne wykrywanie siatkówczaka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku płodów, u których występuje 50% ryzyko rozwoju dziedzicznego siatkówczaka lub u których wiadomo, że są nosicielami mutacji RB1, niektóre ośrodki zalecają nadzór prenatalny z użyciem USG i/lub MRI (w 34-38 tygodniu ciąży. W przypadku wykrycia guza można rozważyć wcześniejszy poród po interdyscyplinarnym określeniu najlepszego terminu uwzględniającego zbilansowanie potencjalnych korzyści ze zwiększonych szans na zachowanie narządu wzroku przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka związanego z wczesnym porodem. Jeśli guz nie zostanie wykryty w okresie prenatalnym lub jeśli nie jest prowadzony nadzór prenatalny, pierwsze badanie okulistyczne należy wykonać w ciągu 24 godzin po urodzeniu, ponieważ obecne metody obrazowania prenatalnego mogą nie wykryć najmniejszych guzów. <p>Badanie przesiewowe w kierunku trójstronnego siatkówczaka w siatkówczaku dziedzicznym (ang. <i>trilateral retinoblastoma</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z dziedzicznym siatkówczakiem (jedno lub obustronnym) są również narażone na ryzyko rozwoju śródczaszkowego prymitywnego guza neuroektodermalnego (ang. <i>primitive neuroectodermal tumor</i>, PNET) – tzw. siatkówczaka trójstronnego; • Dlatego po rozpoznaniu siatkówczaka rekomendowane jest wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu. Badanie powinno być powtarzane co 6 miesięcy do 5. roku życia (schemat stosowany w USA), w Europie rutynowo nie wykonuje się rezonansu magnetycznego po rozpoznaniu, chyba że pacjent został poddany EBRT. <p>Drugie nowotwory złośliwe wśród nosicieli mutacji RB1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu złośliwego wynosi około 20% u osób z dziedzicznym siatkówczakiem, radioterapia zwiększa prawdopodobieństwo do 40–50% u pacjentów poddanych napromienianiu. Dlatego zalecane jest objęcie nadzorem wszystkich nosicieli mutacji linii zarodkowej RB1, niezależnie od wcześniejszego napromieniania. Z uwagi na szeroki zakres guzów i możliwość ich pojawienia się w różnym wieku, nie istnieją standardowe protokoły badań przesiewowych do wczesnego wykrywania drugich pierwotnych guzów w przebiegu dziedzicznego siatkówczaka; • Rekomendowane jest informowanie pediatrów o ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego raka skóry i przeprowadzanie przez nich badania skóry podczas rutynowych wizyt u zdrowego dziecka. Badania powinny być kontynuowane corocznie od 18. roku życia przez lekarza pierwszego kontaktu lub przez dermatologa; • Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia mięsaków kości i tkanek miękkich, zalecane jest coroczne badanie fizykalne oraz edukacja w zakresie objawów. Niektóre zalecenia obejmują też coroczne badanie MRI całego ciała.

10.2.4.2. Podsumowanie

Do analizy włączono 3 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do dziedzicznego siatkówczaka (w tym jego wykrywania, i nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka zagrożonymi chorobą). Wytyczne zostały opublikowane w latach 2017-2021.

Wytyczne definiują pacjenta z ryzykiem jako osobę z wywiadem rodzinnym siatkówczaka u rodzica, rodzeństwa lub u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia (**AAOOP 2018**).

Diagnostyka

Wszystkie wytyczne zalecają poradnictwo i badania genetyczne będące podstawą identyfikacji pacjentów i rodzin szczególnie zagrożonych wystąpieniem dziedzicznej formy siatkówczaka (**AAOOP 2017, AAOOP 2018, NCI 2021**). Powinny być one dostępne dla wszystkich dzieci o ryzyku wystąpienia siatkówczaka powyżej ryzyka populacyjnego oraz ich krewnych. Z uwagi na wysokie ryzyko

dziedziczenia, badania genetyczne w kierunku wykrycia mutacji w obrębie genu RB1 (w tym ustalenie czy mutacja występuje w linii somatycznej czy zarodkowej) powinny być przeprowadzane każdorazowo, bez względu na stwierdzoną formę choroby (jedno-, dwu-, trójstronna – ze śródczaszkowym guzem PNET). Ponadto wytyczne **AACR 2017** zwracają uwagę na możliwość diagnostyki prenatalnej z użyciem badań USG i/lub MRI w 34.-38. tygodniu ciąży. Jest ona szczególnie rekomendowana w przypadku płodów, u których występuje 50% ryzyko rozwoju dziedzicznego siatkówczaka, lub u których wiadomo, że są nosicielami mutacji RB1. W przypadku wykrycia guza zalecane jest rozważenie wcześniejszego porodu i niezwłoczne wdrożenie leczenia.

Nadzór

Wszystkie wytyczne zawierają zalecenia w zakresie częstotliwości i rodzaju badań w ramach nadzoru nad pacjentami dotkniętymi lub zagrożonymi siatkówczakiem. O ile pomiędzy poszczególnymi źródłami występują niewielkie różnice dotyczące częstotliwości badań to wszystkie wytyczne zgodnie podają, że:

- nadzór powinien być wdrożony możliwie najwcześniej po urodzeniu dziecka zagrożonego siatkówczakiem;
- podstawą nadzoru są badania wzroku polegające na badaniu wewnątrzgałkowym (dna oka);
- częstotliwość badań powinna być największa w początkowym okresie życia dziecka, w przypadku braku wykrycia objawów u dzieci (szczególnie nie będących nosicielami mutacji RB1) częstotliwość badań można zmniejszyć;
- częstotliwość nadzoru powinna być uzależniona od stopnia ryzyka.

Częstotliwość badań i długość okresu nadzoru:

- wytyczne podają nieco odmienne zalecenia dotyczące momentu zakończenia badań u pacjentów nie będących nosicielami mutacji RB1:
 - **NCI 2021**: od „co najmniej 28 miesięcy” do 5. r. ż. w przypadku dziedzicznego siatkówczaka trójstronnego;
 - **AACR 2017**: do ok. 4.-5. r.ż.;
 - **AAOOP 2018**: do 5.-7. r.ż.;
- rekomendowane jest wykonywanie badań wewnątrzgałkowych w następujących odstępach czasowych:
 - **AACR 2017**: badanie po urodzeniu lub w ciągu następnych 1-2 tygodni, później co 2-4 tygodnie, co najmniej do ukończenia 3 miesiąca życia, kolejne badania (w znieczuleniu) wykonuje się do ok. 4-5 roku życia co ok. 3 miesiące, stopniowo wydłużając okresy między badaniami;
 - **AAOOP 2018**: pacjenci wysokiego ryzyka: co 2-4 tygodnie do 8. tygodnia życia, co miesiąc do ukończenia 1. r.ż., co 2 miesiące do ukończenia 2. r.ż., później: stopniowe wydłużanie odstępów aż do badania co 6 miesięcy w 5.-7. r.ż.; pacjenci o średnim ryzyku: co miesiąc do ukończenia 12. tygodnia życia, później: stopniowe wydłużanie odstępów od badania co 2 miesiące do ukończenia 1. r.ż. do badania co pół roku w 5.-7. r.ż.; pacjenci o niskim ryzyku: badanie co miesiąc do ukończenia 12. tygodnia życia, później: stopniowe wydłużanie odstępów od badania co 3 miesiące do ukończenia 1. r.ż. do badania co rok w wieku 4-7 lat. W przypadku wykrycia mutacji genu RB1 nadzór należy kontynuować po 7. r.ż. wykonując badania co 1-2 lata. Pojedyncze badanie rozszerzonego dna oka jest zalecane także u wszystkich krewnych pierwszego stopnia (w tym starszego rodzeństwa), jeśli ich status genetyczny w zakresie genu RB1 jest nieznan;
 - **NCI 2021**: co 2-4 miesiące przez co najmniej 28 miesięcy, u dzieci z siatkówczakiem trójstronnym – neuroobrazowanie (preferowane badanie MRI) do 5. r.ż.

Inne aspekty ujęte w wytycznych:

- z uwagi na ryzyko pojawienia się siatkówczaka również w drugim oku, u dzieci z jednostronnym wariantem choroby rekomendowane są okresowe badania oka zdrowego. Badania te powinny być wykonywane do momentu określenia statusu linii zarodkowej genu RB1 (**NCI 2021**);
- szczególnym nadzorem należy objąć pacjentów poddawanych radioterapii z uwagi na większe ryzyko pojawienia się innych nowotworów pierwotnych, w tym nowotworów skóry (do 18. r. ż. zalecane są coroczne badania skóry podczas rutynowych wizyt u zdrowego dziecka) (**AACR 2017, NCI 2021**);
- w przypadku problemów z wykonaniem badania dna oka należy rozważyć zastosowanie znieczulenia (**AACR 2017, AAOOP 2018**). Wytyczne **AACR 2017** wyłączają z tej zasady dzieci poniżej 3. r. ż. z powodu ryzyka zaburzeń neurologicznych;
- istotne jest edukowanie pacjentów w związku z powiązaniem z wiekiem ryzykiem wystąpienia innych nowotworów. Doradztwo obejmuje także pacjentów osiągających wiek rozrodczy, którzy przeszli siatkówczaka (**AACR 2017**).

10.2.5. Choroba von Hippel-Lindau

10.2.5.1. Opis

Tabela 50. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie choroby VHL.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
VHLA 2020 ⁴⁶⁶	<u>Publikacja kompleksowo opisuje aspekty związane z chorobą VHL, w tym zasady i rekomendacje w zakresie badań genetycznych i nadzoru nad osobami chorymi i zagrożonymi chorobą VHL</u>
VHL Alliance (Stany Zjednoczone)	<p>Wytyczne wskazują osoby zagrożone chorobą VHL. Są nimi wszystkie osoby mające krewnego pierwszego stopnia (rodzice, dzieci, siostry i bracia) lub drugiego stopnia (ciotki, wujkowie, dziadkowie i wnuki) z mutacją genu VHL.</p> <p>Rekomendacje w zakresie badań genetycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku potencjalnego zagrożenia chorobą VHL wytyczne zalecają badania genetyczne jako jedyny sposób weryfikacji ew. zmian w genie VHL (materiałem do badania jest krew). Najlepiej jest rozpocząć je od osoby z objawami choroby VHL. W przypadku wykrycia mutacji u takiego pacjenta badania u kolejnych członków rodziny mogą być wykonane szybciej i mniejszym kosztem (badanie <i>single site genetic testing</i>); • W celu wykonania badania DNA w rodzinie, ważne jest, aby współpracować z genetykiem lub doradcą genetycznym; • Badanie powinno być wykonane w laboratorium posiadającym zasoby i kwalifikacje w zakresie badań w kierunku VHL, które zostało certyfikowane jako zgodne z <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> (w USA) lub uzyskało równoważne oceny jakości w innych krajach. W takich laboratoriach prawdopodobieństwo uzyskania wyniku fałszywie negatywnego nie przekracza 1-2% (przyczyną może być brak możliwości wykrycia każdej zmiany genu VHL przy użyciu dostępnych technik diagnostycznych lub mozaicyzm osoby badanej); • Każdy pacjent uzyskujący pozytywny wynik badania genetycznego powinien być możliwie szybko (optymalnie nie później niż przed ukończeniem 1. r. ż.) włączony do systemu nadzoru umożliwiającego wczesne wykrycie zmian wynikających z mutacji genu VHL. Pacjenci, u których stwierdzono brak mutacji genu VHL mogą być wyłączeni z nadzoru; • Osoby, które były testowane przed 2000 r. przy użyciu metody zwanej „analizą sprzężeń”, mogą chcieć poddać się ponownemu testowi przy użyciu sekwencjonowania DNA lub bardziej nowoczesnych metod, które są znacznie bardziej wiarygodne. Zdarzały się sytuacje, w których wyniki analizy sprzężeń okazały się nieprawidłowe. <p>Rekomendacje w zakresie nadzoru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku bycia członkiem rodziny z historią choroby VHL, po urodzeniu dziecka, należy o tym fakcie powiadomić swojego lekarza i niezwłocznie rozpocząć nadzór;

⁴⁶⁶ VHL Alliance (2020). *What You Need to Know About VHL*. Edycja 6. Pozyskano z: <https://www.vhl.org/patients/vhl-handbook/>, dostęp z 15.03.2021

Towarzystwo naukowe	Zalecenia																																																																					
	<ul style="list-style-type: none"> Nawet w przypadku braku choroby VHL w wywiadzie rodzinnym, w przypadku stwierdzenia któregośkolwiek z jej symptomów, należy brać pod uwagę rozpoznanie w kierunku tej choroby i przeprowadzić pełną diagnostykę również innych obszarów ciała; W zależności od wyników prowadzonego nadzoru lekarz powinien przekazać rodzinie dotkniętej chorobą VHL informacje dotyczące objawów, na które powinno zwrócić się szczególną uwagę. Objawy wymagające kontaktu z lekarzem to: problemy ze wzrokiem lub słuchem, wymioty, bóle głowy, zawroty głowy/problemy z równowagą, postępujące osłabienie rąk lub nóg, zaczerwienienie, przyspieszone bicie serca, ból utrzymujący się w jednym miejscu dłużej niż 1-2 dni; Przed ukończeniem 1. r.ż. należy wykonać pełne badanie wzroku, w tym badanie rozszerzonej siatkówki; Rekomendowane metody nadzoru są różne w zależności od wieku, możliwa jest jego realizacja przy użyciu nieinwazyjnych, niebolesnych technik. VHL Alliance zaleca wdrożenie „zasady 5-11-15”:<ul style="list-style-type: none"> coroczne dokładne badanie okulistyczne przez specjalistę ds. siatkówki oraz pełne badanie fizykalne, w tym badanie ciśnienia krwi i badanie neurologiczne; coroczna całodobowa zbiórka moczu lub badanie krwi – od w 5. r.ż.; co 2 lata: badanie słuchu wykonane przez audiologa oraz obrazowanie mózgu i kręgosłupa – od w 11. r.ż.; co 2 lata: MRI jamy brzusznej – od ok. 15 r.ż.; Dopuszczalne są modyfikacje harmonogramu nadzoru dokonywane przez lekarzy zaznajomionych z poszczególnymi pacjentami i ich historią rodzinną. Plan nadzoru i dalszych działań powinien być dostosowany do pacjenta w przypadku rozwoju objawu/objawów choroby VHL. Konieczne może być częstsze badanie w celu ewaluacji zmian będących w fazie wzrostu; W przypadku badań obrazowych rekomendowane jest stosowanie badania MRI zamiast tomografii komputerowej w celu zmniejszenia całkowitego narażenia na promieniowanie w ciągu całego życia pacjentów. W celu monitorowania krytycznych obszarów mózgu i rdzenia kręgowego w najbardziej efektywny i opłacalny sposób, badanie MRI ośrodkowego układu nerwowego powinno obejmować: mózg oraz szyjny, piersiowy i lędźwiowy odcinek kręgosłupa. Badanie powinno być wykonane aparatami MRI przynajmniej 1,5 T, z kontrastem i bez kontrastu, z cienkimi wycinkami w obszarze <i>posterior fossa</i>, aby wykluczyć naczyniaki zarodkowe osi rdzeniowo-mózgowej. 																																																																					
	<p>Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie prezentujące rekomendowane w ramach nadzoru badania w poszczególnych latach życia pacjentów z chorobą VHL.</p>																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="367 1108 662 1198" rowspan="2">Rodzaj badania (wykrywany nowotwór)</th> <th colspan="6" data-bbox="662 1108 1388 1142">Wiek</th> </tr> <tr> <th data-bbox="662 1142 790 1198">Do 5. r. ż.</th> <th data-bbox="790 1142 917 1198">Od 5. r. ż.</th> <th data-bbox="917 1142 1045 1198">Od 11. r. ż.</th> <th data-bbox="1045 1142 1173 1198">Od 15. r. ż.</th> <th data-bbox="1173 1142 1300 1198">Od 30. r. ż.</th> <th data-bbox="1300 1142 1388 1198">Od 65. r. ż.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="367 1198 662 1288">Wywiad i badanie fizykalne*</td> <td data-bbox="662 1198 790 1288">Raz w roku (od 1. r. ż.)</td> <td data-bbox="790 1198 917 1288">Raz w roku</td> <td data-bbox="917 1198 1045 1288">Raz w roku</td> <td data-bbox="1045 1198 1173 1288">Raz w roku</td> <td data-bbox="1173 1198 1300 1288">Raz w roku</td> <td data-bbox="1300 1198 1388 1288">Raz w roku</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1288 662 1377">Ciśnienie krwi i tętno (guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe)</td> <td data-bbox="662 1288 790 1377">Raz w roku (od 2. r. ż.)</td> <td data-bbox="790 1288 917 1377">Raz w roku</td> <td data-bbox="917 1288 1045 1377">Raz w roku</td> <td data-bbox="1045 1288 1173 1377">Raz w roku</td> <td data-bbox="1173 1288 1300 1377">Raz w roku</td> <td data-bbox="1300 1288 1388 1377">Raz w roku</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1377 662 1534">Badanie rozszerzonego dna oka (naczyniaki siatkówki)**</td> <td data-bbox="662 1377 790 1534">Co 6 – 12 miesięcy (początek przed końcem 1. r. ż.)</td> <td data-bbox="790 1377 917 1534">Co 6 – 12 miesięcy</td> <td data-bbox="917 1377 1045 1534">Co 6 – 12 miesięcy</td> <td data-bbox="1045 1377 1173 1534">Co 6 – 12 miesięcy</td> <td data-bbox="1173 1377 1300 1534">Raz w roku</td> <td data-bbox="1300 1377 1388 1534">Raz w roku</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1534 662 1624">Metanefryny (guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe)</td> <td data-bbox="662 1534 790 1624"></td> <td data-bbox="790 1534 917 1624">Raz w roku</td> <td data-bbox="917 1534 1045 1624">Raz w roku</td> <td data-bbox="1045 1534 1173 1624">Raz w roku</td> <td data-bbox="1173 1534 1300 1624">Raz w roku</td> <td data-bbox="1300 1534 1388 1624">Brak</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1624 662 1680">MRI mózgu i kręgosłupa (naczyniaki OUN)***</td> <td data-bbox="662 1624 790 1680"></td> <td data-bbox="790 1624 917 1680"></td> <td data-bbox="917 1624 1045 1680">Co 2 lata</td> <td data-bbox="1045 1624 1173 1680">Co 2 lata</td> <td data-bbox="1173 1624 1300 1680">Co 2 lata</td> <td data-bbox="1300 1624 1388 1680">Brak</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1680 662 1747">Audiogram (guzy worka endolimfatycznego)</td> <td data-bbox="662 1680 790 1747"></td> <td data-bbox="790 1680 917 1747"></td> <td data-bbox="917 1680 1045 1747">Co 2 lata</td> <td data-bbox="1045 1680 1173 1747">Co 2 lata</td> <td data-bbox="1173 1680 1300 1747">Co 2 lata</td> <td data-bbox="1300 1680 1388 1747">Brak</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1747 662 1904">MRI jamy brzusznej (nowotwory nerki, guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe, guzy/cysty neuroendokryjne trzustki)***</td> <td data-bbox="662 1747 790 1904"></td> <td data-bbox="790 1747 917 1904"></td> <td data-bbox="917 1747 1045 1904"></td> <td data-bbox="1045 1747 1173 1904">Co 2 lata</td> <td data-bbox="1173 1747 1300 1904">Co 2 lata</td> <td data-bbox="1300 1747 1388 1904">Brak</td> </tr> <tr> <td data-bbox="367 1904 662 1971">MRI wewnętrznych kanałów słuchowych****</td> <td data-bbox="662 1904 790 1971"></td> <td data-bbox="790 1904 917 1971"></td> <td data-bbox="917 1904 1045 1971"></td> <td data-bbox="1045 1904 1173 1971">Badanie jednokrotne</td> <td data-bbox="1173 1904 1300 1971"></td> <td data-bbox="1300 1904 1388 1971"></td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj badania (wykrywany nowotwór)	Wiek						Do 5. r. ż.	Od 5. r. ż.	Od 11. r. ż.	Od 15. r. ż.	Od 30. r. ż.	Od 65. r. ż.	Wywiad i badanie fizykalne*	Raz w roku (od 1. r. ż.)	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Ciśnienie krwi i tętno (guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe)	Raz w roku (od 2. r. ż.)	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Badanie rozszerzonego dna oka (naczyniaki siatkówki)**	Co 6 – 12 miesięcy (początek przed końcem 1. r. ż.)	Co 6 – 12 miesięcy	Co 6 – 12 miesięcy	Co 6 – 12 miesięcy	Raz w roku	Raz w roku	Metanefryny (guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe)		Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Brak	MRI mózgu i kręgosłupa (naczyniaki OUN)***			Co 2 lata	Co 2 lata	Co 2 lata	Brak	Audiogram (guzy worka endolimfatycznego)			Co 2 lata	Co 2 lata	Co 2 lata	Brak	MRI jamy brzusznej (nowotwory nerki, guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe, guzy/cysty neuroendokryjne trzustki)***				Co 2 lata	Co 2 lata	Brak	MRI wewnętrznych kanałów słuchowych****				Badanie jednokrotne		
Rodzaj badania (wykrywany nowotwór)	Wiek																																																																					
	Do 5. r. ż.	Od 5. r. ż.	Od 11. r. ż.	Od 15. r. ż.	Od 30. r. ż.	Od 65. r. ż.																																																																
Wywiad i badanie fizykalne*	Raz w roku (od 1. r. ż.)	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku																																																																
Ciśnienie krwi i tętno (guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe)	Raz w roku (od 2. r. ż.)	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku																																																																
Badanie rozszerzonego dna oka (naczyniaki siatkówki)**	Co 6 – 12 miesięcy (początek przed końcem 1. r. ż.)	Co 6 – 12 miesięcy	Co 6 – 12 miesięcy	Co 6 – 12 miesięcy	Raz w roku	Raz w roku																																																																
Metanefryny (guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe)		Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Raz w roku	Brak																																																																
MRI mózgu i kręgosłupa (naczyniaki OUN)***			Co 2 lata	Co 2 lata	Co 2 lata	Brak																																																																
Audiogram (guzy worka endolimfatycznego)			Co 2 lata	Co 2 lata	Co 2 lata	Brak																																																																
MRI jamy brzusznej (nowotwory nerki, guzy chromochłonne/ nerwiaki przyzwojowe, guzy/cysty neuroendokryjne trzustki)***				Co 2 lata	Co 2 lata	Brak																																																																
MRI wewnętrznych kanałów słuchowych****				Badanie jednokrotne																																																																		
	<p>* Odpowiedni dla danego wieku wywiad i badanie fizykalne obejmują: badanie neurologiczne, badanie i pytania w zakresie zmysłu słuchu i równowagi, objawy ze strony narządu wzroku, objawy potencjalnie</p>																																																																					

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<p>świadczące o nadmiarze katecholamin (ból głowy, kołatanie serca, pocenie, nadpobudliwość, niepokój, wielomocz, ból brzucha).</p> <p>** Badanie, w tym oftalmoskopia, przeprowadzane co 6-12 miesięcy na podstawie jakości uzyskanego badania (zwłaszcza u dzieci) i oceny przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta. U małych dzieci, u których szczegółowe badanie wzroku w poradni nie może być prawidłowo wykonane, należy rozważyć wykonanie procedury w znieczuleniu. Należy też rozważyć włączenie ultraszerokopłowych: fotografii i angiografii fluoresceinowej, nie powinny one przy tym zastępować badania rozszerzonego dna oka przeprowadzonego przez specjalistę z doświadczeniem w zakresie objawów choroby VHL dotyczących siatkówki.</p> <p>*** Przy przeciwwskazaniach (implanty metalowe, niewydolność nerek, itp.) obowiązuje następująca kolejność badań obrazowych: MRI (z kontrastem i bez kontrastu) > MRI (bez kontrastu) > TK (z kontrastem) > TK (bez kontrastu) > USG (tylko nerki, nadnercza i trzustka) > USG endoskopowe (tylko trzustka).</p> <p>**** MRI wysokiej rozdzielczości (grubość warstwy 1 mm) wewnętrznego kanału słuchowego należy wykonać po ukończeniu 15. r.ż. (po zakończeniu rozwoju kości skroniowych), ponadto pomiędzy 15. i 20. r.ż. należy wykonać MRI osi mózgowo – rdzeniowej.</p> <p>Wytyczne wskazują także badania rekomendowane do przeprowadzenia, w ramach nadzoru, u kobiet ciężarnych z chorobą VHL. Należą do nich: wywiad i badanie fizykalne, ciśnienie krwi i tętno, badanie rozszerzonego dna oka, metanefryny, MRI mózgu i kręgosłupa (bez kontrastu) oraz MRI jamy brzusznej (bez kontrastu). Wszystkie zalecane badania powinny być przeprowadzone przed decyzją o poronieniu, dodatkowo badanie rozszerzonego dna oka należy powtarzać co 6-12 miesięcy (dla badań kobiet ciężarnych mają zastosowanie przypisy do tabeli powyżej).</p> <p>Oprócz badania fizykalnego wykonywanego przez lekarza, ocena podejrzanych obszarów powinna objąć połączenie różnych metod obrazowania, w tym: MRI, TK, PET-CT, USG i angiografii. Użycie ww. metod powinno doprowadzić do uzyskania obrazów diagnostycznych zarówno naczyń krwionośnych, jak i tkanek miękkich ciała. Połączenie technik może też być wskazane do określenia gęstości badanych tkanek, co umożliwi określenie ich charakteru (normalna tkanka, torbiel, guz).</p>
<p>AIM 2020⁴⁶⁷</p> <p>American Imaging Management Inc</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą zasadności wykonywania badań genetycznych w kierunku dziedzicznych nowotworów. Poniżej przedstawiono wybrane zalecenia odnoszące się do choroby VHL</u></p> <p>Ogólne kryteria:</p> <p>Jeśli nie określono inaczej, wielogenowe testy panelowe pod kątem dziedzicznych zespołów podatności na raka opisane w niniejszych wytycznych są konieczne z medycznego punktu widzenia, gdy spełnione są wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań genetycznych będą miały wpływ na postępowanie kliniczne; ORAZ • Osoba spełnia kryteria badań genetycznych, kryteria określone w wytycznych NCCN lub innych opublikowanych klinicznych kryteriach diagnostycznych dla co najmniej jednego dziedzicznego zespołu raka (np. dziedziczny zespół raka piersi i jajnika, zespół Lyncha, rodzinna polipowatość gruczolakowata, von Hippel Lindau, zespół Cowdena i Li-Fraumeni zespół); ORAZ • Wszystkie geny w panelu są poddane wzajemnej weryfikacji, dane poddane klinicznej walidacji, które, jak wykazano, są związane z rakiem (-ami) w osobistej i / lub rodzinnej historii badanej osoby; ORAZ • Istnieją Wytyczne NCCN kategorii 1 lub 2A i/lub inne opublikowane zalecenia dotyczące postępowania dla wszystkich genów uwzględnionych w panelu. <p>Badanie genów bez ustalonej ważności klinicznej (np. FANCC, MRE11A, RAD50, RECQL4, RINT1, SLX4, XRCC2, GALNT12, SEMA4A, FAN1, MSH3, ENG, XRCC4, BUB1, BUB3, PTPRJ, EXO1, PMS1) nie jest konieczne z klinicznego punktu widzenia.</p> <p>Badanie linii germinalnych, po zidentyfikowaniu wariantu somatycznego P/LP na podstawie oceny złośliwości litej lub hematologicznej, jest konieczne z klinicznego punktu widzenia, gdy spełnione są wszystkie poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wariant jest chorobotwórczy lub prawdopodobnie chorobotwórczy; • Istnieją Wytyczne NCCN kategorii 1 lub 2A i/lub inne opublikowane zalecenia dotyczące postępowania specyficzne dla wariantów P/LP w żądanym genie; • Wariant P/LP nie znajduje się w żadnym z genów opisanych poniżej; • W przypadku wariantów P/LP w genach, w których warianty somatyczne są powszechne, ale odpowiadające im warianty linii zarodkowej są rzadkie (np. TP53, PTEN, STK11 i APC), badanie uważa się za konieczne z medycznego punktu widzenia, gdy pierwsze dwa powyższe kryteria i DOWOLNE z poniższych kryteriów dodatkowych są spełnione: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoba spełnia ustalone kryteria do badania dla powiązanego dziedzicznego zespołu nowotworowego; ○ zidentyfikowany wariant P/LP ma wysoki wskaźnik występowania w linii germinalnej;

⁴⁶⁷ AIM (2020). *Clinical Appropriateness Guidelines. Genetic Testing for Hereditary Cancer Susceptibility*. Pozyskano z: https://aimproviders.com/genectesting/wp-content/uploads/sites/15/2019/12/HereditaryCancerSusceptibility_Mar_2020.pdf, dostęp z 15.03.2020

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ istnieje wysokie kliniczne podejrzenie na podstawie wywiadu pacjenta lub rodziny lub częstości patogennych / prawdopodobnych patogennych alleli w próbce guza. <p>Badanie genetyczne VHL jest konieczne z klinicznego punktu widzenia w przypadku zespołu von Hippel-Lindau (VHL), gdy osoba spełnia ogólne kryteria genetycznego badania dziedzicznego raka (powyżej) i którekolwiek z następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zagrożona osoba z rodziny ze znanym wariantem rodzinnym VHL P/LP; • Naczyniak siatkówki / naczyniak zarodkowy siatkówki, zwłaszcza u młodego pacjenta; • Naczyniak zarodkowy kręgosłupa lub mózdzku; • Guz chromochłonny nadnerczy; • Rak nerkowokomórkowy, jeśli pacjent ma mniej niż 47 lat lub ma w wywiadzie osobistym lub rodzinnym jakikolwiek inny nowotwór typowy dla VHL; • Mnoгие torbiele nerek i trzustki; • Guzy neuroendokrynne trzustki; • Guzy worka endolimfatycznego; • Mnoгие brodawkowate cystadenomy najądrza lub szerokie więzadło. <p>Badania typu <i>single site testing</i> są klinicznie konieczne dla osób z ryzykiem rodzinnego, szkodliwego wariantu P/LP.</p>
<p>AACR 2017a⁴⁶⁸</p> <p>American Association for Cancer Research</p> <p>(Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne opisują genetyczne aspekty związane z chorobą VHL oraz powstającymi w jej wyniku nowotworami – guzami chromochłonnymi i nerwiakami przyzwojowymi. Wytyczne przedstawiają rekomendowane schematy postępowania w procesie diagnostyki choroby VHL i nadzoru nad pacjentami po diagnozie. W zakresie nadzoru nad pacjentami z VHL wytyczne koncentrują się na wieku dziecięcym, w zakresie nadzoru nad pacjentami dorosłymi odsyłając do innych rekomendacji (duńskich z 2013 r., holenderskich z 2001 i 2014 r. oraz wytycznych VHL Alliance z 2015 r. – ostatnie wytyczne w wersji z 2020 r. zostały opisane poniżej)</p> <p>Wytyczne wskazują na kluczowe znaczenie wczesnego rozpoznawania i badania osób zagrożonych dla zapobiegania zachorowaniom i umieralności z powodu VHL. Rekomendowane jest świadczenie poradnictwa dla rodzin z historią VHL w zakresie znaczenia identyfikacji dzieci z grup ryzyka, wykonywania badań genetycznych w celu identyfikacji nosicieli mutacji i inicjowania systematycznego nadzoru nad nosicielami mutacji VHL.</p> <p>Kluczowe rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bez względu na wiek każda osoba z chorobą VHL powinna co roku przejść badanie fizykalne połączone z wywiadem (w tym: badanie ciśnienia krwi, kompleksową ocenę neurologiczną m.in. pod kątem zaburzenia widzenia lub upośledzenia słuchu. Jeśli to możliwe badanie powinno być prowadzone przez ośrodek opiekujący się osobami z chorobą VHL z multidyscyplinarnym zespołem z doświadczeniem w leczeniu guzów związanych z tą chorobą. Podczas wizyt istotna jest również edukacja w zakresie potencjalnie niepokojących objawów; • Począwszy od urodzenia zalecane są coroczne badania okulistyczne ze szczególnym uwzględnieniem siatkówki (badanie wykrywające naczyniaki zarodkowe siatkówki). Badanie powinno być przeprowadzone przez okulistę z doświadczeniem w ocenie siatkówki u dzieci. Dodatkowo od 2. r.ż. należy wdrożyć nadzór w kierunku wykrywania guzów chromochłonnych (kontrola ciśnienia krwi podczas każdej wizyty, coroczne badanie poziomu metanefryny w osoczu lub moczu). W trakcie nadzoru należy zwrócić uwagę na potencjalne zakłócenie wyników badań biochemicznych spowodowanych dietą i/lub przyjmowanymi lekami; • Od 5. r.ż. co 2 lata rekomendowane jest wykonanie badania audiologicznego pod kątem wykrycia guza worka endolimfatycznego (ang. <i>endolymphatic sac tumor</i>, ELST). Jest to zgodne z obecnymi paradygmatami przesiewowymi; • Od 8. r.ż. co dwa lata zalecane jest badanie MRI mózgu i kręgosłupa pod kątem diagnostyki naczyniaków zarodkowych. Badanie powinno zwracać szczególną uwagę na wewnętrzne kanały słuchowe jako uzupełnienie badania audiologicznego w kierunku diagnostyki ELST. Ma to znaczenie z uwagi na możliwość wykrycia guza przed wystąpieniem objawów związanych ze zmysłem słuchu i równowagi. Ponieważ naczyniaki zarodkowe kręgosłupa mogą wystąpić w każdym segmencie rdzenia kręgowego, wytyczne podkreślają znaczenie obrazowania całego kręgosłupa a nie wyłącznie jego odcinka szyjnego; • Rekomendowane jest rozpoczęcie nadzoru w zakresie nowotworów trzewnych od 10. r.ż. Nadzór powinien obejmować coroczne badanie MRI jamy brzusznej (w tym pod kątem raka nerki i guzów neuroendokrynnych trzustki). Wytyczne zwracają przy tym uwagę na konieczność przeprowadzenia badania MRI zgodnie z protokołem ukierunkowanym na diagnostykę raka nerki. Wsparciem badania

⁴⁶⁸ Rednam, S. P., Erez, A., Druker, H., Janeway, K. A., Kamihara, J., Kohlmann, W. K., Nathanson, K. L., States, L. J., Tomlinson, G. E., Villani, A., Voss, S. D., Schiffman, J. D., & Wasserman, J. D. (2017). Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23(12), e68–e75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0547>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	MRI może być badanie USG. Tomografia komputerowa, z uwagi na większe dawki promieniowania w porównaniu do MRI, powinna być stosowana jedynie w rzadkich przypadkach, w których wykrywane są nieprawidłowości biochemiczne i badanie MRI jest niewskazane.

10.2.5.2. Podsumowanie

Do analizy włączono 3 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do dziedzicznej choroby VHL (w tym jej wykrywania i nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka zagrożonymi chorobą). Wytyczne zostały opublikowane w latach 2017-2020.

Najbardziej kompleksowe wytyczne dla choroby VHL (**VHLA 2020**) wskazują, że najbardziej zagrożone są wszystkie osoby mające krewnego pierwszego stopnia (rodzice, dzieci, siostry i bracia) lub drugiego stopnia (ciotki, wujkowie, dziadkowie i wnuki) z mutacją genu VHL.

Wytyczne wskazują na kluczowe znaczenie wczesnego rozpoznawania i badania osób zagrożonych w celu zapobiegania zachorowaniom i umieralności z powodu choroby VHL. Zalecane jest przy tym poradnictwo dla rodzin z historią VHL w zakresie znaczenia identyfikacji dzieci z grup ryzyka, wykonywania badań genetycznych identyfikujących nosicieli mutacji i inicjowania systematycznego nadzoru nad nosicielami mutacji VHL (**AACR 2017a**).

Badania genetyczne

Wszystkie opisane w analizie wytyczne wskazują na zasadność niezwłocznego wykonania badań genetycznych jako podstawy możliwie wczesnego wykrycia choroby VHL i objęcia osób chorych i zagrożonych właściwym nadzorem. Badania powinno wykonać się w pierwszej kolejności u osoby z objawami choroby VHL, co umożliwi, w przypadku wykrycia mutacji genetycznej, wykonanie badań ukierunkowanych u pozostałych zagrożonych krewnych. Materiałem do badania jest krew. W przypadku pozytywnego wyniku badania pacjenci powinni być możliwie szybko (optymalnie nie później niż przed ukończeniem 1. r. ż.) objęci systemem nadzoru umożliwiającym wczesne wykrycie zmian wynikających z mutacji genu VHL. Pacjenci, u których stwierdzono brak mutacji genu VHL mogą być wyłączeni z nadzoru (**VHLA 2020**).

Wytyczne AIM 2020, u wszystkich osób spełniających określone kryteria (w tym występowanie m.in. takich objawów jak: naczyniak siatkówki, naczyniak zarodkowy kręgosłupa lub mózdzku, guz chromochłonny nadnerczy czy mnogie torbiele nerek i trzustki – szczegółowe wytyczne w zamieszczono w tabeli powyżej), rekomendują wykonanie wielogenowych testów panelowych pod kątem dziedzicznych zespołów podatności na raka. W przypadku zidentyfikowania chorobotwórczego lub prawdopodobnie chorobotwórczego wariantu somatycznego mutacji oraz spełnieniu wybranych innych kryteriów (opisane szczegółowo w tabeli powyżej) rekomendowane jest wykonanie badania linii zarodkowej. Nie jest natomiast zalecane badanie genów bez ustalonej ważności klinicznej (lista genów – patrz tabela powyżej).

Nadzór

W przypadku historii choroby VHL w rodzinie, po urodzeniu dziecka, należy o tym fakcie powiadomić lekarza i niezwłocznie rozpocząć nadzór. Jego elementem powinno być udzielenie kompleksowej informacji dotyczącej objawów, na które powinno zwrócić się szczególną uwagę. Wytyczne rekomendują także objęcie nadzorem kobiet ciężarnych (szczegółową listę istotnych objawów i badań kobiet ciężarnych zamieszczono w tabeli powyżej) (**VHLA 2020**).

Wytyczne AACR 2017a i VHLA 2020 obejmują szczegółowe informacje dotyczące częstotliwości nadzoru i rekomendowanych badań. Pacjenci powinni mieć wykonywane:

- raz w roku, bez górnej granicy wieku: badanie fizykalne połączone z wywiadem (w tym: badanie ciśnienia krwi, kompleksową ocenę neurologiczną m.in. pod kątem zaburzenia widzenia lub upośledzenia słuchu, objawy potencjalnie świadczące o nadmiarze katecholamin);

- począwszy od urodzenia – coroczne badanie okulistyczne ze szczególnym uwzględnieniem badania rozszerzonej siatkówki (**VHLA 2020**: co 6-12 miesięcy do 30. r.ż., później co roku);
- od 2. r.ż. (**ACCR 2017a**) lub od 5. r.ż. (**VHLA 2020**) – coroczny nadzór w kierunku wykrywania guzów chromochłonnych/nerwiaków przyzwojowych (kontrola ciśnienia krwi podczas każdej wizyty, coroczne badanie poziomu metanefryny w osoczu lub moczu (**VHLA 2020** nie zaleca wykonywania badania po 65. r.ż.);
- od 5. r.ż. (**ACCR 2017a**) lub od 11. r.ż. (**VHLA 2020**) – raz na 2 lata badanie audiologiczne pod kątem wykrycia guzów worka endolimfatycznego (**VHLA 2020** nie zaleca wykonywania badania po 65. r.ż.);
- od 8. r.ż. (**ACCR 2017a**) lub od 11. r.ż. (**VHLA 2020**) – co dwa lata badanie MRI mózgu i całego kręgosłupa pod kątem diagnostyki naczynek zarodkowych. Badanie powinno zwracać szczególną uwagę na wewnętrzne kanały słuchowe jako uzupełnienie badania audiologicznego w kierunku diagnostyki ELST (**VHLA 2020** nie zaleca wykonywania badania po 65. r.ż.);
- od 10. r.ż. (**ACCR 2017a**) lub od 15. r.ż. (**VHLA 2020**) – nadzór w zakresie nowotworów trzewnych (coroczne badanie MRI jamy brzusznej, w tym pod kątem raka nerki i guzów neuroendokrynych trzustki). Wsparciem badania MRI może być badanie USG. TK jest niewskazana z uwagi na wysokie dawki promieniowania (**VHLA 2020** nie zaleca wykonywania badania po 65. r.ż.).

Ponadto wytyczne **VHLA 2020** zalecają:

- w wieku 15 lat – jednokrotne badanie MRI wewnętrznych kanałów słuchowych.

Wytyczne dopuszczają modyfikacje harmonogramu nadzoru dokonywane przez lekarzy zaznajomionych z poszczególnymi pacjentami i ich historią rodzinną.

11. Model prewencji wybranych nowotworów dziedzicznych

11.1. Opis modelu

Zgodnie z zapisem w Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO), obecnie realizowany Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe (trzy moduły) jest finansowany w ramach NSO do końca 2021 r. Od 2022 r. świadczenia będą finansowane w ramach środków NFZ.

Proponowany model organizacji opieki nad pacjentami z grupy wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory złośliwe zakłada działania mające na celu prewencję i wczesne wykrywanie następujących jednostek chorobowych: raka piersi, raka jajnika, raka trzonu macicy, raka jelita grubego, siatkówczaka oraz choroby von Hippel-Lindau. Proponowana koncepcja opiera się na:

- obecnie realizowanym Programie opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory złośliwe;
- rozwiązaniach organizacyjnych funkcjonujących w wybranych krajach;
- wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w wybranych nowotworach;
- analizie realizacji świadczeń zgodnie z założeniami obowiązujących przepisów regulujących ambulatoryjną opiekę specjalistyczną.

Proponowane rozwiązania organizacyjne w zakresie opieki nad pacjentami z grupy wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory złośliwe są wynikiem prac zespołu analityków Agencji we współpracy z powołanym zespołem ekspertów klinicznych. Wskazane przez ekspertów i interesariuszy systemu ochrony zdrowia obszary optymalizacji opieki dotyczyły w szczególności zapewnienia dostępu do nowoczesnej diagnostyki (m. in. do badań NGS) oraz efektywnej organizacji opieki nad pacjentami, poprzez koordynację nadzoru w specjalistycznych poradniach zapewniających dostęp do lekarza specjalisty genetyka klinicznego. Z uwagi na ograniczenia kadrowe w odniesieniu do lekarzy specjalistów genetyki klinicznej oraz czas oczekiwania na przyjęcie do poradni genetycznej **wskazaniem jest podjęcie działań mających na celu zwiększenie dostępności do ww. specjalistów lub rozszerzenie kompetencji lekarzy innych specjalności np. poprzez certyfikację z zakresu onkogenetyki**. Propozycję założeń programu certyfikującego opracowanego przez przedstawicieli PTGC i MCND przedstawiono w Załączniku nr 1 (Rozdział 21).

11.1.1. Założenia modelu

Model zakłada **dwa poziomy referencyjności jednostek zajmujących się opieką** nad pacjentami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe:

- **I poziom referencyjności** – obejmujący identyfikację osób z podejrzeniem wysokiego, dziedzicznego ryzyka zachorowania na przedmiotowe nowotwory złośliwe, badania przesiewowe w kierunku nosicielstwa mutacji genów predyspozycji do zachorowania na te nowotwory oraz aktywny nadzór nad osobami, u których na podstawie wywiadu rodzinnego i osobistego oraz wyników badań występują wskazania do objęcia opieką (tj. nadzorem opartym o wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych o określonej częstotliwości). W wybranych przypadkach I poziom obejmuje również chemoprewencję oraz poradnictwo dot. ewentualnego zastosowania chirurgicznych zabiegów redukujących ryzyko z możliwością przekierowania pacjenta do ośrodka o wyższym stopniu referencyjności z zamiarem wykonania zabiegu.

- **II poziom referencyjności** – w ramach tego poziomu u wybranych pacjentów z grup najwyższego ryzyka zapewniona będzie aktywna profilaktyka obejmująca chirurgiczne zabiegi redukujące ryzyko zachorowania i rozwoju nowotworu.

I poziom referencyjności (ambulatoryjna opieka specjalistyczna):

a) Organizacja opieki

Ze względu na charakterystykę populacji docelowej modelu (dziedziczny komponent ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe) rola genetyka klinicznego jest kluczowa w procesie zarówno diagnostyki, jak i nadzoru nad tymi pacjentami.

Poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyka klinicznego w proponowanym modelu pełni rolę **poradni koordynującej**. Pacjenci do poradni koordynującej kierowani są od lekarza rodzinnego lub innych lekarzy specjalistów zarówno ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, jak i z leczenia szpitalnego. Szczególną rolę powinni odgrywać lekarze specjaliści w leczeniu szpitalnym, którzy prowadzą rozpoznawanie rodzin wysokiego ryzyka na podstawie wywiadów od chorych w trakcie leczenia, rehabilitacji lub badań kontrolnych na podstawie wstępnej oceny ryzyka obejmującej osobistą i rodzinną historię zachorowania i badań diagnostycznych (w tym genetycznych), jeśli zostały uprzednio wykonane.

Rolą poradni specjalistycznej pełniącej rolę koordynującej będzie:

- kierowanie pacjentów na podstawie szczegółowego wywiadu osobistego i rodzinnego (tj. informacja o zachorowaniach na wszystkie nowotwory wśród krewnych I, II stopnia i w razie potrzeby dalszych stopni), na badania w kierunku nosicielstwa mutacji w obrębie genów predyspozycji do wystąpienia przedmiotowych nowotworów wraz z poradnictwem genetycznym przed i po badaniu genetycznym;
- kwalifikacja pacjentów do diagnostycznych badań przesiewowych zgodnie z przyjętym harmonogramem oraz wskazaniami medycznymi;
- zapewnienie w lokalizacji lub w dostępie możliwości wykonywania regularnych, okresowych badań diagnostycznych w ramach nadzoru nad pacjentem;
- koordynacja i aktywny nadzór, w tym również aktualizacja danych rodowodowo-klinicznych;
- w przypadku zidentyfikowania u pacjentów zespołów genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów wielonarządowych kierowanie pacjentów na konsultacje i badania diagnostyczne nieobjęte przedmiotowymi świadczeniami dedykowanymi dla pacjentów z wysokim, dziedzicznym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe piersi, jajnika, jelita grubego, trzonu macicy, siatkówczaka i chorobę VHL;

Świadczeniodawca będący koordynatorem (poradnia koordynująca) zobowiązany jest do:

- zapewnienia dostępu do świadczeń gwarantowanych realizowanych w poradni onkologicznej
- zapewnienia dostępu do świadczeń gwarantowanych realizowanych w poradni genetycznej;
- zapewnienia dostępu do świadczeń gwarantowanych kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych i/lub nienowotworowych (Świadczenia Zdrowotne Kontraktowane Odrębnie – SOK) (w przypadku samodzielnego wykonywania badań molekularnych lub w ramach umowy współpracy z podmiotem [podwykonawcą badań molekularnych]);
- zapewnienie dostępu do świadczeń z zakresu badań immunohistochemicznych

b) Zakres opieki

Zakres świadczeń udzielanych w poradniach w ramach nadzoru obejmuje procedury diagnostyczne stosowane w prewencji wybranych nowotworów u osób z grup wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka (za wyłączeniem procedur wskazanych w niniejszym raporcie jako procedury

wymagające kwalifikacji jako świadczenia gwarantowanego). Częstotliwość wykonywania badań diagnostycznych uzależniona jest od aktualnie obowiązujących wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z zastrzeżeniem dot. konieczności kontroli zasadności w przypadku jednostek, w których wykonanie skrajnie odbiega od wartości średnich wśród realizatorów.

Poradnie specjalistyczne pełniące rolę koordynatora będą podlegać okresowej weryfikacji na podstawie zdefiniowanych w świadczeniach wskaźników. Wskaźniki monitorowania jakości udzielanych świadczeń wraz ze szczegółowymi metodami obliczania zostały ujęte w Rozdziale 14. Poradnie koordynujące mają obowiązek corocznego raportowania danych w zakresie wskaźników monitorowania jakości do NFZ (do 3 miesięcy po zakończeniu danego roku kalendarzowego), które są podstawą analizy jakości wdrażanych działań prewencyjnych. Dane te są gromadzone, weryfikowane i przetwarzane przez NFZ. Szczegółowe zasady ww. sprawozdawczości powinny być wypracowane wspólnie z przedstawicielami NFZ.

Funkcjonowanie poradni koordynujących – z uwagi na konieczność podejmowania działań mających na celu koordynację nad pacjentami objętymi opieką – wymaga odrębnego, dodatkowego finansowania. Dodatkowemu finansowaniu nie podlegają działania mające na celu aktywne wyszukiwanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia nowotworów dziedzicznych w populacji ogólnej.

II poziom referencyjności (lecznictwo szpitalne):

W przypadku II poziomu referencyjności ośrodki realizujące zabiegi redukujące ryzyko powinny być ograniczone jedynie do wysokospecjalistycznych jednostek. Zalecane jest, aby świadczenia z zakresu prewencji chirurgicznej z uwagi na wymagane doświadczenie (krzywa uczenia) były centralizowane w ośrodkach realizujących analogiczne względem zakresu zabiegi terapeutyczne.

Niezależnie od poziomu referencyjności w przypadku, gdy u pacjenta zidentyfikowano lub podejrzewa się zmiany nowotworowe, Świadczeniodawca realizujący świadczenia z zakresu opieki nad pacjentami z wysokim dziedzicznym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe wykonuje diagnostykę w kierunku ustalenia rozpoznania lub wskazuje jednostkę, w której pacjent może uzyskać świadczenia z zakresu pogłębionej diagnostyki i wysokospecjalistycznego leczenia. W przypadku identyfikacji u pacjenta objętego opieką, zespołu genetycznego predysponującego do występowania nowotworów wielonarządowych, Świadczeniodawca – tj. poradnia specjalistyczna pełniąca rolę koordynatora – realizuje opiekę nad ww. pacjentem, poprzez kierowanie go do odpowiednich poradni specjalistycznych i/lub na badania diagnostyczne na zasadach finansowania świadczeń gwarantowanych dotychczas obowiązujących.

11.2. Model – pakiety świadczeń

Poniżej w trzech tabelach przedstawiono propozycję pakietów świadczeń zdrowotnych w ramach modelu prewencji i wczesnego wykrywania przedmiotowych nowotworów złośliwych, mającą na celu zapewnienie opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, w ramach świadczeń ambulatoryjnej opieki zdrowotnej.

Tabela 51. Pakiet świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.

Lp.	Kod ICD-9	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń	
1		Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka piersi i raka jajnika wraz z poradą genetyczną	Warunki kwalifikacji do świadczenia	Do udzielenia świadczenia opieki zdrowotnej kwalifikuje się świadczeniobiorcę: <ol style="list-style-type: none"> a) u którego na podstawie wywiadu rodzinnego oraz oceny ryzyka podejrzewa się występowanie dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na raka piersi i/lub jajnika; b) któremu wydano skierowanie na badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka piersi i raka jajnika oraz poradę specjalistyczną.

