



Diagnostyka molekularna raka piersi w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2*

Warszawa, październik 2023

AUTORZY OPRACOWANIA

Eksperci kliniczni:

Dr n. o zdr. Michał Chrobot

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Grusfeld

Dr hab. n. med. Artur Kowalik, Prof. UJK

Dr n. med. Joanna Kufel-Grabowska

Dr n.med. Aleksandra Łacko

Dr n. med. Katarzyna Pogoda

Prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg

Zespół MAHTA:

Paweł Książek

Maurycy Muzyka

Karolina Dziadek

Agnieszka Nadzieja-Kozioł

Cezary Prusko

Michał Jachimowicz

PARTNERZY



Spis treści

Spis treści 3

Indeks skrótów	6
Komentarz ekspercki do raportu	9
Wprowadzenie	10
1. Cel opracowania	11
2. Mutacje w genach <i>BRCA1/2</i>.....	12
2.1. Klasyfikacja mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	12
2.2. Rozpowszechnienie mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	12
2.3. Wpływ na rokowanie.....	13
2.4. Wpływ na dalsze etapy procesu terapeutycznego	17
2.5. Dobór populacji.....	27
2.5.1. Dobór populacji, w której należy oceniać mutacje – opis wytycznych ..	27
2.5.2. Dobór populacji, w której należy oceniać mutacje – opinie eksperckie.	32
2.6. Rola wielodyscyplinarnego zespołu w opiece nad pacjentami z rakiem piersi będącymi nosicielami mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	35
2.7. Oncofertility – zachowanie płodności u młodych pacjentek z rakiem piersi..	36
3. Techniki diagnostyki molekularnej.....	38
3.1. Techniki diagnostyki molekularnej stosowane w praktyce klinicznej.....	41
3.2. Preferowane pod względem klinicznym techniki diagnostyki molekularnej ...	42
4. Aktualny algorytm diagnostyczny w zakresie wykrywania mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	43

4.1. Algorytm diagnostyczny w ramach umowy leczenia szpitalnego.....	45
4.2. Algorytm diagnostyczny w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS).....	45
4.3. Algorytm diagnostyczny w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych	45
5. Sposób finansowania i wycena produktów rozliczeniowych diagnostycznych badań genetycznych w Polsce	47
5.1. Zasady finansowania.....	48
5.2. Wycena produktów rozliczeniowych	49
6. Analiza kosztów użyteczności dotycząca powszechniejszego wykorzystywania badań NGS w Polsce	52
6.1. Założenia analizy użyteczności kosztów	55
6.1.1. Testowanie pod kątem wykrywania mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	55
6.1.2. Wykrywalność mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	57
6.1.3. Leczenie celowane	60
6.1.4. Diagnostyka kaskadowa.....	61
6.2. Wyniki analizy użyteczności kosztów	63
6.3. Wnioski z analizy użyteczności kosztów	65
7. Podsumowanie i rekomendacje.....	67
8. Aneks 70	
8.1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla alternatywnych wariantów testowanych parametrów	70
9. Spis tabel.....	76
10. Spis rysunków	77

11. Bibliografia.....	78
------------------------------	-----------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AGO	niem. <i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i> – niemiecka grupa ginekologii onkologicznej
AKTi	ang. <i>AKT inhibitor</i> – inhibitor AKT
AMH	ang. <i>Anti-Müllerian Hormone</i> – hormon anty-Muellerowski
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ARMS	ang. <i>amplification-refractory mutation system</i> – system mutacji opornych na amplifikację
AS-PCR	allospecyficzna PCR
BC	ang. <i>breast cancer</i> – rak piersi
BCSS	ang. <i>breast cancer-specific survival</i> – przeżycie specyficzne dla raka piersi
BRCA	ang. <i>BReast CAncer gene</i> – gen raka piersi
CHEK2	ang. <i>checkpoint kinase 2</i> – kinaza punktu kontrolnego 2
C-Ig-FISH	ang. <i>cytoplasmic immunoglobulin FISH</i> – immunoglobulina cytoplazmatyczna FISH
CP	schemat chemioterapii: carboplatin + paclitaxel
CPS+EG	ang. <i>Clinical stage (CS), estrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post-treatment pathologic stage (PS)- a disease scoring system</i> – system punktacji choroby z uwzględnieniem stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, statusu receptora estrogenowego, stopnia złośliwości (grade) i stanu patologicznego po leczeniu neoadjuwantowym
DDFS	ang. <i>distant disease-free survival</i> – przeżycie wolne od przerzutów odległych
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – czas przeżycia wolny od choroby
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
eBC	ang. <i>early breast cancer</i> – wczesny rak piersi
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> –receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
gBRCA	wariant germinalny w obrębie genów <i>BRCA1/2</i>
GCHBOC	ang. <i>German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer</i> – niemieckie konsorcjum ds. dziedzicznego raka piersi i jajnika
GEP	ang. <i>Gene Expression Profiling</i> – profil ekspresji genów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HRD	ang. <i>homologous recombination deficiency</i> – sygnatura mutacyjna deficytu rekombinacji homologicznej
HRM	ang. <i>High-Resolution Melting</i> – wysokorozdzielcza analiza topnienia
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDFS	ang. <i>invasive disease-free survival</i> – przeżycie wolne od inwazyjnej choroby

Skrót	Rozwinięcie
ISH	ang. <i>in situ hybridization</i> – niefluorescencyjna hybrydyzacja in situ
JGP	jednorodne grupy pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LP	wariant prawdopodobnie patogenny
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
mBC	ang. <i>metastatic breast cancer</i> – przerzutowy rak piersi
mBRCA	mutacja w obrębie genów <i>BRCA1/2</i>
MDT	ang. <i>multidisciplinary team</i> – zespół wielodyscyplinarny
MLPA	ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond
MS-MLPA	ang. <i>methylation-specific MLPA</i> – ocena metylacji MLPA
MTB	ang. <i>molecular tumour board</i> – konsylium diagnostyki molekularnej
NACT	ang. <i>neoadjuvant chemotherapy</i> – chemioterapia neoadjuwantowa
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>next-generation sequencing</i> – sekwencjonowanie następnej generacji
NHEJ	ang. <i>non-homologous end joining</i> – łączenie niehomologicznych końców DNA
P	wariant patogenny
OP	schemat chemioterapii: olaparyb + paklitaksel
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PALB2	gen kodujący białko PALB2
PARP	ang. <i>poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase</i> – polimeraza poli-ADP-rybozy
PARPi	Ang. <i>Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor</i> – inhibitor polimerazy poli-ADP-rybozy
PCP	schemat chemioterapii: placebo+karboplatyna+paklitaksel
pCR	ang. <i>pathologic complete response</i> – całkowita odpowiedź patomorfologiczna
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji
PR	ang. <i>progesterone receptor</i> – receptor progesteronowy
PI3K	ang. <i>phosphatidylinositol 3-kinase</i> – kinaza 3-fosfatydylinozytolu
PSZ	Podstawowe Szpitalne Zabezpieczenie Świadczeń Opieki Zdrowotnej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
qPCR	ang. <i>quantitative PCR</i> – ilościowa PCR
RQ-PCR	ang. <i>real-time quantitative PCR</i> – ilościowa PCR w czasie rzeczywistym
SFMPP	ang. <i>French Society of Predictive and Personalised Medicine</i> – francuskie towarzystwo medycyny predyktywnej i personalizowanej
SNP	ang. <i>single nucleotide polymorphism</i> – polimorfizm pojedynczego nukleotydu
TNBC	ang. <i>triple-negative breast cancer</i> – potrójnie ujemny rak piersi

Skrót	Rozwinięcie
VC	schemat chemioterapii: veliparyb + karboplatyna
VCP	schemat chemioterapii: veliparyb + karboplatyna + paklitaksel
VT	schemat chemioterapii: veliparyb + temozolomid

Komentarz ekspercki do raportu

Rak piersi jest jednym z nowotworów wskaźnikowych skuteczności Narodowej Strategii Onkologicznej i działania Krajowej Sieci Onkologicznej. Niezbędna we współczesnej onkologii personalizacja terapii i postępowania po leczeniu jest związana z precyzyjną diagnostyką molekularną.

Przygotowany przez ekspertów w wielu dziedzinach – onkologii klinicznej, diagnostyki molekularnej i rozliczeń w ochronie zdrowia raport, jest cennym wkładem wskazującym, że konieczne jest wdrożenie rutynowej oceny mutacji w genach *BRCA1/2* u większości chorych na najczęściej występujący u kobiet nowotwór, jakim jest rak piersi. Znajomość specyfiki raka piersi związanego z mutacją w genach *BRCA1/2* jest obecnie niezbędna dla ustalenia optymalnej strategii leczenia – w tym doboru terapii, jak również dla prowadzenia prawidłowej kontroli po leczeniu. Właściwa ocena molekularna jest korzystna również ze względów farmakoeconomicznych, a przede wszystkim dla zwiększenia poprawy wyleczeń chorych na raka piersi i inne nowotwory związane z obecnością mutacji *BRCA1/2*.

Raport zwraca również uwagę na znaczenie poradnictwa genetycznego u tych chorych i obecne możliwości finansowania badań oceniających mutacje *BRCA1/2* w warunkach polskich, ze szczególnym uwzględnieniem techniki NGS. Należy podkreślić, że kluczowe dla właściwej diagnostyki i terapii chorych na raka piersi jest wielospecjalistyczne postępowanie w ramach zorganizowanych w naszym kraju ośrodków kompleksowych Breast Cancer Unit.

Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski

Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie –

Państwowy Instytut Badawczy

Wprowadzenie

Rak piersi jest nowotworem, który jak wskazują dane epidemiologiczne, jest diagnozowany coraz częściej, a dodatkowo krzywa demograficzna zapadalności przesuwana się w kierunku coraz młodszych chorych. Zjawiska te obserwuje się we wszystkich krajach Europy. Wyraźnie również widać, że mają one znaczące implikacje społeczno-ekonomiczne. Rak piersi został uznany przez Komisję Europejską za jeden z nowotworów wskaźnikowych dla oceny poprawności kierunku, w którym zmierza opieka medyczna w poszczególnych krajach UE, co stanowi o powadze wszelkich działań mających na celu wprowadzenie spójnego dla ośrodków w całej Polsce systemu diagnostyki molekularnej.

Jest to szczególnie istotne w kontekście umożliwienia zastosowania u poszczególnych chorych skutecznego leczenia ukierunkowanego na zidentyfikowane mutacje genetyczne, w tym m.in. mutacje w genach *BRCA1/2*. Znaczenie prawidłowo funkcjonującego, efektywnego systemu badań molekularnych jest szerokie, ponieważ stwierdzenie obecności mutacji w genach *BRCA1/2* wpływa nie tylko na zdrowie i życie samej pacjentki, ale również na jej bliskich krewnych. Perspektywa kliniczna, w której system umożliwia zidentyfikowanie mutacji w rodzinie pacjentki jest korzystna dla całego społeczeństwa. Zdecydowanie zwiększa szansę na wykrycie choroby na wczesnym etapie a tym samym umożliwia niezwłoczne wdrożenie skutecznego leczenia, zachowanie zdrowia i życia, a ponadto prowadzi do zredukowania kosztów, zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich, związanych z potencjalnym leczeniem raka piersi, jajnika, trzustki i prostaty u krewnych będących nosicielami mutacji w genach *BRCA1/2*.

1. Cel opracowania

Celem opracowania jest zobrazowanie optymalnych ścieżek diagnostycznych identyfikacji mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* w raku piersi, pozwalających na optymalizację procesu diagnostyczno-terapeutycznego w Polsce.

Opracowanie składa się z dwóch elementów:

1. Dokumentu opisowego, w którym opisane zostały:
 - a. aspekty diagnostyczno-kliniczne dotyczące mutacji w genach *BRCA1/2* u pacjentów z rakiem piersi, zdefiniowana została populacja chorych, w której diagnostyka molekularna w kierunku obecności mutacji w genach *BRCA1/2* powinna być przeprowadzana. Omówione zostały również techniki diagnostyki molekularnej i algorytm diagnostyczny stosowany aktualnie w Polsce;
 - b. aspekty ekonomiczno-finansowe, tj. sposób finansowania i wycena, jak również przedstawione zostały wyniki analizy kosztów użyteczności dotyczącej wykorzystania diagnostyki molekularnej (NGS) w Polsce;
2. Modelu ekonomicznego, który został opracowany w oparciu o dane literaturowe, refundacyjne oraz dane uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznymi w zakresie przyjętych założeń. Uzyskane wyniki umożliwią dokonanie wyboru optymalnej ścieżki diagnostycznej w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2*.

2. Mutacje w genach

BRCA1/2

2.1. Klasyfikacja mutacji w genach *BRCA1/2*

Autor: Bartosz Wasąg

BRCA1 i *BRCA2* są wielofunkcyjnymi białkami odgrywającymi istotną rolę w procesie utrzymywania integralności genomu, gdyż są zaangażowane w procesy naprawy uszkodzeń DNA na drodze rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination*). Zaburzenie ich działania, na skutek wariantów genetycznych w genach *BRCA1/2*, powoduje zwiększenie wrażliwości komórek na czynniki uszkadzające DNA [Patel 1998, Shen 1998, Xu 1999].

Powszechnie wiadomo, że obecność wariantów germinalnych w genach *BRCA1/2* zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi i jajnika [Miki 1994, Wooster 1994, Wooster 1995]. Dlatego też, do praktyki klinicznej wprowadzono badania przesiewowe mające na celu wykrycie zmian genetycznych w tych genach [Paluch 2016].

2.2. Rozpowszechnienie mutacji w genach *BRCA1/2*

Autor: Bartosz Wasąg

Częstość występowania wariantów w genach *BRCA1* i *BRCA2* w populacjach krajów zachodnich wynosi od 1/400 do 1/500 [Petrucelli 2022].

Do dnia dzisiejszego, opisano prawie 5000 wariantów sekwencyjnych w genach *BRCA1/2*, przy czym większość stanowią delecje lub insercje prowadzące do zmiany ramki odczytu oraz substytucje powodujące przedwczesną terminację translacji i powstanie skróconego produktu białkowego [Narod 2004]. W różnych populacjach z różną częstością

wykrywa się duże rearanżacje w genach *BRCA1/2*.

W populacjach holenderskiej, irlandzkiej, czeskiej i niemieckiej warianty te stanowiły odpowiednio 27-36%, 11%, 6% i 3% [Hogervorst 2003, McVeigh 2017, Vasickova 2007, Preisler-Adams 2006].

Badania przeprowadzone w populacji polskich chorych na raka piersi i/lub jajnika wykazały, że duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* stanowią 2,1%-5% wszystkich zmian wykrywanych w badanych genach [Doraczynska-Kowalik 2022, Ratajska 2008].

Dotychczas przeprowadzone badania wykazały zmienną częstość występowania określonych mutacji w poszczególnych populacjach. Wynika to z występowania silnego efektu założyciela obserwowanego w niektórych izolowanych populacjach lub grupach etnicznych, takich jak np. Żydzi aszkenazyjscy. W grupie tej, wykrywane są głównie dwie mutacje w genie *BRCA1* (c.68_69delAG, c.5266dupC) oraz jedna w genie *BRCA2* (c.5946delT) [Fodor 1998].

W populacji polskiej za mutacje założycielskie w genie *BRCA1* uważa się c.5266dupC, c.181T>G oraz c.4035del, które stanowią 64-84% wszystkich zmian wykrywanych w polskiej populacji [Szwiec 2015, Doraczynska-Kowalik 2022, Kowalik 2018, Cybulski 2018]. Jednak ze względu na dużą różnorodność zmian wykrywanych w genach *BRCA1/2* u chorych z rakiem piersi, wynik negatywny analizy ukierunkowanej stanowi podstawę do dalszych badań mających na celu analizę całych sekwencji kodujących tych genów lub przeprowadzenie badania wielogenowego u wybranych osób [NCCN 2023].

Wiadomo, że oprócz zmian w genach *BRCA1/2*, warianty w genach: *TP53* (zespół Li Fraumeni), *PTEN* (zespół Cowdena), *CDH1*, *STK11* (zespół Peutz-

Jeghersa) czy *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2* (zespół Lyncha) również mogą

zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi lub jajnika [NCCN 2023].

2.3. Wpływ na rokowanie

Autorki: Agnieszka Jagiełło-Grusfeld i Katarzyna Pogoda



Zrozumienie specyfiki raka piersi uwarunkowanego mutacją w genach *BRCA1/2* jest kluczowe dla optymalizacji strategii leczenia i obserwacji po leczeniu.

Obecność mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych na raka piersi może również wpłynąć na wybór leczenia.