			<p>Zakres świadczenia</p> <p>Świadczenie obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poradę specjalistyczną – genetyka, w tym: <ol style="list-style-type: none"> a) szczegółowy wywiad rodzinny (dane o wszystkich krewnych I° – wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych oraz dane krewnych, którzy nie zachorowali na nowotwory; wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów u wszystkich krewnych II° i ewentualnie dalszych stopni); b) skierowanie, na podstawie oceny ryzyka, na badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka jajnika/piersi; c) kwalifikację do świadczenia opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jajnika/piersi; 2) badanie w kierunku nosicielstwa mutacji metodami biologii molekularnej dobranymi w zależności od rodzaju mutacji obejmujące badanie techniką sekwencjonowania nowej generacji (NGS) lub innymi, dostępnymi technikami molekularnymi (w tym PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera) co najmniej następujących genów: BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM, BRIP1, RAD50, RAD51C, RAD51D.
			<p>Warunki czasowe realizacji świadczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Czas oczekiwania na poradę kwalifikującą udzielaną przez specjalistę genetyki klinicznej jest nie dłuższy niż 3 miesiące. 2) Czas oczekiwania na wyniki badań w kierunku wykrycia mutacji związanych z „efektem założyciela” nie powinien przekraczać 3 tygodni od daty dostarczenia materiału. 3) Czas oczekiwania na wyniki badań sekwencjonowania nie powinien przekraczać 8 tygodni.
			<p>Miejsce realizacji świadczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyka klinicznego; 2) Medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z pracownią genetyczną.
			<p>Wyposażenie w sprzęt medyczny</p> <p>Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną zgodnie z wymaganiami określonymi w odrębnych przepisach prawa (tj. rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań/standardów jakości, jakim powinny odpowiadać: medyczne laboratoria diagnostyczne).</p>
			<p>Personel</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Porada specjalistyczna – genetyka: <ol style="list-style-type: none"> a) Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej 2) Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka piersi i raka jajnika: <ol style="list-style-type: none"> a) Specjalista w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej.
			<p>Organizacja udzielania świadczeń</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Świadczeniodawca prowadzi stałą współpracę z poradnią specjalistyczną realizującą badania profilaktyczne. 2) W przypadku, gdy świadczeniobiorca zgłasza się z załączonymi badaniami, lekarz podejmuje decyzję dotyczącą ewentualnej konieczności ponownego wykonania badań. 3) Przed wykonaniem badania w kierunku nosicielstwa mutacji wymagana jest świadoma pisemna zgoda świadczeniobiorcy. 4) Świadczeniodawca w sposób skuteczny, przystępny i zrozumiały dla świadczeniobiorcy informuje go o wynikach badania genetycznego, dalszym postępowaniu diagnostycznym, proponowanych procedurach i opcjach nadzoru oraz udziela innych informacji mających znaczenie w procesie opieki nad pacjentem i jego rodziną.

				<p>5) Świadczeniodawca udziela pełnej informacji na temat wyników badań genetycznych, ograniczeń i ewentualnych negatywnych konsekwencji psychologicznych takiego badania pacjentom, którzy potwierdzili swoją wolę poddania się temu badaniu na piśmie (proband powinien określić, kto poza nim może być poinformowany o wyniku badania).</p> <p>6) Porada genetyczna dla nosicieli mutacji opracowana jest przez specjalistę z zakresu genetyki klinicznej.</p> <p>7) Porada genetyczna udzielana jest w formie pisemnej i ustnej przez lekarza specjalistę genetyka klinicznego, i zawiera poza danymi medycznymi i onkologicznymi pacjenta/osoby chorej na raka w rodzinie, opis rodowodu, interpretację wyniku badania genetycznego, poradę dla rodziny oraz informację dot. niepewności oszacowania.</p> <p>8) W celu ustalenia dalszego postępowania oraz możliwości wykonania badań profilaktycznych, świadczeniodawca informuje o poradni specjalistycznej, z którą współpracuje i w której świadczeniobiorca może wykonać wskazane podczas porady badania.</p>
			Warunki jakościowe realizacji świadczenia	<p>1) Stosowanie ustandaryzowanego pisemnego protokołu dotyczącego diagnostyki i postępowania z pacjentem z podejrzeniem rodzinnego, wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.</p> <p>2) Dane o obciążeniu rodzinnym i dokumentacja medyczna o zachorowaniach są weryfikowane przez genetyka klinicznego.</p> <p>3) Wynik badania genetycznego powinien być zgodny z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych.</p> <p>4) Medyczne laboratorium diagnostyczne wykonujące badania genetyczne posiada możliwość wykonywania badań z zastosowaniem techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS).</p> <p>5) Medyczne laboratorium diagnostyczne wykonujące badania genetyczne posiada co najmniej certyfikat uczestnictwa w międzynarodowym systemie oceny jakości.</p> <p>6) Warunki monitorowania efektu świadczenia – ogólne wskaźniki monitorowania diagnostyki i opieki nad pacjentem:</p> <p>a) Wskaźnik pacjentów, u których stwierdzono wysokie dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na: raka piersi/jajnika spośród pacjentów skierowanych do poradni.</p> <p>b) Wskaźnik wykrywalności nosicieli mutacji, wśród pacjentów, u których wykonano badanie genetyczne.</p> <p>c) Mediana czasu między wykryciem nosicielstwa mutacji genu/ów a wizytą konsultacyjną w celu ustalenia planu postępowania.</p> <p>d) Liczba wykonanych badań genetycznych (należy wskazać wykonaną metodę diagnostyczną np.: PCR, NGS, sekwencjonowanie metodą Sangera, RFLP).</p>
2		Opieka nad pacjentem wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na	Warunki kwalifikacji do świadczenia	Do udzielenia świadczenia opieki zdrowotnej kwalifikuje się świadczeniobiorcę, u którego na podstawie wywiadu rodzinnego i wyników badań genetycznych zidentyfikowano co najmniej wysokie, dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub jajnika.
			Zakres świadczenia	1) Świadczenie obejmuje coroczną konsultację lekarską w ramach nadzoru.

		raka piersi i/lub raka jajnika	<p>2) Świadczenie obejmuje realizację co najmniej jednej z następujących procedur w zależności od wskazań medycznych:</p> <p>87.35 Mammografia z kontrastem 87.371 Mammografia jednej piersi 87.372 Mammografia obu piersi 88.732 USG piersi 88.906 RM piersi I41 Antygen CA 125 (CA125) 88.764 USG transwaginalne 88.713 USG tarczycy i przytarczyc</p> <p>3) W przypadku wykrycia podczas badania profilaktycznego zmian stanowiących podstawę do dalszej diagnostyki Świadczeniodawca zapewnia dostęp do:</p> <p>85.112 Przeskórna cienkoigłowa biopsja piersi – celowana 85.114 Przeskórna gruboigłowa biopsja piersi – celowana 85.131 Biopsja gruboigłowa piersi wspomagana próżnią pod kontrolą USG 85.132 Biopsja gruboigłowa piersi wspomagana próżnią stereotaktyczna 06.112 Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy - celowana</p> <p>Świadczeniodawca zapewnia dostęp do badania materiału pobranego w trakcie biopsji zgodnie z aktualnymi standardami badań histopatologicznych.</p> <p>Ponadto świadczeniodawca zapewnia zgodnie ze wskazaniami medycznymi dostęp do następujących konsultacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> porada specjalistyczna – położnictwo i ginekologia; porada specjalistyczna – ginekologia onkologiczna; porada specjalistyczna – onkologia; porada specjalistyczna – onkologia i hematologia dziecięca; porada specjalistyczna – chirurgia onkologiczna; porada specjalistyczna – endokrynologia.
		Warunki czasowe realizacji świadczenia	<p>1) Czas oczekiwania na konsultację w poradni specjalistycznej jest nie dłuższy niż 3 miesiące.</p> <p>2) Zakres, wiek rozpoczęcia badań diagnostycznych i częstotliwość ich wykonywania są określane w zależności od wskazań (na podstawie oceny ryzyka i wywiadu rodzinnego).</p>
		Miejsce realizacji świadczenia	<p>1) W miejscu:</p> <ol style="list-style-type: none"> poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyka klinicznego; <p>2) Co najmniej w dostępie:</p> <ol style="list-style-type: none"> medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z pracownią genetyczną; pracownia lub zakład patomorfologii; poradnia zdrowia psychicznego lub poradnia psychologiczna.
		Wyposażenie w sprzęt medyczny	<p>Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną zgodnie z warunkami określonymi dla odpowiednich porad specjalistycznych oraz:</p> <ol style="list-style-type: none"> Co najmniej w dostępie: <ol style="list-style-type: none"> aparat do badania USG. aparat do biopsji gruboigłowej piersi pod kontrolą MMG/USG/NMR; mammograf lub mammograf z tomosyntezą; rezonans magnetyczny.
		Personel	<ol style="list-style-type: none"> Lekarz specjalista z zakresu genetyki klinicznej Personel medyczny udzielający świadczeń w ramach co najmniej dostępu, zgodny z warunkami określonymi dla poszczególnych porad specjalistycznych.

			Organizacja udzielania świadczeń	<ol style="list-style-type: none"> 1) Świadczeniodawca koordynuje działania podczas identyfikacji nowych osób z grup wysokiego ryzyka oraz opiekę nad pacjentem i w razie zasadności nad członkami rodziny. 2) Świadczeniodawca zapewnia stałą profilaktyczną opiekę genetyczno-onkologiczną dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na nowotwory, w tym prowadzenie dokumentacji i określenie harmonogramu prowadzonych badań (tj. zakresu badań i/lub konsultacji wraz z częstotliwością i terminami kolejnych badań); 3) Świadczeniodawca obejmuje diagnostyką, i jeśli jest to wskazane, opieką członków rodzin wysokiego ryzyka na podstawie ich pisemnego zgłoszenia. 4) Świadczeniodawca w sposób skuteczny, przystępny i zrozumiały dla świadczeniobiorcy informuje o planowanym postępowaniu diagnostycznym, wynikach badań diagnostycznych, proponowanych procedurach, dostępnych opcjach postępowania i ryzyku związanym z przyjętym planem postępowania, możliwych powikłaniach oraz udziela innych informacji mających znaczenie w procesie opieki nad pacjentem i jego rodziną. 5) Świadczeniodawca prowadzi niezbędną dokumentację medyczną obejmującą między innymi pełny opis obciążenia rodzinnego. 6) Świadczeniodawca prowadzi kartę osoby objętej opieką, z wyznaczonymi terminami kontrolnych badań oraz wynikami. 7) Świadczeniodawca prowadzi konsultacje osób objętych opieką, aktualizację danych rodowodowo-klinicznych, zleca badania kontrolne, wykonuje badanie przedmiotowe. 8) Świadczeniodawca zapewnia współpracę i koordynuje konsultacje z innymi lekarzami specjalistami zgodnie z rodzajem wymaganych konsultacji lub badań diagnostycznych. 9) W przypadku, gdy u pacjenta podczas realizacji badań przesiewowych zidentyfikowano lub podejrzewa się zmiany nowotworowe, Świadczeniodawca wskazuje jednostkę, w której pacjent może uzyskać świadczenia z zakresu pogłębionej diagnostyki i wysokospecjalistycznego leczenia. 10) W przypadku, gdy świadczeniobiorca zgłasza się z załączonymi badaniami, lekarz podejmuje decyzję dotyczącą ewentualnej konieczności ponownego wykonania badań.
			Warunki jakościowe realizacji świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Świadczeniodawca odpowiadający za nadzór nad pacjentem udziela w powyższym zakresie nie mniej niż 50 porad miesięcznie. 2) Dane o obciążeniu rodzinnym i dokumentacja medyczna o zachorowaniach są weryfikowane przez genetyka klinicznego. 3) Warunki monitorowania efektu świadczenia – ogólne wskaźniki monitorowania diagnostyki i opieki nad pacjentem: <ol style="list-style-type: none"> a) Wskaźnik pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwór piersi/jajnika objętych opieką poradni specjalistycznej. b) Wskaźnik wykrywalności nowotworów piersi/jajnika wśród pacjentów objętych opieką, u których stwierdzono nosicielstwo mutacji genów. c) Wskaźnik wykrywalności nowotworów piersi/jajnika wśród pacjentów objętych opieką, u których nie stwierdzono nosicielstwa mutacji genów objętych opieką. d) Wskaźnik liczby zgonów z powodu nowotworu piersi lub jajnika. e) Liczba pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwór piersi lub jajnika, którzy zgłosili się na

				<p>coroczną wizytę konsultacyjną w poradni specjalistycznej spośród pacjentów objętych opieką.</p> <p>f) Liczba wykonanych przesiewowych badań diagnostycznych wynikających z harmonogramu opieki nad pacjentem z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwór piersi/jajnika.</p>
--	--	--	--	--

Tabela 52. Pakiet świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.

Lp.	Kod ICD-9	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń	
1		Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy wraz z poradą genetyczną	Warunki kwalifikacji do świadczenia	Do udzielenia świadczenia opieki zdrowotnej kwalifikuje się świadczeniobiorcę: a) u którego na podstawie wywiadu rodzinnego oraz wstępnej oceny ryzyka podejrzewa się dziedziczne zespoły predyspozycji do nowotworów złośliwych, w których dominuje predyspozycja do rozwoju raka jelita grubego z zespołem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP, ang. <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>) lub zespołem Lynch'a lub zespołem Peutza Jeghersa (PJS, ang. <i>Peutza Jeghers Syndrome</i>) lub zespołem polipowatości młodzieńczej (JPS, ang. <i>juvenile polyposis syndrome</i>) lub zespołem polipowatości recesywnej uwarunkowanym mutacjami w genie MUTYH, lub u których występują rodzinne nowotwory jelita grubego i/lub błony śluzowej trzonu macicy i inne towarzyszące nowotwory; b) któremu wydano skierowanie na badanie oceny występowania nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji, co najmniej w jednym z następujących genów w zależności od wskazań medycznych: APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM, PTEN, NTHL1.
			Zakres świadczenia	Świadczenie obejmuje: 1) poradę specjalistyczną – genetyka, w tym: a) szczegółowy wywiad rodzinny (dane o wszystkich krewnych I° – wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych oraz dane krewnych, którzy nie zachorowali na nowotwory; wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów u wszystkich krewnych II° i ewentualnie dalszych stopni); b) skierowanie, na podstawie oceny ryzyka, na badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy (zakres i rodzaj badań w zależności od wskazań medycznych: APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN, NTHL1); c) kwalifikację do świadczenia opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy 2) badanie nosicielstwa mutacji genów metodami biologii molekularnej (w tym PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, NGS) dobranymi w zależności od rodzaju mutacji.
			Warunki czasowe realizacji świadczenia	1) Czas oczekiwania na poradę kwalifikującą udzielaną przez specjalistę genetyki klinicznej jest nie dłuższy niż 3 miesiące. 2) Czas oczekiwania na wyniki badań z zastosowaniem metod immunohistochemicznych nie powinien przekraczać 2 tygodni od daty dostarczenia materiału. 3) Czas oczekiwania na wyniki badań molekularnych, z wyjątkiem badań sekwencjonowania nie powinien przekraczać 3 tygodni od daty dostarczenia materiału. 4) Czas oczekiwania na wyniki badań sekwencjonowania nie powinien przekraczać 8 tygodni.
			Miejsce realizacji świadczenia	1) Poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyka klinicznego 2) Medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z pracownią genetyczną. 3) Pracownia lub zakład patomorfologii.
			Wyposażenie w sprzęt medyczny	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną zgodnie z wymaganiami określonymi w odrębnych przepisach prawa (tj. w rozporządzeniach Ministra Zdrowia w sprawie wymagań/standardów jakości, jakim powinny odpowiadać medyczne laboratoria diagnostyczne).
			Personel	1) Porada specjalistyczna – genetyka: a) Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej

				2) Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy: a) Specjalista w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej.
			Organizacja udzielania świadczeń	<ol style="list-style-type: none"> 1) Świadczeniodawca prowadzi stałą współpracę z poradnią specjalistyczną realizującą badania profilaktyczne. 2) W przypadku, gdy świadczeniobiorca zgłasza się z załączonymi badaniami, lekarz podejmuje decyzję dotyczącą ewentualnie konieczności ponownego wykonania badań. 3) Przed wykonaniem badania w kierunku nosicielstwa mutacji wymagana jest świadoma, pisemna zgoda osoby badanej. 4) Świadczeniodawca w sposób skuteczny, przystępny i zrozumiały dla świadczeniobiorcy informuje go o wynikach badania genetycznego, dalszym postępowaniu diagnostycznym, proponowanych procedurach i opcjach nadzoru oraz udziela innych informacji mających znaczenie w procesie opieki nad pacjentem i jego rodziną. 5) Świadczeniodawca udziela pełnej informacji na temat wyników badań genetycznych, ograniczeń i ewentualnych negatywnych konsekwencji psychologicznych takiego badania, pacjentom, którzy potwierdzili swoją wolę poddania się temu badaniu na piśmie; (proband powinien określić kto poza nim może być poinformowany o wyniku badania). 6) Porada genetyczna dla nosicieli mutacji opracowana jest przez specjalistę z zakresu genetyki klinicznej 7) Porada genetyczna udzielana jest w formie pisemnej i ustnej przez lekarza specjalistę genetyka klinicznego i zawiera poza danymi medycznymi i onkologicznymi pacjenta/osoby chorej na raka w rodzinie, opis rodowodu, interpretację wyniku badania genetycznego, poradę dla rodziny oraz informację dot. niepewności oszacowania. 8) W celu ustalenia dalszego postępowania oraz możliwości wykonania badań profilaktycznych świadczeniodawca informuje o poradni specjalistycznej z którą współpracuje, w której świadczeniobiorca może wykonać wskazane podczas porady badania.
			Warunki jakościowe realizacji świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Stosowanie ustandaryzowanego pisemnego protokołu dotyczącego diagnostyki i postępowania z pacjentem z podejrzeniem rodzinnego, wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwór jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy. 2) Dane o obciążeniu rodzinnym i dokumentacja medyczna o zachorowaniach są weryfikowane przez genetyka klinicznego. 3) Wynik badania genetycznego powinien być zgodny z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych. 4) Medyczne laboratorium diagnostyczne wykonujące badania genetyczne posiada możliwość wykonywania badań z zastosowaniem techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS) 5) Medyczne laboratorium diagnostyczne wykonujące badania genetyczne posiada co najmniej certyfikat uczestnictwa w międzynarodowym systemie oceny jakości. 6) Warunki monitorowania efektu świadczenia – ogólne wskaźniki monitorowania diagnostyki i opieki nad pacjentem: <ol style="list-style-type: none"> a) Wskaźnik pacjentów, u których stwierdzono wysokie dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na: raka jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy spośród pacjentów skierowanych do poradni. b) Wskaźnik wykrywalności nosicieli mutacji, wśród pacjentów, u których wykonano badanie genetyczne. c) Mediana czasu między wykryciem nosicielstwa mutacji genu/ów a wizytą konsultacyjną w celu ustalenia planu postępowania. d) Liczba wykonanych badań genetycznych (należy wskazać wykonaną metodę diagnostyczną np.: PCR, NGS, sekwencjonowanie metodą Sangera).

2		Opieka nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego i/lub błony śluzowej trzonu macicy	Warunki kwalifikacji do świadczenia	<p>Do udzielenia świadczenia opieki zdrowotnej kwalifikuje się świadczeniobiorcę (oraz członków rodziny, jeśli istnieje wskazanie):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u którego na podstawie wywiadu rodzinnego oraz badań genetycznych stwierdzono dziedziczne zespoły predyspozycji do nowotworów złośliwych, w których dominuje predyspozycja do rozwoju raka jelita grubego z zespołem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP, ang. <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>), zespołem Lyncha, Peutza Jeghersa (PJS, ang. <i>Peutz Jeghers Syndrome</i>), polipowatości młodzieńczej (JPS, ang. <i>juvenile polyposis syndrome</i>), zespołem polipowatości recesywnej uwarunkowanym mutacjami w genie <i>MUTYH</i> (nosicielstwo mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy i inne towarzyszące nowotwory) lub 2) u którego stwierdzono występowanie rodzinnych raków jelita grubego i błony śluzowej macicy i który spełnia następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> a) wśród krewnych I stopnia stwierdzono: raka jelita grubego oraz co najmniej jednego raka ze spektrum zespołu Lyncha (jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, jelita cienkiego, żołądka, dróg moczowych tj. urotelialnego), w tym co najmniej jednego zdiagnozowanego < 50 r. ż., b) u 2 krewnych I° lub II° wystąpiły zachorowania na raka jelita grubego, niezależnie od wieku tych zachorowań, c) wśród krewnych I° i II° wystąpiło 3 lub więcej zachorowań łącznie na raka jelita grubego i odbytnicy, błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, żołądka, jelita cienkiego, urotelialnego i nerki – niezależnie od wieku zachorowania, d) wśród krewnych I° i/lub II° wystąpiło 3 lub więcej zachorowań na nowotwory ze spektrum zespołu Lyncha w umiejscowieniach pozajelitowych, tj. raki błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, żołądka, jelita cienkiego, urotelialnego i nerki.
			Zakres świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Świadczenie obejmuje coroczną konsultację lekarską w ramach nadzoru. 2) Świadczenie obejmuje realizację co najmniej jednej z następujących procedur w zależności od wskazań medycznych: <ul style="list-style-type: none"> 45.231 Fiberoendoskopia 45.253 Kolonoskopia z biopsją 45.239 Kolonoskopia – inne 88.747 Endosonografia kanału odbytnicy i odbytu 45.24 Fiberosigmoidoskopia 48.23 Procto-sigmoidoskopia sztywnym wizerkiem 45.42 Endoskopowe wycięcie polipa jelita grubego 48.36 Endoskopowe usunięcie polipa odbytnicy 49.03 Wycięcie polipowatej wyrośli odbytu 48.31 Radykalna elektrokoagulacja zmiany odbytnicy 48.32 Elektrokoagulacja zmiany odbytnicy – inne 48.35 Miejscowe wycięcie zmiany odbytnicy 88.764 USG transwaginalne I41 Antygen CA 125 (CA125) 45.439 Endoskopowe zniszczenie innych zmian lub tkanek jelita grubego – inne 45.16 Esofagogastroduodenoskopia z biopsją 44.161 Gastroskopia diagnostyczna z testem ureazowym 44.162 Gastroskopia diagnostyczna z biopsją 44.13 Gastroskopia – inne 45.131 Esofagogastroduodenoskopia [EGD] 45.16 Esofagogastroduodenoskopia z biopsją 45.14 Zamknięta endoskopowa biopsja jelita cienkiego 43.411 Endoskopowe wycięcie polipów żołądka 88.761 USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej

			<p>Świadczeniodawca zapewnia dostęp do badania materiału pobranego w trakcie biopsji zgodnie z aktualnymi standardami badań histopatologicznych.</p> <p>3) W przypadku podejrzenia lub wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w innych umiejscowieniach, Świadczeniodawca zapewnia dostęp do:</p> <p>06.112 Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy – celowana 85.112 Przeszkórna cienkoigłowa biopsja piersi – celowana 85.114 Przeszkórna gruboigłowa biopsja piersi – celowana 85.131 Biopsja gruboigłowa piersi wspomagana próżnią pod kontrolą USG 85.132 Biopsja gruboigłowa piersi wspomagana próżnią stereotaktyczna 87.35 Mammografia z kontrastem 87.371 Mammografia jednej piersi 87.372 Mammografia obu piersi 87.63 Serioqram jelita cienkiego 88.713 USG tarczycy i przytarczyc 88.732 USG piersi 88.761 USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej 88.906 RM piersi L07 α-fetoproteina (AFP)</p> <p>Ponadto świadczeniodawca zapewnia zgodnie ze wskazaniami medycznymi dostęp do następujących konsultacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> porada specjalistyczna – gastroenterologia; porada specjalistyczna – gastroenterologia dla dzieci; porada specjalistyczna – położnictwo i ginekologia; porada specjalistyczna – ginekologia onkologiczna; porada specjalistyczna – proktologia; porada specjalistyczna – urologia; poradnia specjalistyczna – endokrynologia; porada specjalistyczna – onkologia; porada specjalistyczna – onkologia i hematologia dziecięca; porada specjalistyczna – chirurgia onkologiczna.
		Warunki czasowe realizacji świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> Czas oczekiwania na konsultację w poradni specjalistycznej jest nie dłuższy niż 3 miesiące. Zakres, wiek rozpoczęcia badań diagnostycznych i częstotliwość ich wykonywania są określane w zależności od wskazań (na podstawie oceny ryzyka i wywiadu rodzinnego).
		Miejsce realizacji świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> W miejscu: <ol style="list-style-type: none"> poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyka klinicznego; Co najmniej w dostępie: <ol style="list-style-type: none"> medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z pracownią genetyczną; gabinet badań endoskopowych przewodu pokarmowego lub pracownia endoskopii przewodu pokarmowego; pracownia lub zakład patomorfologii; poradnia zdrowia psychicznego lub poradnia psychologiczna; inne poradnie/pracownie niezbędne do realizacji świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.
		Wyposażenie w sprzęt medyczny	<ol style="list-style-type: none"> Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną zgodnie z warunkami określonymi dla odpowiednich porad specjalistycznych oraz: Co najmniej w dostępie: <ol style="list-style-type: none"> aparat USG; gastroskop; kolonoskop;

				d) inne niezbędne do realizacji świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.
			Personel	1) Lekarz specjalista z zakresu genetyki klinicznej; 2) Personel medyczny udzielający świadczeń co najmniej w ramach dostępu zgodny z warunkami określonymi dla poszczególnych porad specjalistycznych.
			Organizacja udzielania świadczeń	1) Świadczeniodawca koordynuje działania podczas identyfikacji nowych osób z grup wysokiego ryzyka oraz opiekę nad pacjentem i w razie zasadności nad członkami rodziny. 2) Świadczeniodawca zapewnia stałą profilaktyczną opiekę genetyczno-onkologiczną dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy i inne towarzyszące nowotwory, w tym prowadzenie dokumentacji i określenie harmonogramu prowadzonych badań (tj. zakresu badań i/lub konsultacji, wraz z częstotliwością i terminami kolejnych badań); 3) Świadczeniodawca obejmuje diagnostyką i, jeśli jest to wskazane, opieką członków rodzin wysokiego ryzyka na podstawie ich pisemnego zgłoszenia. 4) Świadczeniodawca w sposób skuteczny, przystępny i zrozumiały dla Świadczeniobiorcy informuje o planowanym postępowaniu diagnostycznym, wynikach badań diagnostycznych, proponowanych procedurach, dostępnych opcjach postępowania i ryzyku związanym z przyjętym planem postępowania, możliwych powikłaniach oraz udziela innych informacji mających znaczenie w procesie opieki nad pacjentem i jego rodziną. 5) Świadczeniodawca prowadzi niezbędną dokumentację medyczną obejmującą między innymi pełny opis obciążenia rodzinnego. 6) Świadczeniodawca prowadzi kartę osoby objętej opieką z wyznaczonymi terminami kontrolnych badań oraz ich wynikami. 7) Świadczeniodawca prowadzi konsultację osób objętych opieką, aktualizację danych rodowodowo-klinicznych, zleca badania kontrolne, wykonuje badanie przedmiotowe. 8) Świadczeniodawca zapewnia współpracę i koordynuje konsultacje z innymi lekarzami specjalistami zgodnie z rodzajem wymaganych konsultacji lub badań diagnostycznych. 9) W przypadku, gdy u pacjenta podczas realizacji badań przesiewowych zidentyfikowano lub podejrzewa się zmiany nowotworowe świadczeniodawca wskazuje jednostkę, w której pacjent może uzyskać świadczenia z zakresu pogłębionej diagnostyki i wysokospecjalistycznego leczenia. 10) W przypadku, gdy świadczeniobiorca zgłasza się z załączonymi badaniami, lekarz podejmuje decyzję dotyczącą ewentualnej konieczności ponownego wykonania badań.
			Warunki jakościowe realizacji świadczenia	1) Świadczeniodawca odpowiadający za nadzór nad pacjentem ma możliwość udzielania w powyższym zakresie nie mniej niż 50 porad miesięcznie. 2) Dane o obciążeniu rodzinnym i dokumentacja medyczna o zachorowaniach są weryfikowane przez genetyka klinicznego. 3) Warunki monitorowania efektu świadczenia – ogólne wskaźniki monitorowania diagnostyki i opieki nad pacjentem: <ul style="list-style-type: none"> a) Wskaźnik pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy objętych opieką poradni specjalistycznej. b) Wskaźnik wykrywalności raka jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy wśród pacjentów objętych opieką, u których stwierdzono nosicielstwo mutacji genów. c) Wskaźnik wykrywalności raka jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy wśród pacjentów objętych opieką, u których nie stwierdzono nosicielstwa mutacji genów objętych opieką. d) Wskaźnik liczby zgonów z powodu raka jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy. e) Liczba pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego lub błony śluzowej trzonu macicy, którzy zgłosili się na coroczną wizytę konsultacyjną w poradni specjalistycznej spośród pacjentów objętych opieką. f) Liczba wykonanych przesiewowych badań diagnostycznych wynikających z harmonogramu opieki nad pacjentem z

				wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy.
--	--	--	--	---

Tabela 53. Pakiet świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL).

Lp.	Kod ICD-9	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń	
1		Badanie nosicielstwa mutacji genu RB1/VHL wraz z poradą genetyczną	Warunki kwalifikacji do świadczenia	Do udzielenia świadczenia opieki zdrowotnej kwalifikuje się świadczeniobiorcę: <ol style="list-style-type: none"> u którego na podstawie wywiadu rodzinnego oraz wstępnej oceny ryzyka podejrzewa się występowanie dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL); któremu wydano skierowanie na badanie oceny występowania nosicielstwa mutacji genu RB1 lub VHL.
			Zakres świadczenia	Świadczenie obejmuje: <ol style="list-style-type: none"> poradę specjalistyczną – genetyka, w tym: <ol style="list-style-type: none"> szczegółowy wywiad rodzinny (dane o wszystkich krewnych I° – wiek zachorowań i typ/umieszczenie nowotworów wśród tych krewnych oraz dane krewnych, którzy nie zachorowali na nowotwory; wiek zachorowań i typ/umieszczenie nowotworów u wszystkich krewnych II° i ewentualnie dalszych stopni); skierowanie, na podstawie oceny ryzyka na badanie nosicielstwa mutacji genu RB1 lub VHL; kwalifikację do świadczenia opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL). badanie nosicielstwa mutacji metodami biologii molekularnej (w tym PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, NGS) dobranymi w zależności od rodzaju mutacji.
			Warunki czasowe realizacji świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> Czas oczekiwania na poradę kwalifikującą udzielaną przez specjalistę genetyki klinicznej jest nie dłuższy niż 3 miesiące. Czas oczekiwania na wyniki badań molekularnych, z wyjątkiem badań sekwencjonowania nie powinien przekraczać 3 tygodni od daty dostarczenia materiału. Czas oczekiwania na wyniki badań sekwencjonowania nie powinien przekraczać 8 tygodni.
			Miejsce realizacji świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> Poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyka klinicznego; Medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z pracownią genetyczną.
			Wyposażenie w sprzęt medyczny	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną zgodnie z wymaganiami określonymi w odrębnych przepisach prawa (tj. w rozporządzeniach Ministra Zdrowia w sprawie wymagań/standardów jakości, jakim powinny odpowiadać: medyczne laboratoria diagnostyczne).
			Personel	<ol style="list-style-type: none"> Porada specjalistyczna – genetyka: <ol style="list-style-type: none"> Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej Badanie nosicielstwa mutacji genów RB1/VHL: <ol style="list-style-type: none"> Specjalista w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej.
			Organizacja udzielania świadczeń	<ol style="list-style-type: none"> Świadczeniodawca prowadzi stałą współpracę z poradnią specjalistyczną realizującą badania profilaktyczne. W przypadku, gdy świadczeniobiorca zgłasza się z załączonymi badaniami, lekarz podejmuje decyzję dotyczącą konieczności ponownego wykonania badań. Przed wykonaniem badania w kierunku nosicielstwa mutacji wymagana jest pisemna zgoda osoby badanej. Świadczeniodawca w sposób skuteczny, przystępny i zrozumiały dla świadczeniobiorcy informuje go o wynikach badania genetycznego, dalszym postępowaniu diagnostycznym, proponowanych procedurach i opcjach nadzoru oraz udziela innych informacji mających znaczenie w procesie opieki nad pacjentem i jego rodziną.

				<p>5) Świadczeniodawca udziela pełnej informacji na temat wyników badań genetycznych ograniczeń i ewentualnych negatywnych konsekwencji psychologicznych takiego badania, pacjentom, którzy potwierdzili swoją wolę poddania się temu badaniu na piśmie; (proband powinien określić kto poza nim może być poinformowany o wyn ku badania);</p> <p>6) Porada genetyczna dla nosicieli mutacji opracowana jest przez specjalistę z zakresu genetyki klinicznej;</p> <p>7) Porada genetyczna udzielana jest w formie pisemnej i ustnej przez lekarza specjalistę genetyka klinicznego, i zawiera poza danymi medycznymi i onkologicznymi pacjenta/osoby chorej na raka w rodzinie, opis rodowodu, interpretację wyn ku badania genetycznego, poradę dla rodziny oraz informację dot. niepewności oszacowania.</p> <p>8) W celu ustalenia dalszego postępowania oraz możliwości wykonania badań profilaktycznych świadczeniodawca informuje o poradni specjalistycznej z którą współpracuje, w której świadczeniobiorca może wykonać wskazane podczas porady badania.</p>
			Warunki jakościowe realizacji świadczenia	<p>1) Stosowanie ustandaryzowanego pisemnego protokołu dotyczącego diagnostyki i postępowania z pacjentem z podejrzeniem dziedzicznych predyspozycji do zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL).</p> <p>2) Dane o obciążeniu rodzinnym i dokumentacja medyczna o zachorowaniach są weryfikowane przez genetyka klinicznego</p> <p>3) Wynik badania genetycznego powinien być zgodny z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych.</p> <p>4) Medyczne laboratorium diagnostyczne wykonujące badania genetyczne posiada możliwość wykonywania badań z zastosowaniem techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS)</p> <p>5) Medyczne laboratorium diagnostyczne wykonujące badania genetyczne posiada co najmniej certyfikat uczestnictwa w międzynarodowym systemie oceny jakości.</p> <p>6) Warunki monitorowania efektu świadczenia – ogólne wskaźniki monitorowania diagnostyki i opieki nad pacjentem:</p> <p>a) Wskaźnik pacjentów, u których stwierdzono wysokie dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau spośród pacjentów skierowanych do poradni.</p> <p>b) Wskaźnik wykrywalności nosicieli mutacji, u pacjentów, u których wykonano badanie genetyczne.</p> <p>c) Mediana czasu między wykryciem nosicielstwa mutacji genu/ów a wizytą konsultacyjną w celu ustalenia planu postępowania.</p> <p>d) Liczba wykonanych badań genetycznych (należy wskazać wykonaną metodę diagnostyczną np.: PCR, NGS, sekwencjonowanie metodą Sanger).</p>
2		Opieka nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)	Warunki kwalifikacji do świadczenia	Do udzielenia świadczenia opieki zdrowotnej kwalifikuje się świadczeniobiorcę, u którego na podstawie wywiadu rodzinnego oraz wstępnej oceny ryzyka podejrzewa się występowanie dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL).
			Zakres świadczenia	<p>1) Świadczenie obejmuje coroczną konsultację lekarską w ramach nadzoru.</p> <p>2) Świadczenie obejmuje realizację co najmniej jednej z następujących procedur w zależności od wskazań medycznych:</p> <p>95.1902 Badanie dna oka</p> <p>88.900 RM głowy bez wzmocnienia kontrastowego</p> <p>88.901 RM głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym</p> <p>88.971 RM jamy brzusznej lub miednicy małej bez wzmocnienia kontrastowego</p> <p>88.976 RM jamy brzusznej lub miednicy małej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym</p> <p>88.931 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka szyjnego bez wzmocnienia kontrastowego</p> <p>88.936 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka szyjnego bez i ze wzmocnieniem kontrastowym</p>

			<p>88.932 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka lędźwiowego (lędźwiowo-krzyżowego) bez wzmocnienia kontrastowego</p> <p>88.937 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka lędźwiowego (lędźwiowo-krzyżowego) bez i ze wzmocnieniem kontrastowym</p> <p>88.933 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka piersiowego bez wzmocnienia kontrastowego</p> <p>88.938 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka piersiowego bez i ze wzmocnieniem kontrastowym</p> <p>88.761 USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej</p> <p>88.010 TK jamy brzusznej lub miednicy małej bez wzmocnienia kontrastowego</p> <p>88.011 TK jamy brzusznej lub miednicy małej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym</p> <p>M99 Metoksykatecholaminy całkowite</p> <p>Ponadto Świadczeniodawca zapewnia zgodnie ze wskazaniami medycznymi dostęp do następujących konsultacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> porada specjalistyczna – okulistyka; porada specjalistyczna – okulistyka dla dzieci; porada specjalistyczna – onkologia; porada specjalistyczna – onkologia i hematologia dziecięca.
		Warunki czasowe realizacji świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> Czas oczekiwania na konsultację w poradni specjalistycznej nie przekracza 3 miesięcy. Zakres, wiek rozpoczęcia badań diagnostycznych i częstotliwości ich wykonywania są określane w zależności od wskazań (na podstawie oceny ryzyka i wywiadu rodzinnego).
		Miejsce realizacji świadczenia	<ol style="list-style-type: none"> W miejscu: <ol style="list-style-type: none"> poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyka klinicznego; Co najmniej w dostępie: <ol style="list-style-type: none"> medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z pracownią genetyczną. pracownia lub zakład patomorfologii; poradnia zdrowia psychicznego lub poradnia psychologiczna; poradnia okulistyczna.
		Wyposażenie w sprzęt medyczny	<p>Co najmniej w dostępie:</p> <ol style="list-style-type: none"> tomograf komputerowy; aparat USG; rezonans magnetyczny; aparat PET; aparat do angiografii.
		Personel	<ol style="list-style-type: none"> Lekarz specjalista z zakresu genetyki klinicznej. Lekarz okulista – w ramach konsultacji okulistycznej. Personel medyczny udzielający świadczeń co najmniej w ramach dostępu zgodny z warunkami określonymi dla poszczególnych porad specjalistycznych.
		Organizacja udzielania świadczeń	<ol style="list-style-type: none"> Świadczeniodawca koordynuje działania podczas identyfikacji nowych osób z grup wysokiego ryzyka oraz opiekę nad pacjentem i w razie zasadności nad członkami rodziny. Świadczeniodawca zapewnia stałą profilaktyczną opiekę genetyczno-onkologiczną dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na nowotwory, w tym prowadzenie dokumentacji i określenie harmonogramu prowadzonych badań (tj. zakresu badań i/lub konsultacji wraz z częstotliwością i terminami kolejnych badań); Świadczeniodawca obejmuje diagnostyką, i, jeśli jest to wskazane, opieką członków rodzin wysokiego ryzyka na podstawie ich pisemnego zgłoszenia. Świadczeniodawca w sposób skuteczny, przystępny i zrozumiały dla Świadczeniobiorcy informuje o planowanym postępowaniu diagnostycznym, wynikach badań diagnostycznych, proponowanych procedurach, dostępnych opcjach postępowania i ryzyku związanym z przyjętym planem postępowania, możliwych powikłaniach oraz udziela innych informacji mających znaczenie w procesie opieki nad pacjentem i jego rodziną. Świadczeniodawca udziela pełnej informacji na temat wyników badań genetycznych, ograniczeń i ewentualnych negatywnych psychologicznych konsekwencji takiego badania, pacjentom, którzy potwierdzili swoją wolę poddania się temu badaniu na piśmie; (proband

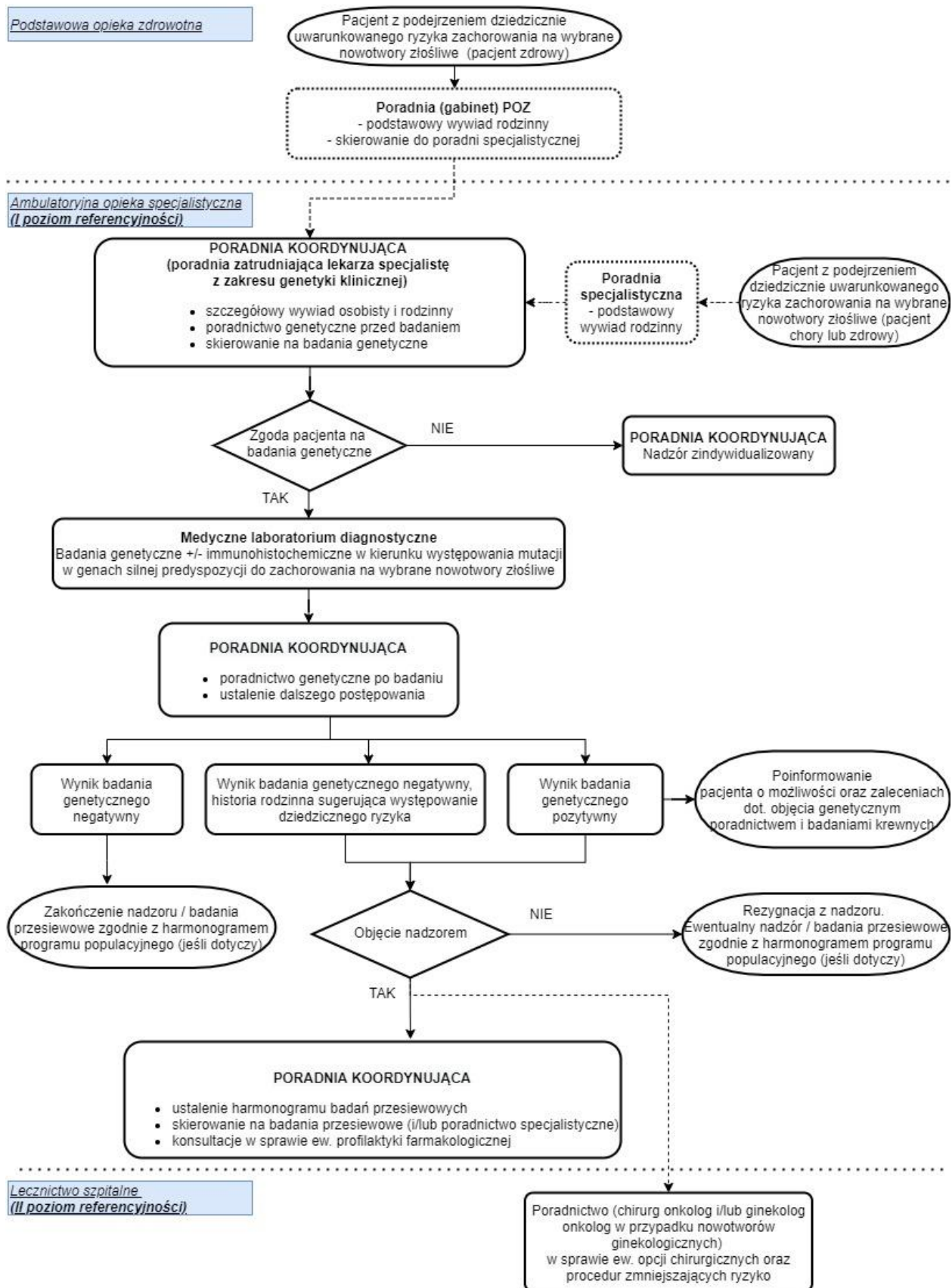
				<p>powinien określić kto poza nim może być poinformowany o wyniku badania);</p> <p>6) Świadczeniodawca prowadzi niezbędną dokumentację medyczną obejmującą między innymi pełny opis obciążenia rodzinnego.</p> <p>7) Świadczeniodawca prowadzi kartę osoby objętej opieką z wyznaczonymi terminami kontrolnych badań oraz wynikami.</p> <p>8) Świadczeniodawca prowadzi konsultację osób objętych opieką, aktualizację danych rodowodowo-klinicznych, zleca badania kontrolne, wykonuje badanie przedmiotowe.</p> <p>9) Świadczeniodawca zapewnia współpracę i koordynuje konsultacje z innymi lekarzami specjalistami zgodnie z rodzajem wymaganych konsultacji lub badań diagnostycznych.</p> <p>10) W przypadku, gdy u pacjenta podczas realizacji badań przesiewowych zidentyfikowano lub podejrzewa się zmiany nowotworowe, Świadczeniodawca wskazuje jednostkę, w której pacjent może uzyskać świadczenia z zakresu pogłębionej diagnostyki i wysokospecjalistycznego leczenia.</p> <p>11) W przypadku, gdy Świadczeniobiorca zgłasza się z załączonymi badaniami, lekarz podejmuje decyzję dotyczącą konieczności ponownego wykonania badań.</p>
			<p>Warunki jakościowe realizacji świadczenia</p>	<p>1) Świadczeniodawca odpowiadający za nadzór nad pacjentem ma możliwość udzielania w powyższym zakresie nie mniej niż 50 porad miesięcznie.</p> <p>2) Dane o obciążeniu rodzinnym i dokumentacja medyczna o zachorowaniach są weryfikowane przez genetyka klinicznego.</p> <p>3) Warunki monitorowania efektu świadczenia – ogólne wskaźniki monitorowania diagnostyki i opieki nad pacjentem:</p> <p>a) Wskaźnik pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau objętych opieką poradni specjalistycznej.</p> <p>b) Wskaźnik wykrywalności siatkówczaka lub choroby von Hippel-Lindau wśród pacjentów objętych opieką, u których stwierdzono nosicielstwo mutacji genów.</p> <p>c) Wskaźnik wykrywalności siatkówczaka lub choroby von Hippel-Lindau wśród pacjentów objętych opieką, u których nie stwierdzono nosicielstwa mutacji genów objętych opieką.</p> <p>d) Wskaźnik liczby zgonów z powodu siatkówczaka lub nowotworów złośliwych związanych z chorobą von Hippel-Lindau.</p> <p>e) Liczba pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau, którzy zgłosili się na coroczną wizytę konsultacyjną w poradni specjalistycznej spośród pacjentów objętych opieką.</p> <p>f) Liczba wykonanych przesiewowych badań diagnostycznych wynikających z harmonogramu opieki nad pacjentem z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau.</p>

12. Ogólna ścieżka systemu ochrony zdrowia w ramach opieki nad pacjentem w kierunku przedmiotowych nowotworów dziedzicznych

Na schemacie poniżej przedstawiono propozycję systemowej ścieżki opieki nad pacjentem w zakresie opracowanego modelu prewencji i wczesnego wykrywania nowotworów dziedzicznych. Schemat ten uwzględnia priorytetową rolę poradni koordynującej jaką w proponowanym w rozdziale powyżej modelu pełnić będzie poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyki klinicznej.

Schemat ścieżki w ramach opieki nad pacjentem, w kierunku przedmiotowych nowotworów dziedzicznych i zespołów predyspozycji do rozwoju choroby nowotworowej, odnosi się głównie do aspektów organizacyjnych a nie klinicznych, szczególnie dot. postępowania z pacjentem i zakresu udzielanych świadczeń zdrowotnych znajdują się w przedmiotowych pakietach świadczeń, przedstawionych w Rozdziale 11.2 Model – pakiety świadczeń.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU PODEJRZENIA WYSOKIEGO DZIEDZICZNIE UWARUNKOWANEGO RYZYKA ZACHOROWANIA NA WYBRANE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE



Rysunek 65. Ścieżka systemu ochrony zdrowia w ramach opieki nad pacjentem w kierunku nowotworów dziedzicznych

13. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

13.1. Założenia analizy

Niniejsza analiza dotyczy oceny konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia; NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) (tj. Dz.U. 2016 poz. 357, z późn. zm).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe NFZ na realizację scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”.

Scenariusz „istniejący” – zakłada brak finansowania świadczeń z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania pacjentów z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory: piersi, jajnika, jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka i rzadkim zespołem rodzinnej predyspozycji do nowotworów – chorobą von Hippel-Lindau (VHL) przez NFZ w perspektywie 10-letniej.

Scenariusz „nowy” – przedstawia szacowane w perspektywie 10-letniej koszty świadczeń z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania pacjentów z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory: piersi, jajnika, jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka i rzadkim zespołem rodzinnej predyspozycji do nowotworów – chorobą VHL przy założeniu wprowadzenia proponowanych zmian w ramach AOS. Powyższe świadczenia zostały podzielone na trzy pakiety świadczeń:

- Pakiet I – obejmuje nowotwory złośliwe piersi i jajnika;
- Pakiet II – obejmuje nowotwory złośliwe jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy;
- Pakiet III – obejmuje siatkówczaka i chorobę VHL.

Przedstawione w niniejszej analizie **konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian** stanowią koszt inkrementalny, czyli różnicę w kosztach pomiędzy scenariuszem „nowym” a „istniejącym”. Z uwagi na fakt, że analiza wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) związana z wprowadzeniem proponowanych świadczeń do wykazu świadczeń gwarantowanych przeprowadzana jest przed procesem taryfikacji, przy wycenie kosztów uwzględniono obowiązujące obecnie wyceny świadczeń. Analiza oceny konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że proponowane projektem zmiany zostaną wprowadzone rozporządzeniem zmieniającym z dniem 1 stycznia 2022 r. Dane kosztowe odzwierciedlają szacunkowe koszty poniesione przez płatnika publicznego związane z udzielaniem świadczeń. W odniesieniu do analizy kosztów, przyjęto podejście oparte na wytycznych analizy wpływu na budżet,^{469,470,471} zgodnie z którą analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie a przedstawiane koszty nie są dyskontowane.

Szczegółowe założenia do przeprowadzonej analizy przedstawiono w dalszej części niniejszego rozdziału.

⁴⁶⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). *Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0.* Pozyskano z: [Wytyczne oceny technologii medycznych \(aotm.gov.pl\)](http://aotm.gov.pl), dostęp z 11.05.2021

⁴⁷⁰ Sullivan, S. D., Mauskopf, J. A., Augustovski, F., Jaime Caro, J., Lee, K. M., Minchin, M., Orlewska, E., Penna, P., Rodriguez Barrios, J. M., & Shau, W. Y. (2014). *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force.* *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 17(1), 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>

⁴⁷¹ Patented Medicine Prices Review Board. (2020). *Budget Impact Analysis Guidelines.* Pozyskano z: [Budget Impact Analysis Guidelines - Canada.ca](http://Canada.ca), dostęp z: 11.05.2021

13.2. Liczba pacjentów

13.2.1. Scenariusz „istniejący”

Z uwagi na finansowanie obecnego Programu z budżetu centralnego, w ramach środków MZ, w scenariuszu „istniejącym” analizy podstawowej (finansowanie przez NFZ) liczba pacjentów, dla których badania genetyczne i nadzór zostaną sfinansowane ze środków NFZ, we wszystkich latach analizy jest równa 0.

Tabela 54. Scenariusz „istniejący” prognozowana liczba pacjentów – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Liczba pacjentów, u których badania genetyczne i nadzór zostaną sfinansowane ze środków NFZ		
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III
1	2022	0	0	0
2	2023	0	0	0
3	2024	0	0	0
4	2025	0	0	0
5	2026	0	0	0
6	2027	0	0	0
7	2028	0	0	0
8	2029	0	0	0
9	2030	0	0	0
10	2031	0	0	0
Razem		0	0	0

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

13.2.2. Scenariusz „nowy”

Szczegółowe założenia dotyczące metod oszacowania populacji docelowej w scenariuszu „nowym” analizy podstawowej dla poszczególnych pakietów świadczeń obejmują:

- liczbę pacjentów objętych opieką w ramach Programu na podstawie sprawozdań MZ z realizacji NPZChN obejmujących lata 2012–2019^{472,473,474};
- liczbę zachorowań na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/chorobę VHL w latach 2012–2019 na podstawie danych KRN^{475,476};

⁴⁷² MZ. (2015). Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych na lata 2006-2015. Pozyskano z: <http://www.archiwum.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych-na-lata-2006-2015/>, dostęp z 08.02.2021

⁴⁷³ Sejm. (2016). Druk nr. 584. Sprawozdanie z realizacji „Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych” za 2015 r. Pozyskano z: <https://orka.sejm.gov.pl/Druki8ka.nsf/0/29A873F4807A7730C1257FCC002D4D4D/%24File/584.pdf>, dostęp z 08.02.2021

⁴⁷⁴ Ogólnopolska Federacja Onkologiczna. (2020). W lutym 2020 roku Rada Ministrów uchyliła Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016–2024. W to miejsce przyjęto Narodową Strategię Onkologiczną. Pytamy o sprawozdania z NPZChN za lata 2016 – 2019 oraz realizację programu w tych latach. Pozyskano z: <http://federacjaonkologiczna.pl/2020/05/20/w-lutym-2020-roku-rada-ministrow-uchyliła-narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych-na-lata-2016-2024-w-to-miejsce-przyjęto-narodowa-strategie-onkologiczna-pytamy-o-sprawozdania-z-npzchn-za/>, dostęp z 08.02.2021

⁴⁷⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów (2021). Raporty. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z 26.05.2021

⁴⁷⁶ Wojciechowska, U., Didkowska, J., Michałek, I., Olasek, P., Ciuba, A. (2020). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/publikacje/>, dostęp z 22.02.2021

- odsetek nowotworów silnie uwarunkowanych dziedzicznie spośród ogółu zachorowań na dany nowotwór na podstawie danych literaturowych^{477,478,479};
- liczbę krewnych osób z uwarunkowanymi dziedzicznie nowotworami, którzy zostaną objęci świadczeniami w ramach AOS (na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych przyjęto liczbę krewnych w przypadku raka piersi/jajnika/błony śluzowej trzonu macicy: 1, raka jelita grubego: 2, siatkówczaka oraz choroby VHL: 0);
- odsetek pacjentów, którzy zostaną poddani badaniom genetycznym na podstawie opinii ekspertów klinicznych;
- odsetki pacjentów z poszczególnymi zespołami genetycznymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na raka jelita grubego na podstawie danych literaturowych^{480,481,482};
- odsetek pacjentów płci męskiej z rakiem jelita grubego oszacowany na podstawie danych KRN dotyczących liczby przypadków w tym wskazaniu w latach 2012–2020 (średnio 56%).

Oszacowanie wielkości populacji docelowej wykonano oddzielnie dla liczby pacjentów, którzy zostaną objęci przesiewowymi badaniami genetycznymi oraz nadzorem. Z uwagi na specyfikę proponowanych świadczeń (wykonywanie badań genetycznych w początkowej fazie opieki nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na wybrane nowotwory) 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.

Do oszacowania liczby pacjentów, u których zostaną wykonane badania genetyczne w celu wykrycia określonych mutacji w obrębie genów wykorzystano:

- liczbę zachorowań na: raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/chorobę VHL;
- odsetek nowotworów silnie uwarunkowanych dziedzicznie spośród ogółu zachorowań na dany nowotwór;
- liczbę krewnych osób z dziedzicznie uwarunkowanym nowotworem.

W ramach analizy podstawowej założono, że badania genetyczne zostaną wykonane u 50% pacjentów zidentyfikowanych w danym roku kalendarzowym.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości uwzględnione przy określeniu wielkości populacji docelowej.

⁴⁷⁷ Gronwald, J., Lubiński, J. (2018). Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. Pozyskano z: <http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf>, dostęp z 26.05.2021

⁴⁷⁸ Ministerstwo Zdrowia. (2019). Sprawozdanie z realizacji w 2018 r. „Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych”. Warszawa 2019. Pozyskano z: <https://federacjaonkologiczna.pl/wp-content/uploads/2020/06/Sprawozdanie-z-realizacji-NPZChN-w-2018-r.-1.pdf>, dostęp z 15.02.2021

⁴⁷⁹ Walsch, C., Cohen, J.G. (2017). Endometrial Cancer – Hereditary/genetic factors. Pozyskano z: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/obstetrics-and-gynecology/endometrial-cancer-hereditary-genetic-factors/>, dostęp z 26.05.2021

⁴⁸⁰ Lubiński, W. (red.) (2018). Genetyka kliniczna nowotworów. Pozyskano z: <http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf>, dostęp z 18.06.2021

⁴⁸¹ Brylak, A. (2015). Dziedziczny rak jelita grubego. Pozyskano z: <https://www.zwrotnikraka.pl/dziedziczny-rak-jelita-grubego-informacje/>, dostęp z 18.06.2021

⁴⁸² Kobańska, M. (2019). Zespoły dziedzicznego raka jelita grubego - rekomendacje ESMO. Pozyskano z: <https://www.termedia.pl/onkologia/Zespoły-dziedzicznego-raka-jelita-grubego-rekomendacje-ESMO,35174.html>, dostęp z 18.06.2021

Tabela 55. Parametry uwzględnione w predykcji populacji docelowej dla scenariusza „nowego”

Pakiet		Odsetek nowotworów silnie uwarunkowanych dziedzicznie*	Liczba krewnych [^]
Pakiet I	Rak piersi	30%	1
	Rak jajnika	30%	1
Pakiet II	Rak jelita grubego	15%	2
	Rak błony śluzowej trzonu macicy	5%	1
Pakiet III	Siatkówczak	ND	0
	VHL	ND	0

ND – nie dotyczy; *wartości na podstawie danych literaturowych; ^na podstawie opinii ekspertów klinicznych

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Predykcji wielkości populacji dokonano przy zastosowaniu modelu regresji liniowej, a wyniki zaokrąglono do wartości całkowitych. Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowo współczynniki funkcji regresji liniowej służące do obliczenia wielkości populacji docelowej.

Tabela 56. Model funkcji regresji liniowej zastosowanej do predykcji liczby populacji w ramach scenariusza „nowego” – analiza podstawowa

Pakiet		Wzór funkcji	Współczynnik	
			a	b
Pacjenci objęci badaniami genetycznymi				
Pakiet I		$y=ax+b$	249,24	13169,30
Pakiet II			262,96	13854,75
Pakiet III	Siatkówczak		0	30
	VHL		4,43	62,67
Pacjenci objęci nadzorem				
Pakiet I		$y=ax+b$	1254,37	10397,46
Pakiet II			-31,54	1839,54
Pakiet III	Siatkówczak		0	30
	VHL		4,43	62,67

y – liczba pacjentów; x – numer kolejnego roku

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

W poniższej tabeli i na wykresach przedstawiono dane historyczne (dane KRN oraz ze sprawozdań MZ) oraz predykcję liczby pacjentów (2022–2031) na podstawie modelu regresji liniowej w ramach scenariusza „nowego”. Populacja uwzględniona w ramach tego scenariusza ma charakter populacji otwartej.

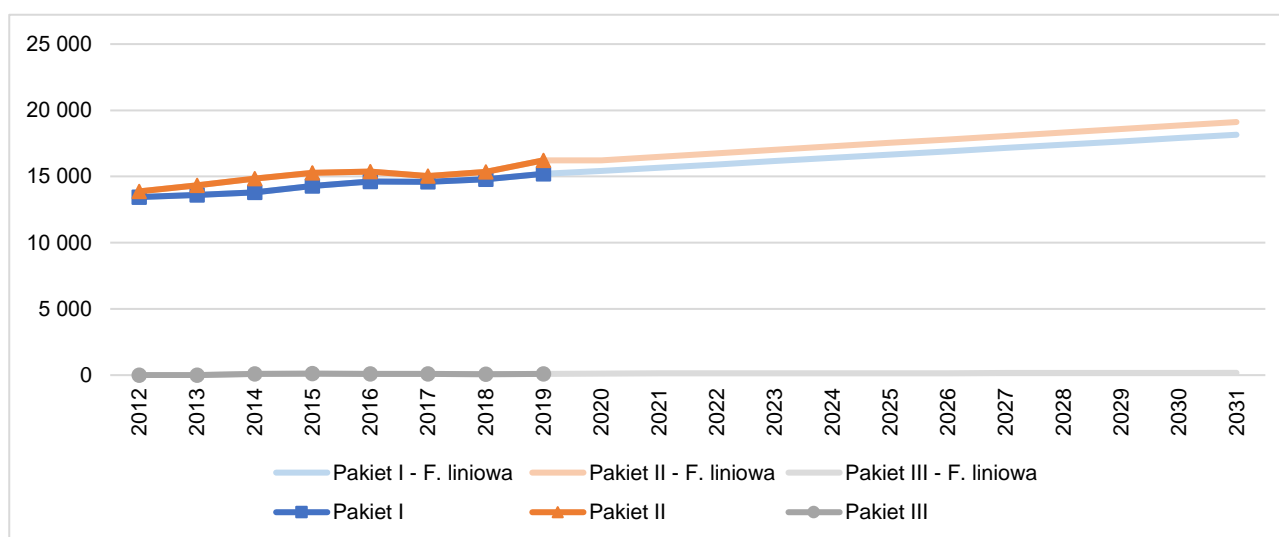
Tabela 57. Liczba zachorowań wg KRN oraz liczba pacjentów objętych opieką w ramach Programu wraz z uwzględnieniem odsetków, a także predykcja pacjentów w ramach AOS w latach 2022–2031 – scenariusz „nowy” – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Liczba pacjentów					
		Pakiet I*		Pakiet II*		Pakiet III [^]	
		Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór
1	2012	13 447	10 760	13 875	1 573	0	0
2	2013	13 601	13 729	14 338	1 715	0	0
3	2014	13 798	13 384	14 851	1 767	90	90
4	2015	14 287	17 764	15 275	2 145	110	110
5	2016	14 613	14 719	15 367	1 614	82	82
6	2017	14 587	18 931	15 042	1 983	82	82
7	2018	14 792	18 807	15 337	1 334	65	65

Lp.	Rok	Liczba pacjentów					
		Pakiet I*		Pakiet II*		Pakiet III^	
		Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór
8	2019	15 203	20 243	16 222	1 450	100	100
9	2020	15 412	21 686	16 221	1 555	123	123
10	2021	15 661	22 941	16 484	1 524	128	128
11	2022	15 910	24 195	16 747	1 492	132	132
12	2023	16 160	25 449	17 010	1 461	136	136
13	2024	16 409	26 704	17 273	1 429	141	141
14	2025	16 658	27 958	17 536	1 398	145	145
15	2026	16 907	29 213	17 799	1 366	150	150
16	2027	17 157	30 467	18 062	1 334	154	154
17	2028	17 406	31 721	18 325	1 303	159	159
18	2029	17 655	32 976	18 588	1 271	163	163
19	2030	17 904	34 230	18 850	1 240	167	167
20	2031	18 154	35 484	19 113	1 208	172	172
Razem lata 2022–2031		170 320	298 397	179 303	13 502	1 519	1 519

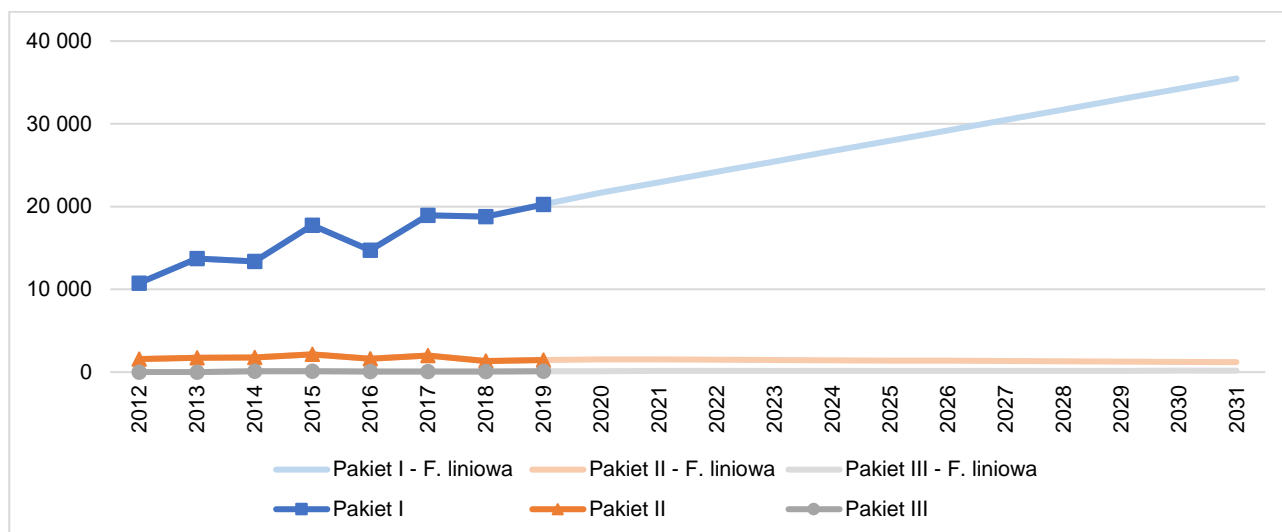
*w oparciu o dane KRN; ^na podstawie danych ze sprawozdań MZ z realizacji NPZChN

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]



Rysunek 66. Liczba pacjentów – dane historyczne oraz predykcja liczby pacjentów poddanych badaniom genetycznym w ramach scenariusza „nowego” w latach 2022–2031

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]



Rysunek 67. Liczba pacjentów – dane historyczne oraz predykcja liczby pacjentów objętych nadzorem w ramach scenariusza „nowego” w latach 2022–2031

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

13.3. Szacowane koszty

13.3.1. Scenariusz „istniejący”

W ramach analizy podstawowej, z uwagi na finansowanie Programu ze środków MZ, założono brak wydatków NFZ na przedmiotowe świadczenia.

Tabela 58. Scenariusz „istniejący” prognozowana liczba pacjentów oraz szacowane koszty – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Liczba pacjentów, u których badania genetyczne i nadzór zostaną sfinansowane ze środków NFZ			Koszty		
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III
1	2022	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
2	2023	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
3	2024	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
4	2025	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
5	2026	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
6	2027	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
7	2028	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
8	2029	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
9	2030	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
10	2031	0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Razem		0	0	0	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

13.3.2. Scenariusz „nowy”

Kalkulacji kosztów w ramach analizy podstawowej scenariusza „nowego” dokonano w oparciu o poniższe założenia:

- świadczenia proponowane w ramach projektu rozporządzenia AOS oparte są o procedury, dla których zidentyfikowano odpowiednie produkty rozliczeniowe NFZ;

- wycenę dla badań genetycznych przyjęto w oparciu o wycenę świadczeń dostępnych w ramach leczenia szpitalnego⁴⁸³:
 - w Zarządzeniu Prezesa NFZ, katalog 1a, w uwagach do produktu 5.52.01.0001511 (Badanie genetyczne materiału archiwalnego) wskazano na m.in.:
 - rozliczanie wyłącznie z produktami: 5.53.01.0005001 (Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych) lub 5.53.01.0005002 (Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych) lub 5.53.01.0005003 (Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych);
 - realizację świadczenia w trybie ambulatoryjnym.
- dla świadczeń zdrowotnych ujętych w ramach Pakietu II, w przypadku braku wyceny określonych procedur w ramach Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju AOS (bez dodatkowych ograniczeń), przyjęto wycenę ujętą w ramach tego samego Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju AOS w ramach Katalogu Diagnostycznych Pakietów Onkologicznych (świadczenia rozliczane w ramach DILO);
- predykcji kosztów dokonano przy założeniu braku wzrostu średniego kosztu w przeliczeniu na pacjenta w kolejnych latach analizy.

Średni koszt w przeliczeniu na pacjenta w 1. roku analizy w ramach analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Średni koszt badań genetycznych oraz nadzoru w przeliczeniu na pacjenta w 1. roku analizy – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Średni koszt per pacjent w 1. roku analizy		
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III
1	Średni koszt badań genetycznych per pacjent	3 824 zł	2 151 zł	2 400 zł
2	Średni koszt nadzoru per pacjent	456 zł	613 zł	2 093 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Poniżej w tabeli przedstawiono szacowane koszty realizacji scenariusza „nowego” w ramach analizy podstawowej w podziale na pakiety świadczeń.

Tabela 60. Scenariusz „nowy” prognozowana liczba pacjentów oraz szacowane koszty – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Koszty			
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
1	2022	71 863 611 zł	36 932 593 zł	593 081 zł	109 389 285 zł
2	2023	73 390 927 zł	37 479 245 zł	611 054 zł	111 481 225 zł
3	2024	74 914 874 zł	38 025 284 zł	633 519 zł	113 573 677 zł
4	2025	76 438 367 zł	38 571 935 zł	651 491 zł	115 661 793 zł
5	2026	77 962 314 zł	39 117 974 zł	673 956 zł	117 754 245 zł
6	2027	79 489 630 zł	39 664 013 zł	691 928 zł	119 845 572 zł
7	2028	81 013 122 zł	40 210 665 zł	714 394 zł	121 938 181 zł
8	2029	82 537 070 zł	40 756 703 zł	732 366 zł	124 026 139 zł
9	2030	84 060 562 zł	41 301 204 zł	750 338 zł	126 112 104 zł
10	2031	85 587 878 zł	41 847 243 zł	772 803 zł	128 207 925 zł
Razem		787 258 356 zł	393 906 860 zł	6 824 929 zł	1 187 990 145 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

⁴⁸³ Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne

13.4. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

13.4.1. Wyniki analizy wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono wyniki (liczba pacjentów oraz koszty inkrementalne) analizy oceny konsekwencji finansowych, przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego – NFZ.

Tabela 61. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” i „nowy” – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”					
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Pakiet I		Pakiet II		Pakiet III	
					Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór
1	2022	0	0	0	15 910	24 195	16 747	1 492	132	132
2	2023	0	0	0	16 160	25 449	17 010	1 461	136	136
3	2024	0	0	0	16 409	26 704	17 273	1 429	141	141
4	2025	0	0	0	16 658	27 958	17 536	1 398	145	145
5	2026	0	0	0	16 907	29 213	17 799	1 366	150	150
6	2027	0	0	0	17 157	30 467	18 062	1 334	154	154
7	2028	0	0	0	17 406	31 721	18 325	1 303	159	159
8	2029	0	0	0	17 655	32 976	18 588	1 271	163	163
9	2030	0	0	0	17 904	34 230	18 850	1 240	167	167
10	2031	0	0	0	18 154	35 484	19 113	1 208	172	172
Razem		0	0	0	170 320	298 397	168 064	13 502	1 519	1 519

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Tabela 62. Ocena skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian (koszt inkrementalny) w ramach AOS – scenariusz „istniejący” i „nowy” – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
Scenariusz „istniejący”					
1	2022	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
2	2023	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
3	2024	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
4	2025	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
5	2026	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
6	2027	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
7	2028	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
8	2029	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
9	2030	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
10	2031	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Scenariusz „nowy”					
1	2022	71 863 611 zł	36 932 593 zł	593 081 zł	109 389 285 zł
2	2023	73 390 927 zł	37 479 245 zł	611 054 zł	111 481 225 zł
3	2024	74 914 874 zł	38 025 284 zł	633 519 zł	113 573 677 zł
4	2025	76 438 367 zł	38 571 935 zł	651 491 zł	115 661 793 zł
5	2026	77 962 314 zł	39 117 974 zł	673 956 zł	117 754 245 zł
6	2027	79 489 630 zł	39 664 013 zł	691 928 zł	119 845 572 zł
7	2028	81 013 122 zł	40 210 665 zł	714 394 zł	121 938 181 zł
8	2029	82 537 070 zł	40 756 703 zł	732 366 zł	124 026 139 zł
9	2030	84 060 562 zł	41 301 204 zł	750 338 zł	126 112 104 zł
10	2031	85 587 878 zł	41 847 243 zł	772 803 zł	128 207 925 zł

Lp.	Rok	Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
Koszty inkrementalne					
1	2022	71 863 611 zł	36 932 593 zł	593 081 zł	109 389 285 zł
2	2023	73 390 927 zł	37 479 245 zł	611 054 zł	111 481 225 zł
3	2024	74 914 874 zł	38 025 284 zł	633 519 zł	113 573 677 zł
4	2025	76 438 367 zł	38 571 935 zł	651 491 zł	115 661 793 zł
5	2026	77 962 314 zł	39 117 974 zł	673 956 zł	117 754 245 zł
6	2027	79 489 630 zł	39 664 013 zł	691 928 zł	119 845 572 zł
7	2028	81 013 122 zł	40 210 665 zł	714 394 zł	121 938 181 zł
8	2029	82 537 070 zł	40 756 703 zł	732 366 zł	124 026 139 zł
9	2030	84 060 562 zł	41 301 204 zł	750 338 zł	126 112 104 zł
10	2031	85 587 878 zł	41 847 243 zł	772 803 zł	128 207 925 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

13.4.2. Założenia i wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania niepewności uzyskanych wyników w ramach analizy podstawowej przeprowadzono analizę wrażliwości (AW). W ramach AW obliczono inkrementalne koszty wprowadzenia proponowanych rozwiązań przy uwzględnieniu trzech wariantów. Poniżej przedstawiono jedynie wartości parametrów zmienne w stosunku do analizy podstawowej (opis założeń analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 13.1).

- Wariant I:
 - maksymalna wielkość populacji pacjentów objętej badaniami genetycznymi (odsetek pacjentów, u których zostaną wykonane badania genetyczne, wynosi 100%).
- Wariant II:
 - liczba pacjentów objęta nadzorem w 1. roku analizy wskazana przez ekspertów klinicznych (Pakiet I – 30 000; Pakiet II – 2 000; Pakiet III – 130);
 - dynamika wzrostu liczby pacjentów objętych nadzorem w kolejnych latach na poziomie 10% w przypadku Pakietu I i II; w odniesieniu do Pakietu III założono brak zmienności.
- Wariant III:
 - maksymalna wielkość populacji pacjentów objętej badaniami genetycznymi (odsetek pacjentów, u których zostaną wykonane badania genetyczne, wynosi 100%);
 - liczba pacjentów objęta nadzorem w 1. roku analizy wskazana przez ekspertów klinicznych (Pakiet I – 30 000; Pakiet II – 2 000; Pakiet III – 130);
 - dynamika wzrostu liczby pacjentów objętych nadzorem w kolejnych latach na poziomie 10% w przypadku Pakietu I i II; w odniesieniu do Pakietu III założono brak zmienności.

Wariant I:

Tabela 63. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” i „nowy” – AW, wariant I

Lp.	Rok	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”					
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Pakiet I		Pakiet II		Pakiet III	
					Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór
1	2022	0	0	0	31 821	24 195	31 394	1 492	132	132
2	2023	0	0	0	32 320	25 449	31 887	1 461	136	136
3	2024	0	0	0	32 818	26 704	32 380	1 429	141	141
4	2025	0	0	0	33 317	27 958	32 873	1 398	145	145
5	2026	0	0	0	33 815	29 213	33 367	1 366	150	150
6	2027	0	0	0	34 314	30 467	33 860	1 334	154	154
7	2028	0	0	0	34 812	31 721	34 353	1 303	159	159

Lp.	Rok	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”					
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Pakiet I		Pakiet II		Pakiet III	
					Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór
8	2029	0	0	0	35 311	32 976	34 847	1 271	163	163
9	2030	0	0	0	35 809	34 230	35 340	1 240	167	167
10	2031	0	0	0	36 308	35 484	35 833	1 208	172	172
Razem		0	0	0	340 645	298 397	336 134	13 502	1 519	1 519

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Tabela 64. Ocena skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian (koszt inkrementalny) w zakresie AOS – scenariusz „istniejący” i „nowy” (AW, wariant I) – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
Scenariusz „istniejący”					
1	2022	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
2	2023	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
3	2024	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
4	2025	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
5	2026	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
6	2027	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
7	2028	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
8	2029	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
9	2030	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
10	2031	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Scenariusz „nowy” – AW, wariant I					
1	2022	132 708 207 zł	72 951 055 zł	593 081 zł	206 252 343 zł
2	2023	135 187 713 zł	74 063 351 zł	611 054 zł	209 862 118 zł
3	2024	137 663 852 zł	75 175 035 zł	633 519 zł	213 472 405 zł
4	2025	140 143 358 zł	76 287 331 zł	651 491 zł	217 082 181 zł
5	2026	142 619 497 zł	77 399 015 zł	673 956 zł	220 692 468 zł
6	2027	145 099 003 zł	78 510 699 zł	691 928 zł	224 301 630 zł
7	2028	147 574 686 zł	79 622 995 zł	714 394 zł	227 912 075 zł
8	2029	150 054 648 zł	80 734 679 zł	732 366 zł	231 521 693 zł
9	2030	152 530 331 zł	81 844 825 zł	750 338 zł	235 125 494 zł
10	2031	155 009 838 zł	82 956 509 zł	772 803 zł	238 739 149 zł
Koszty inkrementalne					
1	2022	132 708 207 zł	72 951 055 zł	593 081 zł	206 252 343 zł
2	2023	135 187 713 zł	74 063 351 zł	611 054 zł	209 862 118 zł
3	2024	137 663 852 zł	75 175 035 zł	633 519 zł	213 472 405 zł
4	2025	140 143 358 zł	76 287 331 zł	651 491 zł	217 082 181 zł
5	2026	142 619 497 zł	77 399 015 zł	673 956 zł	220 692 468 zł
6	2027	145 099 003 zł	78 510 699 zł	691 928 zł	224 301 630 zł
7	2028	147 574 686 zł	79 622 995 zł	714 394 zł	227 912 075 zł
8	2029	150 054 648 zł	80 734 679 zł	732 366 zł	231 521 693 zł
9	2030	152 530 331 zł	81 844 825 zł	750 338 zł	235 125 494 zł
10	2031	155 009 838 zł	82 956 509 zł	772 803 zł	238 739 149 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Wariant II:

Tabela 65. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” i „nowy” – AW, wariant II

Lp.	Rok	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”					
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Pakiet I		Pakiet II		Pakiet III	
					Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór
1	2022	0	0	0	15 910	30 000	15 697	2 000	132	130
2	2023	0	0	0	16 160	33 000	15 943	2 200	136	130
3	2024	0	0	0	16 409	34 640	16 190	2 420	141	130
4	2025	0	0	0	16 658	36 305	16 436	2 662	145	130
5	2026	0	0	0	16 907	37 995	16 683	2 928	150	130
6	2027	0	0	0	17 157	39 710	16 930	3 220	154	130
7	2028	0	0	0	17 406	41 450	17 176	3 542	159	130
8	2029	0	0	0	17 655	43 215	17 423	3 896	163	130
9	2030	0	0	0	17 904	45 005	17 670	4 285	167	130
10	2031	0	0	0	18 154	46 820	17 916	4 713	172	130
Razem		0	0	0	170 320	388 140	168 064	31 866	1 519	1 300

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Tabela 66. Ocena skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian (koszt inkrementalny) w zakresie AOS – scenariusz „istniejący” i „nowy” (AW, wariant II) – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
Scenariusz „istniejący”					
1	2022	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
2	2023	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
3	2024	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
4	2025	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
5	2026	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
6	2027	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
7	2028	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
8	2029	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
9	2030	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
10	2031	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Scenariusz „nowy” – AW, wariant II					
1	2022	74 508 272 zł	36 929 628 zł	582 390 zł	112 020 290 zł
2	2023	76 831 037 zł	37 586 390 zł	582 390 zł	114 999 816 zł
3	2024	78 530 384 zł	38 252 263 zł	582 390 zł	117 365 037 zł
4	2025	80 241 121 zł	38 928 159 zł	582 390 zł	119 751 670 zł
5	2026	81 963 247 zł	39 614 989 zł	582 390 zł	122 160 626 zł
6	2027	83 700 587 zł	40 313 664 zł	582 390 zł	124 596 641 zł
7	2028	85 445 493 zł	41 026 007 zł	582 390 zł	127 053 890 zł
8	2029	87 201 788 zł	41 752 928 zł	582 390 zł	129 537 106 zł
9	2030	88 969 473 zł	42 493 644 zł	582 390 zł	132 045 507 zł
10	2031	90 752 371 zł	43 254 279 zł	582 390 zł	134 589 040 zł
Koszty inkrementalne					
1	2022	74 508 272 zł	36 929 628 zł	582 390 zł	112 020 290 zł
2	2023	76 831 037 zł	37 586 390 zł	582 390 zł	114 999 816 zł
3	2024	78 530 384 zł	38 252 263 zł	582 390 zł	117 365 037 zł

Lp.	Rok	Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
4	2025	80 241 121 zł	38 928 159 zł	582 390 zł	119 751 670 zł
5	2026	81 963 247 zł	39 614 989 zł	582 390 zł	122 160 626 zł
6	2027	83 700 587 zł	40 313 664 zł	582 390 zł	124 596 641 zł
7	2028	85 445 493 zł	41 026 007 zł	582 390 zł	127 053 890 zł
8	2029	87 201 788 zł	41 752 928 zł	582 390 zł	129 537 106 zł
9	2030	88 969 473 zł	42 493 644 zł	582 390 zł	132 045 507 zł
10	2031	90 752 371 zł	43 254 279 zł	582 390 zł	134 589 040 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Wariant III:

Tabela 67. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” i „nowy” – AW, wariant III

Lp.	Rok	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”					
		Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Pakiet I		Pakiet II		Pakiet III	
					Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór	Badania genetyczne	Nadzór
1	2022	0	0	0	31 821	30 000	31 394	2 000	132	130
2	2023	0	0	0	32 320	33 000	31 887	2 200	136	130
3	2024	0	0	0	32 818	34 640	32 380	2 420	141	130
4	2025	0	0	0	33 317	36 305	32 873	2 662	145	130
5	2026	0	0	0	33 815	37 995	33 367	2 928	150	130
6	2027	0	0	0	34 314	39 710	33 860	3 220	154	130
7	2028	0	0	0	34 812	41 450	34 353	3 542	159	130
8	2029	0	0	0	35 311	43 215	34 847	3 896	163	130
9	2030	0	0	0	35 809	45 005	35 340	4 285	167	130
10	2031	0	0	0	36 308	46 820	35 833	4 713	172	130
Razem		0	0	0	340 645	388 140	336 134	31 866	1 519	1 300

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Tabela 68. Ocena skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian (koszt inkrementalny) w zakresie AOS – scenariusz „istniejący” i „nowy” (AW, wariant III) – analiza podstawowa

Lp.	Rok	Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
Scenariusz „istniejący”					
1	2022	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
2	2023	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
3	2024	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
4	2025	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
5	2026	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
6	2027	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
7	2028	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
8	2029	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
9	2030	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
10	2031	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Scenariusz „nowy” – AW, wariant III					
1	2022	135 352 868 zł	72 948 089 zł	582 390 zł	208 883 347 zł
2	2023	138 627 823 zł	74 170 496 zł	582 390 zł	213 380 709 zł
3	2024	141 279 361 zł	75 402 014 zł	582 390 zł	217 263 765 zł
4	2025	143 946 112 zł	76 643 555 zł	582 390 zł	221 172 057 zł
5	2026	146 620 429 zł	77 896 030 zł	582 390 zł	225 098 849 zł

Lp.	Rok	Pakiet I	Pakiet II	Pakiet III	Razem
6	2027	149 309 960 zł	79 160 350 zł	582 390 zł	229 052 700 zł
7	2028	152 007 056 zł	80 438 338 zł	582 390 zł	233 027 784 zł
8	2029	154 719 366 zł	81 730 904 zł	582 390 zł	237 032 660 zł
9	2030	157 439 241 zł	83 037 265 zł	582 390 zł	241 058 896 zł
10	2031	160 174 330 zł	84 363 544 zł	582 390 zł	245 120 265 zł
Koszty inkrementalne					
1	2022	135 352 868 zł	72 948 089 zł	582 390 zł	208 883 347 zł
2	2023	138 627 823 zł	74 170 496 zł	582 390 zł	213 380 709 zł
3	2024	141 279 361 zł	75 402 014 zł	582 390 zł	217 263 765 zł
4	2025	143 946 112 zł	76 643 555 zł	582 390 zł	221 172 057 zł
5	2026	146 620 429 zł	77 896 030 zł	582 390 zł	225 098 849 zł
6	2027	149 309 960 zł	79 160 350 zł	582 390 zł	229 052 700 zł
7	2028	152 007 056 zł	80 438 338 zł	582 390 zł	233 027 784 zł
8	2029	154 719 366 zł	81 730 904 zł	582 390 zł	237 032 660 zł
9	2030	157 439 241 zł	83 037 265 zł	582 390 zł	241 058 896 zł
10	2031	160 174 330 zł	84 363 544 zł	582 390 zł	245 120 265 zł

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

13.5. Podsumowanie i ograniczenia analizy wpływu na budżet

Niniejsza analiza stanowi oszacowanie przewidywanych skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian do rozporządzenia MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS. Analiza została przedstawiona z perspektywy płatnika publicznego – NFZ; horyzont analizy obejmuje 10 lat. W ramach analizy porównano scenariusz „istniejący” zakładający brak finansowania przedmiotowych świadczeń ze środków NFZ oraz scenariusz „nowy” zakładający objęcie finansowaniem proponowanych świadczeń w ramach AOS. Oszacowanie wielkości populacji docelowej wykonano oddzielnie dla pacjentów, którzy zostaną objęci przesiewowymi badaniami genetycznymi oraz pacjentów objętych nadzorem. W ramach scenariusza „istniejącego” szacowana liczba pacjentów, dla których badania genetyczne i nadzór zostaną sfinansowane ze środków NFZ, wynosi 0 we wszystkich latach analizy. W scenariuszu „nowym” w ramach analizy podstawowej liczba pacjentów wynosi:

- Pakiet I:
 - liczba pacjentów objęta badaniami genetycznymi: od 15 910 (1. rok analizy) do 18 154 (10. rok analizy) – populacja w horyzoncie 10-letnim wynosi 170 320;
 - liczba pacjentów objęta nadzorem: od 24 195 (1. rok analizy) do 35 484 (10. rok analizy) – populacja w horyzoncie 10-letnim wynosi 298 397;
- Pakiet II:
 - liczba pacjentów objęta badaniami genetycznymi: od 16 747 (1. rok analizy) do 19 113 (10. rok analizy) – populacja w horyzoncie 10-letnim wynosi 179 303;
 - liczba pacjentów objęta nadzorem: od 1 492 (1. rok analizy) do 1 208 (10. rok analizy) – populacja w horyzoncie 10-letnim wynosi 13 502;
- Pakiet III:
 - liczba pacjentów objęta badaniami genetycznymi: od 132 (1. rok analizy) do 172 (10. rok analizy) – populacja w horyzoncie 10-letnim wynosi 1 519;
 - liczba pacjentów objęta nadzorem: od 132 (1. rok analizy) do 172 (10. rok analizy) – populacja w horyzoncie 10-letnim wynosi 1 519.

Objęcie finansowaniem przedmiotowych świadczeń w ramach AOS wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy (horyzont 10 lat) zarówno w ramach analizy

podstawowej jak i analizy wrażliwości. Średni koszt w przeliczeniu na pacjenta na podstawie przyjętych założeń, w 1. roku analizy, wynosi:

- Pakiet I: 3 824 zł (badania genetyczne) oraz 456 zł (nadzór);
- Pakiet II: 2 151 zł (badania genetyczne) oraz 613 zł (nadzór);
- Pakiet III: 2 400 zł (badania genetyczne) oraz 2 093 zł (nadzór).

Dodatkowe koszty realizacji proponowanych rozwiązań w ramach scenariusza „nowego” w analizie podstawowej w horyzoncie 10 lat wynoszą:

- Pakiet I: od 71 863 611 zł (1. rok analizy) do 85 587 878 zł (10. rok analizy) – koszty całkowite w 10-letnim horyzoncie 787 258 356 zł;
- Pakiet II: od 36 932 593 zł (1. rok analizy) do 41 847 243 zł (10. rok analizy) – koszty całkowite w 10-letnim horyzoncie 393 906 860 zł;
- Pakiet III: od 593 081 zł (1. rok analizy) do 772 803 zł 6 (10. rok analizy) – koszty całkowite w 10-letnim horyzoncie 824 929 zł.

Wyniki inkrementalne w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości (10 lat) wskazują, na dodatkowe koszty w zakresie:

- Pakiet I: od 828 143 771 do 1 479 476 548 zł;
- Pakiet II: od 400 151 951 do 785 790 585 zł;
- Pakiet III: od 5 823 901 do 6 824 929 zł.

Kluczowe ograniczenia analizy:

- Szacowanie skutków finansowych wprowadzenia świadczeń gwarantowanych oparte jest na aktualnie obowiązujących wycenach procedur medycznych w ramach katalogów świadczeń gwarantowanych NFZ. Przyjęte w analizie wyceny procedur medycznych mogą ulec zmianie z uwagi na **zasadność taryfikacji świadczeń uwzględnionych w proponowanym modelu prewencji i wczesnego wykrywania wybranych nowotworów dziedzicznych w ramach AOS (finansowanie NFZ).**
- W analizie uwzględniono wycenę świadczeń w zakresie badań genetycznych, w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne uwzględniając produkt 5.52.01.0001511 (Badanie genetyczne materiału archiwalnego) wraz z powiązаныmi produktami: 5.53.01.0005001 (Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych) lub 5.53.01.0005002 (Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych) lub 5.53.01.0005003 (Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych).
- Z uwagi na brak wyceny świadczeń zdrowotnych w rodzaju AOS (dostęp na ogólnych warunkach), w analizie, w ramach Pakietu II uwzględniono wycenę świadczeń dla produktów dostępnych w rodzaju AOS w ramach Katalogu Diagnostycznych Pakietów Onkologicznych (świadczenia rozliczane w ramach DILO).
- W przypadku występowania kilku procedur medycznych o zbliżonym charakterze dokonano oszacowania przy zastosowaniu średniego kosztu za wskazane procedury medyczne.
- Analiza nie uwzględnia potencjalnych zmian kosztów wynikających ze zmiany struktury populacji pacjentów (ewentualne zmiany wieku rozpoznania, stadium choroby, wskaźników przeżycia itd.).
- W ramach oceny wielkości populacji objętej proponowanymi rozwiązaniami w źródłach naukowych zidentyfikowano zakresy odsetków występowania poszczególnych nowotworów, które są uwarunkowane dziedzicznie. W analizie przyjęto wartości maksymalne.
- Przy predykcji liczby pacjentów objętej proponowanymi rozwiązaniami uwzględniono wskazane przez ekspertów klinicznych wartości niektórych parametrów:
 - odsetków pacjentów, u których zostaną wykonane poszczególne procedury medyczne wskazane w poszczególnych pakietach świadczeń;

- liczby krewnych osób ze zdiagnozowanymi nowotworami, które zgłoszą się do świadczeniodawców w celu weryfikacji ich obciążenia genetycznego i ew. włączenia do nadzoru.
- Predykcji kosztów w kolejnych latach analizy dokonano przy uwzględnieniu średniego kosztu, w przeliczeniu na pacjenta. Przyjęto założenie, że statystyczny pacjent będzie poddany tym samym procedurom medycznym.

Nie uwzględniono w obliczeniach mężczyzn chorujących na raka piersi z uwagi na znikomą wpływ na wyniki analizy (stanowią oni zaledwie 0,8% wszystkich zachorowań na ten nowotwór).

14. Propozycja mierników monitorowania działań w ramach modelu prewencji nowotworów dziedzicznych

W ramach przedmiotu zlecenia została opracowana propozycja mierników oceny jakości działań prewencyjnych, wczesnej diagnostyki i monitorowania. Mierniki te można podzielić na trzy główne grupy (według teorii Donabediana⁴⁸⁴):

- struktury;
- procesu;
- wyników (efektów).

Przegląd mierników oceny jakości

W celu odnalezienia stosowanych lub stosowanych mierników oceny jakości w zakresie prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe (rak piersi, rak jajnika, rak jelita grubego, rak błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau) przeprowadzono niesystematyczny przegląd rejestrów, baz danych, stron internetowych. Poszukiwano wskaźników, które służą do monitorowania efektów w ramach programów badań przesiewowych.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu, obejmującego również mierniki „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w latach 2012–2019” oraz konsultacji z ekspertami opracowano zestaw wskaźników.

Tabela 69. Zestawienie mierników oceny jakości w zakresie prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe.

Lp.	Miernik	Sposób obliczania*	Kategoria miernika [^]
UNIWERSALNE (dla C18-21, C50, C54, C56, C69, Q85.8)			
1	Wskaźnik pacjentów, u których stwierdzono wysokie dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na: raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/ siatkówczaka/ chorobę von Hippel-Lindau	Liczba pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka /chorobę von Hippel-Lindau / Liczba pacjentów skierowanych do poradni specjalistycznej (koordynującej)	P
2	Wskaźnik pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/ siatkówczaka/ chorobę von Hippel-Lindau objętych opieką poradni specjalistycznej (koordynującej)	Liczba pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/chorobę von Hippel-Lindau objętych opieką poradni specjalistycznej (koordynującej) / Liczba pacjentów skierowanych do poradni specjalistycznej (koordynującej)	P
3	Wskaźnik wykrywalności nosicieli mutacji genu	Liczba pacjentów z dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/chorobę von Hippel-Lindau, u których stwierdzono nosicielstwo mutacji genów adekwatnych dla danej jednostki chorobowej / Liczba pacjentów, u których wykonano badanie genetyczne	P
4	Mediana czasu między wykryciem nosicielstwa mutacji genu/ów a wizytą konsultacyjną w celu ustalenia planu postępowania		P
5	Wskaźnik wykrywalności nowotworów złośliwych piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/choroby von Hippel-Lindau wśród pacjentów objętych opieką, u których stwierdzono nosicielstwo mutacji genów	Liczba wykrytych przypadków nowotworów złośliwych piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/choroby von Hippel-Lindau wśród pacjentów objętych opieką, u których stwierdzono nosicielstwo mutacji genów / Liczba pacjentów objętych opieką, u których stwierdzono nosicielstwo mutacji genów	W

⁴⁸⁴ Donabedian, A. (2005). *Evaluating the quality of medical care*. 1966. *The Milbank quarterly*, 83(4), 691–729. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x>

Lp.	Miernik	Sposób obliczania*	Kategoria miernika [^]
6	Wskaźnik wykrywalności nowotworów złośliwych piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/ choroby von Hippel-Lindau wśród pacjentów objętych opieką, u których nie stwierdzono nosicielstwa mutacji genów objętych opieką	Liczba wykrytych przypadków nowotworów złośliwych piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/ choroby von Hippel-Lindau wśród pacjentów objętych opieką, u których nie stwierdzono nosicielstwa mutacji genów / Liczba pacjentów objętych opieką, u których nie stwierdzono nosicielstwa mutacji genów	W
7	Wskaźnik zgonów z powodu określonego typu nowotworu (należy wskazać raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/ nowotworów złośliwe związane z chorobą von Hippel-Lindau)	Liczba zgonów z powodu raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka lub nowotworów złośliwych związanych z chorobą von Hippel-Lindau wśród pacjentów z dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na ww. jednostki chorobowe	W
8	Liczba wykonanych badań genetycznych (należy wskazać wykonaną metodę diagnostyczną np.: PCR, NGS, sekwencjonowanie metodą Sanger)	Liczba pacjentów z dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/chorobę von Hippel-Lindau, u których wykonano badania genetyczne / Liczba nowych pacjentów objętych opieką poradni specjalistycznej (koordynującej) w danym roku	P
9	Wskaźnik kontynuacji opieki (nadzoru) nad pacjentami z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/ siatkówczaka/ chorobę von Hippel-Lindau	Liczba pacjentów z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/chorobę von Hippel-Lindau, którzy zgłosili się na coroczną wizytę konsultacyjną w poradni specjalistycznej (koordynującej) / Liczba pacjentów objętych opieką przez poradnię specjalistyczną (koordynującą)	W
10	Liczba wykonanych przesiewowych badań diagnostycznych wynikających z harmonogramu opieki nad pacjentem z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/chorobę von Hippel-Lindau	Liczba wykonanych przesiewowych badań diagnostycznych wynikających z harmonogramu opieki nad pacjentem z wysokim dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi/jajnika/jelita grubego/błony śluzowej trzonu macicy/siatkówczaka/ chorobę von Hippel-Lindau	S

* wszystkie wskaźniki raportowane dla okresów 12-miesięcznych;

[^]"W" oznacza miernik wyniku, "P" miernik procesu, „S” miernik struktury

15. Opinie ekspertów i organizacji pacjenckich w wyniku konsultacji zewnętrznych

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ocena zasadności modelu prewencji wybranych, dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów w ramach AOS oraz szczegółowych warunków realizacji świadczeń w zakresie ww. modelu i monitorowania opieki nad pacjentem w ww. zakresie.

Projekt proponowanych pakietów świadczeń w zakresie wybranych nowotworów dziedzicznych wypracowany został w oparciu o badanie opinii eksperckich. Analitycy Agencji w dniu 17 czerwca br. przekazali formularz oceny łącznie do 22 ekspertów stanowiących główną grupę interesariuszy w przedmiotowej kwestii. Do grona ekspertów zaliczono:

Lp.	Imię i nazwisko eksperta	Afiliacja
1.	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański	Konsultant Krajowy dziedzicznie genetyki klinicznej
2.	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
3.	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński	Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
4.	Dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski	Konsultant wojewódzki (woj. małopolskie) w dziedzinie genetyki klinicznej
5.	Dr n. med. Ryszard Ślęzak	Konsultant wojewódzki (woj. dolnośląskie) w dziedzinie genetyki klinicznej
6.	Prof. dr hab. n. med. Cezary Cybulski	Konsultant wojewódzki (woj. zachodniopomorskie) w dziedzinie genetyki klinicznej
7.	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Byrski	Konsultant wojewódzki (woj. zachodniopomorskie) w dziedzinie onkologii klinicznej
8.	Dr n. med. Joanna Streb	Konsultant wojewódzki (woj. małopolskie) w dziedzinie onkologii klinicznej
9.	Dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	Konsultant wojewódzki (woj. dolnośląskie) w dziedzinie onkologii klinicznej
10.	Filip Nowak, MBA	p.o. Prezesa NFZ
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	[REDACTED]	[REDACTED]
21.	[REDACTED]	[REDACTED]
22.	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedzi na przesłany formularz uwag udzieliło łącznie 8 ekspertów klinicznych / przedstawicieli instytucji państwowych. Należy zaznaczyć, że jeden z ekspertów w dz. genetyki klinicznej ([REDACTED]) zadeklarował konflikt interesów, natomiast zgodnie z dekreacją Prezesa Agencji – opinia eksperta została uwzględniona w niniejszym raporcie.

Formularz oceny zawierał 3 pytania, które dotyczyły:

- zasadności wdrożenia nowego modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów (rak piersi/ jajnika/ jelita grubego/ błony śluzowej trzonu macicy/ siatkówczak/choroba von Hippel-Lindau) w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) (finansowanego ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia – NFZ) wraz z uzasadnieniem;
- ewentualnych propozycji zmian w zakresie założeń i organizacji proponowanego kształtu modelu prewencji wraz z uzasadnieniem;
- wyrażenia opinii na temat proponowanych pakietów świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory złośliwe wraz z uzasadnieniem.

Wyniki indywidualnych rekomendacji ekspertów/przedstawicieli instytucji w przedmiotowym zakresie prezentują poniższe zestawienia tabelaryczne (adekwatne do zadanych pytań w ww. formularzu).

Eksperci, którzy wypełnili formularz ankiety, **potwierdzają zasadność wdrożenia modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania nowotworów dziedzicznych w ramach AOS**. Wskazują, że zmiana ta wpłynie na intensyfikację nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka, poprawę dostępu do badań genetycznych czy też odpowie na potrzebę rozszerzenia działań prewencyjnych poza program MZ. Istotne jest jednak, **aby model ten poprawił i rozszerzył dostępność do badań genetycznych i metod prewencji chorób nowotworowych a nie je ograniczał** np. poprzez braki kadrowe lub finansowe. KK w dz. genetyki klinicznej proponuje **wprowadzenie tzw. okresu przejściowego/pilotażowego wdrożenia modelu**. Wśród propozycji **sugerowano też formę programu profilaktycznego finansowanego przez NFZ**. Z kolei, przedstawiciel płatnika publicznego (NFZ) podkreśla, że **najlepszym rozwiązaniem byłaby jednak kontynuacja obecnego Programu**, a jeśli nie jest to możliwe zasadnym byłoby dokonać odpowiednich zmian w rozporządzeniu MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS. Zaznacza też, że samo wprowadzenie nowego modelu (na kształt „opieki koordynowanej”, która byłaby przedmiotem odrębnego finansowania), nie poprawi znacząco dostępności do świadczeń mających na celu monitorowanie stanu zdrowia nosicieli mutacji genowych zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworów. Przewodniczący PTO przedstawia również, że **w większości przypadków, świadczenia dot. genetyki związanej z prewencją nowotworów dziedzicznych realizowane będą w ramach Poradni Onkogenetycznych**, działających przy dużych centrach onkologicznych i nierealizujących konsultacji dla pacjentów z innymi niż onkogenetyczne problemami genetycznymi, **dlatego też ważna jest ich kontraktacja i odrębna, dostosowana do realiów wycena świadczeń w ramach AOS oraz SOK**.

Szczegółowe uzasadnienia zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 70. Stanowisko w sprawie zasadności wdrożenia nowego modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów dziedzicznych.

Ekspert – funkcja	Stanowisko w sprawie zasadności wdrożenia nowego modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów dziedzicznych	
	Czy wdrożenie nowego modelu prewencji nowotworów dziedzicznych w ramach AOS jest zasadne?	Uzasadnienie
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński – KK w dz. ginekologii onkologicznej	TAK	Ekspert podkreśla, że nowy model prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów prowadzi do intensyfikacji nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka . Jest uzasadnionym, aby odbywało się to w ramach AOS.