Z powodu deficytu naprawy DNA w komórkach z mutacją w genach *BRCA1/2* pacjenci z tymi mutacjami mogą być bardziej wrażliwi na pewne cytostatyki, zwłaszcza leki oparte na platynie i inhibitory PARP. Otwiera to nowe możliwości dla ukierunkowanych terapii, które mogą zapewniać lepsze wyniki leczenia i mniej skutków ubocznych dla pacjentów [Brekelmans 2007]. Niemniej jednak niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia jak najlepszych strategii leczenia raka piersi pacjentów z mutacją w genach *BRCA1/2*.

Wprowadzenie

Mutacje w genie *BRCA1* lub *BRCA2* należą do grupy mutacji w genach supresorowych nowotworów. Prowadzą one do wystąpienia dziedzicznego zespołu raka piersi i raka jajnika u dotkniętych nimi osób. Szacuje się, że mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* identyfikuje się u około 5-10% wszystkich chorych na raka piersi oraz nawet u 20-25% pacjentek z rodzinną

historią raka piersi i/lub jajnika [Robson 2002].

Pacjenci z patogennymi mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* mają ponad 10 razy większe ryzyko zachorowania na raka piersi niż osoby bez takich mutacji.

Jednak, odpowiedź na pytanie, czy mutacja w genach *BRCA1/2* w raku piersi wiąże się z gorszym rokowaniem odległym pozostaje kontrowersyjna. Niektóre badania wykazały, że

nosiciele mutacji w genach *BRCA1/2* mają gorsze wyniki przeżycia całkowitego [Robson 2004], podczas gdy inne pokazały, że wyniki przeżycia nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* są podobne lub nawet lepsze niż u osób bez mutacji [Rennert 2007, Brekelmans 2006].

Odrębności profilu biologicznego

Niewątpliwie nosiciele mutacji w genie *BRCA1* częściej chorują na potrójnie ujemnego raka piersi, a w przypadku zachorowania na raka hormonozależnego, HER2–ujemnego, częściej rozpoznaje się nowotwory z niższym poziomem receptora estrogenowego, wyższym stopniem histologicznym i wyższym wskaźnikiem proliferacji Ki67, niż u kobiet bez tej mutacji [Pogoda 2020]. Już sam ten fakt wskazuje na możliwość mniej korzystnego przebiegu choroby nowotworowej. Z kolei u nosicieli mutacji w genie *BRCA2* częściej rozpoznaje się raki z dodatnim statusem receptora estrogenowego, podobnie jak u chorych na sporadyczne raki piersi [Pogoda 2020, Stratton 1997, Verhoog 1998, Stoppa-Lyonett 2000, Adem 2003], co z kolei może przekładać się na lepsze rokowania.

Zrozumienie specyfiki raka piersi uwarunkowanego mutacją w genach *BRCA1/2* jest kluczowe dla optymalizacji strategii leczenia i obserwacji po leczeniu. Obecność mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych na raka piersi może również wpłynąć na wybór leczenia. Z powodu deficytu naprawy DNA w komórkach z mutacją w genach *BRCA1/2* pacjenci z tymi mutacjami mogą być bardziej wrażliwi na pewne cytostatyki, zwłaszcza leki oparte na platynie i inhibitory PARP. Otwiera to nowe możliwości dla ukierunkowanych terapii, które mogą zapewniać lepsze wyniki leczenia i mniej skutków

ubocznych dla pacjentów [Brekelmans 2007]. Niemniej jednak niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia jak najlepszych strategii leczenia raka piersi pacjentów z mutacją w genach *BRCA1/2*.

Wpływ mutacji w genach *BRCA1/2* na przeżycie

Niektóre badania wykazały, że nosiciele mutacji w genach *BRCA1/2*, którzy zachorują na raka piersi, mają podobne lub lepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS), niż pacjenci bez mutacji [Rennert 2007, Brekelmans 2006, Pogoda 2020, Brekelmans 2007]. Inne z kolei wskazują na gorsze wyniki przeżyć całkowitych u pacjentów z mutacją w genach *BRCA1/2*.

Różnice mogą częściowo wynikać z analizy różnych populacji etnicznych (populacja Żydów aszkenazyjskich [Baretta 2016], populacja środkowo-wschodnia [Huzarski 2013], populacja zachodnia [Goodwin 2012] lub populacja azjatycka [Xie 2017, Wang 2018]), małych grup pacjentek z mutacjami, różnic w technikach oznaczania mutacji, typach mutacji, metodach leczenia raka lub długości okresu obserwacji.

Metaanaliza 11 badań przeprowadzona przez Lee i wsp. wykazała, że pacjenci z rakiem piersi i mutacją w genie *BRCA1* mieli gorsze OS w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami mutacji (HR = 1,92). Mutacja w genie *BRCA2* nie wpływała na przeżycie chorych na raka piersi (HR = 1,30) [Lee 2010].

Podobnie w metaanalizie przeprowadzonej przez Zhong i wsp. [Zhong 2015], na podstawie 13 badań z udziałem 10 016 kobiet z rakiem piersi, dotyczących przeżycia, nosicielki mutacji w genie *BRCA1* miały gorszy OS niż osoby niebędące nosicielkami

(HR = 1,5; $p = 0,009$), ale nie różniły się istotnie pod względem ryzyka nawrotu, od osób niebędących nosicielkami - przeżycie wolne od nawrotu choroby (DFS) (HR = 1,35; $p = 0,09$).

W innej metaanalizie przeprowadzonej przez Zhu i wsp. [Zhu 2016], na podstawie 34 badań, porównano przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), OS i przeżycie specyficzne dla raka piersi (BCSS) w trzech grupach chorych na raka piersi: nosicieli mutacji w genie *BRCA1*, nosicieli mutacji w genie *BRCA2* i nie-nosicieli. U pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2* przeżycia całkowite były krótsze niż u pacjentów bez mutacji (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,034$), ale nie przekładało się to na wyniki przeżycia specyficznego dla raka piersi (odpowiednio $p = 0,448$ i $p = 0,401$). Mutacja w genie *BRCA1* była istotnie częściej związana z gorszym OS w badaniach przeprowadzonych w Europie ($p < 0,001$) oraz badaniach oceniających pacjentów zdiagnozowanych przed 1995 r. ($p < 0,007$) [Zhu 2016].

Niedawno opublikowane badanie kohortowe [Copson 2018] wykazało, że pacjenci z młodszych grup wiekowych (≤ 40 lat), którzy są nosicielami mutacji w genach *BRCA1/2*, mają podobne przeżycie do nie-nosicieli.

Wyniki z Danish Breast Cancer Group [Soenderstrup 2018] również potwierdziły, że mutacja w genach *BRCA1/2* nie była związana ze skróceniem przeżycia całkowitego (skorygowane HR: 1,98, 95% CI: 0,87–4,52, $p = 0,10$), podczas gdy pacjenci z rakiem piersi, u których zidentyfikowano mutacje w genie *BRCA1* miały krótsze 10-letnie DFS niż chorzy z rakiem piersi, u których zidentyfikowano mutacje w genie *BRCA2*.

Na uwagę zasługuje też publikacja Wang i wsp. [Wang 2018] w której wykazano, że u chorych na raka piersi

z mutacją w genach *BRCA1/2* częściej rozpoznaje się raka z przerzutami do węzłów chłonnych (66,7% vs 42,6%; $p = 0,011$) i z tego powodu mają znacznie gorsze wyniki przeżycia specyficznego dla raka piersi. 5-letnie przeżycie bez nawrotu wyniosło 73,3% dla nosicieli mutacji w genach *BRCA* i 91,1% dla osób bez niej (współczynnik ryzyka nawrotu lub śmierci 2,42, 95% CI 1,29–4,53; $p = 0,013$). Po dostosowaniu do klinicznych czynników rokowniczych, mutacja w genach *BRCA* pozostawała niezależnym czynnikiem gorszego rokowania, co do nawrotu raka lub śmierci (dostosowany współczynnik ryzyka 3,04, 95% CI 1,40–6,58; $p = 0,005$).

Również w aspekcie traktowania statusu mutacji w genach *BRCA1/2* jako czynnika predykcyjnego wiele badań wykazało sprzeczne wyniki. Robson i wsp. [Robson 2004] donieśli, że 10-letnie przeżycie specyficzne dla raka piersi jest znacząco gorsze u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* niż u nie-nosicieli (62% vs 86%, $p < 0,001$). Nie dotyczy to natomiast nosicieli mutacji w genie *BRCA2* (84% vs 86%, $p = 0,76$). Co warto podkreślić, wykazano, że obecność mutacji w genie *BRCA1* była istotnym negatywnym czynnikiem prognostycznym tylko w grupie chorych, którzy nie otrzymywali chemioterapii okołooperacyjnej.

Podobnie, Bordeleau i wsp. [Bordeleau 2010] udowodnili, że przeżycie chorych, nosicieli mutacji w genie *BRCA1*, które otrzymały chemioterapię, jest zbliżone do przeżyć nie-nosicieli, chociaż przeżycie nosicieli mutacji w genie *BRCA1* jest gorsze w przypadku braku chemioterapii (HR: 1,97; 95% CI: 0,65 do 5,94).

Z kolei Rennert i wsp. [Rennert 2007] nie wykazali różnicy w 10-letnich wskaźnikach przeżycia między nosicielami mutacji w genie *BRCA1*,

nosicielami mutacji w genie *BRCA2*, a nie-nosicielami.

Brekelmans i wsp. oraz Adam i wsp. [Brekelmans 2006, Adem 2003] również wykazali, że przeżycie specyficzne dla raka piersi nie różni się między nosicielami mutacji w genie *BRCA1*, a grupą chorych na sporadycznego raka piersi o podobnym stopniu zaawansowania (HR: 1,29, 95% CI: 0,85–1,97).

Potwierdza to również publikacja Pogody i wsp. [Pogoda 2020] z 2020 roku. Wykazano w niej, że mutacja w genie *BRCA1* nie wpływała na DFS i OS u pacjentów z rozpoznaniem raka trójciemnego.

Z kolei Huzarski i wsp. [Huzarski 2013] przeprowadzili badanie, w którym postanowili oszacować 10-letnie wskaźniki przeżyć całkowitych chorych na wczesnego raka piersi z mutacją w genie *BRCA1* lub bez niej oraz zidentyfikować czynniki prognostyczne wśród pacjentów z obecną patogenną mutacją w genie *BRCA1*. Autorzy doszli do wniosku, że wskaźnik przeżycia wśród chorych z mutacją w genie *BRCA1* był podobny jak w grupie chorych bez mutacji w genie *BRCA1* ($p = 0,41$). Podkreślenia wymaga obserwacja, że wśród nosicieli mutacji w genie *BRCA1* obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych była wybitnie złym czynnikiem rokowniczym (skorygowane HR: 4,1; 95% CI: 1,8 do 8,9; $p < 0,001$).

Kolejna publikacja, autorów z Korei [Kim 2020], potwierdza, że 10-letni współczynnik OS nie wykazał znaczącej różnicy w zależności od statusu mutacji w genach *BRCA1/2* (chorzy bez mutacji, versus chorzy z mutacją w genach *BRCA1/2*: 96,2% vs 98,0%, $p = 0,844$). Jednak autorzy udowodnili, że grupa chorych bez mutacji w porównaniu z grupą chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* charakteryzowała się znaczącą

różnicą w 10-letnich wskaźnikach DFS (80,0% vs 62,8%, $p = 0,02$). Konkretnie mutacja w genie *BRCA1* była związana ze skróceniem DFS (chorzy bez mutacji versus chorzy z mutacją w genie *BRCA1*: 78,6% vs 62,1%, $p = 0,031$), podczas gdy obecność mutacji w genie *BRCA2* nie była związana z pogorszeniem DFS ($p = 0,197$).

Różnorodność powyższych wyników badań wskazuje na brak możliwości jednoznacznej oceny wpływu stanu mutacji w genach *BRCA1/2* na przeżycia chorych na raka piersi.

Wpływ mutacji w genach *BRCA1/2* na nawrót loko-regionalny raka piersi

Wielu autorów sugeruje, że u nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* częściej obserwuje się wznowę miejscową i/lub raka drugiej piersi w porównaniu z chorymi bez mutacji [Kirova 2005, Pierce 2000, Bordeleau 2010, Kim 2020, Liebens 2007].

W wielu badaniach porównywano częstość wznowy raka piersi po stronie poddanej wcześniej chirurgicznemu leczeniu oszczędzającemu lub pojawienie się raka drugiej piersi u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* oraz u chorych na raki sporadyczne. Badania te konsekwentnie wykazywały zwiększone ryzyko raka drugiej piersi u nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* [Malone 2010, Smith 2011, Haffty 2002]. Jednakże nadal jest kontrowersyjne, czy ryzyko nawrotu raka w piersi wcześniej leczonej oszczędzająco jest wyższe u osób z mutacją w genach *BRCA1/2*.

W wielu badaniach porównywano nawroty raka piersi po tej samej stronie i/lub po przeciwnej stronie u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* oraz chorych z przypadkowymi nowotworami piersi. Jednoznacznie identyfikowano podwyższone ryzyko raka piersi po przeciwnej stronie

u nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2*. Haffty i wsp. [Haffty 2002] opisali, że wskaźnik nawrotów raka piersi po 12 latach obserwacji wynosi 42% u nosicieli, w porównaniu do 9% u nie-nosicieli ($p = 0,001$).

Podane wyniki jednoznacznie sugerują, że wysokie ryzyko raka piersi po przeciwnej stronie u nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* musi być brane pod uwagę przy wyborze leczenia chirurgicznego i przemawia za wykonaniem profilaktycznej mastektomii zdrowej piersi.

Niejednoznaczne są natomiast wyniki badań dotyczących oceny ryzyka nawrotu raka piersi po tej samej stronie. Kirova i wsp. [Kirova 2010] nie stwierdzili istotnej różnicy we wskaźnikach nawrotów raka piersi po leczeniu

oszczędzającym w tej samej piersi między nosicielami mutacji, a chorymi bez mutacji ($p = 0,13$). W analizie wieloczynnikowej, wiek zachorowania na raka piersi, był najważniejszym czynnikiem predysponującym do nawrotu po tej samej stronie ($p < 0,001$). Natomiast ryzyko wystąpienia raka piersi po przeciwnej stronie było znacząco wyższe w przypadkach rodzinnego występowania: 40,7% (nosiciele mutacji), 20% (nie-nosiciele z historią rodzinnego występowania raka piersi) i 11% (kontrole) ($p < 0,001$). Po 13,4 latach obserwacji ryzyko pojawienia się raka piersi po tej samej stronie nie było wyższe u nosicieli mutacji niż u nie-nosicieli z obciążeniami rodzinnymi i w grupie kontrolnej.

2.4. Wpływ na dalsze etapy procesu terapeutycznego

Autorki: Agnieszka Jagiełło-Grusfeld i Katarzyna Pogoda



Opcje leczenia dla pacjentów z dziedzicznymi nowotworami piersi znacząco się poszerzyły w ciągu ostatnich 20 lat.

Obejmują one nowe podejście do terapii wczesnego raka piersi – leczenie uzupełniające olaparybem wydłużające mediany czasu przeżycia wolnego od choroby oraz czasu przeżycia całkowitego.

W przypadku uogólnionego raka piersi z mutacją germinálną w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, zarówno chemioterapia pochodnymi platyny, jak i terapia inhibitorami PARP (olaparyb, talazoparyb) wiążą się z wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie i wydłużeniem mediany PFS.

Wprowadzenie

Okolo 5% do 10% diagnozowanych rocznie przypadków raka piersi jest związanych z mutacją patogenną w genie predyspozycji do dziedzicznego raka piersi w genach *BRCA1* lub *BRCA2* [Sharma 2021, Dorling 2021]. Postęp w identyfikowaniu zaburzeń genetycznych oraz dostępność ukierunkowanych metod leczenia sprawia, że leczenie systemowe chorych na raka piersi obciążonych mutacją w genach *BRCA1/2* jest teraz zupełnie inne niż dekadę temu.

Wpływ mutacji w genach *BRCA1/2* na skuteczność chemioterapii

Komórki nowotworowe z defektami naprawy nici DNA, w tym z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, wykazują *in vitro* (a w niektórych przypadkach także *in vivo*) zwiększoną wrażliwość na cytostatyki powodujące upośledzenie możliwości replikacyjnych DNA i w rezultacie doprowadzają do zniszczenia komórki nowotworowej [Lieber 2020]. Do leków o takim działaniu należą: mitomycyna, związki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II, trabektydyna i lurbinektedyna, inhibitory topoizomerazy I oraz pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna, nedaplatyna i lobaplatyna).

Cytotoksyczne działanie dwóch z tych leków najczęściej używanych w leczeniu raka piersi, cisplatyny i karboplatyny, jest w dużej mierze spowodowane tworzeniem się wiązań krzyżowych DNA między zasadami purynowymi. Zdeformowana podwójna helisa DNA utworzona przez te wiązania krzyżowe jest naprawiana w dwóch mechanizmach: łączenia niehomologicznych końców (NHEJ)

oraz naprawy rekombinacji (rekombinacja homologiczna). Biorąc pod uwagę, że uszkodzenie DNA wywołane chemioterapią na bazie platyny jest w dużej mierze zależne od naprawy rekombinacyjnej, nie jest zaskakujące, że ta grupa pacjentów z wrodzonym defektem naprawy nici DNA zwykle dobrze reaguje na pochodne platyny i dlatego są one obecnie powszechnie stosowane w terapii zarówno wczesnego, jak i uogólnionego raka piersi [Tutt 2018].

Inhibitory polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP)

Polimerazy poli(ADP-rybozy) są rodziną 18 enzymów uczestniczących w naprawie pojedynczej pękniętej nici DNA w mechanizmie wycinania pojedynczych zasad. Inhibitory PARP powodują zablokowanie aktywności katalitycznej kompleksu polimerazy poli(ADP-rybozy) i uniemożliwiają naprawę pęknięć pojedynczej nici DNA. Wobec wypadnięcia funkcji PARP, nienaprawione pęknięcie pojedynczej nici dwuniciowego DNA powoduje zablokowanie widełek replikacyjnych podczas replikacji materiału genetycznego, co skutkuje dwuniciowym pęknięciem DNA. Poza zablokowaniem katalitycznym PARP uniemożliwiającym naprawę uszkodzeń DNA, inhibitory PARP, niezależnie od tego mechanizmu, powodują powstanie zablokowanych kompleksów PARP1-DNA czy PARP2-DNA (mechanizm pułapkowy), które wykazują wysoką cytotoksyczność [Hilz 1976].

Rola PARP1 w naprawie DNA doprowadziła do rozwoju badań nad inhibitorami PARP [Zaremba 2007]. Najbardziej skuteczne okazały się

olaparyb, talazoparyb, niraparyb i rucaparyb, i nieco inaczej działający veliparyb [Shen 2013, Murai 2012]. Już w 2005 roku dwie niezależne grupy badawcze wykazały, że komórki z mutacją w genach *BRCA1* i *BRCA2* są bardzo wrażliwe na działanie PARPi, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [Farmer 2005, Bryant 2005].

Leczenie systemowe wczesnego raka piersi

Chemioterapia neoadiuwantowa

Rak piersi związany z mutacją w genach *BRCA1/2* ma lepsze rokowanie, gdy jest leczony

chemioterapią. W badaniu przeprowadzonym przez Rennerta i wsp. w 2007 roku, współczynnik ryzyka (HR) zgonu wśród chorych na raka piersi z mutacją w genie *BRCA1* otrzymujących chemioterapię wynosił 0,48 (95% CI 0,19 – 1,21, $P = 0,12$) w porównaniu z tymi, które nie otrzymywały chemioterapii [Rennert 2007].

W wielu badaniach oceniano skuteczność chemioterapii neoadiuwantowej (NACT) w raku piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*, z których najważniejsze przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.

Najważniejsze badania we wczesnym raku piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*.

Nazwa badania klinicznego	Faza	Rodzaj terapii	Wskazanie do leczenia	Punkt końcowy	Kluczowe wyniki
GeparSixto	II	Karboplatyna vs chemioterapia standardowa	neoadjuwant	pCR	65% vs 66,7% (mutacja w genach <i>BRCA</i>)
INFORM	II	Cisplatyna vs AC	neoadjuwant	pCR	18% vs 26%
ISPY-2	III	Veliparyb + karboplatyna (VC) + paklitaksel / AC vs paklitaksel / AC	neoadjuwant	pCR	51% vs 26%
BrighTNess	III	Veliparyb + karboplatyna + paklitaksel (VCP) / AC vs Karboplatyna + paklitaksel (CP) / AC vs Paklitaksel / AC (P)	neoadjuwant	pCR	53% vs 31% vs 58%
GeparOLA	II	Olaparyb + paklitaksel (OP) vs Karboplatyna + paklitaksel (CP)	neoadjuwant	pCR	55,1% vs 48,6%
OlympiA	III	Olaparyb vs placebo	adjuwant	IDFS	87,5% vs 80,4%
CREATE-X	III	Kapecytabina vs obserwacja	adjuwant	DFS	69,8% vs 56,1%

Pierwszorzędownym punktem końcowym w takich badaniach jest zazwyczaj odpowiedź patologiczna oceniana w materiale pooperacyjnym. Prospektywne badanie kohortowe przeprowadzone przez Byrskiego i wsp. w 2010 roku oceniło stopień odpowiedzi patologicznej u pacjentek

z mutacją w genie *BRCA1* po NACT. Autorzy wykazali istotnie wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) (83,3%) w grupie leczonej cisplatyną w porównaniu z innymi standardowymi schematami NACT [Byrski 2010].

Informacje na temat skuteczności leczenia neoadjuwantowego chorych na raka piersi nosiłek mutacji germinalnych w genach *BRCA1* i *BRCA2* uzyskano także na podstawie prowadzonych, dużych, kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych, takich jak GeparSixto. W tym badaniu wzięto udział 588 chorych na HER2-ujemnego raka piersi, którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia paklitakselem i doksorubicyną liposomalną lub paklitakselem/doksorubicyną liposomalną z dodatkiem karboplatyny. W podgrupie chorych na raka trójjawnego zaobserwowano lepszą odpowiedź na karboplatinę [von Minckwitz 2014].

W późniejszej analizie, ci sami badacze starali się ustalić, czy status mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* wpływał na odpowiedź patomorfologiczną. W grupie bez karboplatyny, z mutacją w genach *BRCA1/2* wykazano odsetek pCR na poziomie 66,7%, w porównaniu z odsetkiem pCR w grupie bez mutacji w genach *BRCA1/2* wynoszącym 36,4%. Odsetek pCR w grupie otrzymującej karboplatinę wśród osób z mutacją w genach *BRCA1/2* wynosił 65,4%, a wśród tych bez mutacji w genach *BRCA1/2* 55%. Badacze doszli do wniosku, że: dodanie karboplatyny przyniosło korzyść grupie bez mutacji w genach *BRCA*; osoby z mutacją w genach *BRCA1/2* wykazały wyższe odsetki odpowiedzi zarówno na terapię z karboplatiną, jak i bez niej. Co więcej, w porównaniu z osobami bez mutacji, grupa z mutacją w genach *BRCA1/2* nie wykazała żadnych zaobserwowanych dodatkowych korzyści z dodawania karboplatyny [Hahnen 2017].

Z kolei inne badanie INFORM przeprowadzone przez Tunga i wsp., oceniało odsetek pCR po chemioterapii neoadjuwantowej u chorych na HER2-ujemnego raka

piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia cisplatyną (CDDP) lub schematem AC (doksorubicyna + cyklofosfamid).

Odsetek pCR w grupie CDDP wynosił 18% w porównaniu do 26% w grupie AC (wskaźnik ryzyka (RR) 0,70; 90% przedział ufności (CI) 0,39 - 1,2). Badacze doszli do wniosku, że pCR nie był znacząco wyższy z CDDP w porównaniu do AC u nosiłek mutacji w genach *BRCA1/2* [Tung 2020].

Przedstawione powyżej wyniki sugerują, że dodanie leczenia pochodnymi platyny do standardowych schematów stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym nie poprawia odsetka pCR u nosiłek mutacji w genach *BRCA1/2*. W tej grupie chorych istnieje tak wysoka wrażliwość na antracykliny i związki alkilujące, że odsetki odpowiedzi patologicznej osiągają pewien pułap, a dodatkowy efekt pochodnych platyny jest niewielki [Tutt 2018].

Neoadjuwantowa monoterapia inhibitorem poli-(ADP ryboza) polimerazy

W leczeniu neoadjuwantowym raka piersi oceniono skuteczność talazoparybu w monoterapii [Litton 2017]. Był tył on stosowany przez 24 tygodnie przed planowaną operacją. Osiągnięto odsetek pCR na poziomie 53%. W kolejnym badaniu II fazy, NEOTALA oceniono odsetek pCR w grupie 61 chorych na wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi, z mutacją w genach *BRCA1/2*. Wykazano odsetek pCR na poziomie 49,2% (80% CI 40,97 – 57,39) [Litton 2020].

Dalsze badania nad neoadjuwantową monoterapią PARPi są w toku, w tym badanie fazy II, z niraparybem, jednak wyniki nie są jeszcze dostępne.

Chemioterapia neoadjuwantowa w połączeniu z inhibitorem PARP

Podczas stosowania kombinacji inhibitora PARP i chemioterapii można się spodziewać poważnych toksyczności, głównie wynikających z mielosupresji. Jednakże przy zastosowaniu w tej kombinacji veliparybu, który chociaż jest skutecznym inhibitorem aktywności katalitycznej PARP1, jego zdolność do pułapkowania PARP1 i wywoływania nieodwracalnego uszkodzenia komórek jest ograniczona w porównaniu z innymi inhibitorami PARP [Shen 2013, Murai 2012]. W badaniu I-SPY2 oceniono skuteczność veliparybu w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie z AC w porównaniu z samą chemioterapią. Odsetek pCR w grupie otrzymującej veliparyb wynosił 51%, w porównaniu z 26% w grupie kontrolnej [Rugo 2016].

Kolejne badanie fazy III, BrighTNess, oceniło skuteczność dodania veliparybu i karboplatyny do paklitakselu, a następnie neoadjuwantowej chemioterapii AC u pacjentek z rozpoznaniem raka piersi. W ramieniu otrzymującym veliparyb, karboplatinę i paklitaksel odsetek uzyskanych pCR wyniósł 53% w porównaniu z 31% w ramieniu otrzymującym tylko paklitaksel, $P < 0,0001$. Jednak w ramieniu z paklitakselem i karboplatiną pCR osiągnięto aż u 58% chorych [Loibl 2018]. Kolejna opublikowana analiza tego badania potwierdziła, że dodanie veliparybu do karboplatyny i paklitakselu nie zwiększa skuteczności w porównaniu z samą karboplatiną i paklitakselem [Geyer 2022].

Na podstawie przedstawionych powyżej badań należy sądzić, że efekt dodania pochodnych platyny w grupie chorych na wczesnego trójjemnego raka piersi, bez względu na status mutacji w genach *BRCA1/2* w obu

badaniach BrighTNess i GeparSixto [von Minckwitz 2014, Loibl 2018] może odzwierciedlać częstość, z jaką mechanizm naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej jest upośledzony przez inne genetyczne i epigenetyczne mechanizmy we wczesnym TNBC [Staaft 2019].

Warto też podkreślić, że badanie BrighTNess wyraźnie wskazało, że nie ma korzyści z dodawania PARPi o niskiej zdolności pułapkowania, takich jak veliparyb, pomimo możliwości łączenia tego PARPi z chemioterapią.

Kolejne interesujące badanie kliniczne to otwarte badanie kliniczne fazy II/III (PARTNER), oceniające silnie działający PARPi - olaparyb - w kombinacji z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu neoadjuwantowym TNBC, w tym u nosicieli mutacji *gBRCA1/2*. Zaprezentowano już wstępne dane dotyczące bezpieczeństwa [Alba 2020]. Najczęstszym niepożądanym działaniem były objawy hematologiczne: neutropenia w stopniu 3 wystąpiła u 19% pacjentów, anemia u 15% i trombocytopenia u 5%. Nie opublikowano jeszcze końcowych wyników tego badania.

Badanie GeparOLA, fazy II, przedstawiło bezpieczeństwo i skuteczność zmniejszonej, ciągłej dawki olaparybu stosowanego w połączeniu z 12 tygodniami leczenia paklitakselem w porównaniu z paklitakselem skojarzonym z karboplatiną (AUC2) przed czterema cyklami EC. Badanie objęło chore na wczesnego raka piersi, HER2-negatywnym z mutacją *BRCA1/2* lub deficytem rekombinacji homologicznej (HRD). Ramię z paklitakselem i olaparybem osiągnęło nieco wyższe odsetki pCR w porównaniu z grupą paklitakselu i karboplatyny (55,1% w porównaniu z 48,6%) [Fasching 2019]. Ten wysoki poziom pCR został osiągnięty przy znacząco mniejszej liczbie poważnych działań

niepożądanych (13% w porównaniu z 51%) niż w standardowym skojarzeniu paklitakselu i karboplatyny. Warto podkreślić, że populacja pacjentów z dodatnim receptorem estrogenowym z deficytem HR osiągnęła odsetek pCR w wysokości 52,6% z olaparybem, w porównaniu z 20% z karboplatiną. Stanowi to silne uzasadnienie dla kontynuacji badania oceniającego zastąpienie karboplatyny silnym inhibitorem PARP1 w badaniach fazy trzeciej.

Uzupełniające leczenie inhibitorem poli-(ADP-rybozy) polimerazy w monoterapii

Jednym z najważniejszych badań obejmujących populację chorych na wczesnego raka piersi z patogenną mutacją w genach *BRCA1/2*, opublikowanych w ostatnich latach jest badanie OlympiA (NCT02032823). Do badania rekrutowano chore na wczesnego, HER2-negatywnego raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu, z germinalnymi, patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach *BRCA1/2*. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej pooperacyjnie przez 12 miesięcy olaparyb lub placebo.

W przewidzianej analizie pośredniej (po 2,5 roku średniego czasu obserwacji) opisano znaczącą poprawę w przeżyciu wolnym od inwazyjnej choroby (IDFS), HR 0,58 (99,5% CI 0,41 – 0,82; $P < 0,001$) oraz w przeżyciu wolnym od przerzutów odległych (DDFS), HR 0,57 (99,5% CI 0,39 – 0,83; $P < 0,001$) [Tutt 2021]. Opublikowano też drugą przewidzianą protokołem badania analizę OS oraz aktualizację przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby (IDFS) po średnim czasie obserwacji wynoszącym 3,5 roku. Wykazano, że olaparyb znacząco poprawił całkowite przeżycie (OS) z HR nawrotu lub zgonu wynoszącym 0,68 (95% CI 0,47 – 0,97; $P = 0,009$), korzyści w IDFS i DDFS

widoczne w pierwszej analizie pośredniej zostały utrzymane [Tutt 2022]. Jest to pierwsze badanie wykazujące korzyści pod postacią wydłużenia OS, z zastosowania PARPi w leczeniu uzupełniającym. Zaprezentowane wyniki zmieniły wytyczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi z mutacją w genach *BRCA1/2* [Tung 2021, Gennari 2021, Gradishar 2021, Burstein 2021].

Do tej pory dyskusyjne jest zastosowanie w leczeniu postneoadjuwantowym, u chorych bez pCR, połączenia kapecytabiny (która nie była standardem postępowania w trakcie prowadzenie badania OlympiA). Bezpieczeństwo kombinacji kapecytabiny i olaparybu nie jest ocenione, dlatego należy dokonać wyboru najbardziej skutecznej terapii w odniesieniu do grupy pacjentek z mutacją w genach *BRCA1/2* i obecną w histopatologicznym badaniu pooperacyjnym chorobą resztkową. Dane z badań nad uogólnionym rakiem piersi (OlympiAD i EMBRACA), w których najczęstszym wyborem standardowej chemioterapii w ramieniu kontrolnym była kapecytabina, sugerują, że olaparyb znacznie przewyższa kapecytabinę w terapii przerzutowego raka piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*. Z kolei na podstawie wyników badania Mayer i wsp. wiadomo, że skuteczność kapecytabiny w leczeniu post-neoadjuwantowym, w porównaniu z pochodnymi platyny w trójujemnym raku piersi, w podtypie basal-like wydaje się bardzo słaba [Mayer 2021]. W rezultacie wydaje się, że olaparyb jest bardziej odpowiednim wyborem, biorąc pod uwagę wysoką częstość raka piersi basal-like u nosicieli mutacji w genach *BRCA*.

Leczenie systemowe uogólnionego rak piersi z mutacją w genach *BRCA1/2* (mBRCA)

Chemioterapia uogólnionego raka piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*

W przypadku uogólnionego raka piersi pochodne platyny są postrzegane jako bardzo skuteczna terapia w odniesieniu do pacjentek z mutacją w genach *BRCA1/2*.