Dr n. med. Ryszard Ślęzak – KW w dz. genetyki klinicznej	TAK	Ekspert wskazuje, że idea uregulowania problemu diagnostyki i profilaktyki osób z podejrzeniem nowotworów dziedzicznych w zakresie AOS, w ramach propozycji modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, jest słuszna, jednak wymaga precyzyjnego wyjaśnienia kilku bardzo kluczowych kwestii. Kwestie wskazane przez eksperta zostały opisane w tabelach poniżej.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański – KK w dz. genetyki klinicznej	TAK	Ekspert podkreśla, że założenia są słuszne i uzyskamy poprawę dostępu do badań genetycznych. Ekspert proponuje jednak wprowadzać program stopniowo: np. najpierw w dwóch województwach. Przynajmniej w 2022 r. zachowałby jeszcze Program MZ w obecnej formie.
[REDAKTOWANE]	TAK	Ekspert wskazuje, że skala problemu jest zbyt duża, by wystarczał program Ministerstwa Zdrowia. Ekspert podkreśla, że nowy model powinien mieć status wyodrębnionego w ramach AOS programu profilaktycznego (jak np. mammograficzny i cytologiczny).
[REDAKTOWANE]	TAK	Ekspertka podkreśla, że rak piersi uwarunkowany genetycznie dotyczy od 14% do 30% populacji. Rodzinny rak piersi u mężczyzn jest rzadkością. Jednakże wystąpienie jego u członka rodziny płci męskiej jest w większym stopniu uwarunkowane genetycznie niż u kobiet. Ekspertka wskazuje, że ważne jest wykonanie badania genetycznego u pacjentów z nowotworami korelującymi ze sobą: rak piersi (cecha guza w obserwacji – młodzieńcza brodawkowatość piersi), rak jelita grubego, rak prostaty, rak jajnika i endometrium. Ekspertka potwierdza, że zaproponowany model prewencji nowotworów dziedzicznie uwarunkowanych jest ze wszech miar potrzebnym rozwiązaniem w celu wczesnego ich wykrywania.
Bernard Waśko – z up. p.o. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	TAK	Ekspert wskazuje, że wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem byłoby kontynuowanie programu w obecnej formie, jeśli jednak nie jest to możliwe, to najbardziej zasadne będzie dokonanie zmian w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, o których mowa w piśmie przewodnim. Ekspert podkreśla, że przejęcie zadań realizowanych dotychczas w ramach programu w nowym modelu, po uwzględnieniu proponowanych modyfikacji wydaje się rozwiązaniem mniej adekwatnym.
[REDAKTOWANE]	TAK	Ekspert podkreśla, że nowy schemat prewencji to naturalna kontynuacja wcześniej funkcjonującego systemu opieki w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej. W opinii eksperta bardzo ważne jest by nowy system finansowany w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia poprawił i rozszerzył dostępność do badań genetycznych i prewencji chorób nowotworowych i w żaden sposób nie powinien być zlimitowany np. przez ewentualne braki kadrowe jak i finansowe. Musi być idealnie wkomponowany w kompleksowe leczenie onkologiczne chorych.
[REDAKTOWANE]	TAK	Ekspert wskazuje, że w zdecydowanej większości przypadków, świadczenia dot. genetyki związanej z prewencją nowotworów dziedzicznych realizowane będą w ramach Poradni Onkogenetycznych, działających przy dużych centrach onkologicznych i nierealizujących konsultacji dla pacjentów z innymi niż onkogenetyczne problemami genetycznymi jak np. zespoły dysmorfii czy wad wrodzonych. W opinii eksperta, analogicznie jak w przypadku świadczeń genetycznych związanych z opieką prenatalną, należy zatem zagwarantować możliwość odrębnej, niezależnej kontraktacji Poradni Onkogenetycznej, ograniczonej jedynie do udzielania świadczeń związanych z onkogenetyką, które to świadczenia posiadałyby odrębną i dostosowaną do realiów wycenę AOS oraz SOK.

W ramach przesłanego formularza, eksperci przedstawili uwagi odnoszące się do założeń modelu prewencji nowotworów dziedzicznych oraz ewentualnego wprowadzenia certyfikacji onkogenetycznej PTGC.

W odniesieniu do wprowadzenia ww. certyfikatów PTGC, pięciu ekspertów (5/8 odpowiedzi) wyraziło obawy, co do wdrożenia danej certyfikacji w ramach proponowanego modelu. Konsultanci w dz. genetyki klinicznej (w tym Konsultant Krajowy - KK) wskazują, że **nie jest możliwe uzyskanie wiedzy i umiejętności w dziedzinie genetyki klinicznej przez lekarzy innych specjalizacji jedynie w trakcie procesu certyfikacji.** Przewodniczący PTO również podkreśla, że **możliwość uzyskania certyfikatu przez lekarza każdej specjalizacji jest niedopuszczalna** i wskazuje którzy specjaliści powinni być zaangażowani w prewencję nowotworów dziedzicznych (przy kwalifikacji do testów genetycznych – specjaliści genetyki klinicznej oraz lekarze w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych; przy realizacji świadczeń dot. profilaktyki onkologicznej dla pacjentów z rozpoznaną dziedziczną predyspozycją do nowotworów – onkolodzy). Podobnie Prezes PTChO zaznacza, że **certyfikacja powinna dotyczyć wyłącznie specjalizacji z wiedzą onkologiczną.** Przedstawiciel NFZ oraz Przewodniczący PTO sugerują też **wątpliwości, co do nadawania certyfikatów wyłącznie przez jedno towarzystwo naukowe.** NFZ sugeruje, że wydawanie i odnawianie certyfikatów powinno zostać umożliwione innym podmiotom poświadczającym gwarancje rzetelności postępowania niż tylko PTGC. Również kwestia kryteriów oceny kwalifikacji budzi zastrzeżenia. KK w dz. genetyki klinicznej, **w zakresie proponowanych dotychczas (przez ekspertów PTGC i MCND) kryteriów, sugeruje, aby zwiększyć wymaganą liczbę porad genetycznych do 300 oraz wprowadzić test potwierdzający pozytywne zaliczenie szkolenia z onkogenetyki** i wdrożyć wymóg prowadzenia szczegółowej dokumentacji konsultacji genetycznych przez lekarza ubiegającego się o certyfikację. KW w dz. genetyki klinicznej (woj. dolnośląskie) zaznacza, że **lekarz posiadający certyfikat może kwalifikować pacjentów do programu czy modelu i zlecać diagnostykę genetyczną, ale nie powinien mieć uprawnień do udzielania porad genetycznych** (poradnie onkogenetyczne powinny zatrudniać lekarzy ze specjalizacją z genetyki, natomiast ewentualne certyfikacje powinny dotyczyć poradni onkogenetycznych, w których lekarze z certyfikatami pracowaliby pod nadzorem lekarza genetyka udzielającego porad genetycznych). Ponadto, ten sam ekspert zwraca uwagę na **niedoprecyzowanie zasad oceny kwalifikacji osób starających się o uzyskanie certyfikatu** z zakresu onkogenetyki (m.in.: brak dokładnego oszacowania liczby porad z zakresu onkogenetyki z podziałem na poszczególne grupy nowotworów dziedzicznych) oraz brak określenia czy wskazanym szkoleniem onkogenetycznym byłby staż czy kurs.

KK w dz. genetyki klinicznej proponuje również **dokonanie zmiany systemowej i wprowadzenie szkolenia na doradców genetycznych** (dla absolwentów pielęgniarstwa czy promocji zdrowia) **wspomagających specjalistów z genetyki klinicznej.**

W kwestii **założeń modelu prewencji nowotworów dziedzicznych**, KW w dz. genetyki klinicznej (woj. dolnośląskie) podkreśla, że **porad genetycznych powinien udzielać wyłącznie lekarz genetyk kliniczny** a prowadzeniem nadzoru nad pacjentami onkologicznymi powinien zajmować się specjalista onkologii. Ponadto, ekspert zaznacza, że **wymienione w modelu badania NGS nie posiadają wyceny ani opinii AOTMiT, a w strukturze AOS nie ma poradni onkogenetycznej** (poradnie te musiałyby funkcjonować w ramach poradni genetycznych). KK w dz. genetyki klinicznej wskazuje, aby **proponowany model był wprowadzany stopniowo**, np. w formie 2-letniego programu pilotażowego w wyznaczonych województwach. Z kolei, ekspert w dz. genetyki klinicznej MCND sugeruje, aby m.in.: **wprowadzić jedną nazwę dla poradni specjalistycznych – Onkologiczna Poradnia Genetyczna** (Prezes PTChO proponuje nazwę: Poradnia Genetyczno-Onkologicznej), wykreślić obowiązek posiadania umowy z NFZ przez poradnię koordynującą, oraz zwrócić uwagę na potencjalny brak zainteresowania modelem przez specjalistów ze względu na **brak wyceny sekwencjonowania NGS czy niedoszacowanie specjalistycznego USG.** Prezes Zarządu Ogólnopolskiej Federacji Onkologicznej (OFO) **proponuje, aby dany model uwzględniał również chorych z mutacją NF1/2.** NFZ podkreśla z kolei istotne znaczenie **wypracowania standardu obejmującego postępowanie medyczne w przypadku podejrzenia nosicielstwa wybranych mutacji genowych oraz zasady dalszej opieki nad takim pacjentem** – analogicznie do założeń obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi (Dz. U. z 2018, poz. 53) czy też **modyfikacji i ewentualnego rozszerzenia obecnego wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu diagnostyki genetycznej w ramach AOS oraz dokonanie taryfikacji przez AOTMiT.** Ponadto, Prezes PTChO sugeruje, **aby w zakresie kontroli jakości określonych wskaźników**


udzielanych świadczeń uwzględnić instytucję inną niż instytucja płatnika procedury (NFZ), np. Ministerstwo Zdrowia lub komórkę do tego powołaną.


W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe odpowiedzi ekspertów na temat ww. zagadnień.

Tabela 71. Stanowisko eksperckie ws. ewentualnych propozycji zmian w zakresie założeń i organizacji proponowanego kształtu modelu prewencji wraz z uzasadnieniem.

Ekspert – funkcja	Parametry modelu	Model prewencji i wczesnej diagnostyki wybranych nowotworów dziedzicznych
		Uwagi eksperta
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński - KK w dz. ginekologii onkologicznej	Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki	Brak uwag.
	Założenia modelu prewencji nowotworów dziedzicznych a) Organizacja i zakres opieki b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem	Brak uwag.
Dr n. med. Ryszard Ślęzak - KW w dz. genetyki klinicznej	Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki	<p>Kluczowe kwestie wskazane przez eksperta:</p> <ol style="list-style-type: none"> „Przedstawiona propozycja wprowadzenia certyfikatu onkogenetycznego ma dać lekarzom bez specjalizacji z genetyki klinicznej uprawnienia takiego specjalisty. Propozycja ta nie precyzuje kompetencji osoby posiadającej ten certyfikat. W mojej opinii lekarz posiadający certyfikat może kwalifikować pacjentów do programu opieki na rodzinami wysokiego ryzyka i zlecać diagnostykę genetyczną, ale w żadnym przypadku nie powinien mieć uprawnień do udzielania porad genetycznych. W poradniach onkogenetycznych powinni być zatrudniani lekarze posiadający specjalizację z genetyki, a jeśli z jakiegoś (dla mnie mało zrozumiałego powodu) konieczne jest wprowadzenie certyfikatów to na zasadzie, wg której poradnia onkogenetyczna musi w strukturze zatrudnienia posiadać specjalistę, a lekarze z certyfikatami, powinni pracować pod nadzorem lekarza genetyka, który jako jedyny mógłby udzielać porad genetycznych. Genetyka kliniczna jest trudną specjalizacją, wymagającą od lekarza, nie tylko znajomości obrazu klinicznego choroby, ale także umiejętności praktycznego analizowania i interpretacji cytogenetycznych i molekularnych badań genetycznych, w powiązaniu ze znajomością zasad dziedziczenia i oceny ryzyka powtórzenia choroby. Idąc tym torem można stworzyć certyfikat dla ginekologa w zakresie badań prenatalnych a dla pediatry w zakresie dysmorfologii itp. Nie można jednak przy tym zapominać, że podstawową różnicą między tymi specjalistami jest fakt, że tylko genetyk ma wiedzę z zakresu genetyki a nie tylko genetyki nowotworów. Zasady oceny kwalifikacji osób starających się o uzyskanie certyfikatu z zakresu onkogenetyki są nieprecyzyjne. Określenie „wykonanie >200 porad z zakresu genetyki klinicznej nowotworów, w tym >50 porad pod nadzorem genetyka klinicznego... potwierdzone przez Konsultanta Krajowego lub wojewódzkiego w dziedzinie genetyki klinicznej” nie zawiera wyjaśnienia, w jaki sposób lekarz starający się o certyfikat ma wykazać odbycie 150 porad, które nie muszą odbyć się pod nadzorem specjalisty genetyka i na jakiej podstawie konsultant wojewódzki lub krajowy miałby potwierdzić ten fakt. To czysta fikcja – oznaczająca w praktyce udzielenie 50 porad pod opieką genetyka. Proces szkolenia w celu uzyskania certyfikatu powinien określać bardzo dokładnie liczbę porad z zakresu onkogenetyki z podziałem na poszczególne grupy nowotworów dziedzicznych. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi i jajnika może się bardzo różnić od zasad w przypadku np. zespołu MEN2, NF1 czy zespołu von Hippel-Lindau. Wprawdzie w ramach tego projektu przygotowano zasady działania dla nowotworów piersi i jajnika, przewodu pokarmowego, siatkówczaka i VHL, ale przez domniemanie można przyjąć, że certyfikat pozwalałby na udzielanie porad także w przypadkach innych nowotworów dziedzicznych. Osoba



	<p>Założenia modelu prewencji nowotworów dziedzicznych</p> <p>a) Organizacja i zakres opieki</p> <p>b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem</p>	<p>starająca się o certyfikat powinna mieć wyznaczonego opiekuna i to on powinien nadzorować cały proces szkolenia.</p> <p>3. Określenie „pkt 3 – odbycie szkolenia z onkogenetyki organizowanego corocznie w ramach programu specjalizacji z genetyki klinicznej” jest także mało precyzyjne, ponieważ nie określa czy chodzi o kurs czy staż. W ramach programu specjalizacji odbywają się dwa staże (z „poradnictwa genetycznego w zakresie nowotworów dziedzicznych przez okres nie krótszy niż 2 tygodnie” i „uczestnictwo w diagnostyce nowotworów dziedzicznych prowadzonej z użyciem techniki biologii molekularnej; zaleca się okres nie krótszy niż 2 tygodnie” - nie wspominając o stażach z diagnostyki nowotworów krwi i guzów litych oraz dwa kursy – „Onkogenetyka- nowotwory dziedziczne” oraz „Onkogenetyka- białaczki i guzy łagodne”).</p> <p>4. Odnowienie certyfikatu poprzez uczestnictwo w konferencji naukowo-szkoleniowej co 2 lata – ten przepis oznacza, że osoba, która z jakiegoś powodu nie będzie uczestniczyć w tej konferencji utraci prawa wynikające z certyfikatu i jest elementem procesu szkolenia, który należy popierać”.</p> <p>Kluczowe kwestie wskazane przez eksperta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „W opisach organizacji opieki w poradniach specjalistycznych a w szczególności w poradniach specjalistycznych, pełniących rolę koordynującą, znajduje się zapis dający lekarzom z certyfikatem prawo do udzielania porad genetycznych ma wyłącznie lekarz ze specjalizacją z genetyki klinicznej. Co do nadzoru nad pacjentami onkologicznymi nadzór ten powinien sprawować specjalista z zakresu onkologii a nie lekarz genetyk a tym bardziej lekarz z certyfikatem (ponieważ certyfikat nie daje mu żadnych uprawnień lekarza specjalisty onkologii, w tym profilaktyki farmakologicznej czy kwalifikacji do operacji itp.). 2. Projekt przewiduje, że Świadczeniodawca musi zapewnić dostęp do świadczeń gwarantowanych z zakresu diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych i nienowotworowych (SOK), ale wymienione w projekcie badania molekularne metodą NGS nie posiadają do chwili obecnej wyceny ani opinii AOTMiT. Nie ma też w strukturze ambulatoryjnej opieki zdrowotnej poradni onkogenetycznej, co oznacza, że poradnie te musiałyby funkcjonować jako poradnie genetyczne ogólne, ze wszystkimi tego konsekwencjami (np. wymogiem zatrudnienia specjalisty genetyka)”.
<p>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański – KK w dz. genetyki klinicznej</p>	<p>Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki</p>	<p>Ekspert proponuje, aby przy podejmowaniu ostatecznych decyzji rozważyć następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Pełne kompetencje w poradnictwie genetycznym posiadają jedynie specjaliści genetyki klinicznej. Zakres wiedzy i umiejętności w dziedzinie genetyki klinicznej znacznie przekracza umiejętności, które można uzyskać w procesie certyfikacji. Certyfikat powinien dotyczyć bardzo wąskich umiejętności (USG stawu kolanowego) i nie powinien jednak obejmować (...) programu szkolenia specjalizacyjnego. Z uwagi na niewielką liczbę specjalistów w zakresie genetyki klinicznej w okresie przejściowym 2-letnim? Proponowałbym wprowadzenie certyfikatów. Proponuję również zmianę systemu, która polegałaby na wyszkoleniu kadry doradców genetycznych (absolwenci pielęgniarstwa, promocji zdrowia), którzy wspomagaliby specjalistów genetyki klinicznej. Certyfikat stanowi rozwiązanie najszybsze i najgorsze jakościowo. <u>W kwestii uzyskiwania certyfikatu z zakresu onkogenetyki proponuję zwiększenie wymaganej liczby porad genetycznych do minimum 300.</u> Warunkiem uzyskania certyfikatu jest zdanie testu, który każdorazowo byłby układany przez zespół składający się z: Przewodniczącego sekcji nowotworów PTGC, konsultanta krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej, specjalisty onkologii klinicznej, dwóch lekarzy specjalistów genetyki klinicznej zajmujących się poradnictwem genetycznym w zakresie onkogenetyki. Pozostałe proponowane wymagania w certyfikacji (szkolenie z onkogenetyki, etc.) pozostają bez zmian. Należy również ustanowić wymóg prowadzenia szczegółowej dokumentacji konsultacji genetycznych udzielanych przez lekarza ubiegającego się o uzyskanie certyfikatu (inicjały pacjenta, data konsultacji, numer konsultacji). Dokumentacja procesu szkolenia powinna umożliwić w każdej chwili konsultantom wojewódzkim i konsultantowi krajowemu w dziedzinie genetyki klinicznej weryfikację zgodności procesu szkolenia z programem szkolenia”.

	<p>Założenia modelu prewencji nowotworów dziedzicznych</p> <p>a) Organizacja i zakres opieki</p> <p>b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem</p>	<p>Ekspert podkreśla, że przedstawione do oceny pakiety zawierają szereg zagadnień z zakresu endoskopii, radiologii, etc., które znacznie przekraczają zakres jego kompetencji. Dlatego też tych zagadnień nie mógł ocenić.</p> <p>Ekspert wskazuje zatem, że konieczne trzeba zasięgnąć opinii różnych specjalistów w zakresie: radiologii; chirurgii onkologicznej; okulistyki czy onkologii klinicznej.</p> <p>Ponadto, ekspert proponuje, aby przy podejmowaniu ostatecznych decyzji rozważyć następującą kwestię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Możliwość stopniowego procesu wprowadzenia programu w okresie przejściowym (2-lata?), kiedy to nowy program byłby „testowany” w dwóch województwach z jednoczesnym zachowaniem dotychczasowego programu MZ. Wprowadzenie nowego programu na terenie całego kraju to duże przedsięwzięcie – stąd moja propozycja wdrożenia programu pilotażowego na 2 lata. Podobną praktykę stosuje się w przypadku nowych programów badań przesiewowych nowotworów. Obawiam się, że jednoczesne wprowadzenie Programu na terenie całego kraju może skutkować szeregiem błędów. Stąd proponuję program pilotażowy”.
	<p>Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki</p> <p>Założenia modelu prewencji nowotworów dziedzicznych</p> <p>a) Organizacja i zakres opieki</p> <p>b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem</p>	<p>Ekspert w pełni akceptuje wstępne założenia certyfikatu z zakresu onkogenetyki.</p> <p>Ekspert wskazuje, że akceptuje założenia modelu z niewielkimi, choć istotnymi zmianami. Ekspert sugeruje dokonanie następujących zmian:</p> <p>a) Organizacja i zakres opieki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedna nazwa dla poradni specjalistycznych: Onkologiczna Poradnia Genetyczna (wykreślenie zapisu: „Poradnia specjalistyczna tj. poradnia genetyczna, poradnia genetyczno-onkologiczna lub poradnia onkologiczna w proponowanym modelu pełni rolę poradni koordynującej”). • Ważni są pacjenci (i od lekarzy pierwszego kontaktu i szpitalni) – na ogół specjaliści (usunięcie słowa „pediatry” z zapisu: „Pacjenci do poradni koordynującej kierowani są od lekarza rodzinnego/pediatry lub innych lekarzy specjalistów zarówno ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, jak i leczenia szpitalnego”; oraz wykreślenie zapisu: „Szczególną rolę powinni odgrywać lekarze specjaliści w leczeniu szpitalnym, którzy prowadzą rozpoznawanie rodzin wysokiego ryzyka na podstawie wywiadów (...), jeśli zostały uprzednio wykonane.”). • We fragmencie dotyczącym wskazania zobowiązań świadczeniodawcy będącego koordynatorem (poradnia koordynująca): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zastąpienie zapisu: „zapewnienia dostępu do świadczeń gwarantowanych realizowanych w poradni genetycznej (lub poradni genetyczno-onkologicznej)”, zapisem: „zapewnienia dostępu do świadczeń gwarantowanych realizowanych w poradni genetycznej”; ○ Wykreślenie zapisów mówiących o posiadaniu aktualnej umowy z NFZ; ○ Uaktualnienie zapisu: „zapewnienia dostępu do świadczeń gwarantowanych kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych i/lub nienowotworowych (Świadczenia Zdrowotne Kontraktowane Odrębnie – SOK) (w przypadku samodzielnego wykonywania badań molekularnych lub w ramach umowy współpracy z podmiotem [podwykonawcą badań molekularnych]” dodaniem sformułowania: „– Medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z pracownią genetyczną”. • W akapicie: „Obecna wycena zaproponowanych – w ramach pakietów – świadczeń zdrowotnych (...)”, zastąpienie sformułowania: „diagnostykę genetyczną” sformułowaniem: „testy DNA, jak i badania kontrolne, np. specjalistyczne badanie USG”. <p>b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bardzo ważne jest wykreślenie konieczności umowy z NFZ przed przystąpieniem do programu. Większość dotychczasowych realizatorów programu zarówno poradni jak i pracowni molekularnych nie ma dotychczas kontraktu z NFZ, chociaż oczywiście chętnie taki kontrakt podpiszą, zwłaszcza że jednostki te spełniają wymogi

		<p>formalne i w rzeczywistości należą do liderów genetyki klinicznej nowotworów w Polsce od wielu lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zbyt niskie ceny np. brak pozycji – sekwencjonowanie NGS lub np. zbyt niski koszt specjalistycznego USG mogą spowodować załamanie programu będącego konsekwencją braku zainteresowania specjalistów.
	<p>Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki</p>	<p>Brak uwag.</p>
	<p>Założenia modelu prewencji nowotworów dziedzicznych a) Organizacja i zakres opieki b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem</p>	<p>Ekspertka sugeruje, że założony model prewencji powinien uwzględniać pacjentki z neurofibromatosis typ 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • „NF1 to choroba silnie predysponująca do zachorowania na nowotwory złośliwe, ze szczególnym uwzględnieniem raka piersi. U kobiet, obciążonych NF1 ryzyko zachorowania na raka piersi wynosi aż 5% w stosunku do przeciętnej populacji. Tradycyjne metody samoobserwacji, ze szczególnym uwzględnieniem samobadania nie mogą być stosowane z wielu względów – samobadanie nie wnosi niczego ze względu na wchecchobecne guzki neurofibromas, a badania oparte na RTG są niewskazane ze względu na ich kancerogenność, szczególnie ryzykowną w tej grupie chorych. Niewielu onkologów jest świadomych ryzyka zachorowania na raka piersi u pacjentek z NF1, więc kobiety te diagnozowanego raka mają zbyt późno. Objęcie ich modelem prewencji powinno uchronić je przed diagnozowaniem zaawansowanego raka i przedwczesnym zgonem. Wśród pacjentek z NF1 odnotowuje się wiele zgonów na raka piersi krewnych, również obarczonych NF1 (matki, siostry). Na raka piersi chorują również mężczyźni z NF1”. <p>Ekspertka podkreśla, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Rozwiązania proponowane przez AOTMiT są bardzo istotne w celu wczesnej diagnostyki nowotworów genetycznie uwarunkowanych. Warto je poszerzyć o grupy pacjentów obciążone fakomatozami i rasopatiami, u których ryzyko zachorowania na raka złośliwego jest szczególnie wysokie, a ze względu na małą świadomość tych ryzyk są pomijani w diagnozie genetycznej i klinicznej. Wśród tych chorób, oprócz wpisanych do projektu VHL wymienić należy NF1 (ryzyko zachorowania na raka piersi oraz MPNST), NF2 – nowotwory nerwu słuchowego. Słaba rozpoznawalność procesu rozrostowego oraz nadmiarowej liczby zgonów osób obciążonych mutacjami w genach NF1/2”. <p>Ekspertka wskazuje na badania naukowe dotyczące ryzyka zachorowania na raka piersi w przebiegu NF1 oraz innych raków i korelacji z NF1 – Evans 2020⁴⁸⁵, Landry 2021⁴⁸⁶.</p>
<p>Bernard Waško – z up. p.o. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</p>	<p>Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki</p>	<p>Ekspert podkreśla, że wątpliwość budzi przyznanie uprawnień do nadawania certyfikatów tylko jednemu, wskazanemu z nazwy ośrodkowi (towarzystwu), dlatego w założeniach powinno się przyjąć możliwość wydawania i odnawiania certyfikatów także przez inne podmioty dające gwarancje rzetelności postępowania.</p> <p>Ponadto, ekspert zauważa, że opis uzyskiwania certyfikatu oznacza, że de facto dedykowany jest on lekarzom posiadającym specjalizację w dziedzinie genetyki oraz będącym w trakcie tej specjalizacji (szkolenie z onkogenetyki organizowane corocznie w ramach programu specjalizacji z genetyki klinicznej).</p> <p>Równocześnie warunki udzielania świadczeń dopuszczają lekarzy innych specjalności z ww. certyfikatem.</p> <p>W opinii eksperta powstaje zatem pytanie czy lekarz specjalista (lub w trakcie specjalizacji) w innej niż genetyka dziedzinie będzie miał możliwość uczestnictwa w kursie dedykowanym specjalizacji z genetyki?</p>
	<p>Założenia modelu prewencji</p>	<p>Ekspert wskazuje, że finansowany dotychczas przez Ministerstwo Zdrowia program, w każdym module zawierał szczegółowy opis kryteriów kwalifikacji</p>

⁴⁸⁵ Evans, D., Kallionpää, R. A., Clementi, M., Trevisson, E., Mautner, V. F., Howell, S. J., Lewis, L., Zehou, O., Peltonen, S., Brunello, A., Harkness, E. F., Wolkenstein, P., & Peltonen, J. (2020). Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(2), 398–406. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0651-6>

⁴⁸⁶ Landry, J. P., Schertz, K. L., Chiang, Y. J., Bhalla, A. D., Yi, M., Keung, E. Z., Scally, C. P., Feig, B. W., Hunt, K. K., Roland, C. L., Guadagnolo, A., Bishop, A. J., Lazar, A. J., Slopis, J. M., McCutcheon, I. E., & Torres, K. E. (2021). Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA network open*, 4(3), e210945. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0945>

	<p>nowotworów dziedzicznych</p> <p>a) Organizacja i zakres opieki</p> <p>b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem</p>	<p>do objęcia programem oraz zakres wykonywanych cyklicznie badań, w zależności od poziomu ryzyka zachorowania na poszczególne nowotwory, natomiast obecny projekt ma charakter bardziej ogólnikowy.</p> <p>Wszystkie świadczenia (procedury) wskazane w projekcie (poza RM piersi) są aktualnie realizowane i finansowane w ramach umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzajach AOS i SOK (badania genetyczne).</p> <p>Wobec powyższego ekspert zaznacza, że celowe byłoby wydanie standardu, obejmującego postępowanie medyczne w przypadku podejrzenia nosicielstwa wybranych mutacji oraz zasady dalszej opieki nad takim pacjentem, analogicznie jak to zrobiono w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi (Dz. Urz. MZ. z 2018 r. poz. 53). Realizacja świadczeń zgodnie ze standardem pozostawałaby w kompetencjach wszystkich poradni genetycznych w ramach obowiązujących umów z Funduszem.</p> <p>Wydaje się, że samo wprowadzenie nowego modelu, będącego swego rodzaju „opieką koordynowaną”, która byłaby przedmiotem odrębnego finansowania, nie poprawi znacząco dostępności do świadczeń mających na celu monitorowanie stanu zdrowia nosicieli mutacji genowych zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworów.</p> <p>Ekspert podkreśla, że wskazane jest zatem zmodyfikowanie („uporządkowanie”) oraz ewentualne poszerzenie dotychczasowego wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu diagnostyki genetycznej, zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W ślad za tymi zmianami powinno nastąpić ustalenie przez AOTMiT taryf dla poszczególnych rodzajów badań, przy odpowiednim zróżnicowaniu poziomu zaawansowania badań, w celu dostosowania wycen świadczeń.</p> <p>Ekspert wskazuje, że rozważyć należy uzupełnienie wykazu świadczeń gwarantowanych w AOS o procedurę „88.906 - RM piersi”.</p>
	<p>Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki</p> <p>Założenia modelu prewencji nowotworów dziedzicznych</p> <p>a) Organizacja i zakres opieki</p> <p>b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem</p>	<p>Ekspert sugeruje, aby certyfikacji podlegały specjalizacje z zakresu: chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej, radioterapii, ginekologii onkologicznej, hematologii.</p> <p>Ekspert uważa, że samo posiadanie dyplomu lekarza dla tego typu certyfikacji to za mało. Absolutnie powinno dotyczyć to specjalizacji z wiedzą onkologiczną. Brak codziennej pracy z chorym onkologicznym i tym samym małe doświadczenie zarówno kliniczne jak i merytoryczne dotyczące chorób nowotworowych może prowadzić do istotnych błędów jak i uchybień.</p> <p>Propozycje wskazane przez eksperta:</p> <ol style="list-style-type: none"> Organizacja i zakres opieki: <ul style="list-style-type: none"> W organizacji opieki I poziomu referencyjności podano Poradnię specjalistyczną genetyczną, genetyczno-onkologiczną, onkologiczną. Ekspert proponuje by ujedynolicić w zakresie Poradni Koordynujących nazwę na genetyczno-onkologiczną. Zdaniem eksperta w realizowanym obecnie zadaniu typowo onkologicznym dla jasności, prostoty i informacji dla chorych wskazanie Poradni Genetyczno-Onkologicznej jest najbardziej optymalnym sformułowaniem. Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem: <ul style="list-style-type: none"> W zakresie kontroli jakości określonych wskaźników udzielanych świadczeń podaje się NFZ jako instytucję kontrolującą. Ekspert proponuje rozważyć instytucję, która nie jest płatnikiem jako kontrolującą np. Ministerstwo Zdrowia lub komórka do tego powołana. Instytucja płatnika procedury nigdy nie była, nie jest i nie będzie realizować wiarygodnych elementów kontroli jakości i zakresu udzielanych usług. Na pewno problem bardzo trudny do rozwiązania. Ekspert jest przeciwno podaniu w zapisie NFZ.
	<p>Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki</p>	<p>Ekspert zaproponował eliminację zapisów związanych z certyfikatem PTGC z zakresu onkogenetyki.</p> <p>Ekspert sugeruje, że lekarzami zaangażowanymi w kwalifikację do świadczeń związanych z prewencją nowotworów dziedzicznych powinni być jedynie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kwalifikacja do testów genetycznych: <ul style="list-style-type: none"> Specjaliści genetyki klinicznej; Lekarze w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji). <p>Dla przyspieszenia kwalifikacji do testów genetycznych i zwiększenia płynności udzielania świadczeń w Poradni Onkogenetycznej, można wprowadzić scyfryzowaną ankietę rodowodowo-kliniczną (zgodną z</p>

		<p>proponowanymi kryteriami NCCN (ekspert uwzględnia je w kategorii „Warunki kwalifikacji do świadczenia”), którą pacjent wypełniałby przed planowaną pierwszorazową wizytą w Poradni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizacja świadczeń dot. profilaktyki onkologicznej dla pacjentów z rozpoznaną dziedziczną predyspozycją do nowotworów (zgodnie ze wskazaniami zawartymi na karcie porady genetycznej wystawionej przez lekarza Poradni Onkogenetycznej): <ul style="list-style-type: none"> ○ Onkolodzy (chemioterapeuci, radioterapeuci, chirurdzy onkologiczni, ginekolodzy onkologiczni). <p>Ekspert wskazuje, że program specjalizacji z genetyki klinicznej obejmuje m.in. obowiązkowy 6-miesięczny staż z onkogenetyki oraz 2 kursy onkogenetyczne. Z kolei program specjalizacji z onkologii klinicznej obejmuje obowiązkowy kurs „Podstawy genetyki i immunologii klinicznej w onkologii”. W związku z powyższym, wprowadzanie dodatkowego, certyfikowanego kursu oraz potrzeby odnowienia jego ważności co 2 lata jest nieuzasadnione.</p> <p>W opinii eksperta zastrzeżenia budzi także monopol jednego ośrodka na udzielanie wspomnianej certyfikacji.</p> <p>Ekspert podkreśla, że możliwość uzyskania certyfikatu onkogenetycznego przez lekarza każdej specjalności (jedyne wymóg: dyplom lekarza) jest niedopuszczalna.</p>
	<p>Założenia modelu prewencji nowotworów dziedzicznych</p> <p>a) Organizacja i zakres opieki</p> <p>b) Rola poradni specjalistycznej będącej poradnią koordynującą proces opieki nad pacjentem</p>	<p>Brak uwag.</p>

Ekspertki zostali poproszeni o zaproponowanie ewentualnych zmian w proponowanych pakietach świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika (1); raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy (2); siatkówczaka i choroby VHL (3).

W odniesieniu do pierwszego pakietu (1) i proponowanego świadczenia: „**Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka piersi i raka jajnika wraz z poradą genetyczną**” eksperci zwrócili uwagę przede wszystkim na:

- **w zakresie warunków kwalifikacji do świadczenia:** potrzebę zdefiniowania terminu „geny silnej predyspozycji”; uwzględnienie osób z mutacją TP53 (do 46 r.ż.) czy BRCA1/2; uwzględnienia czterech świadczeń do wyboru – tj. panel NGS (badanie pierwszego rzutu zgodnie z kryteriami NCCN), podstawowe badania przesiewowe w kierunku 5 najczęstszych mutacji w BRCA1, 3 najczęstszych mutacji w genie CHEK2 i 2 mutacji w genie PALB2; badania krewnych w kierunku nosicielstwa konkretnej, zidentyfikowanej w rodzinie mutacji najwyższego/wysokiego ryzyka; oceny obecności wybranej mutacji z drugiego, niezależnego pobrania (zgodnie z GCP);
- **zakres świadczenia:** uwzględnienie wszystkich możliwych metod biologii molekularnej w zależności od wielkości i rodzaju mutacji genowej – PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, NGS; możliwość poszerzenia listy badanych genów po akceptacji Przewodniczącego Sekcji Nowotworów PTGC;
- **w zakresie warunków czasowych realizacji świadczenia:** uwzględnienie zamiast czasu oczekiwania na konsultację u lekarza genetyka klinicznego – czasu oczekiwania na poradę kwalifikującą świadczeniobiorcę; rozważenie ustalenia innych (szybszych) terminów dla pacjentów z chorobą onkologiczną a innych (dłuższych) dla pacjentów zdrowych;
- **w zakresie miejsca realizacji świadczenia:** usunięcia zapisów dot. wymogu certyfikacji onkogenetycznej;
- **w zakresie personelu:** zatrudnienie koordynatora (sekretarki) do prowadzenia kalendarza pacjentów i komunikacji z nimi; usunięcia zapisu: „lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej” w odniesieniu do wykonywania badań nosicielstwa mutacji genów); usunięcia zapisów dot. wymogu posiadania certyfikatu onkogenetycznego;
- **w zakresie organizacji udzielania świadczeń:** usunięcia zapisów dot. wymogu certyfikacji onkogenetycznej; potrzeba podania rodzaju badań profilaktycznych realizowanych przez współpracującą ze świadczeniodawcą poradnią specjalistyczną (o ile są stosowne standardy/wytyczne);
- **w zakresie warunków jakościowych realizacji świadczenia:** usunięcie wymogu certyfikatu PTGC i/lub EMQN (dwa odmienne certyfikaty) i wprowadzenie wymogu certyfikatu międzynarodowego (europejskiego) systemie oceny/kontroli jakości; usunięcie zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej.

W odniesieniu do pierwszego pakietu (1) i proponowanego świadczenia: „**Opieka nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi i/lub raka jajnika**” otrzymano uwagi wskazujące na:

- **w zakresie warunki kwalifikacji do świadczenia:** znaczenie wykrycia mutacji TP53, PALB2, CHEK2, PTEN (jako wskazanie do rozszerzenia mastektomii prewencyjnej piersi równoległej po pierwotnym zachorowaniu na raka i przy multigenowości bez zachorowania na raka) czy mutacji BRCA1/2; zastąpienie sformułowania: „badań genetycznych”, sformułowaniem: „testów DNA”;



- **zakresu świadczenia:** uwzględnienia dodatkowych świadczeń jak np. 85.114 Biopsja gruboigłowa piersi pod kontrolą USG; zapisu: „Badania IHC/FISH ER, PR, HER2, Ki-67, w rakach piersi zdiagnozowanych w biopsji gruboigłowej”; porad specjalistycznych: chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej, radioterapii; wprowadzenia procedury 88.906 RM piersi zamiast procedur „zastępczych” tj. „88.923 RM klatki piersiowej bez wzmocnienia kontrastowego” oraz „88.924 RM klatki piersiowej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym”; uwzględnienie oznaczenia markera Ca-125, HE4, Ca15.3 a w przypadku diagnostyki - przezskórnej biopsji cienkoigłowej piersi (celowana) zmian płynowych; uwzględnienie biopsji piersi pod kontrolą RM;
- **w zakresie warunki czasowe realizacji świadczenia:** uwzględnienie zamiast czasu oczekiwania na konsultację u lekarza genetyka klinicznego – czasu oczekiwania na poradę; usunięcie zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej;
- **w zakresie miejsce realizacji świadczenia:** usunięcie zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej;
- **w zakresie wyposażenia:** zmiana wymogu „w dostępie” na co najmniej „w lokalizacji” następującego sprzętu medycznego stanowiącego podstawowe narzędzie diagnostyczne: aparat do badania USG, aparat do biopsji gruboigłowej piersi pod kontrolą MMG/USG/NMR oraz mammograf lub mammograf z tomosyntezą, a pozostawienie z wymogiem „w dostępie” np. RM;
- **w zakresie personelu:** umożliwienie zatrudnienia koordynatora (sekretarki) do komunikacji z pacjentami i prowadzenia kalendarzy ich wizyt kontrolnych; usunięcie zapisów dot. wymogu certyfikacji onkogenetycznej – tylko specjalista z zakresu onkologii powinien sprawować nadzór nad pacjentami onkologicznymi a nie lekarz genetyk czy tym bardziej lekarz z certyfikatem;
- **w zakresie organizacji udzielania świadczeń:** usunięcie zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej;
- **w zakresie warunków jakościowych realizacji świadczenia:** usunięcie zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej;

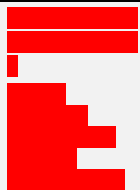
Szczegółowe uwagi zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 72. Stanowisko eksperckie ws. proponowanego pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.

Pakiet świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika								
Ekspert	Warunki kwalifikacji do świadczenia	Zakres świadczenia	Warunki czasowe realizacji świadczenia	Miejsce realizacji świadczenia	Wyposażenie w sprzęt medyczny	Personel	Organizacja udzielania świadczeń	Warunki jakościowe realizacji świadczenia
Świadczenie: Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka piersi i raka jajnika wraz z poradą genetyczną								
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński – KK w dz. ginekologii onkologicznej	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Dodatkowo w ramach organizacji prowadzenia nadzoru powinien być zatrudniony koordynator (sekretarka) mająca za zadanie prowadzenie kalendarza pacjentów oraz komunikację z nimi.	Brak uwag.	Brak uwag.

<p>Dr n. med. Ryszard Ślęzak – KW w dz. genetyki klinicznej</p>	<p>Brak uwag.</p>	<p>Kluczowe kwestie wskazane przez eksperta: 1. W dziale zakres świadczenia pkt 1b wymienione są tylko panele NGS podczas gdy w standardowej diagnostyce, częściej używa się innych technik, pozwalających na wykrycie znanej, występującej w rodzinie mutacji. W przypadkach badania rodziny pacjenta nie ma potrzeby stosowania tak drogiej techniki jak NGS, więc wskazane jest umieszczenie tam także pozostałych technik molekularnych znajdujących się w koszyku świadczeń gwarantowanych.</p>	<p>Brak uwag.</p>	<p>Kluczowe kwestie wskazane przez eksperta: 1. Pakiet świadczeń obejmuje w zakresie świadczenia poradę specjalistyczną – genetyka, ale przewiduje możliwość udzielenia jej przez lekarza bez specjalizacji z genetyki klinicznej, a jedynie posiadającego certyfikat. To sytuacja nonsensowna, ponieważ zakłada, że pełnoprawną poradę genetyczną może udzielić lekarz bez specjalizacji a jedynie po przeszkoleniu. W zakresie świadczeń porady specjalistycznej powinien udzielać specjalista, a jeśli wizyta odbywa się u certyfikowanego lekarza to nie powinna to być porada genetyczna a jedynie wstępna kwalifikacja do badań. 2. W dziale Miejsce realizacji świadczenia znajduje się następujący opis: „poradnia specjalistyczna zatrudniająca lekarza specjalistę genetyki klinicznej LUB lekarza posiadającego certyfikat z onkogenetyki”. Przepis dopuszcza więc funkcjonowanie poradni specjalistycznej bez zatrudniania specjalisty!</p>	<p>Brak uwag.</p>	<p>Brak uwag.</p>	<p>Kluczowe kwestie wskazane przez eksperta: 1. W pkt 6- ponownie pojawia się klauzula pozwalająca lekarzowi bez specjalizacji udzielać porady specjalistycznej z genetyki.</p>	<p>Kluczowe kwestie wskazane przez eksperta: 1. Pkt 4 - laboratorium posiada możliwość wykonywania badań NGS- skoro podstawowym badaniem jest właśnie ta metoda to laboratorium takie MUSI posiadać możliwość wykonywania badań NGS. 2. pkt 5 - laboratorium posiada certyfikat PTGC i/lub EMQN. To są różne certyfikaty. Certyfikat EMQN wymaga kontrolnych badań w innym certyfikowanym ośrodku, podczas kiedy certyfikat PTGC takich kontroli jakości nie wymaga – nie są to więc równoważne certyfikaty. Obecnie zgodnie z nowymi wymaganiami np. w ramach modułu II konieczne jest posiadanie certyfikatów zagranicznych opartych na kontroli jakości pracy laboratorium i taki wymóg powinien znaleźć się w warunkach. Certyfikat PTGC w zakresie: "Badania molekularne" wymaga, aby laboratorium funkcjonowało min. 5 lat co sprawia, że większość ośrodków onkologicznych posiadających nowe</p>
---	-------------------	--	-------------------	---	-------------------	-------------------	---	--


								laboratoria nie będzie mogło tego certyfikatu uzyskać.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański – KK w dz. genetyki klinicznej	Do zdefiniowania pozostają „geny silnej predyspozycji”. Potrzeba precyzyjnych terminów.	Ekspert proponuje dodać: nowe geny oprócz wymienionych po akceptacji Przewodniczącego Sekcji Nowotworów PTGC. Proponuję nie ograniczać liczby badanych genów wyłącznie do tych zapisanych w trzech pakietach. Umożliwiłbym poszerzenie listy genów po uzyskaniu zgody Przewodniczącego Sekcji Nowotworów Dziedzicznych PTGC oraz konsultanta krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej. Proponuję stopniowe zastępowanie dotychczasowych metod badania genów technologią NGS. Zapisywanie listy genów „na sztywno” przy obecnym rozwoju genetyki grozi szybką dezaktualizacją programu.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.
	Nie mam zastrzeżeń	Zmiana zapisu z: „badanie w kierunku nosicielstwa mutacji metodami biologii molekularnej dobranymi w zależności od rodzaju mutacji obejmujące <u>co najmniej</u> badanie techniką sekwencjonowania (NGS) <u>co najmniej</u> następujących genów (...)” na zapis: „badanie w kierunku nosicielstwa mutacji metodami biologii molekularnej dobranymi w zależności od rodzaju mutacji obejmujące badanie techniką sekwencjonowania (NGS) <u>co najmniej</u> następujących genów (...)” (pkt. 2, str. 5).	Nie mam zastrzeżeń	Sądzę, że mamy Izbę Diagnostów Laboratoryjnych a nie Radę (pkt. 2, str. 5).	Nie mam zastrzeżeń	Do badania mutacji nie jest potrzebny genetyk kliniczny (wykreślenie zapisu: „Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej” w punkcie dotyczącym badania nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji) (pkt. 2a, str. 6).	Nie mam zastrzeżeń.	Nie jest ekonomicznie uzasadnione, by każde laboratorium kupowało NGS, wręcz niegospodarne i szkodliwe społecznie (pkt. 4, str. 6).
	1. TP53 rak piersi do 46 roku życia. Potomstwo pacjenta z TP53 ma wysokie ryzyko zachorowania na białaczkę dziecięcą, guz mózgu – rak jelita grubego (wskazany rezonans magnetyczny u dzieci	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.

	przed 18 rokiem życia co 6 miesięcy). 2. Dziedziczny rak piersi i jajnika bez BRCA 1/2 – BRCAX.							
Bernard Waśko – z up. p.o. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	Bez uwag.	Należy bardziej szczegółowo doprecyzować pakiety badań w zależności od podejrzanego nosicielstwa mutacji. Ogólnikowe określenie „metodami biologii molekularnej dobranymi w zależności od rodzaju mutacji obejmujące co najmniej badanie techniką sekwencjonowania nowej generacji (NGS) (...)” jest bardzo trudne do przełożenia na wycenę poszczególnych zestawów świadczeń, chyba, że jednostką rozliczeniową będzie każda z metod badawczych, a lekarzowi zlecającemu pozostawiona zostanie swoboda wyboru zlecanych badań.	W odniesieniu do warunku: „Czas oczekiwania na konsultację u lekarza specjalisty z zakresu genetyki klinicznej lub lekarza posiadającego certyfikat z onkogenetyki jest nie dłuższy niż 3 miesiące”, proponuję, aby ten warunek może dotyczyć jedynie oczekiwania na poradę kwalifikującą świadczeniobiorcę do programu. Kolejne porady powinny być realizowane niezwłocznie po uzyskaniu wyników badań diagnostycznych.	Bez uwag.	Bez uwag.	Bez uwag.	W odniesieniu do warunku: „1. Świadczeniodawca prowadzi stałą współpracę z poradnią specjalistyczną realizującą badania profilaktyczne.” Zauważyć trzeba, że wymaga on doprecyzowania o jakie badania profilaktyczne chodzi (dla każdego modułu mogą to być inne badania). Ponadto pacjenci objęci programem nie powinni jednocześnie być objęci programami badań przesiewowych dedykowanych populacji ogólnej w tym samym zakresie (dziedzinie).	W punkcie 6 niejasna jest różnica pomiędzy „a) Wskaźnik pacjentów, u których stwierdzono wysokie dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na: raka piersi/jajnika spośród pacjentów skierowanych do poradni.” a „b) Wskaźnik wykrywalności nosicieli mutacji, wśród pacjentów, u których wykonano badanie genetyczne.”
	Brak uwag.							