W 2015 roku opublikowano wyniki badania CBCSG006. Porównano w nim cisplatynę i gemcytabinę z paklitakselem i gemcytabiną w przerzutowym TNBC i potwierdzono, że cisplatyna i gemcytabina była skuteczniejsza (HR dla PFS wynosił 0,692; 95% CI 0,523 – 0,915, $P = 0,009$). Na tej podstawie autorzy publikacji zasugerowali, że chemioterapia oparta na platynie w połączeniu z gemcytabiną powinna być rozważana jako terapia pierwszej linii przerzutowego, trójujmego raka piersi [Hu 2015].

W 2018 Tutt i wsp. opublikowali wyniki badania III fazy TNT, w którym oceniono wartość karboplatyny w porównaniu do standardowej chemioterapii docetakselem w zaawansowanym TNBC. Pacjenci z mutacją w genach *BRCA1/2* leczeni karboplatiną mieli znacząco wydłużoną medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (6,8 miesiąca w porównaniu do 4,4 miesiąca; $P = 0,002$) [Tutt 2018].

Po publikacji wyników badania TNT, międzynarodowe wytyczne zaczęły rekomendować stosowanie chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z mutacją w genach *BRCA* zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym raku piersi [Gennari 2021, Giordano 2018].

Monoterapia inhibitorem poli-(ADP rybozy) polimerazy w uogólnionym raku piersi

W 2009 roku Fong i wsp. opublikowali wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności monoterapii olaparybem w badaniu fazy I w zaawansowanych, opornych na wcześniejsze leczenie guzach litych. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów, w tym 23 z mutacją w genach *BRCA1/2*, spośród których trzy osoby chorowały na raka piersi. W grupie bez mutacji w genach *BRCA1/2* nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi, podczas gdy 63% pacjentów z mutacją w genach *BRCA1/2* odniosło korzyści kliniczne z leczenia olaparybem [Fong 2009].

W kolejnych latach opublikowano zostały wyniki dwóch badań II fazy, które potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo leczenia olaparybem chorych na zaawansowanego raka piersi lub raka jajnika chorych z mutacją w genach *BRCA* [William 2010, Tutt 2010].

Z kolei w 2017 przedstawiono wyniki badania III fazy OlympiAD. To otwarte badanie porównywało monoterapię olaparybem, stosowaną w dawce 300 mg w postaci tabletek dwa razy dziennie, ze standardową chemioterapią u chorych na uogólnionego, HER2-ujemnego, raka piersi z mutacją w genach *BRCA*. Stwierdzono znaczące wydłużone PFS w ramieniu otrzymującym olaparyb w porównaniu ze standardową chemioterapią (7,0 vs 4,2 miesiąca), HR dla progresji choroby lub śmierci wynosił 0,58 (95% CI 0,43 – 0,80; $p < 0,0001$) [Robson 2017]. W 2019 roku opublikowano zaktualizowane dane dotyczące OS, które wykazały medianę OS wynoszącą 19,3 miesiąca w grupie otrzymującej olaparyb, w porównaniu do 17,1 miesiąca w grupie standardowej chemioterapii. Różnica w OS nie była statystycznie

istotna. Największą korzyść w analizie podgrup zauważono u chorych, które nie otrzymywały wcześniej chemioterapii z powodu uogólnionego raka piersi [Robson 2019].

Kolejnym inhibitorem PARP, który wykazał skuteczność w leczeniu uogólnionego raka piersi, chorych z piersi z mutacją w genach *BRCA* jest talazoparyb. W 2018 opublikowano wyniki badania klinicznego III fazy EMBRACA. Porównano w nim talazoparyb ze standardową terapią zgodnie z wyborem badacza w grupie chorych na uogólnionego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*. Wykazano wydłużenia mediany PFS w porównaniu ze standardową chemioterapią (8,6 miesiąca vs 5,6 miesiąca). Współczynnik ryzyka (HR) zgonu lub progresji choroby wynosił 0,54, co wskazuje na 46% redukcję ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu ze standardową chemioterapią (z 95% CI wynoszącym 0,41 – 0,71 i poziomem istotności $P < 0,001$) [Litton 2018].

Niraparyb, kolejny inhibitor PARP, został oceniony w badaniu III fazy BRAVO, pod kątem jego skuteczności w raku piersi HER2-ujemnym w stadium uogólnionym z mutacją w genach *BRCA*. Badanie to zostało przedwcześnie zakończone ze względu na rozbieżności w ocenie progresji choroby przez badaczy, a centralnym zespołem radiologów [Turner 2021].

Inhibitory poli-(ADP ryboza) polimerazy w połączeniu z chemioterapią w uogólnionym raku piersi

Stosowanie inhibitorów PARP (inhibitory poli-(ADP ryboza) polimerazy) w połączeniu z chemioterapią, zwłaszcza tą, która indukuje uszkodzenie DNA, okazało się trudne z powodu sumujących się lub synergistycznych efektów leczenia na szybko proliferujące komórki szpiku kostnego [Harvey-Jones 2023].

Kiedy olaparyb został połączony z paklitakselem w badaniu klinicznym I fazy z eskalacją dawki, badacze stwierdzili hematologiczną toksyczność ograniczającą dawkę, gdy olaparyb był podawany w dawce 200 mg dwa razy dziennie przez 28 dni ciągłego leczenia w połączeniu z paklitakselem podawanym raz w tygodniu (neutropenia G3 została zgłoszona u 44% pacjentów). Jednak, kiedy neutropenia G1 lub wyższa została zarejestrowana po pierwszym cyklu leczenia i pacjentom podawano czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF), częstość neutropenii G3 spadła do 20% [Dent 2013].

W kolejnym badaniu II fazy o nazwie BROCADE oceniano stosowanie veliparybu w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem (VCP) lub temozolomidem (VT) oraz placebo z dodatkiem karboplatyny i paklitakselu (PCP) u pacjentów z rakiem piersi w stadium uogólnionym z mutacją w genach *BRCA*. W analizie VCP przeciwko PCP mediana czasu przeżycia do progresji (PFS) wynosiła 14,1 miesiąca w porównaniu do 12,3 miesiąca, HR 0,78 (95% CI 0,536 - 1,62), $P = 0,227$. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) w grupie VCP był wyższy niż w PCP; 77,8% w porównaniu do 61,3%, $P = 0,027$. W grupie VT mediana PFS wynosiła 7,4 miesiąca (HR 1,85; 95% CI 1,278 - 2,702; $P = 0,001$), a ORR wynosił 28,6% ($P < 0,001$) [Han 2018].

Kolejne badanie z veliparybem, tym razem fazy III, BROCADE3, dokonało porównania veliparybu w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem (VCP) z placebo w skojarzeniu z karboplatyny i paklitakselem (PCP) u pacjentów z rakiem piersi w stadium uogólnionym z mutacją w genach *BRCA1/2*. Badacze wykazali niewielką poprawę w PFS w grupie VCP w porównaniu do PCP (14,5 miesiąca

w porównaniu do 12,6 miesiąca, $P = 0,0016$), oczekuje się na publikację wyników OS [Die'ras 2020].

Blizsze przyjrzenie się krzywym przeżycia wskazuje, że ich rozdzielenie zachodzi dopiero po zakończeniu terapii platyną i kontynuacji veliparybu, co sugeruje, że to kontynuowanie terapii PARPi, a nie chemioterapii, prowadzi do opóźnienia progresji. Prawdopodobnie też

połączenie veliparybu z chemioterapią jest lepiej tolerowane niż w przypadku innych PARPi z powodu słabego efektu pułapkowania PARP1 przez veliparyb.

Najważniejsze opublikowane badania kliniczne III fazy podsumowujące systemowe leczenie zaawansowanego raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Badania kliniczne w uogólnionym raku piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*.

Nazwa badania klinicznego	Faza	Rodzaj leczenia	Wskazanie	Punkt końcowy	Kluczowe wyniki
TNT	III	Karboplatyna vs docetaksel	Uogólniony rak piersi	ORR i PFS	ORR 68% vs 33%; PFS 6,4 vs 4,4 m-ca
OlympiAD	III	Olaparyb vs standardowa chemioterapia	Uogólniony rak piersi	PFS i OS	PFS 7,0 vs 4,2 m-ca OS 19,3 vs 17,1 m-ca
EMBRACA	III	Talazoparyb vs standardowa chemioterapia	Uogólniony rak piersi	PFS	8,6 vs 5,6 m-ca
BROCADE3	III	Veliparyb + karboplatyna + paklitaksel vs Placebo + karboplatyna + paklitaksel	Uogólniony rak piersi	PFS	14,5 vs 12,6 m-ca

Inhibitory polimerazy poli-(ADP-rybozy) (PARP) oraz inhibitory odpowiedzi na uszkodzenie DNA

Badania przedkliniczne sugerują, że inhibitory kinazy powodujące stres replikacyjny oraz uszkadzające punkty kontrolne cyklu komórkowego, takie jak inhibitory ATR i WEE1, zwiększają skuteczność działania przeciwnowotworowego w modelach z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD) [Lloyd 2021, Wilson 2022]. Na podstawie tych badań rozpoczęto międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie

kliniczne fazy II o nazwie VIOLETTE (NCT03330847). Badanie oceniało bezpieczeństwo i skuteczność ceralasertybu (inhibitor ATR) w połączeniu z olaparybem lub adavosertybem (inhibitor WEE1) w połączeniu z olaparybem w porównaniu z monoterapią olaparybem w zaawansowanym TNBC w trzech różnych kohortach określonych na podstawie walidowanych lub proponowanych biomarkerów deficytu rekombinacji homologicznej w sekwencjonowaniu guza. Badanie wykazało brak

statystycznie istotnej różnicy w medianach PFS dla ceralasertybu w połączeniu z olaparybem w porównaniu z monoterapią olaparybem w 2 lub 3 linii terapii [Tutt 2022b].

Z kolei Inhibitory kinazy fosfo-3-inozytydowej kinazy (PIK3) są oceniane jako leczenie

przeciwnowotworowe w różnych rodzajach nowotworów. Najnowsze dane wskazują, że mutacje w onkogenach RAS i PIK3CA mogą indukować HRD i sugerują, że inhibicja takich białek może indukować farmakologicznie indukowaną postać *BRCA*ness [Guney Eskiler 2019]. Trwa wiele badań oceniających kombinację PI3K/AKTi w połączeniu z PARPi (NCT04729387, nCT02208375, NCT04586335, NCT03586661) w litych guzach z mutacją w genach *BRCA1/2*. Obecnie czekamy na publikację wyników.

Inhibitory polimerazy poli-(ADP-rybozy) i inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego

Trwa wiele badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność inhibitorów PARP w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego, które wydają się bardzo obiecujące [Chabanon 2021].

W badaniu MEDIOLA oceniono 12-tygodniową kontrolę choroby (DCR) obserwowaną po dodaniu durwalumabu do olaparybu u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi [Domchek 2020]. Trwa wiele innych badań oceniających skuteczność dodawania inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego do inhibitorów PARP.

2.5. Dobór populacji

2.5.1. Dobór populacji, w której należy oceniać mutacje – opis wytycznych

Autorka: Katarzyna Pogoda



W wytycznych dotyczących wskazań do oceny mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych na raka piersi można wyodrębnić populacje chorych, u których najczęściej zalecane są testy:

- młode chore na raka piersi (zachorowanie ≤ 50 lat) bez względu na biologiczny podtyp;
 - potrójnie ujemny rak piersi;
- obustronny rak piersi (zwłaszcza, gdy pierwszy rak piersi ≤ 50 lat);
 - rak piersi u mężczyzny;
 - w wywiadzie rak jajnika;
- przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w kierunku stosowania inhibitorów PARP w leczeniu uzupełniającym lub paliatywnym u chorych na HER2-ujemnego raka piersi;
 - obciążenie rodzinne nowotworami.

Dostępnych jest ponad 30 wytycznych dotyczących wskazań do wykonywania badań genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* na całym świecie.

Większość zaleceń nie powstało w oparciu o międzynarodowy konsensus, stanowią często stanowisko krajowego towarzystwa. Wytyczne różnią się między sobą progiem ryzyka wystąpienia mutacji w genach *BRCA1/2* uzasadniającym wykonanie badania (10% lub 5%). Dodatkowo niektóre zalecenia nie odnoszą się do ostatnich postępów w leczeniu chorych na nowotwory będących nosicielami mutacji w genach *BRCA1/2* za pomocą inhibitorów PARP.

Dokonano przeglądu najważniejszych wytycznych wskazujących grupę chorych na raka piersi, u których należy wykonywać badania genetyczne pod kątem mutacji w genach *BRCA1/2*.

Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) [ESMO 2019]

Pacjentkom z rakiem piersi z grup wysokiego ryzyka wystąpienia mutacji w genach *BRCA1/2* należy zaoferować poradnictwo genetyczne i badania mutacji germinalnych tych genów.

Poradnictwo genetyczne i badania w kierunku mutacji germinalnych w genach *BRCA1* i *BRCA2* powinny być oferowane pacjentom z rakiem piersi w grupie wysokiego ryzyka ich wystąpienia, czyli u których stwierdza się:

- liczne zachorowania w rodzinie na raka piersi, raka jajnika, raka trzustki i/lub raka prostaty z wysokim ryzykiem nawrotu lub z przerzutami;
- rozpoznanie raka piersi przed 50 rokiem życia;

- rozpoznanie potrójnie ujemnego raka piersi przed 60 rokiem życia;
- w wywiadzie rak jajnika lub rak drugiej piersi lub rak piersi u mężczyzny.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [NCCN 2023]

Wskazania do wykonywania badań genetycznych NCCN oparto w zależności od wieku pacjentki chorującej na raka piersi.

Zachorowanie na raka piersi:

- Wiek ≤ 50 lat;

Zachorowanie na raka piersi w każdym wieku:

- Decyzje terapeutyczne:
 - Pomoc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia systemowego przy użyciu inhibitorów PARP w przerzutowym raku piersi;
 - Pomoc w podejmowaniu decyzji o leczeniu uzupełniającym olaparybem w HER2-ujemnym raku piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.
- Patologia/histologia:
 - Potrójnie ujemny rak piersi;
 - Ponowne zachorowania na pierwotnego raka piersi (synchronicznie lub metachronicznie);
 - Zrazikowy rak piersi u pacjentki z wywiadem raka żołądka lub wystąpienia tego nowotworu w rodzinie;
- Rak piersi u mężczyzny;
- Pochodzenie: pochodzenie żydowskie aszkenazyjskie;
- W wywiadzie rodzinnym:
 - ≥ 1 bliski krewny, który zachorował na :
 - raka piersi w wieku ≤ 50 lat LUB

- raka piersi u mężczyzny LUB
- raka jajnika LUB
- raka trzustki LUB
- raka prostaty z przerzutami lub z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem nawrotu;
- ≥ 3 łącznie rozpoznania raka piersi u pacjentki i/lub jej bliskich krewnych;
- ≥ 2 bliskich krewnych z rakiem piersi lub prostaty.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [PTOK 2020]

Badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji związanych z rakiem piersi są uzasadnione wg PTOK m.in.:

- u chorych z silnym obciążającym wywiadem rodzinnym,
- zachorowaniem na raka przed 40. r.ż.,
- zachorowaniem na trójjemnego raka piersi przed 60. r.ż.

Jednocześnie w zaleceniach PTOK wskazano najważniejsze cechy kliniczno-rodowodowe związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2*:

- 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 mężczyzny;
- trójjemny rak piersi, czyli nieobecność ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) oraz

nieobecność nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu *HER2* u chorych przed menopauzą;

- rak rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty;
- pochodzenie aszkenazyjskie;
- potwierdzona obecność mutacji w genach *BRCA1/2* w rodzinie.

Zalecenia AGO (German Gynecological Oncology Group) [AGO 2023]

Niemieckie wytyczne opracowała AGO (*Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, German Gynecological Oncology Group*).

Wskazania do wykonania badań genetycznych opierają się na wytycznych German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GCHBOC).

Badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* należy wykonać w rodzinach, w których wystąpiły co najmniej:

- zachorowania trzech kobiet na raka piersi niezależnie od wieku lub
- zachorowania dwóch kobiet na raka piersi, w tym jednej < 50 lat (przed 51 r.ż.) lub
- zachorowanie jednej kobiety na raka piersi, a drugiej na raka jajnika lub
- zachorowanie na raka piersi i raka jajnika u tej samej kobiety lub
- zachorowanie dwóch kobiet na raka jajnika lub
- zachorowanie jednej kobiety na obustronnego raka piersi, w tym pierwszy nowotwór przed 51 r. ż. lub
- zachorowanie jednej kobiety na raka piersi < 36 lat. lub
- zachorowanie jednego mężczyzny na raka piersi i jednej krewnej na raka piersi lub raka jajnika.