	<p>Optymalne wydaje się zastosowanie 4 świadczeń do wyboru:</p> <p>1) Panel NGS, co najmniej dla genów: BRCA1, BRCA2, PALB2, PTEN, TP53, CHEK2, ATM jako badanie pierwszego rzutu dla osób z wysokim obciążeniem rodowodowo-klinicznym (zgodnie z kryteriami NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic, version 2.2021) tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chore na raka jajnika (o ile nie wykonywano uprzednio sekwencjonowania NGS genów BRCA1 i BRCA2 na tDNA wyizolowanym z komórek guza); - mężczyźni z rakiem piersi; - u chorej rozpoznano raka piersi w wieku <= 45 rż., niezależnie od historii rodzinnej; - u chorej rozpoznano raka piersi o potrójnie negatywnym statusie receptorowym (triple negative); - u chorej rozpoznano raka piersi i ma ona minimum 1 krewnego I° i/lub II°, u którego rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzny) i/lub minimum 1 krewną I° i/lub II°, u której rozpoznano raka jajnika lub 	<p>Realizację co najmniej jednej z następujących procedur w zależności od wskazań medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Badanie w kierunku nosicielstwa mutacji metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, NGS) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji. <p>Należy uszczegółowić metody badań w zależności od rodzaju świadczeń:</p> <p>a) Podstawowe badania przesiewowe w kierunku 5 najczęstszych mutacji w populacji polskiej w genie BRCA1: 5382insC (c.5266dupC); C61G (c.181T>G); 4153delA (c.4035delA), 185delAG (c.66_67delAG), 3819del 5 (c.3700_3704 del GTAAA).</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, NGS <p>b) Podstawowe badania przesiewowe w kierunku 3 najczęstszych w populacji polskiej mutacji skracających białko w genie CHEK2 (1100delC; IVS+1G>A; del 5395) oraz 2 mutacji w genie PALB2 (c.509_510 delGA; c.172_175 delTTGT).</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, NGS <p>c) Badanie w kierunku nosicielstwa mutacji techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS).</p> <ul style="list-style-type: none"> - NGS 	<p>Czas oczekiwania na konsultację w Poradni Genetycznej nie dłuższy niż 3 miesiące.</p> <p>Do rozważenia, czy nie powinno się ustalić innych (szybszych) terminów dla pacjentów z chorobą onkologiczną a innych (dłuższych) dla pacjentów zdrowych.</p> <p>Eliminacja zapisu o certyfikacji onkogenetycznej:</p> <p>Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub</p> <p>Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji).</p>	<p>Eliminacja zapisu o certyfikacji onkogenetycznej:</p> <p>Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub</p> <p>Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) (odniesienie do: „Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki”).</p>	<p>Brak uwag.</p>	<p>Eliminacja zapisu o certyfikacji onkogenetycznej:</p> <p>Porada specjalistyczna – genetyka:</p> <p>Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub</p> <p>Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) (odniesienie do: „Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki”).</p>	<p>Eliminacja zapisu o certyfikacji onkogenetycznej:</p> <p>Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub</p> <p>Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) (odniesienie do: „Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki”).</p>	<p>1. Eliminacja zapisu: Medyczne laboratorium diagnostyczne wykonujące badania genetyczne posiada certyfikat PTGC (co najmniej w zakresie „V. Techniki molekularne” i/lub EMQN).</p> <p>Lub zmiana o następującej treści: Medyczne laboratorium diagnostyczne wykonujące badania genetyczne posiada certyfikat PTGC (co najmniej w zakresie „V. Techniki molekularne” i/lub aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla badania co najmniej genów BRCA1 i BRCA2 techniką NGS).</p> <p>Certyfikaty PTGC na lata 2020-2022 zostały przyznane w 2019 roku. Oceniany okres działalności Laboratorium obejmował ostatnie 5 lat, czyli lata 2014-2018. Laboratoria, które rozpoczęły swoją działalność w 2019 roku nie miały możliwości przystąpienia do certyfikacji. W takim przypadku powinna zostać przyznana karencja do czasu kolejnej rundy certyfikacji.</p> <p>Określenie EMQN oznacza jedną z organizacji przeprowadzających zewnętrzną kontrolę</p>
---	--	---	---	---	-------------------	---	---	---

	<p>- u chorej rozpoznano, jednocześnie lub sekwencyjnie, raka piersi i raka jajnika lub obustronnego raka piersi lub</p> <p>- u chorej rozpoznano raka piersi i ma ona minimum 1 krewną I° i/lub II°, u której rozpoznano raka piersi, w tym ≥1 rozpoznanie poniżej 50 roku życia lub</p> <p>- u chorej rozpoznano raka piersi i posiada ona 2 krewne I° i/lub II° po stronie matki lub po stronie ojca z rakiem piersi, niezależnie od wieku rozpoznania.</p> <p>2) Podstawowe badania przesiewowe w kierunku:</p> <p>5 najczęstszych mutacji w populacji polskiej w genie BRCA1: 5382insC (c.5266dupC); C61G (c.181T>G); 4153delA (c.4035delA), 185delAG (c.66_67delAG), 3819del 5 (c.3700_3704 del GTAAA)</p> <p>oraz</p> <p>3 najczęstszych w populacji polskiej mutacji skracających białko w genie CHEK2 (1100delC; IVS+1G>A; del 5395)</p> <p>oraz</p> <p>2 mutacji w genie PALB2 (c.509_510 delGA; c.172_175 delTTGT)</p> <p>- wszystkie chore na raka piersi, które nie spełniły powyższych kryteriów rodowodowo-</p>							<p>jakości badań, dlatego konieczne jest doprecyzowanie zapisu o „europejski program kontroli jakości”.</p> <p>2. Eliminacja zapisu o certyfikacji onkogenetycznej:</p> <p>Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub</p> <p>Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji).</p>
--	---	--	--	--	--	--	--	--


	<p>klinicznych do panelu NGS;</p> <ul style="list-style-type: none"> - krewni I° i/lub II° osób z rakiem piersi i/lub rakiem jajnika w przypadku, gdy mutacja markerowa nie została ustalona i brak możliwości rozpoczęcia diagnostyki od osoby chorej na raka. <p>3) Badania krewnych w kierunku nosicielstwa konkretnej, zidentyfikowanej w rodzinie mutacji najwyższego / wysokiego ryzyka.</p> <p>4) Ocena obecności wybranej mutacji z drugiego, niezależnego pobrania (zgodnie z good clinical practice):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku identyfikacji mutacji w badaniu z pierwszego pobrania. - dwukrotna ocena zawsze dla krewnych nosicieli mutacji. <p>Należy uszczegółwić zapisy dot. kwalifikacji rodowodowo-klinicznych do poszczególnych testów genetycznych, by zapewnić równy i sprawiedliwy dostęp na terenie całego kraju.</p> <p>Proponowany schemat jest zgodny z kryteriami NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic, version 2.2021.</p>							
--	---	--	--	--	--	--	--	--

Świadczenie: Opieka nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi i/lub raka jajnika								
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński – KK w dz. ginekologii onkologicznej	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Dodatkowo w ramach organizacji prowadzenia nadzoru powinien być zatrudniony koordynator (sekretarka) mająca za zadanie prowadzenie kalendarza pacjentów oraz komunikację z nimi.	Brak uwag.	Brak uwag.
Dr n. med. Ryszard Ślęzak – KW w dz. genetyki klinicznej	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Kluczowe kwestie wskazane przez eksperta: 1. Co do nadzoru nad pacjentami onkologicznymi nadzór ten powinien sprawować specjalista z zakresu onkologii a nie lekarz genetyk a tym bardziej lekarz z certyfikatem (ponieważ certyfikat nie daje mu żadnych uprawnień lekarza specjalisty onkologii, w tym profilaktyki farmakologicznej czy kwalifikacji do operacji itp.).	Brak uwag.	Kluczowe kwestie wskazane przez eksperta: 1. Co do nadzoru nad pacjentami onkologicznymi nadzór ten powinien sprawować specjalista z zakresu onkologii a nie lekarz genetyk a tym bardziej lekarz z certyfikatem (ponieważ certyfikat nie daje mu żadnych uprawnień lekarza specjalisty onkologii, w tym profilaktyki farmakologicznej czy kwalifikacji do operacji itp.).	Brak uwag.	Brak uwag.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański – KK w dz. genetyki klinicznej	Brak uwag.	Nie posiadam wystarczających kompetencji – konieczna opinia eksperta.	Brak uwag.	Brak uwag.	Nie posiadam wystarczających kompetencji – konieczna opinia eksperta.	Brak uwag.	Brak uwag.	Proponuję opinię eksperta.
	Wywiad rodzinny to też badanie genetyczne (zastąpienie sformułowania: „badań genetycznych”, sformulowaniem: „testów DNA”) (str. 7).	Dodanie świadczenia: 85.114 Biopsja gruczołowa piersi pod kontrolą USG (pkt. 3, str. 7). Dodanie zapisu: Badania IHC/FISH ER, PR, HER2, Ki-67, w rakach piersi zdiagnozowanych w biopsji gruczołowej (pod pkt. 3, str. 7). Dodanie porady specjalistycznej: chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej, radioterapii (pkt. C, str. 7).	Błąd językowy w zapisie: „Zakres, wiek rozpoczęcia badań diagnostycznych i częstotliwości ich wykonywania jest określany w zależności od wskazań (...)”. Powinno być: „Zakres, wiek rozpoczęcia	Chyba jest Izba a nie Rada.	Brak uwag.	Nie mam zastrzeżeń.	Nie mam zastrzeżeń.	Nie mam zastrzeżeń.

			<p>badań diagnostycznych częstotliwości ich wykonywania są określane w zależności od wskazań (...)"</p>					
	<p>1. U pacjentek z TPP53, PALB2, CHECK2, PTEN wskazanie do rozszerzenia mastektomii prewencyjnej piersi równoległej po pierwotnym zachorowaniu na raka. Ryzyko zachorowania na raka wzrasta o 30%, mimo że same mutacje niezależnie od siebie dają mniejsze ryzyka.</p> <p>2. Multigenowość, np. TP53 + PALB lub CHECK2, CHECK2 + NF1 bez zachorowania na raka również należy uwzględnić mastektomię prewencyjną. Ryzyko zachorowania na raka wzrasta o 30%, mimo że same mutacje niezależnie od siebie dają mniejsze ryzyka.</p> <p>3. Dziedziczny rak piersi i jajnika bez BRCA 1/2 - BRCAx. Szacuje się, że około 5-10% pacjentów z rakiem piersi i rakiem jajnika w populacji ogólnej jest nosicielami wysokiego penetrującego genu podatności na raka. Obecnie nie jest jasne, czy istnieje dziedziczny rak piersi</p>	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.

	<p>typu <i>site-specific</i> lub rak jajnika typu <i>site-specific</i>, czyli choroby z silnie penetrującym genem zwiększającym wyłącznie ryzyko raka piersi lub raka jajnika. Dziedziczny rak piersi i jajnika jest często klinicznie definiowany jako obecność co najmniej 3 przypadków raka piersi i/lub jajnika w co najmniej dwóch kolejnych pokoleniach, przy czym jeden dotknięty chorobą krewny jest krotnym pierwszego stopnia pozostałych dwóch (lub krotnym drugiego stopnia w przypadku widocznej transmisji genu przez linię ojcowską). Pacjenci z historią rodzinną oraz ich bliscy I stopnia bez BRCA 1/2 powinni być objęci wysokospecjalistyczną opieką.</p>							
<p>Bernard Waśko – z up. p.o. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</p>	<p>Bez uwag.</p>	<p>1. Załącznik nr 2 do rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS, w części VIII, stanowiącej wykaz badań rezonansu magnetycznego wg kodu ICD-9, nie zawiera procedury „88.906 - RM piersi”. Procedura ta jest wykazana jedynie w załączniku nr 5 do ww. rozporządzenia – „Inne świadczenia ambulatoryjne w pozycjach 25 i 26 jako badanie realizowane w ramach „Kompleksowej opieki onkologicznej nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi” w module „diagnostyka nowotworu piersi” oraz „monitorowanie”. Z powyższego wynika, że RM piersi nie jest świadczeniem gwarantowanym w ramach</p>	<p>Uwaga jak wyżej w module „Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka piersi i raka jajnika wraz z poradą genetyczną”</p>	<p>Bez uwag.</p>	<p>Sprzęt będący podstawowym narzędziem diagnostycznym służącym realizacji programu nie powinien być wymagany „w dostępie”, w dodatku „w granicach województwa” co stwarza duże ryzyko obciążania pacjenta realizacją świadczenia w kilku znacznie od siebie oddalonych miejscach,</p>	<p>Bez uwag.</p>	<p>Bez uwag.</p>	<p>W punkcie 1 jest: „Świadczeniodawca odpowiadający za nadzór nad pacjentem ma możliwość udzielania w powyższym zakresie nie mniej niż 50 porad miesięcznie”. Jest to warunek niezrozumiały. Chodzi o możliwość, czy o obowiązek realizacji pewnej, minimalnej liczby świadczeń w danym zakresie?</p>

		<p>ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i nie jest możliwe finansowanie tego badania jako ASDK (Ambulatoryjne Świadczenia Diagnostyczne Kosztochłonne), może być natomiast realizowane i finansowane jako element „Kompleksowej opieki onkologicznej nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi”.</p> <p>Takie stanowisko zostało przekazane do Oddziałów Wojewódzkich NFZ w porozumieniu z Ministerstwem Zdrowia.</p> <p>Równocześnie, z uwagi na fakt, że Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi wskazuje szereg wskazań do zastosowania tego badania, w szczególności: w niektórych przypadkach przed leczeniem operacyjnym i po leczeniu oszczędzającym, w przypadku klinicznego podejrzenia wznowy u chorych na raka piersi po zabiegach rekonstrukcyjnych, przy podejrzeniu zapalnego raka piersi czy w różnicowaniu zmian niejednoznacznych w badaniu MMG, szczególnie BIRADS 4A i 4B i ew. BIRADS 3, w Ministerstwie Zdrowia procedowana jest modyfikacja "koszyka" AOS – polegająca na dodaniu badania RM piersi.</p> <p>Dlatego niezasadne jest używanie w projekcie procedur „zastępczych” dla procedury „88.906 - RM piersi”, tj. „88.923 RM klatki piersiowej bez wzmocnienia kontrastowego” oraz „88.924 RM klatki piersiowej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym”.</p> <p>Rozważyć należy uzupełnienie wykazu świadczeń gwarantowanych w AOS o procedurę „88.906 - RM piersi”.</p>			<p>ale co najmniej „w lokalizacji”.</p> <p>Dlatego:</p> <p>„a) aparat do badania USG;</p> <p>b) aparat do biopsji gruboigłowej piersi pod kontrolą MMG/USG/NMR;</p> <p>c) mammograf lub mammograf z tomosyntezą lub aparat do badania USG;”</p> <p>powinny być co najmniej w lokalizacji, natomiast w dostępie może być RM (jak również TK i PET).</p>			
--	--	---	--	--	--	--	--	--

		2. W odniesieniu do badań kontrolnych wykonywanych w modułach związanych z opieką na pacjentami, w części „zakres świadczenia,” powinna zostać określona częstość wykonywania tych procedur u osób objętych programem (np. co 6 m-cy, co 12 m-cy itp.).						
	Brak uwag.	<p>1. W punkcie 2 zakresu świadczeń wśród realizowanych procedur diagnostycznych podano oznaczenie markera Ca-125. Proponuję by była możliwość oznaczeń również markerów HE4 oraz Ca 15.3.</p> <p>Wg danych publikacyjnych które znalazłem niejednokrotnie oznaczenie markera HE4 jest czulsze niż Ca125 w przypadku raka jajnika. Z uwagi na niski koszt wykonania warto wdrożyć możliwość oznaczenia markera Ca 15.3 w raku piersi. O ile czułość w przypadku guza pierwotnego jest na poziomie 30-40% to w przypadku raka przerzutowego wynosi ponad 70%. Zatem podwyższony marker może świadczyć o wyższym stopniu zaawansowania świeżo zdiagnozowanej choroby.</p> <p>2. W punkcie 3 w przypadku diagnostyki wykrytych zmian powinno podać się przezskórna biopsja cienkoigłowa piersi celowana zmian płynowych.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi różnych Towarzystw Naukowych z zakresu Onkologii biopsja cienkoigłowa jest zarezerwowana do punkcji zmian płynowych oraz diagnostyki węzłów chłonnych. W przypadku zmian litych zaleca się biopsję gruboigłową z dwóch powodów. Po pierwsze by nie narażać naszych chorych niepotrzebnie na ponowną biopsję w przypadku zmiany podejrzanej w cienkiej igle. Po drugie w przypadku wysoce podejrzanego obrazu radiologicznego biopsja</p>	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.

		gruboigłowa gwarantuje od razu poznanie biologii w przypadku rozpoznania raka.						
	Brak uwag.	<p>RM sutka, nie klatki piersiowej! Dodatkowo:</p> <p>1) Biopsja piersi pod kontrolą rezonansu magnetycznego.</p> <p>2) Dla męskich nosicieli mutacji BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2: - I61 antygen PSA - 88.763 USG gruczołu krokowego.</p> <p>3) Dla nosicieli mutacji BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN: 85.71 Ca kowita rekonstrukcja piersi 85.72 Obustronna całkowita rekonstrukcja piersi.</p> <p>4) Dla nosicieli mutacji BRCA1, BRCA2 (ew. również BRIP1, RAD51C, RAD51D): 65.62 Laparoskopowe usunięcie obu jajników i jajowodów w trakcie jednego zabiegu.</p> <p>5) Profilaktyka dla nosicieli mutacji TP53 (zespół LiFraumeni): - MRI całego ciała - MRI głowy - badanie neurologiczne - USG jamy brzusznej i miednicy małej - kolonoskopia - stężenie sterydów w moczu: testosteron, DHEA, androstendion. Zgodne z aktualnymi zaleceniami NCCN i ESMO.</p>	<p>Eliminacja zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej. Lekarze onkolodzy (chemioterapeuci, radioterapeuci, chirurdzy onkologiczni, ginekolodzy onkologiczni) Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki onkologicznej lub Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) (odniesienie do: „Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki”).</p>	<p>Eliminacja zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej. Lekarze onkolodzy (chemioterapeuci, radioterapeuci, chirurdzy onkologiczni, ginekolodzy onkologiczni) Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) (odniesienie do: „Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki”).</p>	Brak uwag.	<p>Eliminacja zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej. Lekarze onkolodzy (chemioterapeuci, radioterapeuci, chirurdzy onkologiczni, ginekolodzy onkologiczni) Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) (odniesienie do: „Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki”).</p>	<p>Eliminacja zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej. Lekarze onkolodzy (chemioterapeuci, radioterapeuci, chirurdzy onkologiczni, ginekolodzy onkologiczni) Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) (odniesienie do: „Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki”).</p>	<p>Eliminacja zapisu dot. certyfikacji onkogenetycznej. Lekarze onkolodzy (chemioterapeuci, radioterapeuci, chirurdzy onkologiczni, ginekolodzy onkologiczni) Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub Lekarz w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej po odbyciu stażu onkogenetycznego oraz kursów onkogenetycznych (obowiązkowych w ramach programu specjalizacji) (odniesienie do: „Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki”).</p>

W odniesieniu do drugiego pakietu (2) w zakresie opieki nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego i/lub raka błony śluzowej trzonu macicy, eksperci w dużej mierze przedstawiają tożsame uwagi jak w przypadku pakietu pierwszego dot. raka piersi i jajnika. Większość z nich sugeruje usunięcie wpisów dot. wymogu certyfikacji onkogenetycznej dla personelu świadczącego usługi poradnictwa genetycznego i kierowania na badania genetyczne.

W przypadku świadczenia: „**Opieka nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego i/lub raka błony śluzowej trzonu macicy**” w zakresie uwag do warunków kwalifikacji do świadczenia, Przewodniczący PTO proponuje usunięcie genu NTHL1 oraz wprowadzenie zapisu: „1) Badania krewnych w kierunku nosicielstwa konkretnej, zidentyfikowanej w rodzinie mutacji najwyższego/wysokiego ryzyka” oraz: „2) Ocena obecności wybranej mutacji z drugiego, niezależnego pobrania (zgodnie z *good clinical practice*): w przypadku identyfikacji mutacji w badaniu z pierwszego pobrania; dwukrotna ocena zawsze dla krewnych nosicieli mutacji”.

Ponadto w odniesieniu do kategorii „**wyposażenie w sprzęt medyczny**”, NFZ ponownie wskazuje na potrzebę zmiany wymagania „w dostępie” na co najmniej „w lokalizacji” sprzętu medycznego stanowiącego podstawowe narzędzie diagnostyczne. W przypadku kategorii „**zakres świadczenia**”, Prezes PTChO proponuje, aby poszerzyć zakres badań o świadczenie oznaczenia markera HE4, CEA i Ca19.9. Przewodniczący PTO proponuje dodanie m.in. dla pacjentek z ryzykiem rozwoju raka piersi (mutacje STK11, PTEN) przezskórnej cienkoigłowej biopsji – celowanej; 85.131 Biopsja gruboigłowa piersi wspomagana próżnią pod kontrolą USG; 85.132 Biopsja gruboigłowa piersi wspomagana próżnią stereotaktyczna czy biopsji piersi pod kontrolą RM.

Tabela 73. Stanowisko eksperckie ws. proponowanego pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i raka błony śluzowej trzonu macicy.

Pakiet świadczeń z zakresu o.pieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy								
Ekspert	Warunki kwalifikacji do świadczenia	Zakres świadczenia	Warunki czasowe realizacji świadczenia	Miejsce realizacji świadczenia	Wyposażenie w sprzęt medyczny	Personel	Organizacja udzielania świadczeń	Warunki jakościowe realizacji świadczenia
Świadczenie: Badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy wraz z poradą genetyczną								
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński – KK w dz. ginekologii onkologicznej	Uwagi tożsame jak dla pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.							
Dr n. med. Ryszard Słezak – KW w dz. genetyki klinicznej	Uwagi tożsame jak dla pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.							
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kocharński – KK w dz. genetyki klinicznej	Proponuję dodać oprócz wymienionych nowe geny, których analiza wymaga akceptacji Przewodniczącego Sekcji Nowotworów PTGC. Proponuję nie ograniczać liczby badanych genów wyłącznie do tych zapisanych w trzech pakietach. Umożliwi bym poszerzenie listy genów po uzyskaniu	Proponuję dodać oprócz wymienionych nowe geny, których analiza wymaga akceptacji Przewodniczącego Sekcji Nowotworów PTGC.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.

	zgody Przewodniczącego Sekcji Nowotworów Dziedzicznych PTGC oraz konsultanta krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej. Proponuję stopniowe zastępowanie dotychczasowych metod badania genów technologią NGS. Zapisywanie listy genów „na sztywno” przy obecnym rozwoju genetyki grozi szybką dezaktualizacją programu.							
	Nie mam zastrzeżeń.	Nie mam zastrzeżeń.	Nie mam zastrzeżeń.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Nie mam zastrzeżeń.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Nie mam zastrzeżeń.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.
	Brak uwag.							
Bernard Waško – z up. p.o. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	Bez uwag.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Bez uwag.	Bez uwag.	Bez uwag.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.
	Brak uwag.							
	Eliminacja genu NTHL1 b) któremu wydano skierowanie na badanie oceny występowania nosicielstwa mutacji genów najsilniejszych predyspozycji, co najmniej w jednym z następujących genów	Brak uwag.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Brak uwag.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym oraz wskazanie, że w ramach EMQN organizowana jest kontrola międzylaboratoryjna w programie „Hereditary Cancer Panel testing HCANCER(ILC)-21”.

	<p>w zależności od wskazań medycznych: APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH i EPCAM, PTEN</p> <p>Dodatkowo do wprowadzenia:</p> <p>1) Badania krewnych w kierunku nosicielstwa konkretnej, zidentyfikowanej w rodzinie mutacji najwyższego / wysokiego ryzyka.</p> <p>2) Ocena obecności wybranej mutacji z drugiego, niezależnego pobrania (zgodnie z <i>good clinical practice</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku identyfikacji mutacji w badaniu z pierwszego pobrania; - dwukrotna ocena zawsze dla krewnych nosicieli mutacji. <p>Według standardu NCCN Guidelines Version 1.2021 Genetic/Familial High-Risk Assessment Colorectal, gen NTHL1 jest określany jako o niepewnym znaczeniu. Ryzyko wystąpienia zespołu gruczolakowatej polipowatości i RJG nie jest określone.</p> <p>W zakresie świadczenia gen NTHL1 nie został wymieniony w punkcie:</p> <p>b) skierowanie, na podstawie oceny</p>							
--	---	--	--	--	--	--	--	--

	ryzyka, na badanie nosicielstwa mutacji genów silnej predyspozycji do rozwoju raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy (zakres i rodzaj badań w zależności od wskazań medycznych: APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN).							
Świadczenie: Opieka nad pacjentem z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego i/lub raka błony śluzowej trzonu macicy								
Prof. M. Bidziński	Uwagi tożsame jak dla pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.							
Dr R. Ślęzak	Uwagi tożsame jak dla pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.							
Prof. A. Kochański	Brak uwag.	Nie mam wystarczających kompetencji do oceny.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak wystarczających kompetencji.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag / ale przydałby się inny ekspert.
Prof. J. Lubiński	Nie mam zastrzeżeń.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Nie mam zastrzeżeń.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Nie mam zastrzeżeń.	Nie mam zastrzeżeń.	Nie mam zastrzeżeń.	Nie mam zastrzeżeń.
D. Korycińska	Brak uwag.							
B. Waśko	Bez uwag.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Bez uwag.	Sprzęt będący podstawowym narzędziem diagnostycznym służącym realizacji programu nie powinien być wymagany „w dostępie”, w dodatku „w granicach województwa” co stwarza duże ryzyko obciążania pacjenta realizacją świadczenia w kilku znacznie od siebie oddalonych miejscach, ale co najmniej „w lokalizacji”. Dlatego: „a) aparat do badania USG;	Bez uwag.	Bez uwag.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.

					b) gastroskop; c) kolonoskop;" powinny być co najmniej w lokalizacji.			
Dr D, Murawa	Brak uwag.	<p>Podano oznaczenie markera Ca125. Proponuję podobnie jak w grupie rak piersi/rak jajnika umożliwić świadczenie oznaczenia markera jajnikowego HE4 oraz markerów CEA i Ca19.9.</p> <p>Wg danych publikacyjnych które znalazłem niejednokrotnie oznaczenie markera HE4 jest czulsze niż Ca125 w przypadku raka jajnika. Marker Karcinoembrionalny CEA wykazuje relatywnie wysoką korelację pomiędzy stopniem zaawansowania raka jelita grubego a jego podwyższonym poziomem. Marker Ca 19.9 wykazuje korelację podwyższonego poziomu z przerzutami do układu chłonnego raka jelita grubego. Jest też dobrym wskaźnikiem rokowniczym w przypadku nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego.</p>	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.	Brak uwag.
Dr A. Maciejczyk	Brak uwag.	<p>RM sutka, nie klatki piersiowej! Dodatkowo: 1) dla nosicieli mutacji związanych z zespołem Lyncha (HNPCC):</p>	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Brak uwag.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.	Uwagi tożsame jak w pakiecie pierwszym.

		<p>Histerektomia z obustronną adnektomią.</p> <p>2) dla pacjentek z ryzykiem rozwoju raka piersi (mutacje STK11, PTEN):</p> <p>Przezskórna cienkoigłowa biopsja piersi – celowana;</p> <p>85.131 Biopsja gruboigłowa piersi wspomagana próżnią pod kontrolą USG;</p> <p>85.132 Biopsja gruboigłowa piersi wspomagana próżnią stereotaktyczna;</p> <p>Biopsja piersi pod kontrolą rezonansu magnetycznego;</p> <p>85.71 Ca kowita rekonstrukcja piersi;</p> <p>85.72 Obustronna całkowita rekonstrukcja piersi.</p> <p>Zgodne z aktualnymi zaleceniami NCCN i ESMO.</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

W ostatnim pytaniu, eksperci zostali poproszeni o zaproponowanie ewentualnych zmian **w pakiecie (3) świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau.**

Ekspert nie zgłaszali uwag w poszczególnych kategoriach lub uwagi były tożsame jak w przypadku pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika i/lub pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i raka błony śluzowej trzonu macicy.

16. Taryfikacja

Wdrożenie propozycji modelu prewencji wybranych, dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów **wymaga taryfikacji wszystkich dedykowanych świadczeń w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS).**

Zasadność przeprowadzenia taryfikacji ww. świadczeń wynika z różnic w ich wycenie pomiędzy obecnie funkcjonującym Programem (finansowanie ze źródeł Ministerstwa Zdrowia) a obecnym finansowaniem ze środków NFZ.

Zespół ekspercki, współpracujący z Agencją w przedmiotowym zakresie, wskazuje na nieadekwatność ponoszonych kosztów przez realizatorów świadczeń w stosunku do wyceny NFZ, w szczególności za testy DNA, jak i badania obrazowe. Eksperti wskazują również, że wycena porady specjalistycznej genetyka klinicznego jest na zbyt niskim poziomie. Porada powinna obejmować przeprowadzenie szczegółowego wywiadu osobistego i rodzinnego, analizę drzewa genealogicznego, zaplanowanie opieki nad pacjentem, ciągły nadzór oraz edukację pacjenta (zarówno przed, jak i po badaniu genetycznym). Dlatego też podkreśla się, że kolejnym krokiem po akceptacji projektowanego modelu będzie taryfikacja proponowanych świadczeń w celu zapewnienia optymalnej wyceny.

17. Dodatkowe uwagi ekspertów w zakresie modelu prewencji nowotworów dziedzicznych

W toku prac analitycznych i konsultacji Zespołu eksperckiego ds. modelu prewencji wybranych, uwarunkowanych genetycznie nowotworów oraz konsultacji zewnętrznych, eksperci kliniczni oraz przedstawiciel NFZ przedstawili dodatkowe uwagi/sugestie/postulaty w przedmiotowym zakresie. Poniżej przedstawiono zestawienie ww. uwag z ich uzasadnieniem.

- **Należy rozważyć możliwość przesunięcia terminu lub wprowadzenia okresu przejściowego z aktualnie realizowanego Programu do świadczeń udzielanych w ramach AOS, finansowanych ze środków NFZ.**
 - Zespół ekspercki wyraża obawę, co do terminowego wdrożenia proponowanego w ramach zlecenia modelu prewencji (od stycznia 2022 r. istniejący Program przestanie funkcjonować, a świadczenia będą udzielane w ramach AOS). Ekspersi sugerują, że istnieje ryzyko, iż do końca 2021 r. nie zostanie zakończony proces wyceny proponowanego modelu (taryfikacja świadczeń).
 - Wśród propozycji wymieniają: wydłużenie czasu funkcjonowania obecnego Programu MZ lub wprowadzenie okresu przejściowego (forma pilotażowa) wdrożenia modelu.
- **Warto wprowadzić możliwość certyfikacji onkogenetycznej lekarzy specjalistów, zajmujących się prewencją i wczesną diagnostyką nowotworów dziedzicznych.**
 - Jego potrzeba uzasadniona jest dynamicznym rozwojem genetyki w zakresie prewencji i wczesnego wykrywania nowotworów dziedzicznych. Uzyskanie danego certyfikatu pozwoli na sprawowanie nadzoru nad pacjentami i udzielanie porad nie tylko przez genetyków klinicznych (których jest deficyt w Polsce), ale również lekarzy innych specjalności, którzy posiadają odpowiednią wiedzę i doświadczenie z zakresu genetyki klinicznej nowotworów.
 - Wprowadzenie tego rodzaju certyfikacji dla lekarzy specjalistów (głównie onkologii klinicznej, chirurgii onkologicznej, radioterapii, ginekologii onkologicznej, hematologii) może mieć znaczący wpływ na jakość opieki zdrowotnej i realizację adekwatnych świadczeń zdrowotnych skierowanych do populacji wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka występowania chorób nowotworowych.
 - Opieka nad pacjentem powinna być kompleksowa, niezbędny jest więc dostęp do innych specjalistów niż genetyk kliniczny i/lub onkolog, a także zapewnienie wysokospecjalistycznej opieki nad pacjentem, u którego podejrzewa się lub wykryto nowotwór. Ścieżka pacjenta pomiędzy nadzorem w ramach AOS, a diagnostyką pogłębioną i leczeniem w lecznictwie szpitalnym powinna być kompleksowa i ciągła. Pacjent powinien pozostawać pod nadzorem lekarza genetyka klinicznego lub lekarza specjalisty z udokumentowanym przeszkoleniem z zakresu genetyki klinicznej nowotworów (np. w ramach proponowanej certyfikacji onkogenetycznej), a w razie potrzeby opieką należy objąć członków rodziny pacjenta.
 - Wstępne założenia i warunki przyznawania planowanych certyfikatów wraz z programem kursu certyfikacyjnego – opracowane przez przedstawicieli PTGC i MCND – przedstawiono w Załącznik nr 1, Rozdział 21. Konsultant Krajowy w dz. genetyki klinicznej podkreśla jednak, że kwestia ich wdrożenia powinna być odpowiednio dopracowana i skonsultowana. W zakresie proponowanych warunków przyznawania certyfikatu należy m.in. zwiększyć wymaganą liczbę porad genetycznych do 300, wprowadzić test potwierdzający pozytywne zaliczenie kursu z onkogenetyki i wdrożyć wymóg prowadzenia szczegółowej dokumentacji konsultacji genetycznych przez lekarza ubiegającego się o certyfikację. Proces ten powinien być dopracowany.
 - Niezbędne jest utworzenie zespołu odpowiedzialnego za system stałego kształcenia i certyfikowania lekarzy w ww. zakresie (wśród propozycji wymieniano m.in. funkcjonowanie zespołu przy PTGC, w ramach np. Sekcji Genetyki Klinicznej

Nowotworów, ale zarówno NFZ jak i przedstawiciel PTO wskazują, że nadawanie certyfikatów nie powinno ograniczać się do jednego towarzystwa/instytucji).

- Powinny powstać **wytyczne/standard praktyki klinicznej w zakresie nowotworów dziedzicznych w Polsce oraz tzw. *check-list* (list kontrolnych) dla lekarzy** jako narzędzie pomocnicze w zakresie wykonywania adekwatnych dla danej populacji docelowej świadczeń zdrowotnych.
 - Zespół ekspercki, ale również NFZ sugerują konieczność opracowania i wdrożenia szczegółowych rekomendacji dotyczących badań i konsultacji specjalistycznych z określoną częstotliwością, które powinny być wykonywane u pacjentów z określonym ryzykiem zachorowania na nowotwory dziedziczne.
 - W toku prac analitycznych zweryfikowano, że nie ma jednolitej praktyki w tym zakresie na arenie międzynarodowej. Większość analizowanych krajów posiada wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do wybranych nowotworów dziedzicznych, głównie raka piersi, raka jajnika czy raka jelita grubego (jak np. Dania^{487,488}).
 - Z kolei, przykładowe dokumenty onkologicznych *checklist* można odnaleźć na stronie *European Society of Medical Oncology*⁴⁸⁹ (ESMO). Zawierają one zestawienie propozycji badań/interwencji medycznych w kierunku opieki nad pacjentem z podejrzeniem lub zdiagnozowaną chorobą nowotworową.
- Warto rozważyć **wprowadzenie scyfryzowanych ankiet rodowodowo-klinicznych** (zgodnie z proponowanymi kryteriami NCCN) dla przyspieszenia kwalifikacji do testów genetycznych i zwiększenia płynności udzielania świadczeń w ramach poradni koordynującej (tj. np. poradni genetyczno-onkologicznej)
 - Pacjent wypełniałby daną ankietę przed planowaną pierwszorazową, kwalifikacyjną wizytą w adekwatnej poradni specjalistycznej.
- **Warto rozważyć wprowadzenie w zakresie podstawowego poradnictwa genetycznego funkcji tzw. „*genetic counsellor*” – konsultantów/doradców genetycznych**, którzy będą dostarczać pacjentom informacji na temat dziedziczenia chorób nowotworowych czy ryzyka ich nawrotu.
 - Prekursorem wdrożenia funkcji *genetic counsellor* (doradca genetyczny) są Stany Zjednoczone (USA) i na podstawie zakresu praktyki i związanych z nią standardów szkoleniowych stały się wzorem dla innych krajów;
 - Funkcja doradcy genetycznego wiąże się z uzyskaniem stosownego wykształcenia (np. tytułu magistra „*Master of Genetic Counselling*” w Australii⁴⁹⁰), ukończenia stosownego programu szkoleniowego (np. poradnictwo genetyczne w Wielkiej Brytanii⁴⁹¹). W niektórych krajach wskazuje się, że rolę doradcy genetycznego może sprawować

⁴⁸⁷ DMCG. (2020). Arvelig mammacancer Henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi. Pozyskano z: https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dbcg/dbcg_arvelig-cancer-mamma_v1_2_admgodk120121.pdf, dostęp z 14.06.2021

⁴⁸⁸ DMCG. (2019). Arvelig tarmkræft. Pozyskano z: https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/arvelig-tarmkraft_admgodk_051119.pdf, dostęp z 14.06.2021

⁴⁸⁹ ESMO. (2018). ESMO Checklist: Breast Cancer Patient Related Treatment Workflow. Pozyskano z: <https://oncologypro.esmo.org/content/download/133591/2487976/1/ESMO-Checklist-Breast-Cancer-Patient-Related-Treatment-Workflow.pdf>

, dostęp z: 09.06.2021

⁴⁹⁰ Allied Health Professions Australia. (2021). Genetic Counselling. Pozyskano z: <https://ahpa.com.au/allied-health-professions/genetic-counselling/>, dostęp z 07.06.2021

⁴⁹¹ NHS. (2021). Genomic counselling. Pozyskano z: <https://www.healthcareers.nhs.uk/explore-roles/healthcare-science/roles-healthcare-science/life-sciences/genomic-counselling>, dostęp z 08.06.2021

- pracownik ochrony zdrowia po odpowiednim przeszkoleniu (m.in. pielęgniarka lub bioanalityk w Danii⁴⁹², czy pielęgniarka/psycholog na Węgrzech⁴⁹³);
- Doradca genetyczny, zgodnie z doświadczeniem międzynarodowym, ma możliwość uzyskania certyfikatu, m.in. *Canadian Association of Genetic Counsellors i/lub American Board of Genetic Counseling* w przypadku doradców amerykańskich⁴⁹⁴ czy *European Board of Medical Genetics* na terenie Unii Europejskiej⁴⁹⁵.
 - Do głównych zadań doradcy genetycznego należą m.in.: kierowanie i wspieranie pacjentów poszukujących informacji na temat dziedziczenia chorób, zlecenie i interpretacja wyników testów genetycznych, zapewnienie wsparcia emocjonalnego i wzmacnianie (ang. *empower*) pacjentów czy współpraca z zespołem multidyscyplinarnym (w tym z onkologami i genetykami klinicznymi);
- **Do wykazu świadczeń gwarantowanych, mając na uwadze kompleksową diagnostykę nowotworów dziedzicznych, należy włączyć:** mammografię warstwową (tomosyntezę), RM piersi (z lub bez kontrastu; wpisany w proponowany model), biopsję gruboigłową wspomaganą podciśnieniem pod kontrolą RM.
- Jak wskazują eksperci, mammografia warstwowa stanowi dodatkową wartość w porównaniu do zwykłej MMG, a nie każdy aparat do MMG ma opcję wykonania takiego badania. Tomosynteza zwiększa możliwości diagnostyczne i niweluje nakładanie się na siebie tkanek, a tym samym zwiększa czułość badania. Trzeba jednak zaznaczyć, że niezbędny jest przegląd aktualnych dowodów naukowych w tym zakresie w celu pełnej oceny skuteczności klinicznej.
 - Eksperci podkreślają, że RM klatki piersiowej nie ma zastosowania w diagnostyce raka piersi, dlatego też należy finansować RM piersi z/bez kontrastu. W ramach aktualnie funkcjonującego Programu – w Module I – finansowane jest badanie piersi metodą RM, jednakże obecnie w koszyku świadczeń gwarantowanych odnotowano brak wyodrębnionej procedury adekwatnej do wykonywanego badania. Zarówno eksperci, jak i wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wskazują, że jest to badanie zalecane w diagnostyce raka piersi u pacjentów z obciążeniem rodzinnym. Brak wyodrębnienia tej procedury w koszyku świadczeń gwarantowanych oraz jej wyceny może wpływać na jakość i skuteczność opieki wobec osób z rodzin wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe.
 - W przypadku wykrycia zmian wymagających dalszej, pogłębionej diagnostyki, konsekwencją zidentyfikowania zmiany w badaniu piersi RM jest wykonanie biopsji pod kontrolą RM. Z uwagi na wysoką czułość badania nieosiągalną w innych badaniach obrazowych refundowanych wraz z badaniem biopsyjnym, konieczne jest zastosowanie tej samej metody obrazowania. Tym samym, w opinii Zespołu ekspertów, biopsja pod kontrolą RM jest procedurą niezbędną w diagnostyce zmian charakterystycznych u pacjentów z nowotworami dziedzicznymi. Jeden z ekspertów zaznacza, że w wykazie świadczeń brakuje procedury jaką jest biopsja gruboigłowa wspomaganą podciśnieniem pod kontrolą NMR. U chorych z uwarunkowaniami genetycznymi, zwłaszcza u młodych osób, wiele zmian widocznych jest wyłącznie w badaniu NMR, a nie widać ich poprzez

⁴⁹² Danske Bioanalytikere. (2019). *Empati er det vigtigste værktøj for genetiske vejledere*. Pozyskano z: <http://www.dbio.dk/Nyheder/Sider/Empati-er-det-vigtigste-v%C3%A6rktøj-for-genetiske-vejledere.aspx>, dostęp z 08.06.2021

⁴⁹³ Szlanka, T. (2014). *Genetikai Házi Kisokos A genetika és a genetikai betegségek megértéséhez Kézikönyv*. Pozyskano z: <https://www.pentacorelab.hu/dokumentumaink?download=203:letoltheto-kezikonyv-genetikai-hazi-kisokos-draft-verzio>, dostęp z 09.06.2021

⁴⁹⁴ Government of Canada. (2013). *Genetic counselling*. Pozyskano z: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/fertility/genetic-counselling.html>, dostęp z 08.0.2021

⁴⁹⁵ Abacan, M., Alsubaie, L., Barlow-Stewart, K., Caanen, B., Cordier, C., Courtney, E., Davoine, E., Edwards, J., Elackatt, N. J., Gardiner, K., Guan, Y., Huang, L. H., Malmgren, C. I., Kejriwal, S., Kim, H. J., Lambert, D., Lantigua-Cruz, P. A., Lee, J., Lodahl, M., Lunde, A., ... Wicklund, C. (2019). *The Global State of the Genetic Counseling Profession*. *European journal of human genetics: EJHG*, 27(2), 183–197. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0252-x>

USG czy MMG. Badanie to należy do kosztownych i wymaga specjalnego oprzyrządowania (w tym igieł wykonanych z materiałów nie ferromagnetycznych).

- Każde ze wskazanych badań wymaga przeprowadzenia stosownej oceny HTA.

18. Piśmiennictwo

Akty prawne	
Rozporządzenie, 2018	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23.03.2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i m krobiologicznych. Tekst jednolity: Dz.U. 2019 poz. 1923 z późn. zm. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190001923 , dostęp z 27.04.2021
Rozporządzenie, 2018	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Pozyskano z: http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180000469 , dostęp z 08.02.2021
Uchwała, 2020	Uchwała Nr 11 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. uchylająca uchwałę w sprawie ustanowienia programu wieloletniego na lata 2016–2024 pod nazwą „Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych” (M.P. 2020 poz. 190)
Uchwała, 2020	Uchwała Nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 (M.P. 2020 poz. 189)
Ustawa, 2005	Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o ustanowieniu programu wieloletniego "Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych" (Dz.U. 2005 nr 143 poz. 1200, z późn. zm.)
Ustawa, 2019	Ustawa z dnia 26 kwietnia 2019 r. o Narodowej Strategii Onkologicznej (Dz.U. 2019 poz. 969)
Wytuczne praktyki klinicznej	
AACR 2017	Kamihara, J., Bourdeaut, F., Foulkes, W. D., Molenaar, J. J., Mossé, Y. P., Nakagawara, A., Parareda, A., Scollon, S. R., Schneider, K. W., Skalet, A. H., States, L. J., Walsh, M. F., Diller, L. R., & Brodeur, G. M. (2017). Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. <i>Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research</i> , 23(13), e98–e106. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0652
AACR 2017a	Rednam, S. P., Erez, A., Druker, H., Janeway, K. A., Kamihara, J., Kohlmann, W. K., Nathanson, K. L., States, L. J., Tomlinson, G. E., Villani, A., Voss, S. D., Schiffman, J. D., & Wasserman, J. D. (2017). Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. <i>Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research</i> , 23(12), e68–e75. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0547
AAOOP 2018	Skalet, A. H., Gombos, D. S., Gallie, B. L., Kim, J. W., Shields, C. L., Marr, B. P., Plon, S. E., & Chévez-Barrios, P. (2018). Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. <i>Ophthalmology</i> , 125(3), 453–458. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.001
ACOG 2017	Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. (2017). <i>Obstetrics and gynecology</i> , 130(3), e110–e126. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002296
ACOG 2017a	Practice Bulletin No. 179 Summary: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. (2017), 130(1), 241-243. https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002151
ACS 2015	Oeffinger, K. C., Fontham, E. T., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J. S., Shih, Y. C., Walter, L. C., Church, T. R., Flowers, C. R., LaMonte, S. J., Wolf, A. M., DeSantis, C., Lortet-Tieulent, J., Andrews, K., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Smith, R. A., Brawley, O. W., Wender, R., & American Cancer Society (2015). Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. <i>JAMA</i> , 314(15), 1599–1614. https://doi.org/10.1001/jama.2015.12783
ACS 2019	American Cancer Society. (2019). Endometrial Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention. Pozyskano z: https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8610.00.pdf , dostęp z 16.03.2021
ACS 2019/2020	American Cancer Society. (2019/2020). Endometrial Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. Pozyskano z: https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8611.00.pdf , dostęp z 16.03.2021
AIM 2020	American Imaging Management Inc. (2020). Clinical Appropriateness Guidelines. Genetic Testing for Hereditary Cancer Susceptibility. Pozyskano z: https://aimproviders.com/genetic-testing/wp-content/uploads/sites/15/2019/12/HereditaryCancerSusceptibility_Mar_2020.pdf , dostęp z 15.03.2020
ASBS 2016	Boughey, J. C., Attai, D. J., Chen, S. L., Cody, H. S., Dietz, J. R., Feldman, S. M., ... & Yao, K. A. (2016). Contralateral prophylactic mastectomy consensus statement from the American Society of Breast Surgeons: additional considerations and a framework for shared decision making. <i>Annals of surgical oncology</i> , 23(10), 3106-3111
ASBS 2019	Manahan, E.R., Kuerer, H.M., Sebastian, M. et al. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. <i>Ann Surg Oncol</i> 26, 3025–3031 (2019). https://doi.org/10.1245/s10434-019-07549-8
ASCO/ASRO/SSO 2020	Tung, N. M., Boughey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., ... & Zakalik, D. (2020). Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 38(18), 2080-2106
ASCRS 2017	Herzig, D., Hardiman, K., Weiser, M., You, N., Paquette, I., Feingold, D. L., & Steele, S. R. (2017). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. <i>Diseases of the colon and rectum</i> , 60(9), 881–894. https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000912
ASGE 2020	Yang, J., Gurudu, S. R., Koptiuch, C., Agrawal, D., Buxbaum, J. L., Abbas Fehmi, S. M., Fishman, D. S., Khashab, M. A., Jamil, L. H., Jue, T. L., Law, J. K., Lee, J. K., Naveed, M., Qumsey, B. J., Sawhney, M. S.,

	Thosani, N., Wani, S. B., & Samadder, N. J. (2020). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. <i>Gastrointestinal endoscopy</i> , 91(5), 963–982.e2. https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.028
ASRM/SGO 2018	Chen, L. M., Blank, S. V., Burton, E., Glass, K., Penick, E., & Woodard, T. (2019). Reproductive and Hormonal Considerations in Women at Increased Risk for Hereditary Gynecologic Cancers: Society of Gynecologic Oncology and American Society for Reproductive Medicine Evidence-Based Review. <i>Gynecologic oncology</i> , 155(3), 508–514. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.06.017
BGCS 2017	BGCS Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. Pozyskano z https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BGCS-Endometrial-Guidelines-2017.pdf , dostęp 16.03.2021
BSG 2020	Monahan, K. J., Bradshaw, N., Dolwani, S., Desouza, B., Dunlop, M. G., East, J. E., Ilyas, M., Kaur, A., Laloo, F., Latchford, A., Rutter, M. D., Tomlinson, I., Thomas, H., Hill, J., & Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. (2020). Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). <i>Gut</i> , 69(3), 411–444. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319915
DGGG/DKG 2018	Emons, G., Steiner, E., Vordermark, D., Uleer, C., Bock, N., & Paradies, K. et al. (2018). Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. <i>Geburtshilfe Und Frauenheilkunde</i> , 78(10), 949-971. https://doi.org/10.1055/a-0713-1218
ECIBC 2020	Schünemann, H. J., Lerda, D., Quinn, C., Follmann, M., Alonso-Coello, P., Rossi, P. G., Lebeau, A., Nyström, L., Broeders, M., Ioannidou-Mouzaka, L., Duffy, S. W., Borisch, B., Fitzpatrick, P., Hofvind, S., Castells, X., Giordano, L., Canelo-Aybar, C., Warman, S., Mansel, R., Sardanelli, F., ... European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group (2020). Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. <i>Annals of internal medicine</i> , 172(1), 46–56. https://doi.org/10.7326/M19-2125
ESGE 2019	Van Leerdam, M. E., Roos, V. H., van Hooft, J. E., Balaguer, F., Dekker, E., Kaminski, M. F., Latchford, A., Neumann, H., Ricciardiello, L., Rupińska, M., Saurin, J. C., Tanis, P. J., Wagner, A., Jover, R., & Pellisé, M. (2019). Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. <i>Endoscopy</i> , 51(11), 1082–1093. https://doi.org/10.1055/a-1016-4977
ESGO/ESTRO/ESP 2020	Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chargari, C., Fagotti, A., Fotopoulou, C., Gonzalez Martin, A., Lax, S., Lorusso, D., Marth, C., Morice, P., Nout, R. A., O'Donnell, D., Querleu, D., Raspollini, M. R., ... Creutzberg, C. L. (2021). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. <i>International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society</i> , 31(1), 12–39. https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230
ESMO 2016	Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Sessa, C., Balmana, J., Cardoso, M. J., Gilbert, F., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee (2016). Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 27(suppl 5), v103–v110. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327
ESMO 2016a	Bracale, U., Sodo, M., Merola, G., & Di Salvo, E. (2016). Reply to Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>ESMO open</i> , 1(6), e000110. https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000110
ESMO 2019	Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 30(8), 1194–1220. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173
ESMO 2019a	Stjepanovic, N., Moreira, L., Carneiro, F., Balaguer, F., Cervantes, A., Balmaña, J., Martinelli, E., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 30(10), 1558–1571. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233
ESMO/ESGO 2019	Colombo, N., Sessa, C., Bois, A. D., Ledermann, J., McCluggage, W. G., McNeish, I., Morice, P., Pignata, S., Ray-Coquard, I., Vergote, I., Baert, T., Belaroussi, I., Dashora, A., Obrecht, S., Planchamp, F., Querleu, D., & ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group (2019). ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. <i>International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society</i> , ijgc-2019-000308. Advance online publication. https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-0003
ESO/ESMO 2020	Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Partridge, A. H., Abu khair, O., Azim, H. A., Jr, Bianchi-Micheli, G., Cardoso, M. J., Curigliano, G., Gelmon, K. A., Harbeck, N., Merschtorf, J., Poortmans, P., Pruneri, G., Senkus, E., Spanic, T., Stearns, V., Wengström, Y., Peccatori, F., & Pagani, O. (2020). ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 31(6), 674–696. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.284