Poza tym AGO rekomenduje wykonanie badań genetycznych w przypadku:

- zachorowania na potrójnie ujemnego raka piersi ≤ 60 lat;
- zachorowania na raka jajnika;
- wskazań terapeutycznych - rozważaniu terapii inhibitorem PARP.

Wytyczne pod auspicjum French Society of Predictive and Personalised Medicine (SFMP) [SFMP 2021]

W zaleceniach SFMP za próg odcięcia dla wysokiego ryzyka wystąpienia mutacji w genach *BRCA1/2* ustalono 7,5%. Wytyczne podzielono na trzy kategorie:

- 1) kategoria A dla pacjentów, którym należy zaproponować badanie genetyczne ze względu na wysokie ryzyko mutacji w genach *BRCA1/2* (7,5% przy poziomie dowodów I lub II i/lub ustalonej wartości terapeutycznej);
- 2) kategoria B dla pacjentów, u których należy rozważyć wykonanie badań genetycznych, z umiarkowanym ryzykiem mutacji w genach *BRCA1/2* (2,5-7,5%);
- 3) kategoria C u pacjentów, którym nie należy rutynowo oferować badań, ze względu na niski poziom ryzyka mutacji w genach *BRCA1/2* ($<2,5\%$).

Należy podkreślić, że w momencie opracowania wytycznych SFMP inhibitory PARP nie były jeszcze zarejestrowane do leczenia chorych na wczesnego raka piersi.

KATEGORIA A – wykonać badania genetyczne

Zachorowanie na raka piersi:

- W wieku ≤ 40 lat;
- W wieku ≤ 50 lat – obustronny rak piersi, efekt założyciela;

- W wieku ≤ 60 lat – potrójnie ujemny rak piersi;
- Rak piersi u mężczyzny.

Wywiad rodzinny

- Zachorowanie na raka piersi z dwoma zachorowaniami na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- Rak piersi z dowolnym z powyższych kryteriów u krewnego pierwszego stopnia;
- Każdy krewny znanego nosiciela mutacji w genach *BRCA1/2*.

Wskazania terapeutyczne

- Nabłonkowy rak jajnika;
- Przerzutowy rak piersi: hormonozależny i potrójnie ujemny;
- Przerzutowy rak prostaty hormonooporny;
- Przerzutowy rak trzustki wrażliwy na pochodne platyny.

KATEGORIA B – rozważyć wykonanie badań genetycznych

Zachorowanie na raka piersi:

- W wieku 41-45 lat;
- W wieku >60 lat potrójnie ujemny rak piersi;
- Obustronny rak piersi (pierwsze zachorowanie po 50 roku życia);
- Rak piersi >50 lat z efektem założycielskim.

Wywiad rodzinny lub połączenie czynników:

- Rak piersi z 2 przypadkami raka piersi u krewnego drugiego lub trzeciego stopnia;
- Rak piersi z cechami kategorii A (potrójnie ujemny rak piersi, wiek ≤ 40 lat, mężczyzna;
- rak jajnika) u krewnego drugiego lub trzeciego stopnia;
- Zachorowanie na raka piersi i rak piersi u krewnego pierwszego stopnia w wieku ≤ 50 lat;

- Zachorowanie na raka piersi i obustronny rak piersi u krewnej pierwszego stopnia (pierwszy rak piersi po 50 roku życia);
- Zachorowanie na raka piersi i rak prostaty u krewnego pierwszego stopnia (z ≥ 7 punktami w skali Gleasona, przerzutami lub zachorowaniem ≤ 60 lat);
- Zachorowanie na raka piersi i rak trzustki u krewnego pierwszego stopnia;
- Zachorowanie na raka piersi i 2 przypadki u bliskich krewnych raka prostaty (w skali Gleasona ≥ 7 , z przerzutami lub zachorowaniem w wieku ≤ 60 lat), raka trzustki lub czerniaka;
- Rak prostaty lub rak trzustki u Żydów aszkenazyjskich lub osoby pochodzenia islandzkiego
- Wywiad rodzinny zachorowania na raka trzustki i/lub prostaty;
- Osoba z krewnym pierwszego stopnia spełniającym jedno z kryteriów kategorii A bez możliwości wykonania u niej badań genetycznych.

2.5.2. Dobór populacji, w której należy oceniać mutacje – opinie eksperckie

Autorki: Agnieszka Jagiełło-Grusfeld, Katarzyna Pogoda, Joanna Kufel-Grabowska, Aleksandra Łacko



Aby badania genetyczne stały się rutynowym elementem diagnostyki raka piersi, wskazane jest wprowadzenie ich do standardu badań wymaganych.

Wyjątek od tego wymogu mogłyby stanowić nieuzasadnione przypadki kliniczne, kiedy to ryzyko stwierdzenia mutacji jest niewielkie. Dotyczy to pacjentów w podeszłym wieku, z ujemnym wywiadem rodzinnym, nowotworem luminalnym, którzy nie są kandydatami do leczenia inhibitorami PARP, ani innych interwencji wskazanych u nosicielek mutacji genów predyspozycji.

Geny *BRCA1* i *BRCA2* pełnią istotną rolę w naprawie uszkodzeń DNA i kontrolują procesy supresji nowotworów. Mutacje w tych genach mogą prowadzić do zaburzeń w naprawie DNA, co zwiększa podatność na rozwój nowotworów. Dziedziczne mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* predysponują do zachorowania na różne rodzaje nowotworów, przede wszystkim raka piersi i jajnika. Mutacje germinalne w genach *BRCA1* i *BRCA2* należą do najlepiej poznanych i najczęściej rozpoznawanych w populacji. Od niedawna istnieją dowody na to, że zastosowanie odpowiedniego leczenia

celowanego (PARPi) na etapie terapii radykalnej raka piersi (II i III stopień zaawansowania) może przekładać się na poprawę wyników leczenia chorych na raka piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*. Ponadto inhibitory PARP znalazły też zastosowanie w terapii chorych na uogólnionego raka piersi, umożliwiając prowadzenie skutecznego i dobrze tolerowanego leczenia.

Wprowadzenie na szeroką skalę badań oceniających mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* stało się konieczne, nie tylko ze względów

epidemiologicznych, ale także terapeutycznych. W celu wyodrębnienia populacji, u której należy przeprowadzić badania oceniające mutacje w genach *BRCA1/2* należy kierować się racjonalnymi kryteriami, które pozwolą optymalnie opracować ścieżkę terapeutyczną.

Ponieważ wskazania te są dość szerokie (wcześniej wykorzystywane kryteria wykonywania badań genetycznych niosą ryzyko niewykrycia około 50% mutacji), diagnostyka krewnych i potencjalny wpływ badań na zmniejszenie ryzyka zachorowania na nowotwory w tej grupie jest istotny.

Na podstawie przeglądu dostępnych wytycznych dotyczących wykonywania badań genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* opracowanych przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa najbardziej odpowiednie wydają się zalecenia opracowane przez NCCN [NCCN 2023]. Obejmują one populacje chorych, uwzględniając zdobyte ostatnich miesięcy i lat w leczeniu chorych na raka piersi. Wybrane poniżej grupy chorych spełniają kryteria wysokiego ryzyka nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* lub możliwości stosowania terapii celowanej dedykowanej nosicielkom mutacji w genach *BRCA1/2* chorującym na HER2-ujemnego raka piersi.

Badania genetyczne należy wykonać u:

- I. każdej kobiety, która zachorowała na raka piersi ≤ 50 roku życia;
- II. każdego chorego niezależnie od wieku, w następujących przypadkach:
 - podejmując decyzje terapeutyczne:
 - rozważanie terapii inhibitorem PARP w przerzutowym HER2-ujemnym raku piersi;

- rozważanie terapii uzupełniającej olaparybem w HER2-ujemnym raku piersi z wysokim ryzykiem nawrotu;
- u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi;
- u chorych na obustronnego raka piersi (synchronicznego lub metachronicznego);
- występowania zrazikowego raka piersi oraz rozpoznania u chorej lub w wywiadzie rodzinnym raka żołądka o histologii rozlanej;
- chorych na raka piersi niezależnie od wieku zachorowania z rakiem jajnika w wywiadzie;
- mężczyzn chorujących na raka piersi;
- chorych na raka piersi pochodzenia żydowskiego aszkenazyjskiego;
- u chorych na raka piersi z obciążonym wywiadem rodzinnym:
 - ≥ 1 bliski krewny, który zachorował na :
 - raka piersi w wieku ≤ 50 lat LUB
 - raka piersi u mężczyzny LUB
 - raka jajnika LUB
 - raka trzustki LUB
 - raka prostaty z przerzutami lub z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem nawrotu;
 - ≥ 3 łącznie rozpoznania raka piersi u pacjentki i/lub jej bliskich krewnych;
 - ≥ 2 bliskich krewnych z rakiem piersi lub prostaty;

ORAZ w każdym przypadku, jeśli rozpoznanie nosicielstwa mutacji genów predyspozycji może wpłynąć na zmianę strategii leczenia, co dotyczy zwłaszcza zastosowania olaparybu w leczeniu uzupełniającym, w leczeniu wczesnego raka piersi oraz

inhibitorem PARP w leczeniu rozlanego raka piersi.

Jednocześnie w wytycznych NCCN wskazano, że ryzyko wystąpienia mutacji w genach *BRCA1/2* jest bardzo niskie (<2,5%), a co za tym idzie, nie ma wskazań do wykonywania testów u kobiet z rakiem piersi, które zachorowały >60 lat i nie mają w bliskiej rodzinie chorych na raka piersi, raka jajnika, raka trzustki lub raka prostaty [NCCN 2023].

Prostą metodą, która zmniejszy ryzyko pominięcia procedur diagnostycznych jest checklista (lista wymaganych badań) dla MTB (ang. *molecular tumour board*). Umieszczenie na niej diagnostyki genetycznej jest uzasadnione.

Należy pamiętać, że wiedza o dziedzicznych mutacjach w genach *BRCA1* i *BRCA2* może umożliwić wczesne wykrycie nowotworów, skuteczniejsze zarządzanie ryzykiem zachorowania i odpowiednie leczenie, a także zapewnić diagnostykę genetyczną u członków rodzin chorych i konsekwencji zapobiec zachorowaniom w tej populacji.

Oznaczenie mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest szczególnie istotne w przypadkach, gdy informacja na ten temat może się bezpośrednio przekładać na decyzje terapeutyczne. Dotyczy to kwalifikacji do leczenia pooperacyjnego chorych na potrójnie ujemnego raka piersi leczonych chemioterapią adiuwantową z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych lub inwazyjnym guzem pierwotnym ≥ 2 cm oraz po leczeniu chemioterapią neoadiuwantową z obecną chorobą resztkową w materiale pooperacyjnym. Z kolei w przypadku chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego

raka piersi wdrożenie inhibitora PARP jest wskazane u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu leczonych wcześniej chemioterapią (neo)adiuwantową. Ponadto obecność mutacji genów predyspozycji może wpływać na wybór leczenia operacyjnego. Z tego powodu, należy dołożyć wszelkich starań, aby wynik badań genetycznych był dostępny na możliwie wczesnym etapie diagnostyki, przed kwalifikacją chorych do leczenia operacyjnego.

Mutacje w genach *BRCA1/2* powinny też zostać oznaczone w grupie chorych na uogólnionego raka piersi zgodnie z powyżej opisanymi kryteriami, w celu zapewnienia stosownego leczenia systemowego. U pacjentów pozostających w obserwacji po leczeniu radykalnym, u których wcześniej nie wykonano badań genetycznych także należy je przeprowadzić w oparciu o powyższe kryteria

w celu wprowadzenia stosownych działań profilaktycznych (np. profilaktyczna oboustronna owariektomia) oraz wdrożenia odpowiednich terapii w razie nawrotu choroby nowotworowej.

Bardzo ważne jest także przeprowadzenie konsultacji genetycznych, objęcie opieką Poradni Genetycznej i wprowadzenie odpowiedniego postępowania interwencyjnego w populacji osób, u których do tej pory nie wystąpiło zachorowanie na nowotwór, natomiast została u nich rozpoznana predyspozycja genetyczna (mutacja w genach *BRCA1/2*), co z punktu widzenia epidemiologii i profilaktyki chorób nowotworowych jest najprawdopodobniej najbardziej istotne, gdyż może istotnie zmienić losy tych osób.

2.6. Rola wielodyscyplinarnego zespołu w opiece nad pacjentami z rakiem piersi będącymi nosicielami mutacji w genach *BRCA1/2*

Autorka: Aleksandra Łacko

W procesie diagnostyki i leczenia niezbędne jest współdziałanie wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (MDT) z zakresu m.in. onkologii i patomorfologii, chirurgii, radiologii, jak również genetyki klinicznej i biologii molekularnej oraz diagnostyki genetycznej. Niezbędne jest także wsparcie procesu poprzez zapewnienie opieki pielęgniarskiej, psychologicznej czy ginekologicznej.

Całokształt działań podejmowanych przez poszczególnych uczestników tego zespołu na różnych etapach procesu jest kluczowy dla zapewnienia dobrze skoordynowanego w czasie i kompleksowego procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Dodatkowo, należy pamiętać, że aktualnie istotne znaczenie ma indywidualizacja leczenia raka piersi ze względu na specyficzny przebieg choroby u poszczególnych chorych. Funkcjonowanie wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów daje możliwość opracowania indywidualnych strategii postępowania, jak również umożliwia podejmowanie racjonalnych decyzji dotyczących leczenia.

Zgodnie z opinią ekspertów, optymalnym rozwiązaniem w kontekście zapewnienia opieki nad chorymi na raka piersi będącymi nosicielami mutacji jest możliwość zaoferowania chorym interdyscyplinarnej, wysokospecjalistycznej opieki w obrębie jednego ośrodka. Szpitale, w których zapewniona jest możliwość konsultacji wielodyscyplinarnej oraz spełniające m.in. takie warunki jak posiadanie w pełni wyposażonego

zaplecza medycznego i możliwości przeprowadzenia śródoperacyjnych badań na miejscu mogą uzyskać status Breast Cancer Unit. Są to wyspecjalizowane w kompleksowym leczeniu raka piersi jednostki, w których stosowane są optymalne pod względem zarówno skuteczności, jak i zaspokojenia potrzeb pozamedycznych standardy. Restrykcyjne wymagania akredytacyjne obejmują również obowiązek organizacji regularnych konsyliów wielodyscyplinarnych przy udziale koordynatora medycznego, którego zadaniem jest nadzór nad ścieżką leczenia oraz nad harmonogramem przeprowadzania badań diagnostycznych i procedur medycznych.

Wymagany na ścieżce diagnostycznej krokiem powinno być uzupełnienie informacji dotyczących badań genetycznych w dedykowanej temu sekcji dokumentacji medycznej pacjenta, bez względu na to czy odnoszą się do wyników przeprowadzonych badań czy są informacją o odstąpieniu od tej diagnostyki. Jeśli istnieje podejrzenie dziedzicznego nowotworu, MDT powinien zdecydować o włączeniu diagnostyki genetycznej, a następnie przygotować raport z przeprowadzonego badania genetycznego, dający podstawę do wdrożenia odpowiedniego leczenia lub jego zmiany. Jeśli konsylium odstąpi od diagnostyki genetycznej należy to odnotować w dokumentacji. Ze względów praktycznych, aby skrócić czas diagnostyki genetycznej, w sytuacji ograniczonego dostępu do Poradni Genetycznej, powinna być zapewniona możliwość kierowania na badania genetyczne przez onkologa.

W dokumentacji powinny znaleźć się również dane z wywiadu rodzinnego.

W dokumentacji (protokole) konsylium należy rozważyć zamieszczenie informacji o:

1. Skierowaniu chorej do badań genetycznych;
2. Rodzaju badania (NGS vs mutacje założeńskie);

3. Wyniku badania/badań;

4. Zaleceniach dotyczących obserwacji/ chirurgicznych zabiegów profilaktycznych (jeśli dotyczy).

2.7. Oncofertility – zachowanie płodności u młodych pacjentek z rakiem piersi

Autorka: Joanna Kufel-Grabowska



Zabezpieczenie płodności u chorych na raka piersi powinno stanowić jeden z elementów opieki onkologicznej. W skład zespołu specjalistów zajmujących się chorymi powinni wchodzić onkolog kliniczny, chirurg onkolog, radioterapeuta, specjalista medycyny rozrodu, psycholog, ginekolog, genetyk oraz pielęgniarka onkologiczna. Ciąża po zakończeniu leczenia raka piersi jest możliwa i bezpieczna, stymulacja hormonalna nie pogarsza rokowania chorych i nie zwiększa ryzyka nawrotu nowotworu. Pierwsze doniesienia wskazują, że przerwanie hormonoterapii uzupełniającej może stanowić alternatywę dla części chorych, które chcą zajść w ciążę, nie czekając do zakończenia leczenia. Zabezpieczenie płodności przed leczeniem daje szansę na poczęcie dziecka i cieszenie się normalnym życiem.

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem u kobiet, jednak rzadko dotyczy kobiet w wieku rozrodczym. Około 10% spośród wszystkich raków piersi jest diagnozowana u kobiet do 40 r.ż. wcześnie rozpoznany i odpowiednio

leczony, rokuje bardzo dobrze, a większość chorych może cieszyć się w normalnym życiem po zakończeniu terapii [Radecka 2016]. Z drugiej strony to właśnie chore na raka piersi bardzo rzadko doczekują się potomstwa. Związane jest to głównie z samym

leczeniem – chemioterapia może powodować trwałą lub odwracalną niepłodność.

U większości chorych na raka piersi stosuje się hormonoterapię uzupełniającą, która trwa od 5 do 10 lat. Samo leczenie nie ma potencjału gonadotoksycznego, jednak odroczenie w czasie momentu zajścia w ciążę o kilka lat, wielu chorym uniemożliwia poczęcie dziecka [Martelli 2021]. Do leczenia chorych na wczesnego raka piersi wkracza immunoterapia, która może powodować pierwotny lub wtórny hipogonadyzm i tym samym może prowadzić do niepłodności. Odległe skutki immunoterapii są nie do przewidzenia [Garutti 2021].

W trakcie stosowania leczenia onkologicznego oraz przez określony czas po jego zakończeniu zaleca się stosowanie antykoncepcji bezhormonalnej lub barierowej, w przypadku chemioterapii przez 12, terapii trastuzumabem przez 7, immunoterapii przez 5 miesięcy po leczeniu oraz terapii tamoksyfenem przez 3 miesiące po zakończeniu terapii [Gompel 2019].

Ponieważ większość nowotworów piersi jest hormonozależna, rodzą się obawy dotyczące ciąży po zakończeniu leczenia. Poziom hormonów płciowych w ciąży ulega znacznemu podwyższeniu, jednak liczne badania dotyczące chorych na raka piersi nie potwierdziły, żeby ciąża po leczeniu chorych na raka piersi, także hormonozależnego, bądź związanego z mutacją w genach *BRCA1/2*, pogarszała rokowanie chorych [Lambertini 2021]. Liczne są natomiast doniesienia o chorych na raka piersi, które zaszły w ciążę po leczeniu i ich ryzyko nawrotu było niższe niż tych, które nie zdecydowały się na ciążę [Lambertini 2020].

W 2022r. podczas konferencji w San Antonio przedstawiono wstępne wyniki

badania POSITIVE, w którym chore na raka piersi po 18-30 miesiącach hormonoterapii decydowały się na przerwę w leczeniu. Przerwa mogła być maksymalnie 2-letnia, w tym czasie chore powinny zająć w ciążę, urodzić dziecko i zgodnie z własnym uznaniem, karmić je piersią, a po tym czasie wrócić do leczenia onkologicznego. W San Antonio przedstawiono wyniki z obserwacji trwającej 41 miesięcy, u większości chorych (97%) rozpoznano raka w I lub II stopniu zaawansowania. W podsumowaniu wyników zaznaczono, że obserwacja była bardzo krótka, ale wyniki były zachęcające. Chore, które przerwały leczenie nie rokowały gorzej niż grupa kontrolna z badania SOFT i TEXT, a te chore, które urodziły dziecko miały mniejsze ryzyko nawrotu [Partridge 2023].

W Polsce, ale także w innych rozwijających się krajach, wiek posiadania pierwszego dziecka uległ przesunięciu. Coraz częściej obserwujemy młode kobiety, u których rozpoznano nowotwór piersi zanim zakończyły plany rodzicielskie, dlatego zaleca się każdej chorej w wieku rozrodczym skorzystanie z konsultacji specjalisty medycyny rozrodu przed rozpoczęciem terapii onkologicznej. Dobór metod zabezpieczenia płodności zależy od wieku chorej, jej wyjściowej rezerwy jajnikowej, określonej najczęściej na podstawie poziomu hormonu anty-Muellerowskiego (AMH) oraz liczby pęcherzyków antralnych, planowanego leczenia onkologicznego oraz posiadania partnera [Perachino 2022].

Do zalecanych metod należą:

1. Kriokonserwacja oocytów/zarodków

Procedura kriokonserwacji gamet lub zarodków poprzedzona jest kilkudniowym okresem stymulacji hormonalnej, po którym w czasie

punkcji przez pochwę pobrane są komórki jajowe, a następnie zamrażane. W przypadku obecności partnera możliwe jest zapłodnienie komórki jajowej jego plemnikiem, a następnie zamrożenie zarodka.

U chorych na raka piersi stosuje się stymulację z tamoksyfenem, bądź letrozolem w celu obniżenia poziomu estrogenów we krwi. Cała procedura trwa około 2-3 tygodni, dzięki czemu leczenie onkologiczne nie musi ulec znacznemu przesunięciu w czasie. Stymulacja hormonalna nie ma wpływu na pogorszenie rokowania chorych i jest postępowaniem rekomendowanym przez towarzystwa naukowe niezależnie od podtypu biologicznego raka, bądź stwierdzonej mutacji w genach *BRCA1/2* [Decanter 2011].

2. Kriokonserwacja tkanki jajnika

Mrożenie tkanki jajnika nie wymaga stymulacji hormonalnej, a jajnik jest pobierany zazwyczajw trakcie zabiegu laparoskopowego. Cała procedura trwa zwykle 2 dni, co znacznie skraca czas oczekiwania na leczenie onkologiczne. Mrożenie tkanki jajnika może zostać przeprowadzone u kobiet młodszych, zwykle do 37 roku życia, z dobrą rezerwą jajnikową. Zaletą tej procedury jest możliwość powrotu funkcji hormonalnej po ponownym wszczepieniu jajnika

w obszarze miednicy oraz możliwość naturalnego zajścia w ciążę. Mrożenie tkanki jajnika jest także wykorzystywane u dziewczynek przed okresem dojrzewania, u których niemożliwe jest zastosowanie stymulacji hormonalnej. Należy jednak pamiętać, że istnieje ryzyko ponownego wszczepienia jajnika z komórkami nowotworowymi, wymaga to szczególnej uwagi u chorych na raka piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których występuje duże ryzyko (40-60%) zachorowania na raka jajnika. U tych pacjentek podstawową metodą zabezpieczenia płodności jest kriokonserwacja oocytów lub zarodków, a mrożenie tkanki jajnika stanowi alternatywę w przypadku braku możliwości skorzystania z podstawowych metod [Fleury 2018].

3. Stosowanie analogów gonadoliberyny w trakcie chemioterapii

Udowodniono, że zastosowanie analogów gonadoliberyny w trakcie chemioterapii okołoooperacyjnej zmniejsza ryzyko wygasania funkcji jajników i zwiększa szansę na ciążę. Jednak z uwagi na ograniczoną skuteczność tej procedury, stanowi ona dodatkowe postępowanie, obok zasadniczych metod zabezpieczenia płodności – kriokonserwacji oocytów, zarodków lub tkanki jajnika [Del Mastro 2014]

3. Techniki diagnostyki molekularnej

Autor: Artur Kowalik

Allelospecyficzny PCR (AS-PCR) jest techniką opartą na allelospecyficznym starterach, które mogą być stosowane do analizy polimorfizmu

pojedynczego nukleotydu (SNP), kilkunukleotydowych insercji i delecji. Opiera się na wykorzystaniu sekwencyjnie specyficznych starterów PCR, które umożliwiają amplifikację badanego DNA tylko wtedy, gdy

w próbce znajduje się docelowy allel (SNP, insercja, delecja). W klasycznym teście przeprowadza się dwie osobne reakcje PCR. W każdej z nich jest starter komplementarny do allelu, który chcemy wykryć (do mutacji lub do sekwencji WT) oraz drugi starter. Komplementarność dotyczy ostatnich nukleotydów końca 3' startera. W zależności od obecności lub braku w badanej próbce allelu z mutacją oraz składu mieszaniny reakcyjnej można uzyskać informacje o obecności lub braku mutacji w badanej próbce. Wadą tej metody jest konieczność uwidocznienia wyników reakcji poprzez dodatkowo wykonanie elektroforezy agarozowej. Natomiast zaletą tani koszt wykonania badania. Jedną z odmian jest technika ARMS (ang. *amplification-refractory mutation system*).

HRM – wysokorozdzielcza analiza topnienia (analiza HRM) jest ilościową analizą krzywych topnienia (denaturacji) fragmentów DNA produktu po amplifikacji PCR pod wpływem wzrastającej temperatury reakcji. Analiza HRM wymaga systemu detekcji PCR w czasie rzeczywistym (qPCR) o doskonałej stabilności termicznej i czułości oraz oprogramowania dedykowanego HRM. Połączenie qPCR i barwników wiążących DNA pozwala na identyfikację małych różnic (nawet jednonukleotydowych mutacji zmiany sensu) w sekwencjach kwasów nukleinowych poprzez kontrolowane topnienie dwuniciowych amplikonów PCR. Metoda jest szybka oraz łatwa w automatyzacji.

qPCR – ilościowy PCR w oparciu o sondy fluorescencyjne – technika sprawdza się do wykrywania mutacji znanych, do których dostępne są sondy. Technika, która nie jest skomplikowana a badanie można wykonać w ciągu jednego dnia. Jest łatwa w automatyzacji oraz

wysokoprzepustowa. Jest to technika, w której cała reakcja oraz detekcja odbywa się w jednej probówce (tzw. z ang. *Close tube*). Czułość tej techniki mieści się w zakresie 0,1-1% allelu z mutacją, czyli wykrywa mutacje, która jest obecna na <1-1 nitkach DNA w 100 badanych nitkach DNA obecnych w próbce. Ma szerokie zastosowanie z diagnostyce znanych wariantów punktowych oraz kilkunukleotydowych delecji i insercji. Technika ta nie pozwala na identyfikację nowych wariantów genetycznych obecnych w próbce a nie obejmowanych przez sondy.

Sekwencjonowanie Sangera – technika, która uznawana jest za złoty standard w diagnostyce molekularnej; jej czułość wynosi niestety 10-20% allelu z mutacją, więc do tej techniki można kwalifikować preparaty z minimalnym odsetkiem komórek nowotworowych na poziomie nie mniejszym niż 20%. Technika ta znajduje głównie zastosowanie przy badaniu mutacji dziedzicznych w DNA izolowanym z krwi pacjentów. Metoda ta wykrywa wszystkie mutacje w analizowanym fragmencie DNA. Czas wykonania badania to 2 dni.

Metoda MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) jest odmianą metody PCR *multipleks*. Cechą wyróżniającą tę metodę jest fakt, że amplifikacji nie ulegają badane sekwencje DNA tylko sondy, które hybrydowały z badanymi sekwencjami. MLPA umożliwia względną ilościową ocenę równocześnie 40-45 różnych sekwencji nukleotydowych w jednej reakcji. Metoda ta pozwala na ocenę ilości kopii badanego odcinka (delecje i duplikacje dłuższych fragmentów DNA) a także ocenę metylacji (*Methylation-specific MLPA - MS-MLPA*). Metoda ta jest uważana za złoty standard do wykrywania zmian liczby kopii, dużych delecji czy duplikacji

obejmujących całe geny lub ich fragmenty jak egzony.

Sekwencjonowanie Następnej Generacji (NGS) – technika ta jest coraz częściej stosowaną metodą na całym świecie w diagnostyce nowotworów. Polega na przygotowaniu biblioteki do sekwencjonowania. Biblioteka to DNA, który chcemy zsekwencjonować, do którego obu końców zostały dołączone krótkie oligonukleotydy DNA, które są specyficzne dla danej technologii sekwencjonowania oraz konieczne dla przeprowadzenia dalszych etapów: klonalnego namnożenia biblioteki oraz sekwencjonowania *per se*. Sekwencjonowanie odbywa się w sposób masowy tj. równolegle jest sekwencjonowanych setki tysięcy, czy nawet miliony molekuł biblioteki DNA. Czulość tej techniki to 1-5% allelu z mutacją. Jej zaletą jest możliwość identyfikacji wielu wariantów w jednym eksperymencie ze znacznie większą czulością niż w sekwencjonowaniu Sangera. Można sekwencjonować cały genom, tylko sekwencje kodujące (egzom) czy najbardziej popularna obecnie forma to sekwencjonowanie panelowe (kilkadziesiąt do kilkaset genów sekwencjonowanych w jednym teście). Stosując sekwencjonowanie panelowe można zbadać w jednym badaniu

próbki od 10-50 pacjentów. Jedną z wad jest złożoność wykonania badania oraz bioinformatyczna analiza danych, co przekłada się na długi czas jaki upływa od pobrania próbki do uzyskania wyniku (średnio 2-3 tygodnie). Jednak wraz z rozwojem technologii skraca się czas wykonania badania, a programy do analizy są coraz bardziej intuicyjne, dlatego można się spodziewać, że w ciągu kilku najbliższych lat czas potrzebny do wykonywania badania techniką NGS zostanie skrócony do kilku dni roboczych. Można zwiększyć czulość techniki NGS poprzez wprowadzenie na etapie przygotowywania biblioteki tzw. barkodów, które umożliwiają korekcję błędów wprowadzanych przez sam NGS, aby rozróżnić warianty od artefaktów powstałych w trakcie samego procesu sekwencjonowania. Dzięki tej modyfikacji czulość NGS może być znacznie zwiększona (0,1% - 0,001%). Zwiększenie czulości umożliwia zastosowanie NGS do wykrywania mutacji obecnych w osoczu, czyli tzw. płynnej biopsji.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wad oraz zalet poszczególnych technik stosowanych obecnie w diagnostyce genetycznej.

Tabela 3.
Techniki stosowane obecnie w diagnostyce genetycznej.

Technika	Wady	Zalety
Allelo-specyficzny PCR (ASA-PCR) i odmiany	wykrywa tylko znane mutacje do których są specyficzne startery	- szybka - czułość* 1%-5%
HRM	- wykrywa wszystkie mutacje, ale ich nie identyfikuje - wrażliwa na jakość DNA	- tania i szybka - czułość 5%
qPCR	wykrywa tylko znane mutacje do których są sondy	- szybka - czułość 0,1%-1% - łatwa do automatyzacji - wysokoprzepustowa
Sekwencjonowanie Sangera	- pracochłonna, - niska czułość (10-20%)	wykrywa wszystkie mutacje i je identyfikuje
MLPA	wrażliwa na jakość DNA	- niski koszt wykonania badania, - szybka
NGS	- czasochłonna, - droga	- wykrywa wiele mutacji w jednym teście i je identyfikuje - czułość 1%-5%

* czułość w tabeli rozumiana jest jako granica wykrywalności

3.1. Techniki diagnostyki molekularnej stosowane w praktyce klinicznej

Obecnie w przypadku raka piersi diagnostyka mutacji germinalnych w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest realizowana prawie wyłącznie przez Poradnie Genetyczne w dwustopniowym cyklu. W pierwszej części badania stosuje się test kilku do kilkunastu mutacji założycielskich zlokalizowanych głównie w genie *BRCA1*. Mutacje założycielskie to mutacje charakterystyczne dla danej populacji, które pojawiły się w niej kilkaset lat temu i się w tej populacji utrwały. Do wykrywania mutacji założycielskich stosowano na początku proste testy w oparciu o ASA-PCR. Wraz z rozwojem technologii barwników fluorescencyjnych stosowanych w PCR, do diagnostyki mutacji założycielskich wprowadzono testy w oparciu o qPCR oraz HRM. Umożliwiło to automatyzację całego procesu, a tym samym zwiększenie wydajności diagnostyki, ale

tylko mutacji założycielskich. W diagnostyce stosuje się również Sekwencjonowanie Sangera dla wykrywania mutacji u krewnych zdiagnozowanego wcześniej nosiciela (tzw. „mutacji rodzinnej”), a zwłaszcza mutacji innych niż założycielskie, wykrytych metodą NGS. Wprowadzenie barwników fluorescencyjnych do PCR to również powstanie metody MLPA i zastosowanie do diagnostyki dużych delecji i duplikacji w obrębie genów *BRCA1* i *BRCA2*. Jednak obecnie test dużych rearanżacji ww. genach nie jest powszechnie stosowany w diagnostyce mutacji germinalnych w raku piersi w Polsce.