GGPO 2019	German Guideline Program in Oncology. (2019). German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): S3-Guideline Colorectal Cancer, long version 2.1, 2019, AWMF registration number: 021-007OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/
JSCCR 2017	Ishida, H., Yamaguchi, T., Tanakaya, K., Akagi, K., Inoue, Y., Kumamoto, K., Shimodaira, H., Sekine, S., Tanaka, T., Chino, A., Tomita, N., Nakajima, T., Hasegawa, H., Hinoi, T., Hirasawa, A., Miyakura, Y., Murakami, Y., Muro, K., Ajioka, Y., Hashiguchi, Y., ... Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2018). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2016 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer (Translated Version). <i>Journal of the anus, rectum and colon</i> , 2(Suppl I), S1–S51. https://doi.org/10.23922/jarc.2017-028
MaHTAS 2017	Malaysian Health Technology Assessment Section. (2017). Management of Colorectal Cancer. Malaysia Health Technology Assessment Section. Pozyskano z: https://www.moh.gov.my/moh/resources/penerbitan/CPG/CPG%20Management%20of%20Colorectal%20%20Carcinoma.pdf , dostęp z 18.03.2021
MSTF 2017	Rex, D. K., Boland, C. R., Dominitz, J. A., Giardiello, F. M., Johnson, D. A., Kaltenbach, T., Levin, T. R., Lieberman, D., & Robertson, D. J. (2017). Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. <i>The American journal of gastroenterology</i> , 112(7), 1016–1030. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.174
NCCN 2020	Daly, M. B., Pilarski, R., Yurgelun, M. B., Berry, M. P., Buys, S. S., Dickson, P., Domchek, S. M., Elkhanany, A., Friedman, S., Garber, J. E., Goggins, M., Hutton, M. L., Khan, S., Klein, C., Kohlmann, W., Kurian, A. W., Laronga, C., Litton, J. K., Mak, J. S., Menendez, C. S., ... Darlow, S. D. (2020). NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN</i> , 18(4), 380–391. https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0017
NCCN 2020a	Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2020 — May 29, 2020. Pozyskano z: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast_risk.pdf , dostęp z 22.03.2021
NCCN 2020b	National Comprehensive Cancer Network. (2020). Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2020 — September 17, 2020. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx , dostęp z 12.03.2021
NCCN 2020c	National Comprehensive Cancer Network. (2020). National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2020. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf , dostęp z 19.03.2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. (2021). Uterine Neoplasms. Version 1.2021 – October 20, 2020. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx , dostęp z 16.03.2021
NCCN 2021a	Daly, M. B., Pal, T., Berry, M. P., Buys, S. S., Dickson, P., Domchek, S. M., ... & Dwyer, M. A. (2021). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
NCI 2021	National Cancer Institute (2021). Retinoblastoma Treatment (Pozyskano z: https://www.cancer.gov/types/retinoblastoma/hp/retinoblastoma-treatment-pdq#_722_toc , dostęp z 12.03.2021
NHMRC 2018	National Health and Medical Research Council. (2018). Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer - Clinical Guidelines Wiki. Pozyskano z: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer , dostęp z: 12.03.2021
NICE 2019	National Institute for Health and Clinical Excellence. (2019). Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline [CG164]. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/cg164 , dostęp z 11.03.2021
NICE 2020	National Institute for Health and Clinical Excellence. (2020). Testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer. Diagnostics guidance [DG42]. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/dg42 , dostęp z 16.03.2021
PTCHO 2018	Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej. (2018). Rekomendacje Konsultanta Krajowego W Dziedzinie Chirurgii Onkologicznej Oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej W Zakresie Diagnostyki I Leczenia Chorych Na Raka Jelita Grubego. Pozyskano z: http://ptcho.pl/wp-content/uploads/2018/04/rak-jelita-grubego.pdf , dostęp z 28.06.2021
PTGO 2017	Basta A., Bidziński M., Bieńkiewicz A., Blecharz P., Bodnar L., & Mądry R. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. <i>Current Gynecologic Oncology</i> , 15(1). Pozyskano z: http://ptgo.pl/dla-lekarza/rekomendacje-i-zalecenia/ , dostęp z 20.02.2020
PTGO 2017a	Sznurkowski, J., Knapp, P., Bodnar, L., Bidziński, M., Jach, R., & Misiek, M. et al. (2017). Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer. <i>Current Gynecologic Oncology</i> , 15(1), 34-44. https://doi.org/10.15557/cgo.2017.0003
PTOK 2019	Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>Rak piersi. Oncol Clin Pract</i> 2018;14(4):171-215. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf , dostęp z 12.02.2021
SAG/SSFCM 2018	Cubiella, J., Marzo-Castillejo, M., Mascort-Roca, J. J., Amador-Romero, F. J., Bellas-Beceiro, B., Clófent-Vilaplana, J., Carballal, S., Ferrándiz-Santos, J., Gimeno-García, A. Z., Jover, R., Mangas-Sanjuán, C., Moreira, L., Pellisé, M., Quintero, E., Rodríguez-Camacho, E., Vega-Villaamil, P., & Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Asociación Española de Gastroenterología (2018). Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. <i>Guía de práctica clínica. Diagnóstico</i>

	y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. Gastroenterología y hepatología, 41(9), 585–596. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.07.012
SEOM 2017	Santaballa, A., Matías-Guiu, X., Redondo, A., Carballo, N., Gil, M., Gómez, C., Gorostidi, M., Gutierrez, M., & González-Martín, A. (2018). SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, 20(1), 29–37. https://doi.org/10.1007/s12094-017-1809-9
SEOM 2019	González-Santiago, S., Ramón Y Cajal, T., Aguirre, E., Alés-Martínez, J. E., Andrés, R., Balmaña, J., Graña, B., Herrero, A., Llorca, G., González-Del-Alba, A., & SEOM Hereditary Cancer Working Group (2020). SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, 22(2), 193–200. https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0
SFMP 2021	Pujol, P., Barberis, M., Beer, P., Friedman, E., Piulats, J. M., Capoluongo, E. D., Garcia Foncillas, J., Ray-Coquard, I., Penault-Llorca, F., Foulkes, W. D., Turnbull, C., Hanson, H., Narod, S., Arun, B. K., Aapro, M. S., Mandel, J. L., Normanno, N., Lambrechts, D., Vergote, I., Anahory, M., ... Alés Martínez, J. E. (2021). Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. European journal of cancer (Oxford, England: 1990), 146, 30–47. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.023
SIGN 2018	Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. Pozyskano z: https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf , dostęp z 10.03.2021
SOGC 2018	Jacobson, M., Bernardini, M., Sobel, M. L., Kim, R. H., McCuaig, J., & Allen, L. (2018). No. 366-Gynaecologic Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC, 40(11), 1497–1510. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.046
USPSTF 2009	Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine. (2009). Pozyskano z: https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00008 , dostęp z: 16.02.2021
USPSTF 2014	Moyer, V. (2014). Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals Of Internal Medicine, 160(4), 271-281. doi: 10.7326/m13-2747
USPSTF 2016	Siu, A. L., & U.S. Preventive Services Task Force (2016). Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of internal medicine, 164(4), 279–296. https://doi.org/10.7326/M15-2886
USPSTF 2019	Owens, D., Davidson, K., Krist, A., Barry, M., Cabana, M., & Caughey, A. et al. (2019). Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer. JAMA, 322(9), 857. https://doi.org/10.1001/jama.2019.11885
USPSTF 2019a	United States Preventive Services Task Force. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019;322(7):652–665. doi:10.1001/jama.2019.10987
VHLA 2019	VHL Alliance. (2019). VHL Suggested Active Surveillance Guidelines. Pozyskano z: https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2019/11/Active-Surveillance-Guidelines.pdf , dostęp z 16.02.2021
VHLA 2020	VHL Alliance (2020). What You Need to Know About VHL. Edycja 6. Pozyskano z: https://www.vhl.org/patients/vhl-handbook/
Pozostałe	
Abacan 2019	Abacan, M., Alsubaie, L., Barlow-Stewart, K., Caanen, B., Cordier, C., Courtney, E., Davoine, E., Edwards, J., Elackatt, N. J., Gardiner, K., Guan, Y., Huang, L. H., Malmgren, C. I., Kejrwal, S., Kim, H. J., Lambert, D., Lantigua-Cruz, P. A., Lee, J., Lodahl, M., Lunde, Å., ... Wicklund, C. (2019). The Global State of the Genetic Counseling Profession. European journal of human genetics: EJHG, 27(2), 183–197. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0252-x
ACCC 2017	Association of Community Cancer Centers. (2017). A Pathway for Identifying Women at Increased Risk for Breast Cancer. Pozyskano z: https://www.accc-cancer.org/docs/documents/oncology-issues/articles/ma17/ma17-a-pathway-for-identifying-women-at-increased-risk-for-breast-cancer.pdf?sfvrsn=c53dda1c_11 , dostęp z: 03.03.2021
AHPA 2021	Allied Health Professions Australia. (2021). Genetic Counselling. Pozyskano z: https://ahpa.com.au/allied-health-professions/genetic-counselling/ , dostęp z 07.06.2021
Alberta Health Services 2021	Alberta Health Services. (2021). SCOPE Program. Pozyskano z: https://www.albertahealthservices.ca/findhealth/service.aspx?ld=1011952 , dostęp z: 04.03.2021
Alfresco VG Region 2018	Alfresco VG Region. (2018). BARNÖGON Screening av barn med hereditet för retinoblastoma. Pozyskano z: https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/13662/BARNÖGON%20Screening%20av%20barn%20med%20hereditet%20för%20retinoblastom.pdf?a=false&guest=true , dostęp z 25.02.2021
AOTMiT 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2015). Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2015 z 8.06.2015 w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej melphalanum inj. we wskazaniu należącym do kodu ICD-10: C69.2 – nowotwór złośliwy oka (siatkówka) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/071/REK/RP_52_2015_melfalan.pdf , dostęp z 25.02.2021
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). Wytoczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Pozyskano z: Wytoczne oceny technologii medycznych (aotm.gov.pl), dostęp z 11.05.2021

AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2019). Defitelio (def brotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/218/RPT/218_ot.422.79.2019.a_rdtl_defitelio_[def brotyd]_c69.2_2019.12.12_aktual_bip.pdf , dostęp z 15.02.2021
AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2020). Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia w zakresie ginekologii onkologicznej (we wskazaniach: C53 nowotwór złośliwy szyjki macicy, C54 nowotwór złośliwy trzonu macicy, C56 nowotwór złośliwy jajnika). Część 2. Opracowania analitycznego z uwzględnieniem konsultacji z zespołem ekspertów klinicznych. Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.2.2020_RAPORT_GIN_aktualiza_cja_BIP.pdf , dostęp z: 11.02.2021
Aune 2011	Aune, D., Chan, D. S., Lau, R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., & Norat, T. (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> , 343, d6617. https://doi.org/10.1136/bmj.d66172
Australian Government 2021	Australian Government Department of Health. (2021). National Bowel Cancer Screening Program. Pozyskano z: www.cancerscreening.gov.au/bowel , dostęp z 23.02.2021
Barnekraft foreningen 2021	Barnekraft foreningen. (2021). Øyekreft/Retinoblastom. Pozyskano z: https://www.barnekraftforeningen.no/barnekraft/kreftformer/oyekreft-retinoblastom , dostęp z 25.02.2021
BASiW 2021	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Podstawowe statystyki. Pozyskano z: https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=2957 , dostęp z 19.04.2021
BASiW 2021	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Czas oczekiwania na świadczenia medyczne. Pozyskano z: https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3406 , dostęp z 21.04.2021
BASiW 2021	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. (2021). Sprzęt medyczny. Pozyskano z: https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402 , dostęp z 20.04.2021
Baylor College of Medicine 2021	Baylor College of Medicine. (2021). Hereditary Uterine and Ovarian Cancer Program. Pozyskano z: https://www.bcm.edu/healthcare/specialties/oncology/cancer-types/gynecologic-cancers/hereditary-uterine-and-ovarian-cancer-program , dostęp z 04.03.2021
BC Cancer 2017	BC Cancer. (2017). Hereditary Cancer Program. Von Hippel-Lindau. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_vonHippelLindauSyndrome.pdf , dostęp z 01.03.2021
BC Cancer 2020	BC Cancer (2020). Przykład kwestionariusza z kanadyjskiego Programu HCP. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_Form-ReferralForm.pdf , dostęp z 15.04.2021
BC Cancer 2021	BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Syndromes. Li-Fraumeni Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_LiFraumeniSyndrome.pdf , dostęp z 16.04.2021
BC Cancer 2021	BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Syndromes. Peutz-Jeghers Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_PeutzJeghersSyndrome.pdf , dostęp z 16.04.2021
BC Cancer 2021	BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Syndromes. Cowden Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_CowdenSyndrome.pdf , dostęp z 16.04.2021
BC Cancer 2021	BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Program. Lynch Syndrome. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_LynchSyndrome.pdf , dostęp z 16.04.2021
BC Cancer 2021	BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer Program. Polyposis Syndromes. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support-site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_PolyposisSyndromes.pdf , dostęp z 16.04.2021
BC Cancer 2021	BC Cancer. (2021). Hereditary Cancer. Pozyskano z: http://www.bccancer.bc.ca/our-services/services/hereditary-cancer , dostęp z 15.04.2021
Binderup 2018	Binderup M. (2018). von Hippel-Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome. <i>Danish medical journal</i> , 65(3), B5461
Bowel Cancer UK 2019	Bowel Cancer UK. (2019). Family history. Pozyskano z: https://www.bowelcanceruk.org.uk/about-bowel-cancer/risk-factors/family-history/ , dostęp z 13.03.2021
Bray 2018	Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. <i>CA: a cancer journal for clinicians</i> , 68(6), 394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

Canadian Cancer Society 2021	Canadian Cancer Society. (2021). Follow-up after treatment for retinoblastoma. Pozyskano z: https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/treatment/follow-up/?region=qc , dostęp z 16.02.2021
Canadian Cancer Society 2021	Canadian Cancer Society. (2021). Prognosis and survival for retinoblastoma. Pozyskano z: https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/prognosis-and-survival/?region=qc , dostęp z 5.03.2021
Canadian Cancer Society 2021	Canadian Cancer Society. (2021). Finding retinoblastoma early. Pozyskano z: https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/finding-cancer-early/?region=qc , dostęp z 25.02.2021
Canadian Cancer Society 2021	Canadian Cancer Society. (2021). Diagnosis of retinoblastoma. Pozyskano z: https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/diagnosis/?region=qc , dostęp z 25.02.2021
Cancer Council 2014	Cancer Council. (2014). Optimal care pathway for people with colorectal cancer. Pozyskano z: https://www.cancer.org.au/assets/pdf/colorectal-cancer-optimal-cancer-care-pathway , dostęp z: 23.02.2021
Cancer Council 2015	Cancer Council. (2015). Optimal care pathway for women with breast cancer. Pozyskano z: https://www.cancer.org.au/assets/pdf/breast-cancer-optimal-cancer-care-pathway , dostęp z: 23.02.2021
Cancer Ontario 2021	Cancer Ontario. (2021). Cancer care. Pozyskano z: www.cancercareontario.ca , dostęp z: 23.02.2021
Cancer Research UK 2019	Cancer Research UK. (2019). Ovarian cancer. Screening. Pozyskano z: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/ovarian-cancer/getting-diagnosed/screening , dostęp z 05.03.2021
Cancer Research UK 2020	Cancer Research UK. (2020). Screening for womb cancer. Pozyskano z: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/womb-cancer/getting-diagnosed/screening , dostęp z 03.03.2021
Cancer Research UK 2021	Cancer Research UK. (2021). Screening for eye cancer. Pozyskano z: https://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/eye-cancer/getting-diagnosed/screening?_gl=1*9psjb8*_ga*MTI5NTY4NzY2OS4xNjEzNzM0ODEz*_ga_58736Z2GNN*MTYxMzczNDgxMy4xLjEuMTYxMzczNDgzNS4zOA..&_ga=2.220499608.1422507130.1613734813-1295687669.1613734813 , dostęp z 19.02.2021
Cancer Research UK 2021	Cancer Research UK. (2021). About retinoblastoma. Pozyskano z: https://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/childrens-cancer/eye-cancer-retinoblastoma/about , dostęp z 19.02.2021
CDC 2021	Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Breast cancer. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/symptoms.htm , dostęp z 08.02.2021
Clinical Trials 2021	Clinical Trials. (2021). Pilot Study of a National Screening Programme for Bowel Cancer in Norway. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01538550 , dostęp z 23.02.2021
Cybulski 2010	Cybulski, C., Krzystolik, K., Lubiński, J. (2010). Von Hippel-Lindau disease. Postępy Nauk Medycznych 11/2010, s. 842-845
Cybulski 2018	Cybulski, C., Krzystolik, K., Lubiński, J. (2018). Genetyka Kliniczna Nowotworów 2018. Choroba von Hippel-Lindau. Pozyskano z: http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf , dostęp z 16.02.2021
DBIO 2019	Danske Bioanalytikere. (2019). Empati er det vigtigste værktøj for genetiske vejledere. Pozyskano z: http://www.dbio.dk/Nyheder/Sider/Empati-er-det-vigtigste-v%C3%A6rktøj-for-genetiske-vejledere.aspx , dostęp z 08.06.2021
Deltagene 2021	Deltagene. (2021). Örökletes emlő- és petefészekrák a BRCA1 és BRCA2 gének mutációi. Pozyskano z: https://www.deltagene.hu/brca , dostęp z 05.03.2021
Dębniak 2018	Dębniak, T., Lubiński, J. (2018). Zasady dziedziczenia predyspozycji do nowotworów. Pozyskano z: http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf , dostęp z 11.02.2021
Dimaras 2012	Dimaras, H., Kimani, K., Dimba, E.A., Gronsdahl, P., White, A., Chan, H.S., Gallie, B.L. (2012). Retinoblastoma. Lancet. 2012 Apr 14;379(9824):1436-46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9
DKG 2018	Deutsche Krebsgesellschaft. (2018). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Pozyskano z: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034OLI_S3_Endometriumkarzinom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-04.pdf , dostęp z 04.03.2021
DMCG 2019	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. (2019). Arvelig tarmkræft. Pozyskano z: https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/arvelig-tarmkraft_admgodk_051119.pdf , dostęp z 14.06.2021
DMCG 2020	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. (2020). Arvelig mammacancer Henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi. Pozyskano z: https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dbcg/dbcg_arvelig-cancer-mamma_v1_2_admgodk120121.pdf , dostęp z 14.06.2021
Donabedian 2005	Donabedian, A. (2005). Evaluating the quality of medical care. 1966. The Milbank quarterly, 83(4), 691-729. https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x

DSMG 2019	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik. (2019). National guideline for udredning af hereditær disposition til ovariecancer, HOC. Pozyskano z: https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/05/National-guideline-for-udredning-af-heredit%C3%A6r-disposition-til-ovariecancer_v1.0-April-2019-002.pdf , dostęp z 05.03.2021
ESMO (checklist) 2018	ESMO. (2018). ESMO Checklist: Breast Cancer Patient Related Treatment Workflow. Pozyskano z: https://oncologypro.esmo.org/content/download/133591/2487976/1/ESMO-Checklist-Breast-Cancer-Patient-Related-Treatment-Workflow.pdf , dostęp z: 09.06.2021
EUScreen 2018	EUScreen. (2018). Summary Vision Screening Data: England & Wales. Produced as part of Work Package 3. Pozyskano z: https://www.euscreen.org/wp-content/uploads/2019/02/England_-_Wales-Country-Report_def.pdf , dostęp z 25.02.2021
EUScreen 2019	EUScreen. (2019). Summary Vision Screening Data: Hungary. Produced as part of Work Package 3. Pozyskano z: https://www.euscreen.org/wp-content/uploads/2019/02/Hungary-Country-Report-Vision_def.pdf , dostęp z 25.02.2021
EVIQ 2019	Cancer Institute NSW, EviQ. (2019). Colorectal cancer or polyposis – referring to genetics. Pozyskano z: https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/referral-guidelines/657-colorectal-cancer-or-polyposis-referring-to , dostęp z 05.03.2021
EVIQ 2019	Cancer Institute NSW, EviQ. (2019). RB1 genetic testing. Pozyskano z: https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult/genetic-testing-for-heritable-pathogenic-variants/1372-rb1-genetic-testing# , dostęp z 23.02.2021
EVIQ 2021	Cancer Institute NSW, EviQ. (2021). Breast cancer – referring to genetics. Pozyskano z: https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/referral-guidelines/1620-breast-cancer-referring-to-genetics , dostęp z 12.03.2021
EVIQ 2021	Cancer Institute NSW, EviQ. (2021). VHL genetic testing. Pozyskano z: https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult/genetic-testing-for-heritable-pathogenic-variants/615-vhl-genetic-testing#probability-of-a-heritable-mutation , dostęp z 02.03.2021
Fabian 2018	Fabian, I.D., Sagoo, M.S. (2018). Understanding retinoblastoma: epidemiology and genetics. Community Eye Health. 2018; 31(101): 7
Ferrari 2007	Ferrari, P., Jenab, M., Norat, T., Moskal, A., Slimani, N., Olsen, A., Tjønneland, A., Overvad, K., Jensen, M. K., Boutron-Ruault, M. C., Clavel-Chapelon, F., Morois, S., Rohrmann, S., Linseisen, J., Boeing, H., Bergmann, M., Kontopoulou, D., Trichopoulou, A., Kassapa, C., Masala, G., ... Riboli, E. (2007). Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). International journal of cancer, 121(9), 2065–2072. https://doi.org/10.1002/ijc.22966
FIT 2021	Forshung Information Therapie. (2021). Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Pozyskano z: http://www.krebspraedisposition.de/fuer-patienten-und-familien/von-hippel-lindau-syndrom/#diagnose , dostęp z 02.03.2021
Fujirebio Diagnostics, Inc. 2008	Fujirebio Diagnostics, Inc. (2008). HE4 Risk Stratification Tool. Pozyskano z: http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html , dostęp z 11.02.2021
Fung 2010	Fung, T., Hu, F., Wu, K., Chiuev, S., Fuchs, C., & Giovannucci, E. (2010). The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. The American Journal Of Clinical Nutrition, 92(6), 1429-1435. doi: 10.3945/ajcn.2010.29242
Gałązka-Sobótka 2017	Gałązka-Sobótka, M., & Zysk, R. (2017). Możliwości poprawy opieki nad chorymi na raka jelita grubego w kontekście trendów epidemiologicznych i aspektów ekonomicznych. Warszawa: Uczelnia Łazarskiego. Pozyskano z: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Instytut_Zarzadzania_w_Ochronie_Zdrowia_Uczelni_Lazarskiego_jelito_grube.pdf , dostęp z 15.02.2021
GBD 2019	Global Burden of Disease. (2019). GBD Results Tool. Pozyskano z: http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool , dostęp z 22.02.2021
GBD 2019	Global Burden of Disease. (2019). Global Burden of Disease Study 2019. Disability Weights. Pozyskano z: http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights , dostęp z 3.03.2021
Government of Canada 2008	Government of Canada. (2013). Organized Breast Cancer Screening Programs in Canada. Report On Program Performance in 2007 and 2008. Pozyskano z: http://publications.gc.ca/collections/collection_2015/aspac-phac/HP32-1-2008-eng.pdf , dostęp z: 23.02.2021
Government of Canada 2013	Government of Canada. (2013). Genetic counselling. Pozyskano z: https://www.canada.ca/en/public-health/services/fertility/genetic-counselling.html , dostęp z 08.0.2021
Government of Western Australia 2021	Government of Western Australia. (2021). Familial Cancer Program. Pozyskano z: https://healthywa.wa.gov.au/Articles/F_/Familial-Cancer-Program , dostęp z 15.04.2021
Gregersen 2015	Gregersen, P., Urbak, S., Funding, M., Overgaard, J., Jensen, U., & Alsner, J. (2015). Danish retinoblastoma patients 1943–2013 – genetic testing and clinical implications. Acta Oncologica, 55(4), 412-417. doi: 10.3109/0284186x.2015.1099732
Gronwald 2018	Gronwald, J., Lubiński, J. (2018). Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. Pozyskano z: http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf , dostęp z 26.05.2021
Guide-vue 2015	Guide-vue. (2015). Campagne de prévention contre le rétinoblastome. Pozyskano z: https://www.guide-vue.fr/news-detail/campagne-prevention-contre-le-retinoblastome , dostęp z 24.02.2021

GUS 2020	Główny Urząd Statystyczny (2020). Rocznik Demograficzny 2020. Pozyskano z: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html , dostęp z 25.02.2021
GUS 2020	Główny Urząd Statystyczny. (2020). Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2020 roku, dane dotyczące struktury ludności na dzień 31.12.2019 r. Pozyskano z: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2020-roku,7,17.html , dostęp z 13.04.2021
Haggar 2009	Haggar, F. A., & Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. <i>Clinics in colon and rectal surgery</i> , 22(4), 191–197. https://doi.org/10.1055/s-0029-1242458
HAS 2015	Haute Autorité de santé. (2015). Dépistage et prévention du cancer du sein. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf , dostęp z: 01.03.2021
Health Atlas 2020	Health Atlas. (2020). GC-HBOC - German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Pozyskano z: https://www.health-atlas.de/projects/2 , dostęp z: 23.02.2021
Health Policy Partnership 2019	Health Policy Partnership. (2019). Genetic testing for BRCA mutations: country profile for Germany. Pozyskano z: https://www.healthpolicypartnership.com/wp-content/uploads/Genetic_testing_for_BRCA_mutations_Germany.pdf , dostęp z: 02.03.2021
Heisey 2016	Heisey, R., & Carroll, J. C. (2016). Identification and management of women with a family history of breast cancer: Practical guide for clinicians. <i>Canadian family physician Medecin de famille canadien</i> , 62(10), 799–803
Heisser 2020	Heisser, T., Weigl, K., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2020). Age-specific sequence of colorectal cancer screening options in Germany: A model-based critical evaluation. <i>PLoS medicine</i> , 17(7), e1003194. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003194
Helsedirektoratet 2020	Helsedirektoratet. (2020). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram/Gynekologisk%20kreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachment/inline/2a961270-1ffb-4e75-bda9-2c91d928b0b3:260d6374135a50d0d3f15b7a9bdd4c6bf5d562f5/Gynekologisk%20kreft%20-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf , dostęp z 04.03.2021
Helsedirektoratet 2021	Helsedirektoratet. (2021). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachment/inline/54aa081b-9a76-409b-850f-abf657174663:51d8dc251082211d0a3eb4838486564e7378e26b/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20pasienter%20med%20brystkreft.pdf , dostęp z 15.04.2021
Henderson 2018	Henderson, J. T., Webber, E. M., & Sawaya, G. F. (2018). Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. <i>JAMA</i> , 319(6), 595–606. https://doi.org/10.1001/jama.2017.21421
IARC 2019	International Agency for Research on Cancer. (2019). Survival. Pozyskano z: https://gco.iarc.fr/survival/surmark/visualizations/ , dostęp z 25.02.2021
IARC 2021	International Agency for Research on Cancer. (2021). Global Cancer Observatory. Pozyskano z: https://gco.iarc.fr/ , dostęp z 24.02.2021
ICARE 2021	Inherited Cancer Registry. (2021). What is Inherited Cancer? Pozyskano z: https://inheritedcancer.net/ , dostęp z 15.04.2021
INCa 2015	Institut National du Cancer. (2015). Implementation of nation-wide molecular testing in oncology in the French Health care system: quality assurance issues & challenges. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/20151020-21-breast-cancer-standards-nowak_en.pdf , dostęp z: 03.03.2021
INCa 2016	Institut National du Cancer. (2016). French National Cancer Institute Scientific Report/2015-2016. Pozyskano z: https://www.e-cancer.fr/content/download/183140/2416951/file/French_national_cancer_institute_scientific_report_2015_2016_mel_20170131.pdf , dostęp z 24.02.2021
INCa 2016	Institut National du Cancer. (2016). Les projets ICGC portés par l'Institut. Le Projet Rétinoblastome. Pozyskano z: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Innovations/Les-progres-de-la-genomique/ICGC-France , dostęp z 24.02.2021
INCa 2019	Institut National du Cancer. (2019). Cancers rares de l'adulte: 15 réseaux nationaux labellisés. Pozyskano z: https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Cancers-rares-de-l-adulte-15-reseaux-nationaux-labellises , dostęp z 24.02.2021
INCa 2021	Institut National du Cancer. (2021). Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal. Pozyskano z: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-colorectal/Le-programme-de-depistage-organise , dostęp z: 04.03.2021
INCa 2021	Institut National du Cancer. (2021). Cancer de l'endomètre. Facteurs de risque. Pozyskano z: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Facteurs-de-risque , dostęp z 03.03.2021

Institut Curie 2017	Institut Curie. (2017). Breast cancer. Pozyskano z: https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/breast-cancer-france-screening-program-women-between-50-and-74-years-age , dostęp z: 23.02.2021
IOTA 2019	International Ovarian Tumour Analysis. (2019). ADNEX risk model. Pozyskano z: https://www.iotagroup.org/iota-models-software/adnex-risk-model , dostęp z 11.02.2021
Jenkins 2018	Jenkins, M. A., Ait Ouakrim, D., Boussioutas, A., Hopper, J. L., Ee, H. C., Emery, J. D., Macrae, F. A., Chetcuti, A., Wuellner, L., & St John, D. (2018). Revised Australian national guidelines for colorectal cancer screening: family history. The Medical journal of Australia, 209(10), 455–460. https://doi.org/10.5694/mja18.00142
Kivelä 2009	Kivelä, T. (2009). The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol 2009;93: 1129–1131. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2008.150292
Kívés 2018	Kívés, Z., Juhász, K., Csákvári, T., Ágoston, I., & Endrei, D. (2018). Cancer screening policy in Hungary. International journal of cancer, 143(4), 1003–1004. https://doi.org/10.1002/ijc.31372
Koliopoulos 2017	Koliopoulos, G., Nyaga, V., Santesso, N., Bryant, A., Martin-Hirsch, P., & Mustafa, R. et al. (2017). Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database of Systematic Reviews, (8). doi: 10.1002/14651858.cd008587.pub2
Konsortium 2021	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. (2021). Wegweisendes Register für mehr Wissen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs. Pozyskano z: https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/forschung-publikationen/register-heredicare/ , dostęp z 15.04.2021
Konsortium 2021	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. (2021). Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Pozyskano z: https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/ , dostęp z 05.03.2021
Konsortium 2021	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. (2021). Indikationen für einen Gentest. Pozyskano z: https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/indikationen-gentest/ , dostęp z 05.03.2021
Konsortium 2021	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. (2021). Risikoreduzierende Operationen. Pozyskano z: https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/praevention/risikoreduzierende-operationen/ , dostęp z 15.04.2021
Kræftens Bekæmpelse 2021	Kræftens Bekæmpelse. (2021). Arvelighed som årsag til brystkræft. Pozyskano z: https://www.cancer.dk/brystkræft-mammacancer/aarsager-brystkræft/aarsager-brystkræft-arvelighed/ , dostęp z: 05.03.2021
KRN 2014	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2014). Nowotwory złośliwe ogółem. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/ , dostęp z 11.02.2021
KRN 2014	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2014). Nowotwory genetyczne. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/nowotwory-genetyczne/ , dostęp z 11.02.2021
KRN 2014	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2014). Profilaktyka nowotworowa. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/profilaktyka-nowotworowa/ , dostęp z 11.02.2021
KRN 2014	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2014). Piersi u kobiet. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/ , dostęp z 08.02.2021
KRN 2014	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2014). Co to jest nowotwór jelita grubego? Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/jelito-grube/ , dostęp z: 15.02.2021
KRN 2014	Krajowy Rejestr Nowotworów (2014). Trzon macicy. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/rak-trzonu-macicy/ , dostęp z 18.02.2021
KRN 2021	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Raporty. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/ , dostęp z 23.02.2021.
Leipzig Health Atlas 2021	Leipzig Health Atlas. (2021). GC-HNPCC - German Consortium for Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. Pozyskano z: https://www.health-atlas.de/projects/13 , dostęp z: 04.03.2021
Lubiński 2018	Lubiński, J. (2018). Genetyka kliniczna nowotworów. Monografia pod red. J. Lubińskiego. Pozyskano z: http://www.genetyka.com/wp-content/uploads/2019/02/Genetyka-Kliniczna-Nowotwor%C3%B3w-2018.pdf , dostęp z 13.04.2021
Lund 2015	Lund. (2015). Patientinformation. Misstänkt ärftlig tjocktarmscancer. Familjeutredning. Pozyskano z: https://vardgivare.skane.se/siteassets/2-patientadministration/patientinformation/misstankt_arftlig_tjocktarmscancer_maj_2016.pdf , dostęp z 05.03.2021
MCND 2021	Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych. (2021). Jednostki wykonujące testy genetyczne. Pozyskano z: http://genetyka.com/?page_id=119 , dostęp z 27.04.2021
Momenimovahed 2019	Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer: Targets And Therapy, Volume 11, 151-164. https://doi.org/10.2147/bctt.s176070
Monroe Carell Jr. Children's Hospital 2021	Monroe Carell Jr. Children's Hospital. (2021). Von Hippel-Lindau Program. Pozyskano z: https://www.childrenshospitalvanderbilt.org/program/von-hippel-lindau-program , dostęp z 03.03.2021
MSK 2021	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (2021). Retinoblastoma. Przewodnik dla rodziców. Pozyskano z: https://www.mskcc.org/pediatrics/cancer-care/types/retinoblastoma , dostęp z 24.02.2021

MSK 2021	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (2021). RISE: A Screening Program for People at Increased Breast Cancer Risk. Pozyskano z: https://www.mskcc.org/cancer-care/risk-assessment-screening/screening/breast-cancer-screening-programs/increased-breast-risk , dostęp z: 03.03.2021
Mutuelle Générale 2018	Mutuelle Générale. (2018). Cancer du sein ou de l'ovaire héréditaire: il est urgent de repérer les femmes comportant une mutation génétique. Pozyskano z: https://www.lamutuellegenerale.fr/le-mag-sante/femme/cancer-du-sein-ou-de-lovaire-hereditaire-il-est-urgent-de-reperer-les-femmes-comportant-une-mutation-genetique.html , dostęp z 05.03.2021
MZ 2015	Ministerstwo Zdrowia. (2015). Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych na lata 2006-2015. Pozyskano z: http://www.archiwum.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych-na-lata-2006-2015/ , dostęp z 08.02.2021
MZ 2018	Ministerstwo Zdrowia. (2018). Załącznik 2a. Moduł III - Profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) na lata 2018-2021. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-iii-profilaktyka-oraz-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-z-rzadkimi-zespolami-dziedzicznej-predyspozycji-do-nowotworow-siatkowczak-choroba-von-hippel-lindau-vhl-na-lata-2018-2021 , dostęp z 16.02.2021
MZ 2018	Ministerstwo Zdrowia. (2018). Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika na lata 2018-2021. Załącznik nr 9 – Ogólne warunki umowy. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-i-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-wysokiego-dziedzicznie-uwarunkowanego-ryzyka-zachorowania-na-raka-piersi-i-raka-jajnika-na-lata-2018-2021 , dostęp z 02.03.2021 r.
MZ 2019	Ministerstwo Zdrowia. (2019). Sprawozdanie z realizacji w 2018 r. „Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych”. Warszawa 2019. Pozyskano z: https://federacjaonkologiczna.pl/wp-content/uploads/2020/06/Sprawozdanie-z-realizacji-NPZChN-w-2018-r.-1.pdf , dostęp z 15.02.2021
MZ 2020	Ministerstwo Zdrowia. (2020). Profilaktyka raka jelita grubego. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/zdrowie/profilaktyka-raka-jelita-grubego , dostęp z 16.02.2021
MZ/NFZ 2021	Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia. (2021). Profilaktyka raka piersi. Pozyskano z: https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/profilaktyka-raka-piersi , dostęp z: 14.02.2021
NCI 2021	National Cancer Institute. (2021). Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®) – Health Professional Version. Pozyskano z: https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq#_235_toc , dostęp z 05.03.2021
NCI 2021	National Cancer Institute. (2021). Survival Rates for Breast Cancer. Pozyskano z: https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html , dostęp z 26.02.2021
NHS 2016	National Health Service. (2016). Von Hippel-Lindau disease (VHL) Information for patients. Pozyskano z: https://www.suht.nhs.uk/Media/ControlledDocuments/PatientInformation/Genetics/Von-Hippel-Lindau-disease-VHL.pdf , dostęp z 02.03.2021
NHS 2019	National Health Service England. (2019). Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer West Midlands Expert Advisory Group for Breast Cancer. Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf , dostęp z: 23.02.2021
NHS 2021	NHS. (2021). Genomic counselling. Pozyskano z: https://www.healthcareers.nhs.uk/explore-roles/healthcare-science/roles-healthcare-science/life-sciences/genomic-counselling , dostęp z 08.06.2021
NICE 2021	National Institute for Health and Clinical Excellence. (2021). Familial breast cancer overview. Pozyskano z: https://pathways.nice.org.uk/pathways/familial-breast-cancer/person-with-no-personal-history-of-breast-cancer-assessment-and-management-in-tertiary-care#path=view%3A/pathways/familial-breast-cancer/familial-breast-cancer-overview.xml&content=view-index , dostęp z 16.04.2021
NIH 2021	National Cancer Institute. (2021). Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts. Pozyskano z: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html#incidence-mortality , dostęp z: 12.02.2021
Norsk selkap for endokrinologi 2019	Norsk selkap for endokrinologi. (2019). Nasjonal Veileder i Endokrinologi. Von Hippel Lindau (VHL). Pozyskano z: http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=mL5DjEEH , dostęp z 01.03.2021
NSW Government 2021	NSW Government. (2021). Hereditary cancer registry. Pozyskano z: https://www.cancer.nsw.gov.au/what-we-do/supporting-cancer-care/hereditary-cancer-registry , dostęp z 15.04.2021
NSW Government 2021	NSW Government. (2021). Hereditary cancers. Pozyskano z: https://www.cancer.nsw.gov.au/what-we-do/supporting-cancer-care/hereditary-cancers , dostęp z: 04.03.2021
O' Brien 2013	O' Brien, F., Danapal, M., Jairam, S., Lalani, A., Cunningham, J., & Morrin, M. et al. (2013). Manifestations of Von Hippel Lindau syndrome: a retrospective national review. QJM, 107(4), 291-296. https://doi.org/10.1093/qjmed/hct249
OECD/EU 2020	Organisation for Economic Co-operation and Development/European Union. (2020). Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/health/state/glance_pl , dostęp z 11.02.2021

Ogólnopolska Federacja Onkologiczna 2020	Ogólnopolska Federacja Onkologiczna. (2020). W lutym 2020 roku Rada Ministrów uchyliła Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych na lata 2016 – 2024. W to miejsce przyjęto Narodową Strategię Onkologiczną. Pytamy o sprawozdania z NPZChN za lata 2016 – 2019 oraz realizację programu w tych latach. Pozyskano z: http://federacjaonkologiczna.pl/2020/05/20/w-lutym-2020-roku-rada-ministrow-uchyliła-narodowy-program-zwalczenia-chorob-nowotworowych-na-lata-2016-2024-w-to-miejsce-przyjęto-narodowa-strategie-onkologiczna-pytamy-o-sprawozdania-z-npzchn-za/ , dostęp z 08.02.2021
Onko Interportal 2018	Onko Interportal. (2018). Gebärmutterkörperkrebs, Endometriumkarzinom – Früherkennung. Pozyskano z: https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/gebaermutterkoerperkrebs/frueherkennung.html , dostęp z 04.03.2021
Orphanet 2012	Orphanet. (2012). Choroba von Hippel'a i Lindau'a. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=892 , dostęp z 16.02.2021
Orphanet 2019	Orphanet. (2019). Retinoblastoma. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=122 , dostęp z 15.02.2021
PARS 2020	Polskie Amazonki Ruch Społeczny. (2020). Audyt leczenia raka piersi w Polsce 2010-2020 warunki dalszego postępu. Rozmowy na 10-lecie PARS. Pozyskano z: https://ruchspoleczny.org.pl/upload/dokumenty/audytwersjaonline.pdf , dostęp z: 16.02.2021
PDQ 2020	PDQ Cancer Genetics Editorial Board. (2020). Genetics of Kidney Cancer (Renal Cell Cancer) (PDQ®) Health Professional Version. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169222/ , dostęp z 16.02.2021
Pericleous 2013	Pericleous, M., Mandair, D., & Caplin, M. E. (2013). Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. <i>Journal of gastrointestinal oncology</i> , 4(4), 409–423. https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2013.003
Phoenix Children's 2021	Phoenix Children's. (2021). Retinoblastoma Program. Pozyskano z: https://www.phoenixchildrens.org/ophthalmology/conditions-we-treat/retinoblastoma , dostęp z 26.02.2021
Piętak 2018	Piętak, P., Pietrzyk, N., Pawłowska, A., Suszczyk, D., Bednarek, W., Kotarski, J., Wertel, I. (2018). Znaczenie szlaku pd-1/pd-l1 w patogenezie raka jajnika. <i>Wiadomości Lekarskie</i> 71.5 (2018): 1089-1094
PMPRB 2020	Patented Medicine Prices Review Board. (2020). Budget Impact Analysis Guidelines. Pozyskano z: Budget Impact Analysis Guidelines - Canada.ca, dostęp z: 11.05.2021
Potemski 2015	Potemski, P. (2015). Nowotwory układu pokarmowego. <i>Oncology In Clinical Practice</i> , 11(Special Issue), 198-205. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf , dostęp z: 15.02.2021
Poulsen 2010	Poulsen, M. L., Budtz-Jørgensen, E., & Bisgaard, M. L. (2010). Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). <i>Clinical genetics</i> , 77(1), 49–59. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01281.x
Prat 2015	Prat, J., & FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2015). FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. <i>Journal of gynecologic oncology</i> , 26(2), 87–89. https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.87
PREDIR 2021	PREDIR. (2021). Centre de Référence. Pozyskano z: https://predir.org/View/centre_national.aspx , dostęp z 01.03.2021
PTGO 2018	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. (2018). Co warto wiedzieć. Rak trzonu macicy. Pozyskano z: https://programedukacionkologicznej.pl/wp-content/uploads/2015/08/2018_PEO_CWW_rak_trzonu_macicy.pdf , dostęp z 15.02.2021
PTGO 2021	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. (2021). Rak trzonu macicy. Pozyskano z: https://ptgo.pl/dla-pacjenta/abc-nowotworow-ginekologicznych-slownik/rak-trzonu-macicy/ , dostęp z 15.02.2021
Puls Medycyny 2019	Puls Medycyny (2019). Siatkówczak to najczęściej występujący wewnątrzgalkowy nowotwór złośliwy wieku dziecięcego. Pozyskano z: https://pulsmedycyny.pl/siatkowczak-to-najczesciej-wystepujacy-wewnatrzgalkowy-nowotwor-zlosliwy-wieku-dzieciwego-wideo-964778 , dostęp z 25.02.2021
PUO 2021	Polska Unia Onkologii. (2021). Rak piersi. Pozyskano z: http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-piersi , dostęp z: 16.02.2021
PUO 2021	Polska Unia Onkologii. (2021). Rak jelita grubego. Pozyskano z: http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-jelita-grubego , dostęp z: 16.02.2021
Rawla 2019	Rawla, P., Sunkara, T., Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. <i>Gastroenterology Review</i> . 2019;14(2):89-103. doi:10.5114/pg.2018.81072
RCC 2018	Regionala Cancercentrum. (2018). Ärtlighet, symtom och kliniska fynd. Pozyskano z: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderkroppscancer/vardprogram/artlighet-symtom-och-kliniska-fynd/ , dostęp z 04.03.2021
RCC 2020	Regionala Cancercentrum. (2020). Nationellt vårdprogram bröstcancer. Pozyskano z: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brustcancer/vardprogram/artlig-brustcancer/#chapter-10-2-Utredning-av-misstankt-artlighet , dostęp z 04.03.2021
RCC 2020	Regionala Cancercentrum. (2020). Nationellt vårdprogram äggstockscancer, epithelial. Pozyskano z: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aggstockscancer-epitelial/vardprogram/screening-och-artlighet/#chapter-6-1-Screening-av-asymtomatiska-kvinnor-utan-pavisad-artlig-risk , dostęp z 04.03.2021
RCC 2021	Regionalt Cancercentrum. (2021). Nationellt vårdprogram tjock- och ändtarmscancer. Pozyskano z: https://cancercentrum.se/syd/cancerdiagnoser/tjocktarm-andtarm-och-anal/tjock-och-andtarm/vardprogram/ , dostęp z 04.03.2021

Sundhedsstyrelsen 2018	Sundhedsstyrelsen. (2018). Pakkeforløb for kræft i livmoderen. Pozyskano z: https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kraeft-2015-2019/Livmoderen-2019/Pakkeforloeb-for-kraeft-i-livmoderen.ashx , dostęp z 04.03.2021
Sundhedsstyrelsen 2019	Sundhedsstyrelsen. (2019). Pakkeforløb for kræft i æggestokkene. Pozyskano z: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Pakkeforloeb-kraeft-2015-2019/AEggestokkene-2019/Pakkeforloeb-for-kraeft-i-aeggestokkene.ashx?la=da&hash=90133A54680DD62EA2A6200B187C51774444DBFD , dostęp z 05.03.2021
Swedish Cancer Institute 2013	Swedish Cancer Institute. (2013). Recommended Cancer Screenings. Pozyskano z: https://www.swedish.org/-/media/images/swedish/pdf/recommended%20cancer%20screenings%20pdf.pdf , dostęp z: 03.03.2021
Swedish Cancer Institute 2021	Swedish Cancer Institute. (2021). High-Risk Breast and Ovarian Cancer Program. Pozyskano z: https://www.swedish.org/services/cancer-institute/our-services/high-risk-breast-and-ovarian-cancer-program , dostęp z: 03.03.2021
Szczeklik 2018	Szczeklik, A. (2018). Interna Szczeklika. Kraków: Medycyna Praktyczna
Szlanka 2014	Szlanka, T. (2014). Genetikai Házi Kisokos A genetika és a genetikai betegségek megértéséhez Kézikönyv. Pozyskano z: https://www.pentacorelab.hu/dokumentumaink?download=203:letoltheto-kezikonyv-genet-kai-hazi-kisokos-draft-verzio , dostęp z 09.06.2021
Temming 2012	Temming, P., Lohmann, D., Bornfeld, N., Sauerwein, W., Goericke, S. L., & Eggert, A. (2012). Current concepts for diagnosis and treatment of retinoblastoma in Germany: aiming for safe tumor control and vision preservation. <i>Klinische Padiatrie</i> , 224(6), 339–347. https://doi.org/10.1055/s-0032-1327563
Terkelsen 2019	Terkelsen, T., Christensen, L. L., Fenton, D. C., Jensen, U. B., Sunde, L., Thomassen, M., & Skytte, A. B. (2019). Population frequencies of pathogenic alleles of BRCA1 and BRCA2: analysis of 173 Danish breast cancer pedigrees using the BOADICEA model. <i>Familial cancer</i> , 18(4), 381–388. https://doi.org/10.1007/s10689-019-00141-9
Terkildsen 2018	Terkildsen, M. (2018). Cancer genetic counseling in China and Denmark; a comparative anthropological perspective. AU Library Scholarly Publishing Services. https://doi.org/10.7146/aul.274.196
Torre 2018	Torre, L.A., Trabert, B., DeSantis, C.E. i wsp. (2018). Ovarian cancer statistics, 2018. <i>CA: a cancer journal for clinicians</i> , 68(4), 284–296. https://doi.org/10.3322/caac.21456
Uconn Health 2021	Uconn Health. (2021). Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. Pozyskano z: https://health.uconn.edu/medical-genetics/hereditary-cancer-program/hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome/ , dostęp z 05.03.2021
Van Duijnhoven 2009	Van Duijnhoven, F. J., Bueno-De-Mesquita, H. B., Ferrari, P., Jenab, M., Boshuizen, H. C., Ros, M. M., Casagrande, C., Tjønneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Thorlacius-Ussing, O., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Morois, S., Kaaks, R., Linseisen, J., Boeing, H., Nöthlings, U., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., ... Riboli, E. (2009). Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. <i>The American journal of clinical nutrition</i> , 89(5), 1441–1452. https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27120
Van Leeuwaarde 2018	Van Leeuwaarde, R., Ahmad, S., Links, T., & Giles, R. (2018). Von Hippel-Lindau Syndrome. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/ , dostęp z 16.02.2021
Vejborg 2011	Vejborg, I., Mikkelsen, E., Garne, J. P., Bak, M., Lernevall, A., Mogensen, N. B., Schwartz, W., & Lynge, E. (2011). Mammography screening in Denmark. <i>Danish medical bulletin</i> , 58(6), C4287
VHL DK 2013	VHL Denmark. (2013). Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd Edition. Pozyskano z: https://vhl.dk/wp-content/uploads/2019/09/vHL-Danish-Clinical-Guideline-DMJ-dec-2013.pdf , dostęp z 26.02.2021
Walsch 2017	Walsch, C., Cohen, J.G. (2017). Endometrial Cancer – Hereditary/genetic factors. Pozyskano z: https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/obstetrics-and-gynecology/endometrial-cancer-hereditary-genetic-factors/ , dostęp z 26.05.2021
WHO 2014	World Health Organization. (2014). Retinoblastoma. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. Pozyskano z: www.who.int , dostęp z 5.03.2021
Wojciechowska 2018	Wojciechowska, U., Didkowska, J., Michałek, I., Olasek, P., Ciuba, A. (2020). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/publikacje/ , dostęp z 22.02.2021
Yun 2011	Yun, J., Li, Y., Xu, C.T., Pan, B.R. (2011). Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. <i>Int J Ophthalmol</i> . 2011;4(1):103-9. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.01.24

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat pakietów świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory złośliwe	25
Rysunek 2. Rak piersi - zachorowania i zgony wśród kobiet w Polsce, w latach 2010 – 2018.	36
Rysunek 3. Rak jajnika - zachorowania i zgony wśród kobiet w Polsce, w latach 2010 – 2018.....	41
Rysunek 4. Rak jelita grubego (dane łącznie dla ICD: C18-21) - zachorowania i zgony w Polsce, w latach 2010 – 2018.	45
Rysunek 5. Rak błony śluzowej trzonu macicy - zachorowania i zgony wśród kobiet w Polsce, w latach 2010–2018.	49
Rysunek 6. DALY oraz YLL z powodu raka piersi w Polsce w latach 1990–2019.....	60
Rysunek 7. Współczynnik YLL (na 100 tys.) z powodu raka piersi w wybranych państwach w latach 1990–2019.	60
Rysunek 8. DALY oraz YLL z powodu raka jajnika w Polsce w latach 1990–2019.	62
Rysunek 9. Współczynnik YLL (na 100 tys.) z powodu raka jajnika w wybranych państwach w latach 1990 – 2019.	62
Rysunek 10. DALY oraz YLL z powodu raka jelita grubego i odczynicy w Polsce w latach 1990–2019.	64
Rysunek 11. Współczynnik YLL (na 100 tys.) z powodu raka jelita grubego i odczynicy w wybranych państwach w latach 1990 – 2019.	65
Rysunek 12. DALY oraz YLL z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w Polsce w latach 1990–2019.	66
Rysunek 13. Współczynnik YLL (na 100 tys.) z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w wybranych państwach w latach 1990–2019.	67
Rysunek 14. Liczba realizatorów Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce, w podziale na województwa.	81
Rysunek 15. Rozłożenie geograficzne miast, w których znajdują się podmioty będące realizatorami Programu w ramach Modułu I.	84
Rysunek 16. Rozłożenie geograficzne miast, w których znajdują się podmioty będące realizatorami Programu w ramach Modułu II.	84
Rysunek 17. Rozłożenie geograficzne miast, w których znajdują się podmioty będące realizatorami Programu w ramach Modułu III.	85
Rysunek 18. Środki wydatkowane na Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce, w latach 2012–2019 [mln zł].	86
Rysunek 19. Liczba poradni onkologicznych i/lub genetycznych biorących udział w Programie, w ramach modułu I w latach 2012–2019.....	87
Rysunek 20. Budżet przeznaczony na realizację modułu I Programu w latach 2012–2019 [mln zł] (opracowanie własne AOTMiT).	87
Rysunek 21. Rodziny włączone w danym roku (2012–2019) do Programu oraz rodziny zaklasyfikowane do grupy najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania, w ramach modułu I.	88
Rysunek 22. Liczba pacjentek objętych opieką w ramach modułu I (2012–2019 r.) wraz z przedstawieniem procentowego udziału grupy najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania.	89
Rysunek 23. Mutacje genu BRCA1 i/lub BRCA2 wykryte u rodzin objętych opieką w ramach modułu I.	90
Rysunek 24. Liczba kobiet, u których wykonano profilaktyczną adnektomię w latach 2012–2015, w ramach modułu I Programu.	92
Rysunek 25. Liczba poradni onkologicznych i/lub genetycznych uczestniczących w Programie w latach 2012–2019 w ramach modułu II.	94
Rysunek 26. Planowane i faktyczne wydatki w ramach modułu II Programu w latach 2012–2019.....	95