W przypadku gdy nie wykryjemy mutacji założycielskich u pacjentów, a przeprowadzony wywiad silnie wskazuje na obecność dziedzicznego podłoża zachorowania na nowotwór piersi (np. pacjenci pochodzą z rodzin z dużą agregacją raka piersi i/lub raka jajnika oraz zachorowanie

wystąpiło w młodym wieku (trzecia, czwarta dekada życia, podtyp potrójnie ujemny) stosuje się technikę NGS oceniającą w jednym teście sekwencje kodujące wraz fragmentami sekwencji intronowych genów *BRCA1* i *BRCA2*. Technika NGS potencjalnie umożliwia również detekcję dużych rearanżacji.

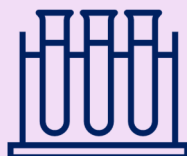
3.2. Preferowane pod względem klinicznym techniki diagnostyki molekularnej

Coraz więcej zgromadzonych danych wskazuje, że badanie mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* w sposób dwustopniowy nie jest obecnie optymalne, ponieważ odsetek mutacji założeńskich w różnych regionach Polski waha się od 50% do

75% wśród wszystkich mutacji wykrywanych metodą NGS. Również w związku z możliwościami leczenia, tj. zabiegi redukujące ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* (obustronna mastektomia z następową rekonstrukcją piersi), bardzo ważne jest wykrycie nosicielstwa u jak największej liczby chorych. Dodatkowo dla pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi obecność mutacji germinalnych w genach *BRCA1* i *BRCA2* otwiera możliwość zastosowania nowego leczenia celowanego z wykorzystaniem inhibitorów PARP. Reasumując, badanie mutacji metodą NGS w genach *BRCA1* i *BRCA2* powinno być wykonywane jako badanie z wyboru u pacjentek chorych na raka piersi [Perkowska 2003, Szwiec 2015, Wójcik 2016, Kowalik 2018, Jasiewicz 2022].

4. Aktualny algorytm diagnostyczny w zakresie wykrywania mutacji w genach *BRCA1/2*

Autor: Bartosz Wasąg



Kompleksowy wynik badania analizy genów *BRCA1/2* powinien być dostępny przed zabiegiem chirurgicznym, co pozwala na wybranie najbardziej optymalnej ścieżki terapeutycznej dla poszczególnych chorych. Jeśli wynik badania jest niekompletny (analiza tylko mutacji założeńskich) lub wydany z opóźnieniem, wykonywany zabieg chirurgiczny może okazać się nieoptymalny a decyzje terapeutyczne zostają opóźnione.

Ze względu na obecnie powszechne wykorzystanie prostych testów genetycznych, analizowane są najczęściej tylko mutacje założeńskie. Wynik takiego badania może być przyczyną dalszych wątpliwości co do zakresu zabiegu. Ponadto, w obecnym systemie, badania genetyczne często nie są zlecane przez onkologa czy chirurga, co znacznie wydłuża ścieżkę i stanowi dodatkowe ograniczenie w przypadku wielu chorych.

Ze względu na dużą heterogenność wariantów genów *BRCA1/2* wykrywanych u chorych na raka piersi, w rutynowej diagnostyce tej grupy pacjentek, konieczne jest zastąpienie prostych testów genetycznych badaniami przy użyciu techniki NGS.

Powyższe aspekty sprawiają, że diagnostyka dwuetapowa nie jest efektywnym rozwiązaniem systemowy wykrywania mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych na raka piersi.

Zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi rekomendacjami, tylko obecność patogennych (P)

i prawdopodobnie patogennych (LP) wariantów germinalnych w obrębie genów *BRCA1/2* (g*BRCA1/2*) wpływa

na postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raka piersi. Dlatego też, zaleca się przeprowadzenie badań molekularnych z wykorzystaniem DNA wyizolowanego z krwi obwodowej pacjentek [ESO-ESMO 2019, ESMO Precision Medicine Working Group 2020, ISS 2022].

Do badań, mających na celu wykrycie mutacji w genach *BRCA1/2*, można wykorzystać DNA wyizolowany z tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie, zatopionej w parafinie. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach wynikających z użycia tego materiału do badań molekularnych [NCCN 2023]. Między innymi wykazano, że użycie DNA wyizolowanego z utrwalonego materiału tkankowego nie pozwala na wykrycie około 10% wariantów germinalnych w genach *BRCA1/2*, głównie delecji i duplikacji. Ponadto, w przypadku wykrycia wariantu P/LP konieczne jest wykonanie dodatkowej analizy przy użyciu DNA wyizolowanego z krwi obwodowej celem określenia charakteru zmiany (wariant germinalny vs wariant somatyczny). Wykorzystanie materiału tkankowego może również utrudniać klasyfikację wykrytych zmian w genach *BRCA1/2*. Różnice w klasyfikacji wariantów somatycznych oraz germinalnych mogą spowodować, że mutacja, która w badaniu z wykorzystaniem krwi obwodowej, byłaby uznana jako wariant P/LP, może zostać sklasyfikowana jako wariant o nieznanym znaczeniu klinicznym lub niemający znaczenia klinicznego w badaniu przy użyciu materiału tkankowego.

Ze względu na dużą heterogenność wariantów genetycznych *BRCA1/2* wykrywanych u chorych na raka piersi, konieczne jest wykorzystanie techniki sekwencjonowania kolejnej generacji (NGS) do rutynowej diagnostyki [ESO-ESMO 2019, NCCN 2023]. Przy czym, zastosowana metoda powinna pozwolić na wykrycie zarówno wariantów punktowych, jak i dużych rearanżacji w genach *BRCA1/2*. Jeżeli zastosowana metoda (NGS) nie pozwala na wykrycie dużych delecji i duplikacji, wówczas wskazane jest wykonanie dodatkowej analizy przy użyciu techniki MLPA.

W Polsce, diagnostyka molekularna chorych na nowotwory jest finansowana ze środków publicznych w kilku odmiennych modelach rozliczeń. To powoduje, że u poszczególnych chorych na raka piersi, diagnostyka genów *BRCA1/2* może być wykonywana z wykorzystaniem różnego materiału do badań oraz odmiennej metodyki diagnostycznej. Tym samym, zakres przeprowadzonego badania może być odmienny. Wymusza to szczegółową analizę wyniku przez klinicystę u poszczególnych chorych.

Wśród metod rozliczania diagnostyki wyróżnia się:

- diagnostykę w ramach umowy leczenia szpitalnego,
- diagnostykę w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej,
- kompleksową w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie.

4.1. Algorytm diagnostyczny w ramach umowy leczenia szpitalnego

Diagnostyka molekularna u pacjentów z rakiem piersi może być rozliczona w ramach świadczeń szpitalnych na podstawie wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych [Zarządzenie Nr 118/2021/DSOZ]. U pacjentów powinny być zlecane zaawansowane badania genetyczne, gdyż tylko w ramach tego świadczenia możliwe jest sfinansowanie badań z wykorzystaniem techniki NGS. Do badań można wykorzystać materiał świeży albo materiał archiwalny. Jednak ze względu na obowiązujące zasady rozliczania zaawansowanego badania genetycznego przez NFZ, do diagnostyki molekularnej wykorzystywany jest głównie utrwalony materiał tkankowy, w udziale ponad 60% [MHI 2023]. Przy interpretacji wyniku konieczne jest zatem uwzględnienie opisanych powyżej ograniczeń wynikających z analizy DNA wyizolowanego z materiału archiwalnego. Badanie genetyczne z wykorzystaniem materiału świeżego (krwi obwodowej) stanowią mniejszy odsetek wśród rozliczonych świadczeń szpitalnych ze względu na to, że ten wariant wymaga pobrania krwi podczas hospitalizacji.

4.2. Algorytm diagnostyczny w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS)

U wszystkich chorych na raka piersi możliwe jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, zwykle w ramach poradni genetycznej [Rozporządzenie MZ 2022_AOS]. Na pierwszym etapie diagnostycznym możliwe jest jednak wykonanie tylko analiz mających na celu wykrycie

najczęstszych w polskiej populacji pięciu mutacji w genie *BRCA1*: c.5266dupC; c.181T>G; c.4035delA; c.66_67delAG; c.3700_3704 del GTAAA. W ramach pierwszego etapu diagnostyki wykonywane są również badania pozwalające na identyfikację częstych mutacji w genie *PALB2* (c.509_510 delGA; c. 172_175 del TTGT) oraz *CHEK2* (1100del C; IVS+1G>A; del 5395; 1157T). Badania polegające na identyfikacji mutacji założycielskich charakteryzuje ograniczona skuteczność diagnostyczna i na ich podstawie nie można wykluczyć obecności innych wariantów w genach *BRCA1* lub *BRCA2*.

Do drugiego etapu, polegającego na badaniu genów *BRCA1/2*, *PALB2* i *CHEK2* z wykorzystaniem techniki NGS, kwalifikowane są tylko kobiety, u których nie wykryto żadnej mutacji w powyższych genach, natomiast rozpoznano raka piersi wskazującego na zwiększone ryzyko nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* (m.in. ze względu na obciążenie wywiadem rodzinnym), oraz mężczyzn z rakiem sutka [Rozporządzenie MZ 2022_AOS]. Dobór populacji, w której należy oceniać mutacje opisano szczegółowo w rozdziale 2.5.

4.3. Algorytm diagnostyczny w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych

Badania genetyczne są również dostępne jako świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ z 29 listopada 2019 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Ze względu na aktualną wycenę produktu „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” (532,51 punktu

rozliczeniowego), w ramach tego świadczenia wykonywane są badania pozwalające na wykrycie jednej z mutacji założycielskich w genie *BRCA1*.

Jednak wśród wszystkich badań genetycznych w Polsce udział tego schematu diagnostycznego maleje z roku na rok, co potwierdzają dane NFZ (rozdział 6.) [dane NFZ]. W raporcie *MHI 2023* taką tendencję uzasadniono tym, że przez wiele lat te świadczenia były jedynym, a ponadto wystarczającym sposobem finansowania diagnostyki genetycznej u chorych na nowotwory, natomiast gwałtowny rozwój metod biologii molekularnej oraz wzrost potrzeb diagnostycznych sprawił, że zapewnienie „Kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych” w ramach tego świadczenia jest obecnie niemożliwe.

Aktualna wycena pozwala na realizację tylko podstawowych badań molekularnych (np. identyfikacja mutacji założycielskich w genie *BRCA1*) i jest wykorzystywana do diagnostyki chorych,

u których nie można wykonać badań genetycznych w ramach innych świadczeń ze względu na obowiązujące ograniczenia (np. konieczność hospitalizacji, wykorzystania materiału archiwalnego) [MHI 2023].

5. Sposób finansowania i wycena produktów rozliczeniowych diagnostycznych badań genetycznych w Polsce

Autor: Michał Chrobot



Badania genetyczne w Polsce mogą zostać rozliczone w ramach leczenia szpitalnego lub w ramach świadczeń zdrowotnych finansowanych odrębnie, z czym związane są istotne różnice dotyczące kosztów świadczeń, metod pobrania materiału genetycznego oraz kryteriów wymaganych do przeprowadzenia diagnostyki, w tym stanu pacjenta w momencie zlecenia testu genetycznego. Kluczowymi warunkami do rozliczenia badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego, jako tzw. świadczenia do sumowania, jest:

- hospitalizacja pacjenta,
- zlecenie badania genetycznego w trakcie jego pobytu w szpitalu oraz
- pobranie od pacjenta materiału świeżego (krwi obwodowej lub tkanki).

Jednocześnie w przypadku testowania materiału archiwalnego, pobranego wcześniej w szpitalu lub w ambulatorium, badanie genetyczne jest wykonywane w warunkach ambulatoryjnych i może być rozliczone w ramach umowy z NFZ na leczenie szpitalne (jako świadczenie finansowane odrębnie).

W przypadku zlecenia i wykonania badania genetycznego, przez lekarza z poradni specjalistycznej, ze świeżo pobranego materiału w warunkach ambulatoryjnych, nie ma możliwości rozliczenia tego badania w ramach umowy na leczenie szpitalne (tylko materiał archiwalny).

5.1. Zasady finansowania

Rozliczanie w ramach leczenia szpitalnego

Od dnia 1 stycznia 2017 roku możliwa jest realizacja, a następnie rozliczenie kosztów poniesionych na wykonanie badań genetycznych w chorobach nowotworowych, w ramach umowy na leczenie szpitalne lub leczenie szpitalne – PSZ (System podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej). Badanie genetyczne (*Podstawowe / Złożone / Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*), o ile zostało zlecone w trakcie pobytu, możliwe jest do sfinansowania jako tzw. świadczenie do sumowania – dodatkowo, niezależnie od rozliczenia pobytu w systemie JGP.

Rozliczenie produktu obejmuje zakres badań (metod diagnostycznych w wybranych rozpoznaniach wg ICD10) określonych w zał. nr 7 [Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne z późn. zm.], gdzie wykonano co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej, zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych, rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe. Produkt możliwy jest do rozliczenia w dacie hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania, lecz nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku¹. Ponadto świadczenia nie można łączyć z produktem dotyczącym kompleksowej diagnostyki

genetycznej chorób nowotworowych z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie.

W przypadku, gdy wykonane zostanie więcej niż jedno badanie genetyczne (analiza więcej niż jednego genu lub wykorzystanie dwóch lub więcej metod, np. FISH i PCR), do rozliczenia wykazywane jest jedno, najdroższe świadczenie. Wynika to z zapisu w kolumnie UWAGI katalogu do sumowania (zał. nr 1c), gdzie wskazano, iż nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002 i 5.53.01.0005003 [Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ z późn. zm.].

Badanie genetyczne materiału archiwalnego traktowane jest jako świadczenie „pobytowe”, z którym sumowane jest jedno ze świadczeń: *Podstawowe / Złożone / Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*. Świadczenie to rozlicza się wraz z badaniem genetycznym (z zał. 1c) w sytuacji konieczności modyfikacji ustalonego planu leczenia. W przypadku rozliczenia świadczenia *Badanie genetyczne materiału archiwalnego* występuje konieczność sprawozdania pierwotnej daty pobrania materiału do badań. Świadczenie to jest dedykowane do wykonania w warunkach ambulatoryjnych (pacjent nie wymaga hospitalizacji).

Obecnie badania genetyczne mogą zostać wykonane, ale nie mogą zostać wskazane do rozliczenia w ramach umowy z NFZ, jeżeli:

- zostały zlecone przez lekarza z poradni specjalistycznej, a pobranie świeżego materiału

¹ Nie dotyczy to jednak sytuacji, w której świadczenie jest rozliczane wraz z

Badaniem genetycznym materiału archiwalnego

nastąpiło w warunkach ambulatoryjnych;

- dotyczy innego wskazania (rozpoznania wg ICD-10) lub wykonywane jest inną metodą, niż wskazane w Zarządzeniu Nr 1/2022/DSOZ z późn. zm. (np. badania immunohistochemiczne);
- wykonywanie badania genetycznego nie jest zalecanym postępowaniem diagnostycznym w nowotworach złośliwych;
- badanie genetyczne wykonywane jest w trakcie kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego leczenia chorób hematoonkologicznych (dotyczy pacjentów zakwalifikowanych do Programu Lekowego).

Rozliczanie w ramach świadczeń zdrowotnych finansowanych odrębnie

Rozliczanie badań genetycznych w ramach świadczeń zdrowotnych finansowanych odrębnie różni się od tych rozliczanych w leczeniu szpitalnym. W przypadku zakresów związanych z badaniami genetycznymi wśród świadczeń odrębnie kontraktowanych, dotyczących chorych z rakiem piersi oraz ich rodzin, wyróżnione są badania genetyczne (Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych / Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych) oraz świadczenia dotyczące opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika, w tym *Badanie mutacji w genie BRCA1*, *Badanie mutacji w genach CHEK2 i PALB2*, *Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 metodą NGS* oraz *Badanie*

rodzinnej mutacji, zgodnie z zasadami określonymi w poz. 32 załącznika nr 5 do rozporządzenia MZ [Dz.U.2016.357 t.j. z późn. zm.]. W przypadku diagnostyki dwuetapowej, przeprowadzonej w ramach ambulatorium, z materiału świeżego, rozliczane są świadczenia *Badanie mutacji w genie BRCA1* i *Badanie mutacji w genach CHEK2 i PALB2* (pierwszy etap) oraz *Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 metodą NGS* (drugi etap).

Świadczenia dotyczące opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika od 1 września 2022 roku mogą być rozliczane u chorych z rakiem piersi (wcześniej, w ramach Narodowego programu wykrywania nowotworów, były możliwe do rozliczenia tylko u zdrowych krewnych [MHI 2023]).

Warto zauważyć, że w przypadku diagnostyki genetycznej dwuetapowej, rozliczanej w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie, świadczenia są rozliczane osobno (możliwość rozliczenia badań z etapie przesiewowym oraz osobno na etapie rozszerzonej diagnostyki), inaczej niż w przypadku świadczeń rozliczanych szpitalnie (rozliczamy tylko jedno, najdroższe świadczenie).