Rysunek 27. Rodziny objęte działaniami w ramach modułu II Programu oraz rodziny zakwalifikowane do grupy najwyższego ryzyka.....	96
Rysunek 28. Liczba rodzin z tzw. rodzinnymi nowotworami zidentyfikowana w ramach modułu II Programu.	97
Rysunek 29. Pacjenci objęci opieką w ramach modułu II Programu, w tym odsetki pacjentów z rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka.	98
Rysunek 30. Nosiciele mutacji sprzyjających onkogenezie wykryci w ramach modułu II Programu.	99
Rysunek 31. Przypadki nowotworu wykryte u pacjentów objętych opieką w ramach modułu II.	100
Rysunek 32. Planowane i faktyczne wydatki w ramach modułu III w latach 2012–2018.....	102
Rysunek 33. Liczba zidentyfikowanych rodzin z obciążeniami i nowotwory wykryte w ramach modułu III. .	103
Rysunek 34. Liczba rodzin o wysokim ryzyku wystąpienia siatkówczaka włączonych do modułu III oraz rodzin z wykrytą mutacją genu.	104
Rysunek 35. Liczba rodzin zagrożonych wystąpieniem VHL włączonych do modułu III oraz rodzin z wykrytą mutacją genu VHL.	105
Rysunek 36. Pacjenci objęci opieką w ramach modułu III i odsetek pacjentów z rodzin o wysokim i najwyższym zagrożeniu VHL.....	105
Rysunek 37. Odległość do najbliższego rezonansu magnetycznego (dane za rok 2019).....	115
Rysunek 38. Odległość do najbliższego tomografu komputerowego (dane za rok 2019)	116
Rysunek 39. Odległość do najbliższego pozytonowego tomografu emisyjnego (dane za rok 2019)	117
Rysunek 40. Odległość do najbliższego mammografu (dane za rok 2019)	119
Rysunek 41. Odległość do najbliższego ultrasonografu (dane za rok 2019)	120
Rysunek 42. Rozmieszczenie geograficzne poradni i pracowni genetycznych/genetyczno-onkologicznych w Polsce.....	124
Rysunek 43. Rozmieszczenie geograficzne poradni i pracowni genetycznych/genetyczno-onkologicznych na 100 tys. mieszkańców.....	125
Rysunek 44. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów onkologicznych	127
Rysunek 45. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów onkologicznych - na 100 tys. mieszkańców	128
Rysunek 46. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej	129
Rysunek 47. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej – na 100 tys. mieszkańców.....	130
Rysunek 48. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów chirurgii onkologicznej	131
Rysunek 49. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów chirurgii onkologicznej – na 100 tys. mieszkańców	132
Rysunek 50. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów ginekologii onkologicznej.....	133
Rysunek 51. Rozmieszczenie geograficzne poradni i oddziałów ginekologii onkologicznej – na 100 tys. mieszkańców	134
Rysunek 52. Przeciętny czas oczekiwania (dni) na wybrane świadczenia istotne z punktu widzenia programu opieki nad pacjentami zagrożonymi nowotworami dziedzicznymi - przypadek pilny.*	137
Rysunek 53. Przeciętny czas oczekiwania (dni) na wybrane świadczenia istotne z punktu widzenia programu opieki nad pacjentami zagrożonymi nowotworami dziedzicznymi - przypadek stabilny.*	138
Rysunek 54. Wyniki badania ankietowego wśród realizatorów Programu.	140
Rysunek 55. Miejsce realizacji świadczeń zdrowotnych przez realizatorów programu w ramach poradni onkologicznej i genetycznej.....	141

Rysunek 56. Wykaz ekspertów tworzących wielodyscyplinarny zespół mający na celu wyodrębnienie pacjentów najwyższego ryzyka, u których należy rozważyć opcje postępowania profilaktyczno-farmakologicznego lub chirurgicznego.	141
Rysunek 57. Miejsce prowadzenia rejestru przez podmioty realizujące Program.	142
Rysunek 58. Odpowiedzi realizatorów na pytanie: Czy czas oczekiwania na konsultację w ramach Programu określony na nie dłuższy niż 3 miesiące (90 dni) jest optymalny.	142
Rysunek 59. Miejsce wykonywania badań/procedur medycznych finansowanych w ramach Programu – Moduł I.	143
Rysunek 60. Ocena dostępu pacjentów do badań sekwencjonowania i molekularnego w ramach Programu – Moduł I.	146
Rysunek 61. Miejsce wykonywania badań/procedur medycznych finansowanych w ramach Programu – Moduł II.	147
Rysunek 62. Ocena dostępu pacjentów do badania molekularnego genów APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, EPCAM i MUTYH w ramach Programu – Moduł II.....	149
Rysunek 63. Miejsce wykonywania badań/procedur medycznych finansowanych w ramach Programu – Moduł III.	150
Rysunek 64. Aspekty dotyczące poziomu finansowania poszczególnych etapów/świadczeń w ramach realizowanych modułów w zakresie: wprowadzenia do rejestru, kosztu badań w celu wykrycia nosicielstwa, kosztu innych badań prowadzonych w ramach opieki nad pacjentem, kosztu poradnictwa u nosicieli mutacji.	151
Rysunek 65. Ścieżka systemu ochrony zdrowia w ramach opieki nad pacjentem w kierunku nowotworów dziedzicznych	342
Rysunek 66. Liczba pacjentów – dane historyczne oraz predykcja liczby pacjentów poddanych badaniom genetycznym w ramach scenariusza „nowego” w latach 2022–2031	347
Rysunek 67. Liczba pacjentów – dane historyczne oraz predykcja liczby pacjentów objętych nadzorem w ramach scenariusza „nowego” w latach 2022–2031	348

20. Spis tabel

Tabela 1. Wstępne badanie ryzyka mutacji RB1 u członków rodziny dziecka z siatkówczakiem.....	53
Tabela 2. Wytyczne <i>PDQ Cancer Genetics Editorial Board</i> dotyczące badań przesiewowych w kierunku choroby VHL.....	57
Tabela 3. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka piersi wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).....	59
Tabela 4. Współczynniki przeżyć 5-letnich w raku piersi w zależności od zaawansowania choroby w momencie diagnozy.....	61
Tabela 5. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka jajnika wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).....	61
Tabela 6. Współczynniki przeżyć 5-letnich w raku jajnika, w zależności od zaawansowania choroby, w momencie diagnozy.....	63
Tabela 7. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka jelita grubego wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).....	63
Tabela 8. Współczynniki przeżyć 5-letnich w raku jelita grubego i/lub odbytnicy w zależności od zaawansowania choroby w momencie diagnozy.....	65
Tabela 9. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka błony śluzowej trzonu macicy wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).....	66
Tabela 10. Współczynniki przeżyć 5-letnich w raku błony śluzowej trzonu macicy w zależności od zaawansowania choroby w momencie diagnozy.....	67
Tabela 11. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach siatkówczaka wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon).....	68
Tabela 12. Mutacje genetyczne zwiększające ryzyko zachorowania na nowotwory: piersi, jajnika, jelita grubego, trzonu macicy oraz siatkówczaka i chorobę VHL.....	70
Tabela 13. Zestawienie podstawowych danych dotyczących realizowanych w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe modułów.....	75
Tabela 14. Lista realizatorów Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce, w podziale na moduły oraz województwa.....	81
Tabela 15. Liczba osób objętych opieką w ramach modułu I wraz z przedstawieniem liczby wykrytych mutacji genowych.....	90
Tabela 16. Liczba pacjentek objętych opieką w ramach modułu I Programu wraz z uwzględnieniem wykrytych nowotworów.....	91
Tabela 17. Efektywność działań w ramach modułu I Programu z uwzględnieniem poniesionych nakładów (wskaźniki osiągnięte w poszczególnych kategoriach przypadające na każde wydane 100 tys. zł).....	93
Tabela 18. Efektywność działań w ramach modułu II Programu z uwzględnieniem poniesionych nakładów (wskaźniki osiągnięte w poszczególnych kategoriach przypadające na każde wydane 100 tys. zł).....	101
Tabela 19. Efektywność działań w ramach modułu III Programu z uwzględnieniem poniesionych nakładów (wskaźniki osiągnięte w poszczególnych kategoriach przypadające na każde wydane 100 tys. zł).....	107
Tabela 20. Zestawienie liczbowe lekarzy wykonujących zawód wg dziedziny i stopnia specjalizacji mających zastosowanie w prewencji i wczesnej diagnostyce nowotworów objętych raportem na dzień 31.03.2021 roku.....	112
Tabela 21. Liczba rezonansów magnetycznych w poszczególnych województwach oraz liczba urzędzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.....	114
Tabela 22. Liczba tomografów w poszczególnych województwach oraz liczba urzędzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.....	115

Tabela 23. Liczba urządzeń PET w poszczególnych województwach oraz liczba urządzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.....	117
Tabela 24. Liczba mammografów w poszczególnych województwach oraz liczba urządzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.....	118
Tabela 25. Liczba aparatów USG w poszczególnych województwach oraz liczba urządzeń przypadających na 100 tys. mieszkańców.....	119
Tabela 26. Liczba wybranych poradni specjalistycznych, oddziałów szpitalnych oraz pracowni zarejestrowanych w Rejestrze Podmiotów Wykonujących Działalność Leczniczą na dzień 16 kwietnia 2021 roku.....	121
Tabela 27. Liczba poradni/pracowni genetycznych lub genetyczno-onkologicznych wg województw.....	123
Tabela 28. Poradnie genetyczne o profilu działalności związanym z nowotworami dziedzicznymi wskazane przez PTGC.....	125
Tabela 29. Liczba laboratoriów genetycznych ujętych w rankingu portalu ZdroweGeny.pl spełniających wybrane kryteria jakościowe.....	126
Tabela 30. Liczba poradni/oddziałów z dziedziny onkologii – podział na województwa.....	127
Tabela 31. Liczba poradni/oddziałów z dziedziny onkologii i hematologii dziecięcej – podział na województwa.....	129
Tabela 32. Liczba poradni/oddziałów chirurgii onkologicznej – podział na województwa.....	131
Tabela 33. Liczba poradni/oddziałów ginekologii onkologicznej – podział na województwa.....	133
Tabela 34. Dane na temat czasu oczekiwania na świadczenia medyczne w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (okres sprawozdawczy – luty 2020 r.).....	135
Tabela 35. Dane na temat czasu oczekiwania na świadczenia medyczne w zakresie leczenia szpitalnego (okres sprawozdawczy – luty 2020 r.).....	135
Tabela 36. Metody analityczne służące do identyfikacji mutacji w genie w ramach Modułu I.....	145
Tabela 37. Wskazane przez realizatorów Programu inne mutacje w obrębie genów, które powinny zostać uwzględnione w Programie w ramach Modułu I.....	145
Tabela 38. Metody analityczne służące do identyfikacji mutacji w genie w ramach Modułu II.....	148
Tabela 39. Wskazane przez realizatorów Programu inne mutacje w obrębie genów, które powinny zostać uwzględnione w Programie w ramach Modułu II.....	149
Tabela 40. Zestawienie działań prewencyjnych i diagnostycznych w dziedzicznych nowotworach piersi i jajnika, w analizowanych krajach.....	160
Tabela 41. Zestawienie działań prewencyjnych i diagnostycznych w dziedzicznym nowotworze jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy, w analizowanych krajach.....	176
Tabela 42. Zestawienie działań prewencyjnych i diagnostycznych w zakresie siatkówczaka, w analizowanych krajach.....	188
Tabela 43. Zestawienie działań prewencyjnych i diagnostycznych w zakresie choroby VHL, w analizowanych krajach.....	194
Tabela 44. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki raka piersi i jajnika.....	201
Tabela 45. Zasady postępowania w zarządzaniu ryzykiem raka piersi i/lub jajnika.....	261
Tabela 46. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki raka trzonu macicy.....	263
Tabela 47. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki raka jelita grubego.....	271
Tabela 48. Zaktualizowane kryteria Bethesda.....	305

Tabela 49. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie prewencji i wczesnej diagnostyki siatkówczaka.	313
Tabela 50. Zestawienie wytycznych klinicznych w zakresie choroby VHL.	318
Tabela 51. Pakiet świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.	326
Tabela 52. Pakiet świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy.	332
Tabela 53. Pakiet świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL).	337
Tabela 54. Scenariusz „istniejący” prognozowana liczba pacjentów – analiza podstawowa.	344
Tabela 55. Parametry uwzględnione w predykcji populacji docelowej dla scenariusza „nowego”	346
Tabela 56. Model funkcji regresji liniowej zastosowanej do predykcji liczby populacji w ramach scenariusza „nowego” – analiza podstawowa	346
Tabela 57. Liczba zachorowań wg KRN oraz liczba pacjentów objętych opieką w ramach Programu wraz z uwzględnieniem odsetków, a także predykcja pacjentów w ramach AOS w latach 2022–2031 – scenariusz „nowy” – analiza podstawowa	346
Tabela 58. Scenariusz „istniejący” prognozowana liczba pacjentów oraz szacowane koszty – analiza podstawowa.	348
Tabela 59. Średni koszt badań genetycznych oraz nadzoru w przeliczeniu na pacjenta w 1. roku analizy – analiza podstawowa	349
Tabela 60. Scenariusz „nowy” prognozowana liczba pacjentów oraz szacowane koszty – analiza podstawowa.	349
Tabela 61. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” i „nowy” – analiza podstawowa	350
Tabela 62. Ocena skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian (koszt inkrementalny) w ramach AOS – scenariusz „istniejący” i „nowy” – analiza podstawowa	350
Tabela 63. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” i „nowy” – AW, wariant I	351
Tabela 64. Ocena skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian (koszt inkrementalny) w zakresie AOS – scenariusz „istniejący” i „nowy” (AW, wariant I) – analiza podstawowa	352
Tabela 65. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” i „nowy” – AW, wariant II	353
Tabela 66. Ocena skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian (koszt inkrementalny) w zakresie AOS – scenariusz „istniejący” i „nowy” (AW, wariant II) – analiza podstawowa.	353
Tabela 67. Liczba pacjentów – scenariusz „istniejący” i „nowy” – AW, wariant III	354
Tabela 68. Ocena skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian (koszt inkrementalny) w zakresie AOS – scenariusz „istniejący” i „nowy” (AW, wariant III) – analiza podstawowa.	354
Tabela 69. Zestawienie mierników oceny jakości w zakresie prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe.	358
Tabela 70. Stanowisko w sprawie zasadności wdrożenia nowego modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów dziedzicznych.	361
Tabela 71. Stanowisko eksperckie ws. ewentualnych propozycji zmian w zakresie założeń i organizacji proponowanego kształtu modelu prewencji wraz z uzasadnieniem.	364
Tabela 72. Stanowisko eksperckie ws. proponowanego pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.	371
Tabela 73. Stanowisko eksperckie ws. proponowanego pakietu świadczeń z zakresu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i raka błony śluzowej trzonu macicy.	384

Tabela 74. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka piersi w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	417
Tabela 75. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka piersi w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	419
Tabela 76. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka jajnika w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	420
Tabela 77. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka jajnika w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	421
Tabela 78. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka jelita grubego w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	422
Tabela 79. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka jelita grubego w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	425
Tabela 80. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka błony śluzowej trzonu macicy w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	425
Tabela 81. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka błony śluzowej trzonu macicy w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	427
Tabela 82. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego siatkówczaka w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	428
Tabela 83. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego siatkówczaka w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	430
Tabela 84. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznej choroby VHL w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	430
Tabela 85. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznej choroby VHL w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).....	432
Tabela 86. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg AAOOP.....	437
Tabela 87. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ASCO.....	438
Tabela 88. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ASCRS.....	438
Tabela 89. Jakość dowodów naukowych wg ASGE.....	439
Tabela 90. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg BGCS.....	439
Tabela 91. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg DGGG/DKG.....	439
Tabela 92. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ESGE.....	440
Tabela 93. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ESGO.....	440
Tabela 94. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ESGO/ESTRO/ESP.....	441
Tabela 95. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ESMO.....	441
Tabela 96. Jakość dowodów naukowych wg GGPO.....	442
Tabela 98. Kategorie rekomendacji i poziomy konsensusu wg GGPO.....	443
Tabela 99. Kategorie rekomendacji wg JSCCR.....	443
Tabela 100. Kategorie jakości dowodów naukowych wg US/Canadian Preventive Services Task Force 2001 przyjęte przez MaHTAS.....	443
Tabela 101. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg MSTF.....	444
Tabela 102. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg NCCN.....	444
Tabela 103. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg NHMRC.....	444
Tabela 104. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg NICE.....	444
Tabela 105. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg PTOK.....	445

Tabela 106. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SAG	445
Tabela 107. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SEOM	445
Tabela 108. Kategorie rekomendacji wg SFMPP	445
Tabela 109. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SIGN	446
Tabela 110. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SOGC – na podstawie systemu klasyfikacji zaleceń GRADE (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)	446
Tabela 111. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg USPSTF	447

21. Załączniki

Zal 1. Wstępne założenia certyfikatu PTGC z zakresu onkogenetyki

Certyfikat umiejętności zawodowej zgodnie z art. 17 ust. 1 oraz ust. 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (*Dz.U. 2021 poz. 790*).

Jednostka odpowiedzialna za certyfikację: Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC) – Sekcja Genetyki Klinicznej Nowotworów.

Kryteria kwalifikacji (spełnione łącznie):

- posiadanie dyplomu lekarza;
- wykonanie ≥ 200 porad z zakresu genetyki klinicznej nowotworów, w tym ≥ 50 pod nadzorem genetyka klinicznego z doświadczeniem z zakresu onkologicznego poradnictwa genetycznego, potwierdzone przez konsultanta krajowego lub wojewódzkiego w dziedzinie genetyki klinicznej;
- odbycie szkolenia z onkogenetyki organizowanego corocznie w ramach programu specjalizacji z genetyki klinicznej;
- otrzymanie pozytywnego wyniku testu na zakończenie ww. kursu/szkolenia;

Osoby, które uzyskały przedmiotowy certyfikat zobowiązane są do odnowienia jego ważności co 2 lata poprzez:

- udział w corocznej konferencji naukowo-szkoleniowej „Postępy w genetyce klinicznej nowotworów” organizowanej przez Sekcję Genetyki Klinicznej Nowotworów PTGC;
- otrzymanie pozytywnego wyniku testu na zakończenie ww. konferencji.

Program szkolenia certyfikującego zaproponowany przez ekspertów z dz. genetyki klinicznej:

1. Elementy molekularnej patogenezy nowotworów; grupy genów zaangażowanych w rozwój procesów nowotworowych i mechanizm ich działania.
2. Dziedziczne uwarunkowania nowotworów (geny supresorowe, teoria dwóch uderzeń, utrata heterozygotyczności – LOH), najważniejsze dziedziczne predyspozycje nowotworowe, HBC, HOC, HNPCC, FAP, zespoły MEN, zespół VHL, zespół Li-Fraumeni, siatkówczak, zaburzenia naprawy DNA jako mechanizm predyspozycji nowotworowej.
3. Zasady i specyfika analizy rodowodowo-klinicznej i diagnostyki molekularnej w rozpoznawaniu dziedzicznych predyspozycji do nowotworów, poradnictwo, profilaktyka i terapia.
4. Zespoły genetyczne predysponujące do rozwoju raka jelita grubego; dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC/zespół Lyncha).
5. Zespoły polipowatości żołądkowo-jelitowej: rodzinna polipowatość z gruczolakowatością (FAP); postać klasyczna i łagodna FAP; polipowatość gruczolakowata MAP.
6. Zespoły polipowatości hamartomatycznej: zespół Peutza-Jeghersa; polipowatość młodzieńcza; zespół PTEN hamartoma (zespół Cowdena).
7. Rodzinnie występujące zespoły genetyczne ze zwiększoną predyspozycją do raków piersi/jajnika – HBC-SS, HBOC, zespół Li-Fraumeni, Cowdena, rozlanego raka żołądka (HDGC), zespół Peutza-Jeghersa. Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji o wysokiej penetracji – w genach takich jak - BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, TP53, RECQL i innych. Geny/warianty DNA o pośrednim/niskim stopniu penetracji, tworzące spektrum wieloczynnikowego dziedziczenia predyspozycji do raka piersi.
8. Ogólne zasady postępowania leczniczego i profilaktycznego w rodzinach, w których występuje agregacja raków piersi i/lub jajnika; dobór technik badań obrazowych; czynniki potencjalnie

- modyfikujące stopień ryzyka zachorowania na raka piersi; zasady kierowania na genetyczne testy przesiewowe w kierunku predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika.
9. Wybrane przykłady inne niż wyżej wymienione, genetycznie uwarunkowanych zespołów i chorób z predyspozycją do nowotworów w ginekologii.
 10. Genetycznie uwarunkowane predyspozycje do nowotworów u dzieci.
 11. Zaburzenia, choroby, zespoły o podłożu genetycznym, z predyspozycją do nowotworów: nadmierne wzrastanie, przerost połowicy lub innego typu asymetria ciała; zespół Beckwitha-Wiedemanna (BWS); zespół Proteusza (PS); zespoły związane z mutacjami szlaku RAS-MAPK: zespół LEOPARD (składowe akronimu; gen PTPN11), zespół Noonan a mutacje germinalne PTPN11, zespół Costello, zespół sercowo-twarzowo-skinny.
 12. Wrodzone zespoły niestabilności chromosomowych: Zespoły związane z zaburzeniem mechanizmów naprawy pęknięć dwuniciowego DNA (zespoły cechujące się łamliwością chromosomów): zespół Nijmegen i NBSLD, ataksja-teleangiektazja i ATLD, zespół Blooma, anemia Fanconiego; diagnostyka cytogenetyczna i molekularna - zasady; defekty helikaz DNA, inne, rzadsze zespoły o podłożu genetycznym prowadzące do defektu helikaz DNA.
 13. Chromosomopatie związane z ryzykiem nowotworzenia.
 14. Geny związane z umiarkowaną lub słabą predyspozycją do nowotworów; mechanizmy takich predyspozycji, np. związane z naprawą uszkodzonego DNA, metabolizmem karcynogenów, mechanizmem działania hormonów, czynnikami wzrostowymi i ich receptorami.
 15. Markery nowotworowe: β -hCG, AFP, LDH (guzy germinalne), CEA, Ca 19-9 (rak jelita grubego), PSA (rak prostaty), CEA (rak rdzeniasty tarczycy), kalcytonina (RRT – rak rdzeniasty tarczycy; screening u krewnych 1 linii chorych na MEN2a i rodzinie występujący RRT; także guzy neuroendokrynne oraz raki drobnokomórkowe), tyreoglobulina (zróżnicowane postaci raka tarczycy, choroba Gravesa-Basedova, zapalenie tarczycy), Ca 125 (rak jajnika), Ca 19-9 (rak trzustki, rak żołądka), AFP (rak wątrobowokomórkowy), Ca 15-3 (rak piersi), łańcuchy lekkie (szpiczak mnogi), NSE (neuroblastoma, niektóre guzy neuroendokrynne), 2-mikroglobulina (chłoniaki nieziarnicze, AIDS, wirusowe zapalenie wątroby, choroby autoimmunologiczne), SCC (raki płaskonabłonkowe, np. szyjki macicy, także raki drobnokomórkowe), S-100 (czerniak; także białka MIA, TA90; metabolity melaniny – 5-SCD; niektóre cytokiny i cząsteczki adhezyjne – VCAM-1, ICAM-1; w rutynowych badaniach stosuje się oznaczanie aktywności LDH i poziom CRP).
 16. Mutacje germinalne jako podłoże nowotworów układu krwiotwórczego; mutacje znanych genów supresorowych, mutacje genów biorących udział w hematopoezie. Spektrum chorób. Analiza rodowodowa.
 17. Czynniki mające wpływ na powodzenie profilaktyki oraz wczesnego wykrywania nowotworów.

Zal 2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 74. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka piersi w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: (((("Breast Cancer, Familial" [Supplementary Concept]) OR (((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("breast cancer"[Title/Abstract] OR "Breast neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh])))	6 750
#2	Search: (("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))	2 541 617
#3	Search: (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic	1 433 914

	[Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab]))	
#4	Search: (((("Breast Cancer, Familial" [Supplementary Concept]) OR (((familial[Title/Abstract]) OR (hereditary[Title/Abstract]) OR inherited[Title/Abstract]) OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("breast cancer"*[Title/Abstract] OR "Breast neoplasm"*[Title/Abstract]) OR ("Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"*[Title/Abstract] OR "early diagnos"*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])))	1 291
#5	Search: (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"*[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract]) OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])) AND (((("Breast Cancer, Familial" [Supplementary Concept]) OR (((familial[Title/Abstract]) OR (hereditary[Title/Abstract]) OR inherited[Title/Abstract]) OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("breast cancer"*[Title/Abstract] OR "Breast neoplasm"*[Title/Abstract]) OR ("Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"*[Title/Abstract] OR "early diagnos"*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])))	222
#6	Search: (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	4 796 173
#7	Search: (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"*[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract]) OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])) AND (((("Breast Cancer, Familial" [Supplementary Concept]) OR (((familial[Title/Abstract]) OR (hereditary[Title/Abstract]) OR inherited[Title/Abstract]) OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("breast cancer"*[Title/Abstract] OR "Breast neoplasm"*[Title/Abstract]) OR ("Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"*[Title/Abstract] OR "early diagnos"*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms]))	222
#8	Search: (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"*[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract]) OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])) AND (((("Breast Cancer, Familial" [Supplementary Concept]) OR (((familial[Title/Abstract]) OR (hereditary[Title/Abstract]) OR inherited[Title/Abstract]) OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("breast cancer"*[Title/Abstract] OR "Breast neoplasm"*[Title/Abstract]) OR ("Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh]))) AND (((("prevention	75

	and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: from 2016 - 2021	
#9	Search: (((((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide*[Title/Abstract] OR "practice guideline"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[tj] OR guidelines[tj] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab]) OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])))) AND (((("Breast Cancer, Familial" [Supplementary Concept]) OR (((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND ("breast cancer*[Title/Abstract] OR "Breast neoplasm*[Title/Abstract] OR ("Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh])))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*[Title/Abstract] OR "early diagnos*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: English, from 2016 - 2021	69
#10	Search: (((((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide*[Title/Abstract] OR "practice guideline"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[tj] OR guidelines[tj] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab]) OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])))) AND (((("Breast Cancer, Familial" [Supplementary Concept]) OR (((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND ("breast cancer*[Title/Abstract] OR "Breast neoplasm*[Title/Abstract] OR ("Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh])))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*[Title/Abstract] OR "early diagnos*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: English, Polish, from 2016 - 2021	69

Tabela 75. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka piersi w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	*breast cancer/	235 079
#2	("breast cancer*" or "breast neoplasm*").ab,kw,ti.	426 925
#3	(familial or hereditary or inherited or patrimonial).ab,kw,ti.	326 040
#4	1 or 2	450 778
#5	3 and 4	10 622
#6	**prevention and control"/	15 404
#7	(prevention or prevent* or prophylaxis or "early diagnos*").ab,kw,ti.	2 121 404
#8	6 or 7	2 132 059
#9	Guideline*.mp. or exp practice guideline/	926 491
#10	*consensus development/	4 066
#11	*clinical pathway/	3 255
#12	("clinical pathway*" or "consensus development conference*" or "position statement*" or "guideline*" or "guidance*" or "recommendation*" or "best practice*" or "consensus*" or "standards").ab,kw,ti.	1 410 349
#13	9 or 10 or 11 or 12	1 692 607
#14	5 and 8 and 13	349
#15	limit 14 to (human and yr="2016 -Current")	164

Tabela 76. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka jajnika w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search: (familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ("ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome/prevention and control"[Mesh])	4 450
#2	Search: (("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))	2 541 617
#12	Search: (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) AND ((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ("ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome/prevention and control"[Mesh]))	997
	Search: ((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab] AND guideline*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR (critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab] AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])))	1 433 914
#13	Search: (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) AND ((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ("ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome/prevention and control"[Mesh])) AND (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab] AND guideline*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR (critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab] AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])))	191
#6	Search: (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	4 796 173
#14	Search: (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) AND ((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ("ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome/prevention and control"[Mesh])) AND (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab] AND guideline*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR (critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab] AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms]))	190

#15	Search: (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) AND ((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ("ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian neoplasm"[Title/Abstract]))) OR ("Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome/prevention and control"[Mesh])) AND (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab]) OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: from 2016 - 2021	79
#16	Search: (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) AND ((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ("ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian neoplasm"[Title/Abstract]))) OR ("Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome/prevention and control"[Mesh])) AND (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab]) OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: English, from 2016 - 2021	74
#17	Search: (((("prevention and control" [Subheading]) OR ("prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) AND ((familial[Title/Abstract] OR (hereditary[Title/Abstract] OR inherited[Title/Abstract] OR patrimonial[Title/Abstract])) AND (("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ("ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian neoplasm"[Title/Abstract]))) OR ("Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome/prevention and control"[Mesh])) AND (((guidance[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[t] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab]) OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: English, Polish, from 2016 - 2021	74

Tabela 77. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka jajnika w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(familial or hereditary or inherited or patrimonial).ab,kw,ti.	326 040
#2	*"prevention and control"/	15 404
#3	(prevention or prevent* or prophylaxis or "early diagnos").ab,kw,ti.	2 121 404
#4	2 or 3	2 132 059
#5	Guideline*.mp. or exp practice guideline/	926 491

#6	*consensus development/	4 066
#7	*clinical pathway/	3 255
#8	("clinical pathway*" or "consensus development conference*" or "position statement*" or "guideline*" or "guidance*" or "recommendation*" or "best practice*" or "consensus*" or "standards").ab,kw,ti.	1 410 349
#9	5 or 6 or 7 or 8	1 692 607
#10	*ovary cancer/	45 290
#11	("ovarian cancer*" or "ovarian neoplasm*").ab,kw,ti.	90 751
#12	10 or 11	96 262
#13	1 and 12	6 258
#14	4 and 9 and 13	299
#15	limit 14 to (human and yr="2016 -Current")	144

Tabela 78. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka jelita grubego w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: ("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommendat*"[Title] OR "care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map*"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))))	1 433 914
#2	Search: "prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]	2 541 617
#3	Search: "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/prevention and control"[Mesh] OR (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("colorectal cancer*"[Title/Abstract] OR "colorectal neoplasm*"[Title/Abstract]) OR ("Colorectal Neoplasms"[Mesh])))	11 196
#4	Search: ("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/prevention and control"[Mesh] OR (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("colorectal cancer*"[Title/Abstract] OR "colorectal neoplasm*"[Title/Abstract]) OR ("Colorectal Neoplasms"[Mesh]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])	1 886
#5	Search: (("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/prevention and control"[Mesh] OR ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("colorectal cancer*"[Title/Abstract] OR "colorectal neoplasm*"[Title/Abstract]) OR ("Colorectal Neoplasms"[Mesh]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR	267

	((("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract]) OR "recommendat"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract])))	
#6	Search: (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	4 796 173
#7	Search: (((("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/prevention and control"[Mesh]) OR (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("colorectal cancer"[Title/Abstract] OR "colorectal neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Colorectal Neoplasms"[Mesh])))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement"[Title/Abstract] OR "policy statement"[Title/Abstract] OR "practice parameter"[Title/Abstract] OR "best practice"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract]) AND "guideline"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract]) OR "recommendat"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	32
#8	Search: animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]	4 796 173
#9	Search: (((("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/prevention and control"[Mesh]) OR (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("colorectal cancer"[Title/Abstract] OR "colorectal neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Colorectal Neoplasms"[Mesh])))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement"[Title/Abstract] OR "policy statement"[Title/Abstract] OR "practice parameter"[Title/Abstract] OR "best practice"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract]) AND "guideline"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract]) OR "recommendat"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT (animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms])	32
#10	Search: (((("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/prevention and control"[Mesh]) OR (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("colorectal cancer"[Title/Abstract] OR "colorectal neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Colorectal Neoplasms"[Mesh])))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH	23

	<p>Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement"[Title/Abstract] OR "policy statement"[Title/Abstract] OR "practice parameter"[Title/Abstract] OR "best practice"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract]) AND "guideline"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract])) OR "recommendat"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT (animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]) Filters: from 2016 - 2021</p>	
#11	<p>Search: (((("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/prevention and control"[Mesh] OR ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract] AND ("colorectal cancer"[Title/Abstract] OR "colorectal neoplasm"[Title/Abstract] OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement"[Title/Abstract] OR "policy statement"[Title/Abstract] OR "practice parameter"[Title/Abstract] OR "best practice"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract]) AND "guideline"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract])) OR "recommendat"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT (animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]) Filters: English, from 2016 - 2021</p>	23
#12	<p>Search: (((("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/prevention and control"[Mesh] OR ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract] AND ("colorectal cancer"[Title/Abstract] OR "colorectal neoplasm"[Title/Abstract] OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent"[Title/Abstract] OR "early diagnos"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement"[Title/Abstract] OR "policy statement"[Title/Abstract] OR "practice parameter"[Title/Abstract] OR "best practice"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract]) AND "guideline"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract])) OR "recommendat"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT (animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]) Filters: English, Polish, from 2016 - 2021</p>	23

Tabela 79. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka jelita grubego w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(familial or hereditary or inherited or patrimonial).ab,kw,ti.	326 040
#2	**"prevention and control"/	15 404
#3	(prevention or prevent* or prophylaxis or "early diagnos**").ab,kw,ti.	2 121 404
#4	2 or 3	2 132 059
#5	Guideline*.mp. or exp practice guideline/	926 491
#6	*consensus development/	4 066
#7	*clinical pathway/	3 255
#8	("clinical pathway**" or "consensus development conference**" or "position statement**" or "guideline**" or "guidance**" or "recommendation**" or "best practice**" or "consensus**" or "standards").ab,kw,ti.	1 410 349
#9	5 or 6 or 7 or 8	1 692 607
#10	*colorectal tumor/	14 571
#11	("Colorectal Neoplasm**" or "Colorectal cancer**").ab,kw,ti.	171 748
#12	10 or 11	176 584
#13	1 and 12	9 569
#14	4 and 9 and 13	304
#15	limit 14 to (human and yr="2016 -Current")	104

Tabela 80. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka błony śluzowej trzonu macicy w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Search: ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("Endometrial Neoplasms/prevention and control"[Mesh]) OR ("endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract]))	780
#2	Search: "prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent**"[Title/Abstract] OR "early diagnos**"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]	2 541 617
#3	Search: (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("Endometrial Neoplasms/prevention and control"[Mesh]) OR ("endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent**"[Title/Abstract] OR "early diagnos**"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])	157
#4	Search: ("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide**"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement**"[Title/Abstract] OR "policy statement**"[Title/Abstract] OR "practice parameter**"[Title/Abstract] OR "best practice**"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment**"[Title/Abstract] AND "guideline**"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus**"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol**"[Title/Abstract])) OR "recommenda**"[Title] OR "care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm**"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment**"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))))	1 433 914
#5	Search: (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("Endometrial Neoplasms/prevention and control"[Mesh]) OR ("endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent**"[Title/Abstract] OR "early diagnos**"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide**"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical	34

	<p>pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement"[Title/Abstract] OR "policy statement"[Title/Abstract] OR "practice parameter"[Title/Abstract] OR "best practice"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract] AND "guideline"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract])) OR "recommendat*[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))))</p>	
#6	<p>Search: (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])</p>	4 796 173
#7	<p>Search: (((("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract] AND ("Endometrial Neoplasms/prevention and control"[Mesh] OR ("endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*[Title/Abstract] OR "early diagnos*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) AND ("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement"[Title/Abstract] OR "policy statement"[Title/Abstract] OR "practice parameter"[Title/Abstract] OR "best practice"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract] AND "guideline"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract])) OR "recommendat*[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms]))</p>	34
#8	<p>Search: (((("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract] AND ("Endometrial Neoplasms/prevention and control"[Mesh] OR ("endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*[Title/Abstract] OR "early diagnos*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) AND ("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement"[Title/Abstract] OR "policy statement"[Title/Abstract] OR "practice parameter"[Title/Abstract] OR "best practice"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract] AND "guideline"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol"[Title/Abstract])) OR "recommendat*[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: from 2016 - 2021</p>	14

#9	Search: (((("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("Endometrial Neoplasms/prevention and control"[Mesh]) OR ("endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommenda*"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: English, from 2016 - 2021	13
#10	Search: (((("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND (("Endometrial Neoplasms/prevention and control"[Mesh]) OR ("endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract]))) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) AND (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommenda*"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) NOT (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: English, Polish, from 2016 - 2021	13

Tabela 81. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego raka błony śluzowej trzonu macicy w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba wyników
#1	(familial or hereditary or inherited or patrimonial).ab,kw,ti.	326 040
#2	*"prevention and control"/	15 404
#3	(prevention or prevent* or prophylaxis or "early diagnos*").ab,kw,ti.	2 121 404
#4	2 or 3	2 132 059
#5	Guideline*.mp. or exp practice guideline/	926 491
#6	*consensus development/	4 066
#7	*clinical pathway/	3 255
#8	("clinical pathway*" or "consensus development conference*" or "position statement*" or "guideline*" or "guidance*" or "recommendation*" or "best practice*" or "consensus*" or "standards").ab,kw,ti.	1 410 349

#9	5 or 6 or 7 or 8	1 692 607
#10	*endometrium tumor/	3 910
#11	("endometrial carcinoma*" or "endometrial cancer*").ab,kw,ti.	37 976
#12	10 or 11	40 427
#13	1 and 12	1 213
#14	4 and 9 and 13	44
#15	limit 14 to (human and yr="2016 -Current")	16

Tabela 82. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego siatkówczaka w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Search: ((retinoblastoma[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma/prevention and control"[Mesh])) AND ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]))	990
#2	Search: "prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]	2 541 617
#3	Search: "guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract] AND "guideline*"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommenda*"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))))	1 433 914
#4	Search: (((retinoblastoma[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma/prevention and control"[Mesh])) AND ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))	77
#5	Search: ("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract] AND "guideline*"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommenda*"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract])) AND (((retinoblastoma[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma/prevention and control"[Mesh])) AND ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))	10

#6	Search: (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	4 796 173
#7	Search: (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommendat*"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) AND (((retinoblastoma[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma/prevention and control"[Mesh]) AND ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms]))	10
#8	Search: (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommendat*"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) AND (((retinoblastoma[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma/prevention and control"[Mesh]) AND ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: from 2016 - 2021	3
#9	Search: (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommendat*"[Title] OR ("care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))) AND (((retinoblastoma[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma/prevention and control"[Mesh]) AND ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms]))	2

	control"[Mesh])) AND ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: English, from 2016 - 2021	
#10	Search: (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract] AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommenda*"[Title] OR "care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract])) AND (((retinoblastoma[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma/prevention and control"[Mesh])) AND ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract])) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract])) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: English, Polish, from 2016 - 2021	2

Tabela 83. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznego siatkówczaka w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba wyników
#1	(familial or hereditary or inherited or patrimonial).ab,kw,ti.	326 040
#2	*"prevention and control"/	15 404
#3	(prevention or prevent* or prophylaxis or "early diagnos*").ab,kw,ti.	2 121 404
#4	2 or 3	2 132 059
#5	Guideline*.mp. or exp practice guideline/	926 491
#6	*consensus development/	4 066
#7	*clinical pathway/	3 255
#8	("clinical pathway*" or "consensus development conference*" or "position statement*" or "guideline*" or "guidance*" or "recommendation*" or "best practice*" or "consensus*" or "standards").ab,kw,ti.	1 410 349
#9	5 or 6 or 7 or 8	1 692 607
#10	*retinoblastoma/	7 200
#11	"Retinoblastoma*".ab,kw,ti.	19 408
#12	10 or 11	19 821
#13	1 and 12	1 170
#14	4 and 9 and 13	3

Tabela 84. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznej choroby VHL w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

Numer	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Search: ("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract] AND ("von Hippel-Lindau Disease"[Mesh] OR ("VHL disease*" or "VHL syndrom*") OR ("Hippel-Lindau syndrom*"))	885
#2	Search: "prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]	2 541 617
#3	Search: ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract] AND	70

	((("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND ("von Hippel-Lindau Disease"[Mesh]) OR ("VHL disease*" OR "VHL syndrom*") OR ("Hippel-Lindau syndrom*"))))	
#4	Search: "guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommendat*"[Title] OR "care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract]))	1 433 914
#5	Search: ("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommendat*"[Title] OR "care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract])) AND (("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]) AND (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract]) AND ("von Hippel-Lindau Disease"[Mesh]) OR ("VHL disease*" OR "VHL syndrom*") OR ("Hippel-Lindau syndrom*"))))	12
#6	Search: (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	4 796 173
#7	Search: (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR (("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract]) OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR (("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract])) OR "recommendat*"[Title] OR "care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract])) AND (("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]) AND (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR	12

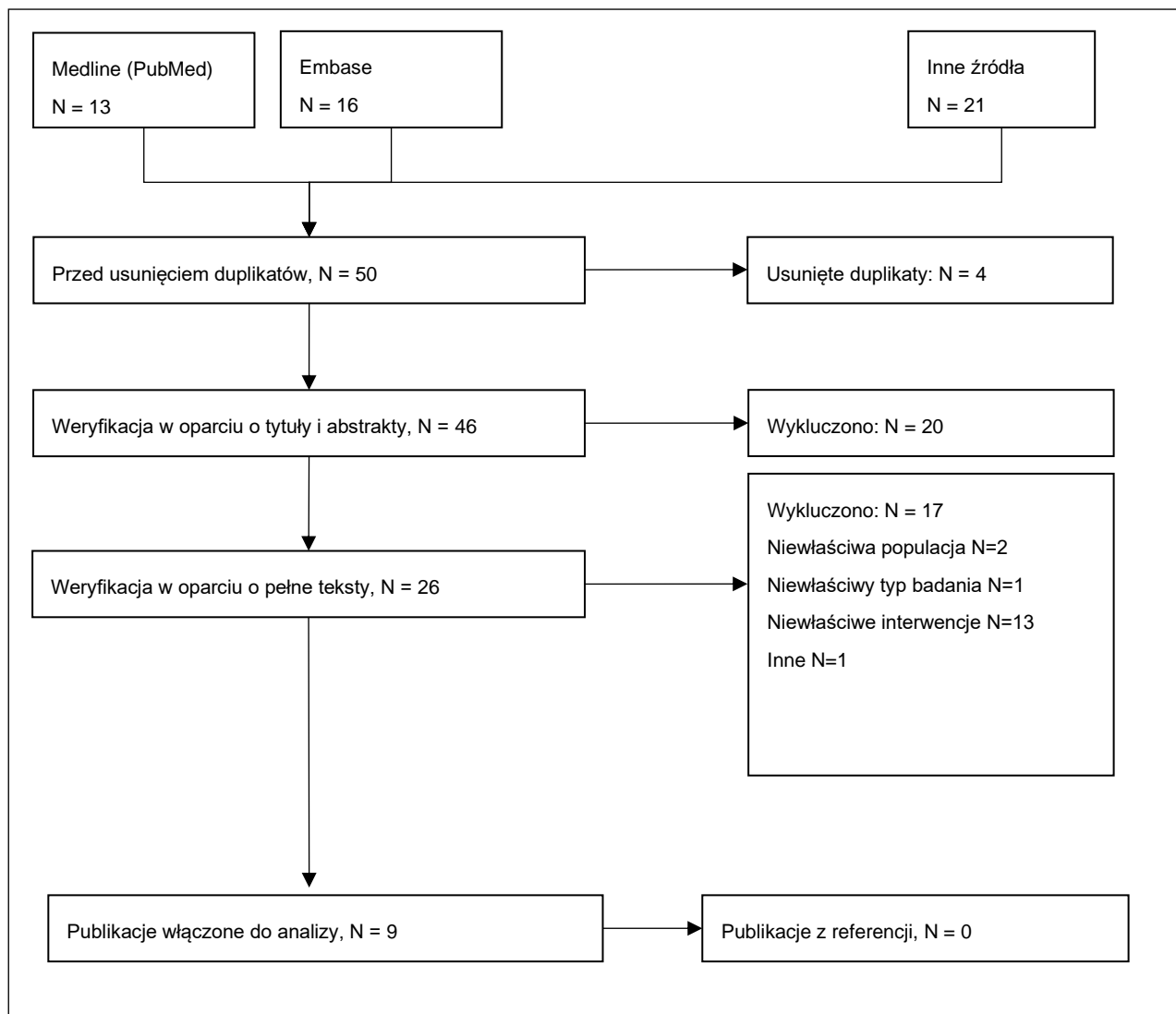
	"inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract] AND (("von Hippel-Lindau Disease"[Mesh]) OR ("VHL disease*" OR "VHL syndrom*") OR ("Hippel-Lindau syndrom*")))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms]))	
#8	Search: (("guidance"[Title/Abstract] OR "practice guide*"[Title/Abstract] OR "practice guidance"[Title/Abstract] OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR ("critical pathways"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences as topic"[MeSH Terms] OR "critical pathways"[MeSH Terms] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "health planning guidelines"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conference, nih"[Publication Type] OR "position statement*"[Title/Abstract] OR "policy statement*"[Title/Abstract] OR "practice parameter*"[Title/Abstract] OR "best practice*"[Title/Abstract] OR "standards"[Title] OR "Guideline"[Title] OR "guidelines"[Title] OR ("practice"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract]) AND "guideline*"[Title/Abstract] OR "CPG"[Title/Abstract] OR "CPGs"[Title/Abstract] OR "consensus*"[Title/Abstract] OR ("critical"[Title/Abstract] OR "clinical"[Title/Abstract] OR "practice"[Title/Abstract]) AND ("path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "protocol*"[Title/Abstract]) OR "recommendat*"[Title] OR "care"[Title/Abstract] AND ("standard"[Title/Abstract] OR "path"[Title/Abstract] OR "paths"[Title/Abstract] OR "pathway"[Title/Abstract] OR "pathways"[Title/Abstract] OR "map"[Title/Abstract] OR "maps"[Title/Abstract] OR "plan"[Title/Abstract] OR "plans"[Title/Abstract])) OR ("algorithm*"[Title/Abstract] AND ("screening"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR "tested"[Title/Abstract] OR "testing"[Title/Abstract] OR "assessment*"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract])) AND (("prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "prevent*"[Title/Abstract] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]) AND (("familial"[Title/Abstract] OR "hereditary"[Title/Abstract] OR "inherited"[Title/Abstract] OR "patrimonial"[Title/Abstract] AND ("von Hippel-Lindau Disease"[Mesh]) OR ("VHL disease*" OR "VHL syndrom*") OR ("Hippel-Lindau syndrom*")))) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])) Filters: from 2016 - 2021	1

Tabela 85. Strategia wyszukiwania publikacji dot. dziedzicznej choroby VHL w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 05.03.2021 r.).

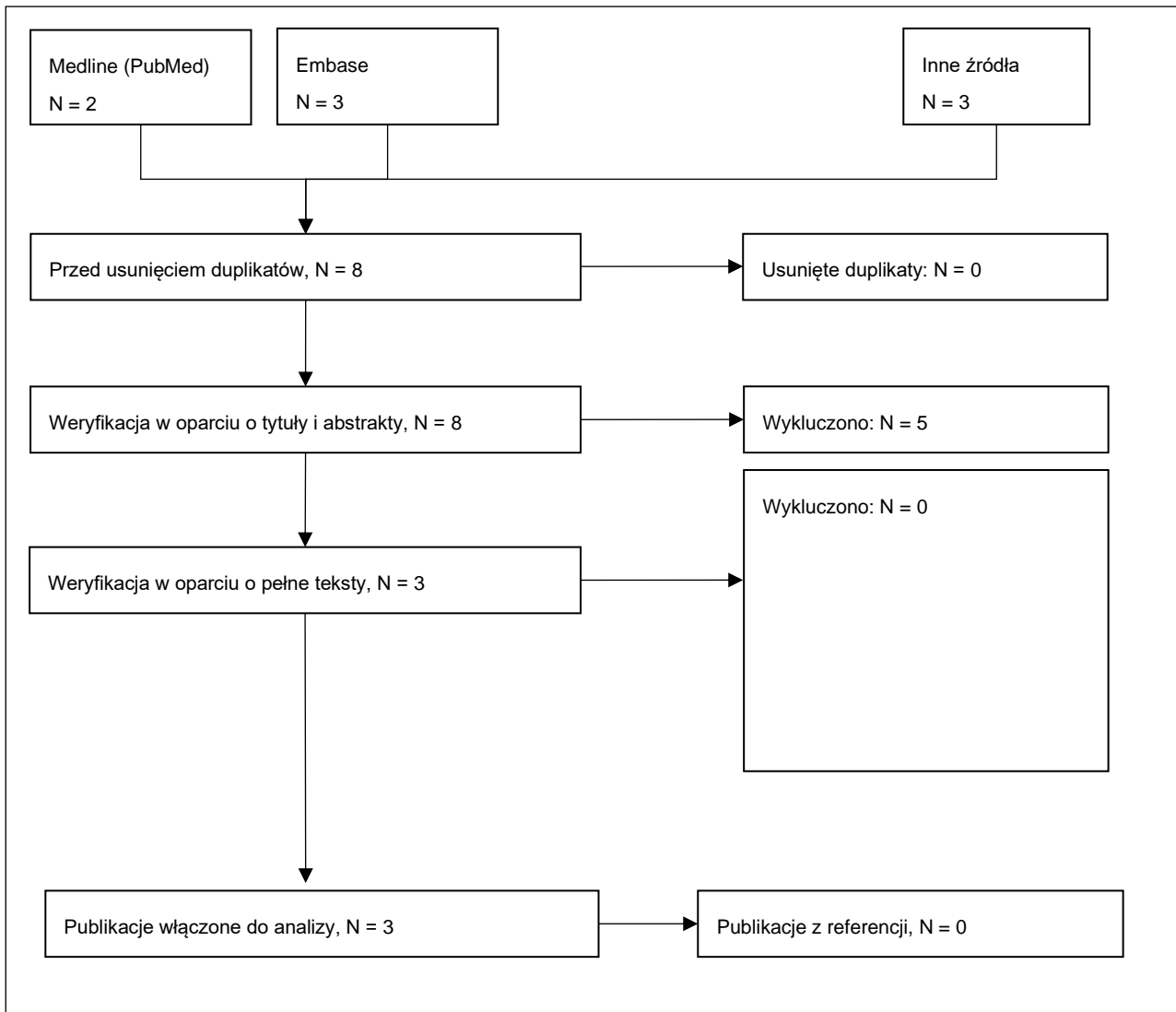
Numer	Kwerenda	Liczba wyników
#1	(familial or hereditary or inherited or patrimonial).ab,kw,ti.	326 040
#2	*"prevention and control"/	15 404
#3	(prevention or prevent* or prophylaxis or "early diagnos*").ab,kw,ti.	2 121 404
#4	2 or 3	2 132 059
#5	Guideline*.mp. or exp practice guideline/	926 491
#6	*consensus development/	4 066
#7	*clinical pathway/	3 255
#8	("clinical pathway*" OR "consensus development conference*" OR "position statement*" OR "guideline*" OR "guidance*" OR "recommendation*" OR "best practice*" OR "consensus*" OR "standards").ab,kw,ti.	1 410 349
#9	5 or 6 or 7 or 8	1 692 607
#10	*von Hippel Lindau disease/	2 416
#11	("von Hippel-Lindau Disease" OR "VHL disease*" OR "VHL syndrom*" OR "von Hippel-Lindau syndrom*").ab,kw,ti.	3 870
#12	10 or 11	4 345
#13	1 and 12	1 301
#14	4 and 9 and 13	14
#15	limit 14 to (human and yr="2016 -Current")	4

Zal 3. Diagramy selekcji badań

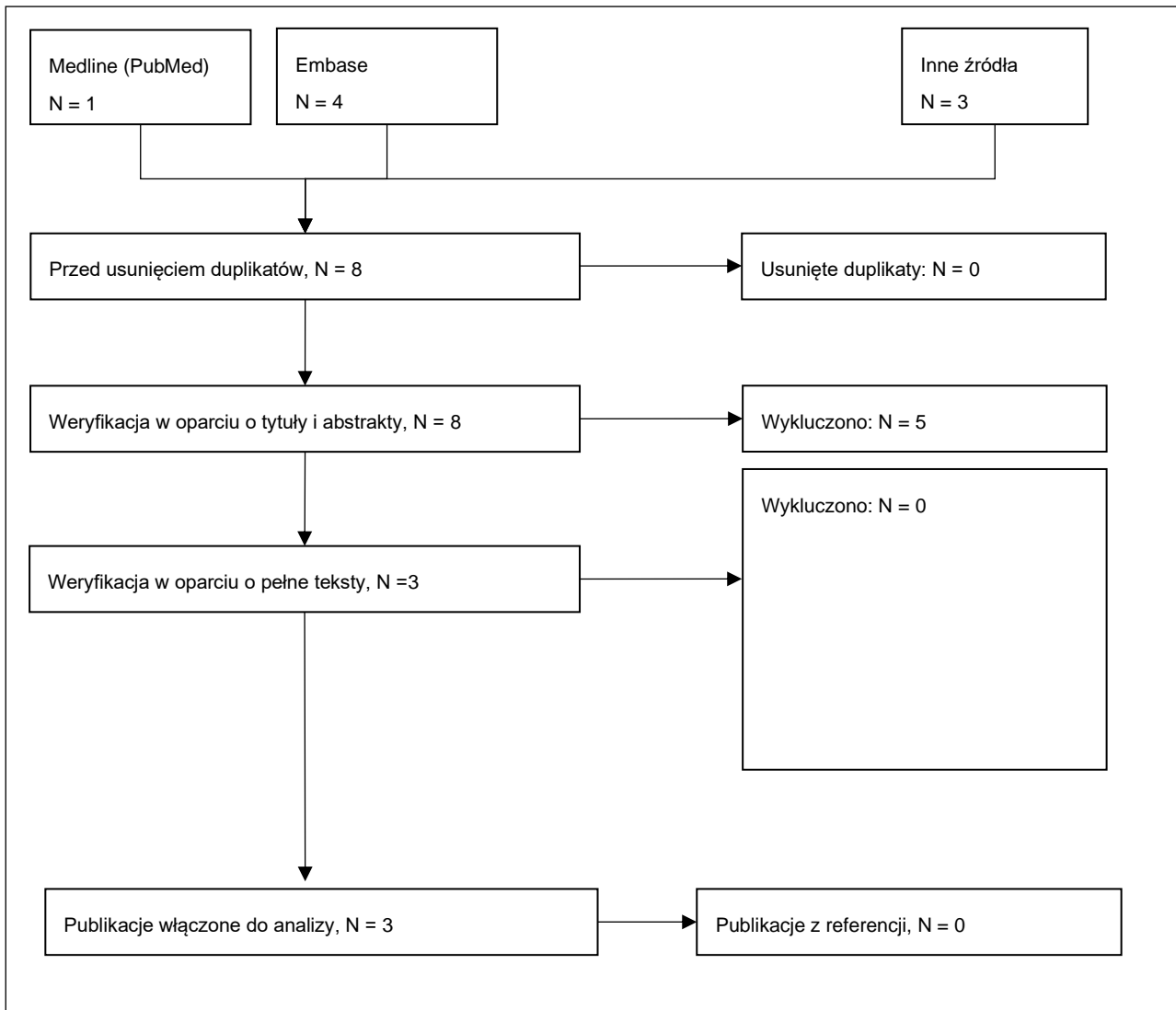
Rak trzonu macicy



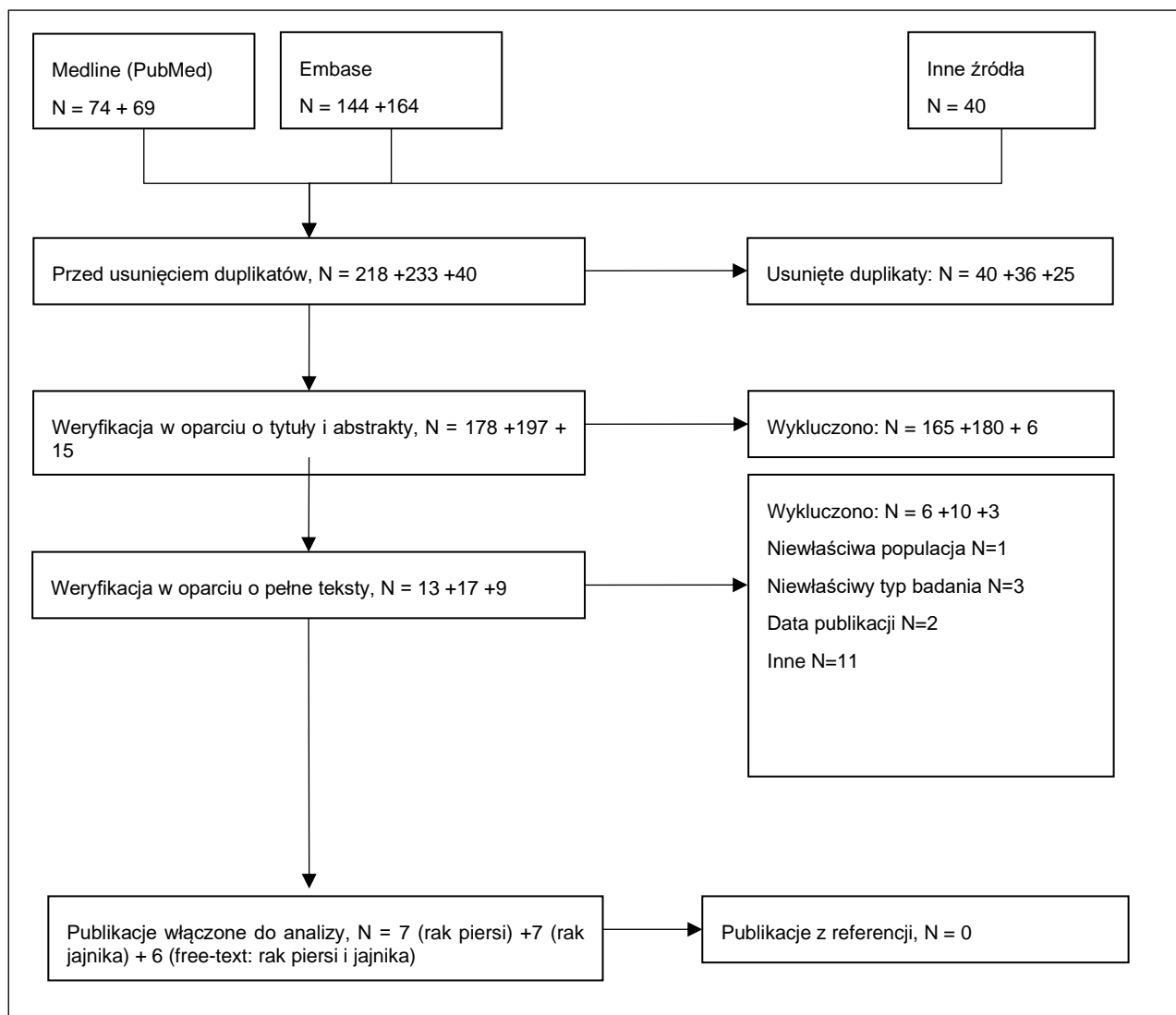
Siatkówczak



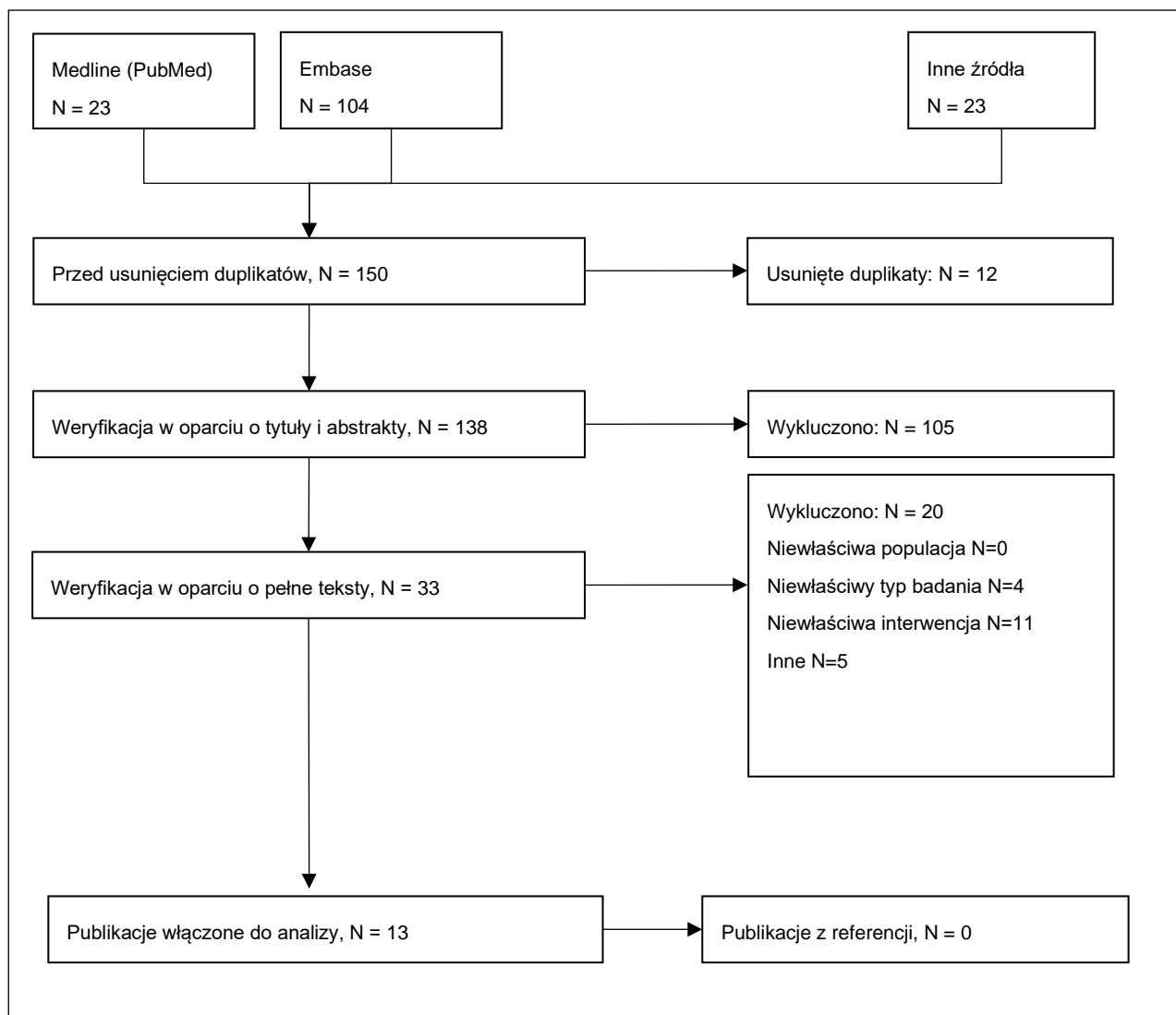
Choroba VHL



Rak jajnika i rak piersi



Rak jelita grubego



Zal 4. Kategorie rekomendacji oraz jakość dowodów naukowych przytaczanych w wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 86. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg AAOOP

Jakość dowodów naukowych	
Ia	Dowody z metaanalizy badań kontrolnych z randomizacją (RCT)
Ib	Dowody z co najmniej jednego badania RCT
IIa	Dowody z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji
IIb	Dowody z przynajmniej jednego innego badania quasi-eksperymentalnego
III	Dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacyjne i badania kliniczno-kontrolne
IV	Dowody z raportów komitetów ekspertów lub opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów, lub jedno i drugie
Siła rekomendacji	
A	Oparta bezpośrednio na dowodach kategorii I
B	Oparta bezpośrednio na dowodach kategorii II lub rekomendacja ekstrapolowana z dowodów kategorii I
C	Oparta bezpośrednio na dowodach kategorii III lub rekomendacja ekstrapolowana z dowodów kategorii I lub II
D	Oparta bezpośrednio na dowodach kategorii IV lub rekomendacja ekstrapolowana z dowodów kategorii I, II lub III

[Źródło: Opracowano na podstawie: Shekelle, P. G., Woolf, S. H., Eccles, M., & Grimshaw, J. (1999). *Clinical guidelines: developing guidelines*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 318(7183), 593–596. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7183.593>]

Tabela 87. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ASCO

Rodzaj rekomendacji	
Oparte na dowodach naukowych	Odnaleziono wystarczające dowody, aby sformułować rekomendacje w zakresie praktyki klinicznej.
Oparte na formalnym konsensusie	Stwierdzono, że dostępne dowody są niewystarczające, aby sformułować rekomendacje w zakresie praktyki klinicznej. W związku z powyższym, panel ekspercki wykorzystał proces formalnego konsensusu.
Oparte na nieformalnym konsensusie	Stwierdzono, że dostępne dowody są niewystarczające, aby sformułować rekomendacje w zakresie praktyki klinicznej. Uważa się, że wydane zalecenie jest najlepszym aktualnym zaleceniem dla praktyki klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu eksperckiego. Członkowie panelu eksperckiego stwierdzili, że wykorzystanie procesu formalnego konsensusu nie było konieczne w danym przypadku, z przyczyn opisanych w przeglądzie literatury i w dyskusji.
Nierekomendowane	Nie ma wystarczających dowodów, a panel ekspercki stwierdził, że nie jest możliwe wydanie rekomendacji w danym zakresie.
Jakość dowodów:	
Wysoka	Istnieje wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i ukierunkowanie efektu (np. bilans korzyści i szkód) oraz jest bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią wielkość lub ukierunkowanie tego efektu.
Pośrednia (umiarkowana)	Istnieje umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i ukierunkowanie efektu. Jest mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią ukierunkowanie tego efektu, ale mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Istnieje mała pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i ukierunkowanie efektu. Dalsze badania mogą zmienić zarówno ukierunkowanie jak i wielkość efektu.
Niewystarczająca	Istniejące dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i ukierunkowanie efektu. Dalsze badania mogą lepiej przedstawić dany temat. Uzasadnione w tym przypadku jest skorzystanie z konsensusu.
Siła rekomendacji	
Silna	Istnieje wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Twierdzenie to oparte jest o (1) silne dowody na prawdziwy wpływ danej interwencji (np. korzyści przewyższają szkody), (2) spójne wyniki, bez wyjątków lub z małymi wyjątkami, (3) niewiele wątpliwości bądź ich brak w zakresie jakości badań i/lub (4) porozumienie panelu ekspertów.
Umiarkowana	Istnieje umiarkowana pewność co do tego, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Twierdzenie to oparte jest o (1) dobre dowody na prawdziwy wpływ danej interwencji (np. korzyści przewyższają szkody), (2) spójne wyniki, z małymi lub z kilkoma wyjątkami, (3) niewielkie bądź kilka wątpliwości w zakresie jakości badań i/lub (4) porozumienie panelu ekspertów.
Słaba	Istnieje pewna pewność co do tego, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Twierdzenie to oparte jest o (1) ograniczone dowody na prawdziwy wpływ danej interwencji (np. korzyści przewyższają szkody), (2) spójne wyniki, jednak z istotnymi wyjątkami, (3) wątpliwości w zakresie jakości badań i/lub (4) porozumienie panelu ekspertów.

[Źródło: Opracowano na podstawie: ASCO. (2019). *ASCO Guidelines – Methodology Manual*. Pozyskano z: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-and-guidelines/documents/2019-Guidelines-Methodology-Manual.pdf>, dostęp z 20.02.2021]

Tabela 88. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ASCRS

	Wiarygodność dowodów	Korzyści vs ryzyko/obciążenie	Jakość metodologiczna i dodatkowe dowody
1A	Silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenie lub odwrotnie	RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów z badań obserwacyjnych
1B	Silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenie lub odwrotnie	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne wyniki) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych
1C	Silna rekomendacja, niska lub bardzo niska jakość dowodów	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenie lub odwrotnie	Badania obserwacyjne lub serie przypadków
2A	Słaba rekomendacja, wysoka jakość dowodów	Korzyści blisko zrównoważone z ryzykiem i obciążeniem	RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów z badań obserwacyjnych
2B	Słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów	Korzyści blisko zrównoważone z ryzykiem i obciążeniem	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie

			lub nieprecyzyjne wyniki) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych
2C	Słaba rekomendacja, niska lub bardzo niska jakość dowodów	Niepewność szacunków korzyści, ryzyka i obciążenia; korzyści, ryzyko i obciążenie mogą być ściśle zrównoważone	Badania obserwacyjne lub serie przypadków

[Źródło: Opracowano na podstawie: Herzig, D., Hardiman, K., Weiser, M., You, N., Paquette, I., Feingold, D. L., & Steele, S. R. (2017). *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. Diseases of the colon and rectum, 60(9), 881–894.* <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000912>]

Tabela 89. Jakość dowodów naukowych wg ASGE

Jakość dowodów naukowych	Definicja
Wysoka	Jesteśmy przekonani, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowania efektu.
Średnia	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt jest prawdopodobnie bliski jego oszacowaniu, istnieje jednak możliwość, że jest on istotnie inny.
Niska	Nasza pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego.
Bardzo niska	Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowania efektu.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Yang, J., Gurudu, S. R., Koptiuch, C., Agrawal, D., Buxbaum, J. L., Abbas Fehmi, S. M., Fishman, D. S., Khashab, M. A., Jamil, L. H., Jue, T. L., Law, J. K., Lee, J. K., Naveed, M., Qumseya, B. J., Sawhney, M. S., Thosani, N., Wani, S. B., & Samadder, N. J. (2020). *American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. Gastrointestinal endoscopy, 91(5), 963–982.e2.* <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.028>]

Tabela 90. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg BGCS

Wiarygodność dowodów	
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego.
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego.
1-	Metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego.
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku czynników zakłócających, błędu systematycznego lub że wynik jest dziełem przypadku i dużym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku czynników zakłócających, błędu systematycznego lub że wyn k jest dziełem przypadku i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku czynników zakłócających, błędu systematycznego lub że wynik jest dziełem przypadku i znacznym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy.
3	Badania nieanalityczne, np. serie przypadków, opisy przypadków.
4	Opinia ekspertów.
Siła zalecenia	
A	Co najmniej jedna metaanaliza, przeglądy systematyczne lub RCT ocenione jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub Systematyczny przegląd RCT lub zbioru badań ocenionych jako 1+ bezpośrednio odnoszących się do populacji pacjentów i wykazujący spójność wyn ków.
B	Dowody z badań poziomu 2++ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub ekstrapolowane z badań poziomu 1.
C	Dowody z badań poziomu 2+ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++.
D	Dowody z badań na poziomie 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+.

[Źródło: Opracowano na podstawie: BGCS. (2017). *BGCS Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice.* Pozyskano z <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BGCS-Endometrial-Guidelines-2017.pdf>, dostęp 16.03.2021, dostęp z 16.03.2021]

Tabela 91. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg DGGG/DKG

Poziom rekomendacji		
Poziom rekomendacji	Opis	Składnia
A	Silna rekomendacja	Powinno się (należy)/nie powinno się (nie należy) (ang. <i>shall/shall not</i>)
B	Rekomendacja	Powinno się/nie powinno się (ang. <i>should/should not</i>)

0	Rekomendacja otwarta	Można (ang. <i>may/can</i>)
Stopień rekomendacji		
Stopień rekomendacji	Opis	
ST	Oświadczenia (ang. <i>statements</i> , ST) przedstawiające lub wyjaśniające konkretne fakty, okoliczności lub problemy, bez bezpośrednich zaleceń co do działania. Oświadczenia są przyjmowane po formalnym procesie konsensusu przy zastosowaniu tego samego podejścia, jakie zastosowano przy formułowaniu zaleceń i mogą być oparte na wynikach badań naukowych lub opiniach ekspertów.	
EC	Zalecenia, dla których nie przeprowadzono systematycznego przeszukiwania literatury, będące konsensusem ekspertów (ang. <i>expert consensus</i> EC). Z reguły zalecenia te obejmują podejścia uważane za dobrą praktykę kliniczną, w przypadku których żadne badania naukowe nie są konieczne lub nie można się ich spodziewać.	

[Źródło: Opracowano na podstawie: Emons, G., Steiner, E., Vordermark, D., Uleer, C., Bock, N., Paradies, K., Ortmann, O., Aretz, S., Mallmann, P., Kurzeder, C., Hagen, V., van Oorschot, B., Höcht, S., Feyer, P., Egerer, G., Friedrich, M., Cremer, W., Prott, F. J., Horn, L. C., Prömpeler, H., ... Erdogan, S. (2018). *Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 78(10), 949–971. https://doi.org/10.1055/a-0713-1218*]

Tabela 92. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ESGE

Jakość dowodów naukowych	
Wysoka	Jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych i dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją (RCT), które dają spójne i możliwe do bezpośredniego zastosowania wyniki. Poziom ten oznacza również, że dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego zaufania do oszacowania efektu.
Średnia	RCT z istotnymi ograniczeniami (tj. stronicza ocena efektu leczenia, duża utrata pacjentów z okresu <i>follow-up</i> , brak zaślepienia, niewyjaśniona heterogeniczność), pośrednie dowody pochodzące z podobnych (ale nie identycznych) populacji będących przedmiotem zainteresowania oraz RCT z bardzo małą liczbą uczestników lub obserwowanych wydarzeń. Ponadto dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji, z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych oraz z wielokrotnych serii czasowych, z interwencją lub bez. Poziom ten oznacza również, że dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze zaufanie do oszacowania efektu i mogą go zmienić.
Niska	Badania obserwacyjne byłyby zazwyczaj oceniane jako niskiej jakości ze względu na ryzyko błędu systematycznego. Ten poziom oznacza również, że dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie.
Bardzo niska	Dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub ich brakuje, a zatem nie można określić równowagi korzyści i szkód. Jakikolwiek oszacowanie skutków jest bardzo niepewne, ponieważ dowody są albo niedostępne, albo nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków.
Siła rekomendacji	
Silna	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenie (lub odwrotnie). Rekomendacja zwykle określana jako „zalecamy”.
Słaba	Korzyści bliskie ryzyku i obciążeniu. Rekomendacja zwykle określana jako „sugerujemy”.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Dumonceau, J. M., Hassan, C., Riphaus, A., & Ponchon, T. (2012). *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Development Policy. Endoscopy, 44(6), 626–629. https://doi.org/10.1055/s-0031-1291747*]

Tabela 93. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ESGO

Wiarygodność dowodu	
1++	Wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych kontrolowanych (RCTs) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego
1+	Metaanalizy o wysokiej jakości metodycznej, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego
1-	Metaanalizy, systematyczne przeglądy lub RCT obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku pomyłki i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przypadkowy
2+	Dobrze zaprojektowane (o wysokiej jakości metodycznej) badanie kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomyłki lub stroniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przypadkowy
2-	Badanie kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku pomyłki lub stroniczości i znacznym ryzyku, że związek nie jest przypadkowy
3	Badania nieanalityczne, np. opis pojedynczego przypadku lub serii przypadków
4	Opinie ekspertów
Siła zalecenia	

A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badań RCT sklasyfikowanych jako 1++, mające bezpośrednie odniesienie/zastosowanie do badanej/docelowej populacji; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+, mających bezpośrednie odniesienie/zastosowanie do badanej/docelowej populacji i wykazujący ogólną spójność wyników
B	Zbiór dowodów obejmujący badania sklasyfikowane jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań sklasyfikowanych jako 1++ lub 1+
C	Zbiór dowodów uwzględniający badania sklasyfikowane jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań 2++
D	Poziom wiarygodności dowodów 3 lub 4, lub ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako 2+
Najlepsza praktyka	
<input checked="" type="checkbox"/> GCP	Najlepsza rekomendowana praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu grupy opracowującej wytyczne.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Cibula, D., Pötter, R., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Fischerova, D., Meder, C. H., ... & Mahantshetty, U. (2018). The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 28(4), 641-655]

Tabela 94. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ESGO/ESTRO/ESP

Wiarygodność dowodów	
I	Dowód z przynajmniej jednego dużego badania RCT o wysokiej jakości metodycznej (niski potencjał błędu) lub z meta-analizy z poprawnie przeprowadzonych badań randomizowanych bez stwierdzonej heterogeniczności.
II	Małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania, w których podejrzewane jest wystąpienie błędu (niższa jakość metodyczna) lub meta-analiza takich badań lub badań z heterogenicznością.
III	Prospektywne badania kohortowe.
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu <i>case-control</i> .
V	Badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie eksperckie.
Siła zalecenia	
A	Silne dowody na skuteczność z dużą korzyścią kliniczną, silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, stosowanie zalecane w większości przypadków/ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub szkód (efekty niepożądane, koszt), stosowanie opcjonalne.
D	Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub za negatywnymi wynikami, stosowanie w większości przypadków nie zalecane.
E	Silne dowody przeciwko skuteczności albo za negatywnymi wynikami, nigdy nie zalecane.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chargari, C., Fagotti, A., Fotopoulou, C., Gonzalez Martin, A., Lax, S., Lorusso, D., Marth, C., Morice, P., Nout, R. A., O'Donnell, D., Querleu, D., Raspollini, M. R., ... Creutzberg, C. L. (2021). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 31(1), 12–39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>]

Tabela 95. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg ESMO

Wiarygodność dowodu	
I	Dowód z przynajmniej jednego dużego badania RCT o wysokiej jakości metodycznej (niski potencjał błędu) lub z meta-analizy z poprawnie przeprowadzonych badań randomizowanych bez stwierdzonej heterogeniczności
II	Małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania, w których podejrzewane jest wystąpienie błędu (niższa jakość metodyczna) lub meta-analiza takich badań lub badań z heterogenicznością
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu <i>case-control</i>
V	Badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie eksperckie
Siła zalecenia	
A	Silne dowody na skuteczność z dużą korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, stosowanie zalecane w większości przypadków/ogólnie zalecane
C	Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub szkód (efekty niepożądane, koszt) stosowanie opcjonalne
D	Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub za negatywnymi wynikami, stosowanie w większości przypadków nie zalecane

E	Silne dowody przeciwko skuteczności albo za negatywnymi wynikami, nigdy nie zalecane
---	--

Źródło: Opracowano na podstawie: ESMO. (2021). SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores; ESMO Guidelines Committee, January 2021. Pozyskano z: <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1>, dostęp z 09.04.2020]

Tabela 96. Jakość dowodów naukowych wg GGPO

Poziom dowodów	Terapia/ Prewencja/ Etiologia/ Szkodliwość	Prognoza	Diagnoza	Diagnostyka różnicowa / Badanie rozpowszechnienia objawów	Analizy ekonomiczne i decyzyjne
1a	Przeglądy systematyczne (PS) (ze spójnymi danymi) RCT	PS (ze spójnymi danymi) badań kohortowych, repozytorium danych klinicznych (<i>Clinical Data Repository</i> , CDR) zwalidowane w różnych populacjach	PS (ze spójnymi danymi) badań diagnostycznych poziomu 1.; CDR z badaniami 1b z różnych ośrodków klinicznych	SR (ze spójnymi danymi) prospektywnych badań kohortowych	PS (ze spójnymi danymi) badań ekonomicznych poziomu 1
1b	Pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)	Pojedyncze badanie kohortowe z > 80% pacjentów z dostępnym okresem obserwacji; CDR zwalidowany w pojedynczej populacji	Zwalidowane badanie kohortowe z dobrymi standardami odniesienia; lub CDR z jednego ośrodka klinicznego	Prospektywne badanie kohortowe z prawidłowym okresem obserwacji	Analiza oparta na kosztach uzasadnionych klinicznie lub alternatywach; PS; w tym wieloczynnikowa analiza wrażliwości
1c	Wszystko albo nic*	Wszystko albo nic – serie przypadków	Całkowite SpPin and SnNout*	Wszystko albo nic – serie przypadków	Analizy <i>better-value</i> lub <i>worse-value</i>
2a	PS (ze spójnymi danymi) badań kohortowych	PS (ze spójnymi danymi) retrospektywnych badań kohortowych lub nieleczonych grup kontrolnych w RCT	PS (ze spójnymi danymi) badań diagnostycznych poziomu > 2	PS (ze spójnymi danymi) badań poziomu przynajmniej 2b	PR (ze spójnymi danymi) badań ekonomicznych na poziomie > 2
2b	Pojedyncze badanie kohortowe (w tym niskiej jakości RCT; np. < 80% pacjentów z dostępnym okresem obserwacji)	Retrospektywne badanie kohortowe lub okres obserwacji nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej w RCT; Derywacja CDR lub walidacja tylko na podzielonej próbie	Badawcze badanie kohortowe z dobrymi standardami referencyjnymi; CDR po derywacji lub walidacja ty ko na podstawie podzielonej próby lub baz danych	Retrospektywne badanie kohortowe lub słaby <i>follow-up</i>	Analiza oparta na kosztach uzasadnionych klinicznie lub alternatywach; ograniczone przeglądy dowodów lub pojedyncze badania; w tym wieloczynnikowe analizy wrażliwości
2c	Badania punktów końcowych; badania ekologiczne	Badania punktów końcowych	-	Badania ekologiczne	Audyt lub badanie punktów końcowych
3a	PS (ze spójnymi danymi) badań kliniczno-kontrolnych		PS (ze spójnymi danymi) badań poziomu przynajmniej 3b	PS (ze spójnymi danymi) badań poziomu przynajmniej 3b	PS (ze spójnymi danymi) badań poziomu przynajmniej 3b
3b	Pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne		Badanie serii przypadków (nie włączanych kolejno); lub bez jednolitych standardów referencyjnych	Badanie kohortowe serii przypadków (nie włączanych kolejno); lub bardzo ograniczona populacja	Analiza oparta na ograniczonych alternatywach lub kosztach, szacunkowych danych niskiej jakości, ale obejmująca analizy wrażliwości uwzględniające zmienne kliniczne
4	Serie przypadków (oraz badania kohortowe i kliniczno-kontrolne niskiej jakości)	Serie przypadków (i kohortowe badania prognostyczne niskiej jakości)	Badanie kliniczne, niskie lub zależne standardy odniesienia	Serie przypadków lub zastępcze standardy odniesienia	Analiza bez analizy wrażliwości

5	Opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „pierwszych zasadach”	Opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „pierwszych zasadach”	Opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „pierwszych zasadach”	Opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „pierwszych zasadach”	Opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „pierwszych zasadach”
---	---	---	---	---	---

* Spełnione, gdy przed dostępnością interwencji wszyscy pacjenci zmarli a po jej udostępnieniu część lub wszyscy pacjenci przeżywają.

** „Całkowite SpPin” to wynik diagnostyczny, którego swoistość jest tak wysoka, że wynik pozytywny decyduje o diagnozie. „Całkowite SnNout” to wynik diagnostyczny, którego czułość jest tak wysoka, że wynik ujemny wyklucza diagnozę.

[Źródło: Opracowano na podstawie: GGPO. (2019). German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): S3-Guideline Colorectal Cancer, long version 2.1, 2019, AWMF registration number: 021-007OL. Pozyskano z: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>, dostęp z 26.03.2021]

Tabela 97. Kategorie rekomendacji i poziomy konsensusu wg GGPO

Siła zalecenia	
A	Silna rekomendacja
B	Rekomendacja
0	Rekomendacja otwarta
Poziom konsensusu ekspertów	
Silny konsensus	Zgodność > 95% uczestników
Konsensus	Zgodność 75% - 95% uczestników
Zgodność większości	Zgodność 50% - 75% uczestników
Brak konsensusu	Zgodność < 50% uczestników

[Źródło: Opracowano na podstawie: GGPO. (2019). German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): S3-Guideline Colorectal Cancer, long version 2.1. (2019). AWMF registration number: 021-007OL. Pozyskano z: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>, dostęp z 26.03.2021]

Tabela 98. Kategorie rekomendacji wg JSCCR

Poziom	Jakość dowodu
A	Jednomyślne zalecenie komitetu opracowującego wytyczne oparte na dowodach o wysokiej jakości
B	Jednomyślne zalecenie komitetu opracowującego wytyczne oparte na dowodach o niskiej jakości
C	Zalecenie, które nie zostało uzgodnione całkowicie przez wszystkich członków komitetu opracowującego wytyczne, niezależnie od poziomu dowodów
D	Zalecenie, które nie zostało uzgodnione przez członków komitetu opracowującego wytyczne

[Źródło: Opracowano na podstawie: Ishida, H., Yamaguchi, T., Tanakaya, K., Akagi, K., Inoue, Y., Kumamoto, K., Shimodaira, H., Sekine, S., Tanaka, T., Chino, A., Tomita, N., Nakajima, T., Hasegawa, H., Hinoi, T., Hirasawa, A., Miyakura, Y., Murakami, Y., Muro, K., Ajioka, Y., Hashiguchi, Y., ... Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2018). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2016 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer (Translated Version). Journal of the anus, rectum and colon, 2(Suppl 1), S1–S51. <https://doi.org/10.23922/jarc.2017-028>]

Tabela 99. Kategorie jakości dowodów naukowych wg US/Canadian Preventive Services Task Force 2001 przyjęte przez MaHTAS

Poziom	Jakość dowodu
I	Dowody uzyskane z co najmniej jednego kontrolowanego badania z odpowiednią randomizacją
II-1	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych bez randomizacji
II-2	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno - kontrolnych, najlepiej pochodzących z więcej niż jednego ośrodka lub grupy
II-3	Dowody z wielu serii czasowych z interwencją lub bez. Jako dowody tego poziomu mogą być również uznane wyniki badań uzyskane w eksperymentach bez grupy kontrolnej, które doprowadziły do kluczowych zmian (takich jak skutki wprowadzenia leczenia penicyliną w latach czterdziestych XX wieku).
III	Opinie uznanych instytucji oparte na doświadczeniu klinicznym; badania opisowe i opisy przypadków, raporty komitetów eksperckich

[Źródło: Opracowano na podstawie: Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). (2017). Management of Colorectal Cancer. Malaysia Health Technology Assessment Section. Pozyskano z <https://www.moh.gov.my/moh/resources/penerbitan/CPG/CPG%20Management%20of%20Colorectal%20Carcinoma.pdf>, dostęp z 18.03.2021]

Tabela 100. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg MSTF

Jakość dowodów naukowych	
A: Wysoka jakość	Dalsze badania raczej nie zmienią naszego zaufania do oszacowania efektu
B: Umiarkowana jakość	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie
C: Niska jakość	Dalsze badania najprawdopodobniej będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie
D: Bardzo niska jakość	Jakiegokolwiek oszacowanie skutków jest bardzo niepewne
Siła zalecenia	
Silne	Silne zalecenia oznaczają, że większość poinformowanych pacjentów wybrałaby zalecane postępowanie, a lekarze mogą odpowiednio ukształtować swoje interakcje z pacjentami. Silniejsze zalecenia są określane jako „zalecamy”
Słabe	Słabe zalecenia oznaczają, że wybory pacjentów będą się różnić w zależności od ich wartości i preferencji, a lekarze muszą upewnić się, że opieka nad pacjentem jest zgodna z ich wartościami i preferencjami. Słabsze rekomendacje są oznaczone frazami, takimi jak „sugerujemy”

[Źródło: Opracowano na podstawie: Kahi, C. J., Boland, C. R., Dominitz, J. A., Giardiello, F. M., Johnson, D. A., Kaltenbach, T., Lieberman, D., Levin, T. R., Robertson, D. J., Rex, D. K., & United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. (2016). Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 150(3), 758–768.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.001>]

Tabela 101. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg NCCN

Kategorie NCCN dotyczące dowodów oraz konsensusu	
1	Na podstawie dowodów wyższego stopnia uzyskano jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwie przeprowadzona
2A	Na podstawie dowodów niższego stopnia uzyskano jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwie przeprowadzona.
2B	Na podstawie dowodów niższego stopnia uzyskano konsensus NCCN, że interwencja jest właściwie przeprowadzona
3	Na podstawie dowodów dowolnego stopnia zachodzi wysoka niezgodność NCCN, że interwencja jest właściwie przeprowadzona.
Wszystkie zalecenia dotyczą kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.	

[Źródło: Opracowano na podstawie: Koh, W. J., Abu-Rustum, N. R., Bean, S., Bradley, K., Campos, S. M., Cho, K. R., ... & Crispens, M. A. (2019). Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(1), 64-84. National Comprehensive Cancer Network, <https://nccn.org/view/journals/jnccn/17/1/article-p64.xml>, dostęp z 09.04.2020]

Tabela 102. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg NHMRC

Kategoria rekomendacji	Opis
A	Odnalezione dowody są wystarczające, aby rekomendacje miały zastosowanie w zakresie praktyki klinicznej
B	Odnalezione dowody są na tyle wystarczające, aby rekomendacje miały zastosowanie w większości przypadków w zakresie praktyki klinicznej
C	Odnalezione dowody stanowią pewne wsparcie dla rekomendacji, ale musi być zachowana ostrożność podczas stosowania w zakresie praktyki klinicznej
D	Odnalezione dowody są słabej jakości a rekomendacje należy stosować z dużą ostrożnością

[Źródło: Opracowano na podstawie: National Health and Medical Research Council. (2009). *NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines*. Canberra: National Health and Medical Research Council. Pozyskano z: [https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/NHMRC%20Levels%20and%20Grades%20\(2009\).pdf](https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/NHMRC%20Levels%20and%20Grades%20(2009).pdf), dostęp z 12.03.2021]

Tabela 103. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg NICE

Siła zaleceń	
Interwencje, które muszą (lub nie muszą) być stosowane	Zwykle używamy „musi” lub „nie wolno” tylko wtedy, gdy istnieje prawny obowiązek stosowania zalecenia. Sporadycznie używamy „musi” (lub „nie wolno”), jeśli konsekwencje nieprzestrzegania zalecenia mogą być bardzo poważne lub potencjalnie zagrażające życiu.
Interwencje, które powinny (lub nie powinny) być stosowane – „silne” zalecenie	Używamy „zaoferuj” (i podobne słowa, takie jak „skieruj” lub „zalec”), gdy jesteśmy pewni, że dla zdecydowanej większości chorych, interwencja zrobi więcej dobrego niż złego, a być opłacalne. Używamy podobnych form słów (na przykład „Nie proponuj ...”), gdy mamy pewność, że interwencja nie przyniesie korzyści większości pacjentów.
Interwencje, które mogą być zastosowane	Używamy „rozważ”, gdy jesteśmy przekonani, że interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkody dla większości pacjentów i będzie użyteczna kosztowo, ale inne opcje mogą być równie użyteczne kosztowo. Wybór interwencji i to, czy interwencja ma być

	zastosowana, czy też nie, z większym prawdopodobieństwem zależy od wyznawanych wartości i preferencji pacjenta, niż od siły zalecenia, a więc pracownicy służby zdrowia powinni poświęcić więcej czasu na rozważenie i omówienie danej opcji terapeutycznej z pacjentem.
Zgodne z metodyką GRADE.	

[Źródło: Opracowano na podstawie: NICE. (2012). *The guidelines manual: Process and methods* [PMG6], <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/developing-and-wording-guideline-recommendations>, dostęp z 20.02.2020]

Tabela 104. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg PTOK

Jakość dowodów naukowych	
I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją
II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)
III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
IV	Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów
Kategorie rekomendacji	
A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
C	Wskazania określane indywidualnie

[Źródło: Opracowano na podstawie: Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in. (2018). *Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. Oncol Clin Pract* 2018;14(4):171-215]

Tabela 105. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SAG

Siła zaleceń	
Zgodne z metodyką GRADE.	

[Źródło: Opracowano na podstawie: Pablo Perel, 17. *The GRADE methodology for guideline development, Rheumatology, Volume 53, Issue suppl_2, July 2014, Pages i9–i10*, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu202>, dostęp z 31.03.2021]

Tabela 106. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SEOM

Wiarygodność dowodów	
I	Dowody z przynajmniej jednego odpowiedniego badania RCT.
II	Dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka) lub z badań wielu szeregów czasowych lub dramatycznych wyników z badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej.
III	Dowody z opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów.
Siła zalecenia	
A	Silne dowody na skuteczność z dużą korzyścią kliniczną, silna rekomendacja. Informacja powinna być zawsze oferowana.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, stosowanie zalecane w większości przypadków/ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub szkód (efekty niepożądane, koszt), stosowanie opcjonalne.
D	Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub za negatywnymi wynikami, stosowanie w większości przypadków nie zalecane.
E	Silne dowody przeciwko skuteczności a bo za negatywnymi wynikami, nigdy nie zalecane.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Lázaro, M., Valderrama, B. P., Suárez, C., de-Velasco, G., Beato, C., Chirivella, I., González-Del-Alba, A., Láinez, N., Méndez-Vidal, M. J., & Arranz, J. A. (2020). *SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer* (2019). *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 22(2), 256–269. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02285-7>]

Tabela 107. Kategorie rekomendacji wg SFMPP

Kategorie SFMPP dotyczące dowodów oraz konsensusu		
A	Wysokie prawdopodobieństwo mutacji w genie BRCA (likelihood of BRCA, IBRCAm) ($\geq 7,5\%$, wg poziomu dowodów (LOE) I / II) i / lub wartość terapeutyczna	Rekomendowane

B	Umiarkowane prawdopodobieństwo mutacji w genie BRCA (likelihood of BRCA, IBRCAM) (2,5-7,5%) i brak wartości terapeutycznej	Można rozważyć
C	Niskie prawdopodobieństwo mutacji w genie BRCA (likelihood of BRCA, IBRCAM) (<2.5%) i brak wartości terapeutycznej	Nie należy proponować rutynowo
Poziom dowodów naukowych		
I	Zgodne dane dotyczące IBRCAM dostępne na poziomie 1	Publikacje poziomu 1: prospektywne lub duże badania retrospektywne, badania kohortowe z grupą kontrolą, badania zbiorcze.
II	Dane dostępne z publikacji poziomu 2 lub niespójne dane w literaturze	Publikacja poziomu 2: badanie kohortowe z grupą kontrolą nierównoczesną, badanie kliniczno-kontrolne, analiza podgrup.
III	Dane dostępne z publikacji poziomu 3	Publikacja poziomu 3: serie przypadków bez kontroli, małe serie przypadków, serie przypadków z błędem systematycznym w zakresie selekcji.
IV	Brak dostępnych danych literaturowych	Dostępna jest tylko modelowa ocena ryzyka.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Pujol, P., Barberis, M., Beer, P., Friedman, E., Piulats, J. M., Capoluongo, E. D., Garcia Foncillas, J., Ray-Coquard, I., Penault-Llorca, F., Foulkes, W. D., Turnbull, C., Hanson, H., Narod, S., Arun, B. K., Aapro, M. S., Mandel, J. L., Normanno, N., Lambrechts, D., Vergote, I., Anahory, M., ... Alés Martínez, J. E. (2021). *Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 146, 30–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.023>]

Tabela 108. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SIGN

Wiarygodność dowodu	
1++	Wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych kontrolowanych (RCTs) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego
1+	Metaanalizy o wysokiej jakości metodycznej, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego
1-	Metaanalizy, systematyczne przeglądy lub RCT obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku pomyłki i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przypadkowy
2+	Dobrze zaprojektowane (o wysokiej jakości metodycznej) badanie kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomyłki lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przypadkowy
2-	Badanie kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku pomyłki lub stronniczości i znacznym ryzyku, że związek nie jest przypadkowy
3	Badania nieanalityczne, np. opis pojedynczego przypadku lub serii przypadków
4	Opinie ekspertów
Siła zalecenia	
A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badań RCT sklasyfikowanych jako 1++, mające bezpośrednie odniesienie/zastosowanie do badanej/docelowej populacji; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+, mających bezpośrednie odniesienie/zastosowanie do badanej/docelowej populacji i wykazujący ogólną spójność wyników
B	Zbiór dowodów obejmujący badania sklasyfikowane jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań sklasyfikowanych jako 1++ lub 1+
C	Zbiór dowodów uwzględniający badania sklasyfikowane jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań 2++
D	Poziom wiarygodności dowodów 3 lub 4, lub ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako 2+
Najlepsza praktyka	
p GCP	Najlepsza rekomendowana praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu grupy opracowującej wytyczne.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Cibula, D., Pötter, R., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Fischerova, D., Meder, C. H., ... & Mahantshetty, U. (2018). *The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. International Journal of Gynecologic Cancer*, 28(4), 641-655]

Tabela 109. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg SOGC – na podstawie systemu klasyfikacji zaleceń GRADE (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

Siła zalecenia	
Silna	Wysoka pewność przewagi pomiędzy korzystnymi i niekorzystnymi efektami interwencji (tj. korzystne efekty przeważają nad niekorzystnymi efektami; lub niekorzystne efekty przeważają nad korzystnymi efektami).
Warunkowa (słaba)*	Mniejsza pewność przewagi pomiędzy korzystnymi a niekorzystnymi efektami interwencji.

Jakość dowodów	
Wysoka/++++	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań.
Umiarkowana/+++	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić.
Niska/++	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego.
Bardzo niska/+	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego.

* Warunkowe (słabe) zalecenia nie powinny być błędnie interpretowane jako słaby dowód lub niepewność zalecenia.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Jacobson, M., Bernardini, M., Sobel, M. L., Kim, R. H., McCuaig, J., & Allen, L. (2018). No. 366-Gynaecologic Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 40(11), 1497–1510. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.046> oraz AOTMiT. (2018). *Systemy klasyfikacji światowych zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego na przykładzie wytycznych onkologicznych*. Pozyskano z: <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/18%20Systemy%20klasyfikacji%20C5%9Bwiatowych%20zalece%20C5%84%20post%20C4%99powania%20diagnostyczno-terapeutycznego%20na%20przyk%20C5%82adzie%20wytycznych%20onkologicznych.pdf>, dostęp z 11.03.2021]

Tabela 110. Kategorie rekomendacji i jakości dowodów naukowych wg USPSTF

Oznaczenie stopni i sugestie dotyczące praktyki		
Stopień	Definicja	Sugestie dotyczące praktyki
A	USPSTF poleca tę usługę zdrowotną. Istnieje duża pewność, że zysk netto jest znaczny.	Oferowanie lub świadczenie usługi zdrowotnej jest zalecane.
B	USPSTF poleca tę usługę zdrowotną. Istnieje duża pewność, że korzyść netto jest umiarkowana lub istnieje umiarkowana pewność, że korzyść netto jest umiarkowana do znacznej.	Oferowanie lub świadczenie usługi zdrowotnej jest zalecane.
C	USPSTF zaleca selektywne oferowanie lub świadczenie tej usługi zdrowotnej indywidualnym pacjentom w oparciu o profesjonalną ocenę i preferencje pacjenta. Istnieje przynajmniej umiarkowana pewność, że zysk netto jest niewielki.	Oferowanie lub zapewnienie usługi zdrowotnej wybranym pacjentom w zależności od indywidualnych okoliczności.
D	USPSTF odradza tę usługę zdrowotną. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że usługa nie przynosi korzyści netto lub że szkody przeważają nad korzyściami.	Korzystanie z usługi zdrowotnej nie jest zalecane.
I Oświadczenie	USPSTF stwierdza, że obecne dowody są niewystarczające do oceny bilansu korzyści i szkód związanych z usługą zdrowotną. Brakuje dowodów, są one niskiej jakości lub są sprzeczne i nie można określić równowagi korzyści i szkód.	Należy zapoznać się z sekcją dotyczącą rozważań klinicznych w Zaleceniach USPSTF. Jeśli usługa zdrowotna jest oferowana, pacjenci powinni rozumieć niepewność co do równowagi korzyści i szkód.
Poziomy pewności* dotyczące korzyści netto		
Poziom	Opis	
Wysoki	Dostępne dowody zwykle obejmują spójne wyniki dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań w reprezentatywnych populacjach podstawowej opieki zdrowotnej. Badania te oszacowują wpływ interwencji profilaktycznej na wyniki zdrowotne. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby wyniki przyszłych badań miały znaczący wpływ na tę konkluzję.	
Umiarkowany	Dostępne dowody naukowe są wystarczające do określenia wpływu usługi profilaktycznej na wyniki zdrowotne, ale zaufanie do oszacowania jest ograniczane przez takie czynniki, jak: <ul style="list-style-type: none"> • liczba, wielkość lub jakość poszczególnych badań; • niespójność wyników w poszczególnych badaniach; • ograniczona możliwość uogólniania wyników do rutynowej praktyki podstawowej opieki zdrowotnej; • brak spójności w łańcuchu dowodów. Gdy dostępnych będzie więcej informacji, wielkość lub kierunek obserwowanego efektu może się zmienić, a zmiana ta może być wystarczająco duża, aby zmienić konkluzję.	
Niski	Dostępne dowody są niewystarczające, aby ocenić wpływ na wyniki zdrowotne. Dowody są niewystarczające z następujących powodów: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczona liczba lub wielkość badań; • istotne wady projektu lub metod badania; • niespójność wyników w poszczególnych badaniach; • luki w łańcuchu dowodów; • ustalenia, których nie można uogólnić na rutynową praktykę podstawowej opieki zdrowotnej; • brak informacji o ważnych skutkach zdrowotnych. 	

Więcej informacji może pozwolić na oszacowanie wpływu na wyniki zdrowotne.
--

* USPSTF definiuje pewność jako „prawdopodobieństwo, że ocena korzyści netto z usługi prewencyjnej przeprowadzona przez USPSTF jest prawidłowa”. Korzyść netto definiuje się jako korzyść pomniejszoną o szkodę wynikającą z usługi prewencyjnej realizowanej w ogólnej populacji objętej podstawową opieką zdrowotną. USPSTF przypisuje poziom pewności w oparciu o charakter całości dowodów naukowych dostępnych do oszacowania korzyści netto z usługi zapobiegawczej.

[Źródło: Opracowano na podstawie: Owens, D., Davidson, K., Krist, A., Barry, M., Cabana, M., & Caughey, A. et al. (2019). Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer. JAMA, 322(9), 857. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11885>]