5.2. Wycena produktów rozliczeniowych

Świadczenia dotyczące badań genetycznych (załącznik nr 1 c do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ z późn. zm.):

- Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, 5.53.01.0005001 (649 punktów):
 - analiza kariotypu w komórkach

- nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej,
 - FISH / ISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym,
 - prosty test – badanie molekularne:
 - analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR / sekwencjonowania Sangera / prostych zestawów diagnostycznych,
 - lub analiza ekspresji / obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR),
- Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, 5.53.01.0005002 (1 298 punktów):
 - analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych,
 - analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH2) z użyciem 1-2 zestawów sond lub z prostym badaniem molekularnym,
 - FISH / ISH do komórek nowotworowych z zastosowaniem kilku sond (od 2 do 3 zestawów sond),
 - FISH do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 1 do 2 sond) z równoległą analizą kariotypu lub z prostym badaniem molekularnym,
- C-Ig-FISH (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmocytoz (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi),
- złożony test – badanie molekularne:
 - analiza 6 – 40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS
 - lub analiza kilkudziesięciu mutacji przy użyciu prostej reakcji PCR z wykorzystaniem 2 – 3 prostych zestawów diagnostycznych lub jednego złożonego zestawu diagnostycznego do oceny statusu co najmniej 2 – 3 genów
 - lub badanie mutacji dynamicznych
 - lub analiza duplikacji/delecji
 - lub analiza metylacji,
- Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, 5.53.01.0005003 (2 434 punkty):
 - analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem >2 zestawów sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne)
 - FISH / ISH do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 zestawów sond lub z zastosowaniem co najmniej

3² zestawów sond z równoległym badaniem molekularnym

- o test zaawansowany – badanie molekularne:

- profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom
- lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)

oraz produkt odrębny (załącznik nr 1 b do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ z późn. zm.):

- Badanie genetyczne materiału archiwalnego, 5.52.01.0001511 (0 punktów)

są dostępne w następujących zakresach: chirurgia dziecięca, chirurgia klatki piersiowej, chirurgia klatki piersiowej dla dzieci, chirurgia onkologiczna, chirurgia onkologiczna dla dzieci, choroby płuc, choroby płuc dla dzieci, endokrynologia, endokrynologia dla dzieci, gastroenterologia, gastroenterologia dla dzieci, ginekologia onkologiczna, hematologia, neurochirurgia, neurochirurgia dla dzieci, onkologia i hematologia dziecięca, onkologia kliniczna, otorynolaryngologia, otorynolaryngologia dla dzieci, urologia, urologia dla dzieci.

W przypadku świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie wycena badań genetycznych jest następująca:

- badania genetyczne:
 - o Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych,

5.10.00.0000041 (532,51 punktów),

- o Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych, 5.10.00.0000043 (1 065,02 punktów),

- opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika:

- o Badanie mutacji w genie *BRCA1*, 5.10.00.0000172 (260 punktów),

- o Badanie mutacji w genach *CHEK2* i *PALB2*, 5.10.00.0000173 (350 punktów),

- o Badanie mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* metodą NGS, 5.10.00.0000174 (1 192 punkty),

- o Badanie rodzinnej mutacji, 5.10.00.0000175 (300 punktów).

Aktualnie, od 1 lipca 2023 r. średnia wycena punktu rozliczeniowego wynosi, w zależności od zakresu, w którym rozliczane jest świadczenie od 1,62 zł do 1,72 zł za punkt rozliczeniowy.

² trzech zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne, o ile

w równoległym badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych.

6. Analiza kosztów użyteczności dotycząca powszechniejszego wykorzystywania badań NGS w Polsce

Autorzy: Paweł Książek, Maurycy Muzyka



Scenariusz, w którym wszyscy chorzy z rakiem piersi są poddani diagnostyce genetycznej (scenariusz nowy) jest opłacalny kosztowo względem scenariusza istniejącego, ponieważ inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu wynosi około 160 tys. PLN, a więc mniej niż próg opłacalności, wynoszący 175 926 PLN.

W przypadku wprowadzenia scenariusza nowego liczba wykrytych nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* wśród chorych na raka piersi wzrośnie z 213 do 971 rocznie.

Objęcie diagnostyką genetyczną wszystkich chorych (strategia diagnostyczno-terapeutyczna w scenariuszu nowym) wygeneruje około 1 295 lat życia i pozwoli na uzyskanie 1 143 lat życia skorygowanych jakością.

W przypadku wprowadzenia scenariusza nowego koszty ponoszone przez płatnika publicznego wzrosną o około 183,28 mln PLN, w tym 72,55 mln PLN będą stanowić inkrementalne koszty związane wyłącznie z wykonywaniem testów genetycznych.

Scenariusz ekspercki, w którym założono, że diagnostyka molekularna jest przeprowadzana u wszystkich chorych z wyjątkiem tej części populacji, w której ryzyko stwierdzenia mutacji jest niewielkie (chore w podeszłym wieku, z ujemnym wywiadem, nowotworem luminalnym) również jest opłacalny kosztowo względem scenariusza istniejącego (inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu wynosi około 143 tys. PLN).

Obecnie w celu wykrywania mutacji w genach *BRCA1/2* w populacji raka piersi wykorzystywane są zarówno proste testy genetyczne biologii molekularnej, jak również testy NGS (ang. *Next-Generation Sequencing*). Testy NGS są badaniami droższymi, średnio o około 2 tys. PLN, lecz skuteczniejszymi od prostych badań, ze względu na wykrywanie wszystkich wariantów, a nie tylko 5 mutacji założycielskich w genie *BRCA1*: p.Cys61Gly (c.181T>G, 300T/G), p.Gln-1756Profs*74 (c.5266dup, 5382insC), p.Glu1346Lysfs (c.4035delA, 4153delA), p.Glu23Valfs (c.68_69delAG) i p.Ser1253Argfs (c.3756_3759delGTCT), które dotyczą około 64% wszystkich nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* w Polsce [Kowalik 2018]. Ponadto, aby potwierdzić lub wykluczyć nosicielstwo mutacji w genach *BRCA1/2*, w przypadku wykonaniu testu NGS nie ma konieczności powtarzania badań, jak robi się to obecnie w diagnostyce dwuetapowej, dotyczącej chorych o największym prawdopodobieństwie nosicielstwa mutacji.

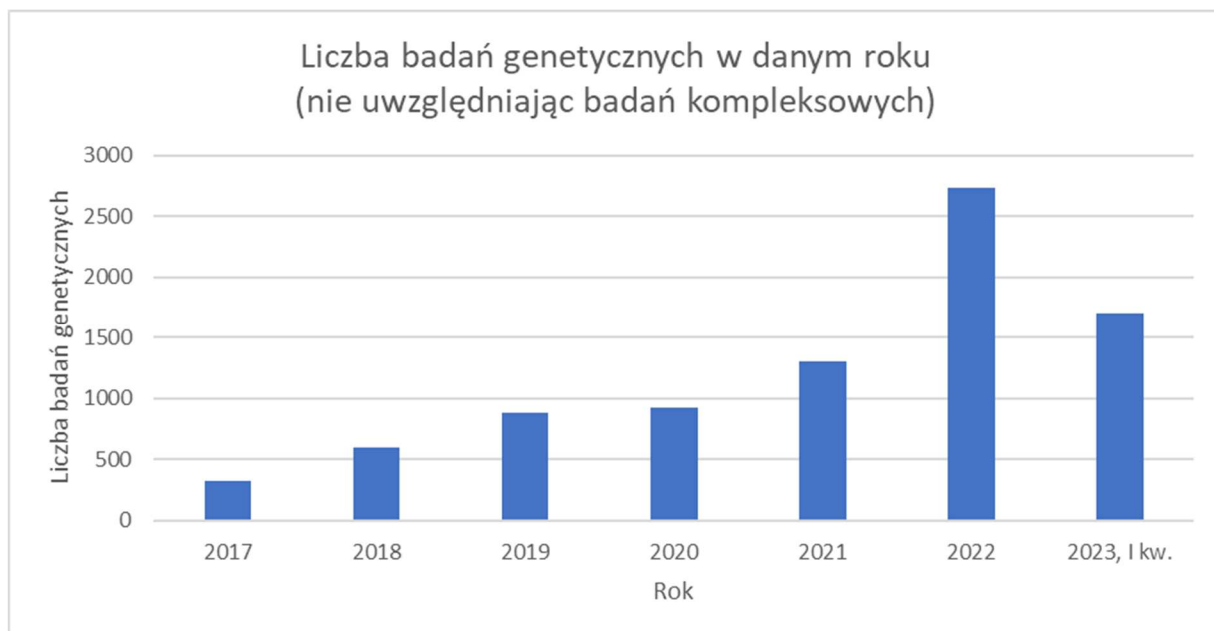
W celu oszacowania liczby obecnie wykonywanych prostych testów genetycznych biologii molekularnej oraz testów NGS wykorzystano dane NFZ pozyskane przez Świętokrzyskie Centrum Onkologii na potrzeby niniejszego raportu [Dane NFZ]. Analizując, pod kątem liczby i rodzaju wykonywanych badań genetycznych, kolejne lata a także poszczególne województwa zaobserwowano, że obecny system diagnostyczny dotyczący badań genetycznych

w raku piersi jest jednak bardzo niejednorodny. Przykładowo, łączna liczba wykonywanych badań genetycznych wzrosła z 2 012 w 2020 roku do 4 547 w 2022 roku, a nawet do 2 595 w samym I kwartale 2023 roku [Dane NFZ], a udział badań zaawansowanych w całkowitej liczbie tych świadczeń waha się od 89% (pomorskie), 60% (świętokrzyskie) i 57% (mazowieckie) do 1% w województwach zachodniopomorskim i opolskim [MHI 2023]. Ukazana tu niejednorodność może wynikać z tego, że w Polsce nie tylko występują problemy z dostępnością diagnostyki genetycznej w poszczególnych regionach, ale również, że ośrodki lecznicze i lekarze nie nadążają za szybkimi zmianami w systemie diagnostycznym, które miały miejsce w ostatnich latach. Natomiast to czym można opisać obecny system diagnostyki genetycznej raka piersi w Polsce to sukcesywna rezygnacja ze świadczeń 5.10.00.0000041 Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych, 5.53.01.0005001 Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, 5.53.01.0005002 Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych oraz 5.53.01.0005003 Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych na rzecz rozliczania świadczeń 5.10.00.0000172 Badanie mutacji w genie *BRCA1* oraz 5.10.00.0000174 Badanie mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* metodą NGS, obowiązujących od września 2022 roku.

Dane przedstawiono na poniższych rysunkach.

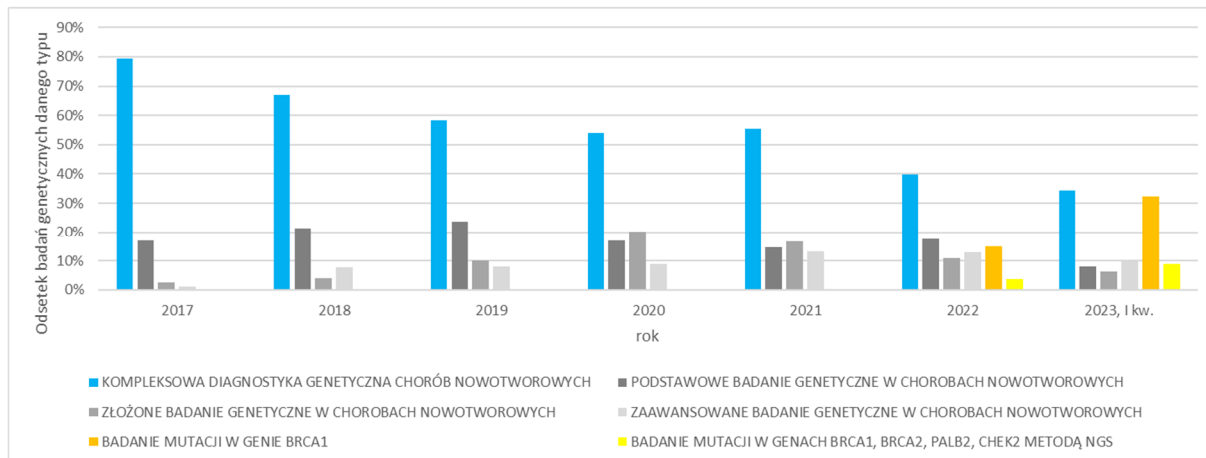
Rysunek 1.

Liczba wykonywanych badań genetycznych w latach 2017 – 2023



Rysunek 2.

Udziały wybranych typów badań genetycznych w latach 2017 – 2023



6.1. Założenia analizy użyteczności kosztów

Aby ocenić ekonomiczny wpływ zmiany genetycznego systemu diagnostycznego dotyczącego chorych na raka piersi wykonano analizę kosztów użyteczności, w której porównano obecny system diagnostyczny (scenariusz istniejący) z systemem proponowanym (scenariusz nowy), w którym wszystkim chorym na raka piersi w Polsce wykonuje się badanie NGS pod kątem wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2*.

W ramach oceny opłacalności uwzględniono populację docelową obejmującą wszystkie nowo zdiagnozowane przypadki raka piersi w ciągu jednego roku a także krewnych osób chorych. Ocena ta wymaga przeprowadzenia możliwie precyzyjnego oszacowania efektów zdrowotnych i kosztów różniących w porównywanych scenariuszach, a jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (ICUR; ang. *incremental cost-utility ratio*), który wskazuje na opłacalność bądź brak opłacalności wprowadzenia scenariusza nowego względem scenariusza istniejącego.

$$ICUR (PLN/QALY) = \frac{\sum Koszty_{nowe} - \sum Koszty_{istniejące}}{\sum QALY_{nowe} - \sum QALY_{istniejące}}$$

Koszty oraz efekty zdrowotne zostały oszacowane biorąc pod uwagę dożywni horyzont czasowy populacji docelowej.

6.1.1. Testowanie pod kątem wykrywania mutacji w genach *BRCA1/2*

Wspomniane we wstępie rozdziału 6. dane NFZ stanowią podstawowe źródło do oszacowania liczby wykonywanych prostych testów genetycznych biologii molekularnej oraz testów NGS w scenariuszu istniejącym. Ze względu

na znaczne różnice między diagnostyką genetyczną w latach 2017-2021 oraz w I kwartale 2023 roku przyjęto, że roczna liczba badań genetycznych w scenariuszu istniejącym (6 824) jest 4-krotnością wyniku z I kwartału i dotyczy rocznie około 6 117 pacjentów podejmujących diagnostykę genetyczną w celu wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2*.

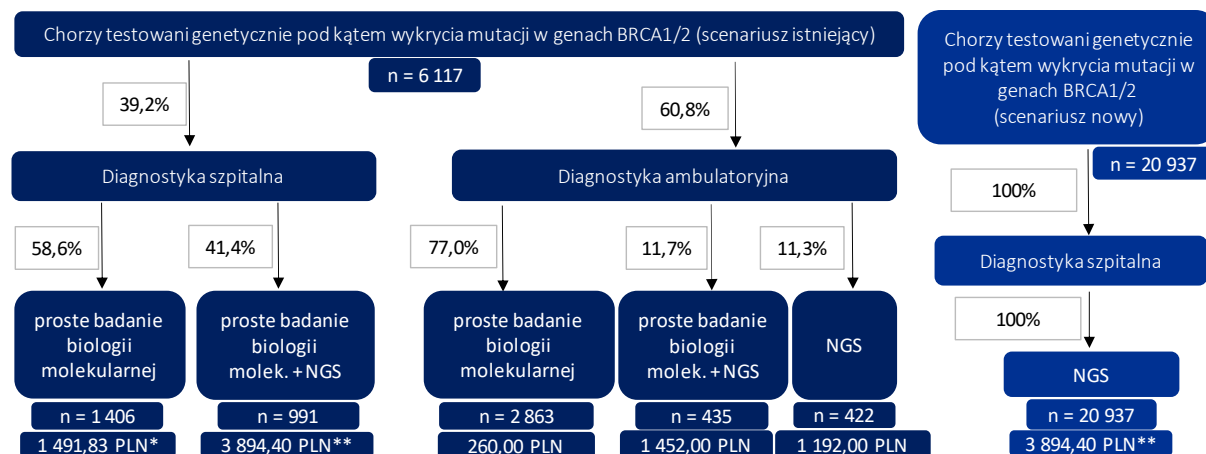
W obliczeniach nie uwzględniono badania *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* (5.10.00.0000041) ze względu na to, że w ramach tego świadczenia rozliczane mogą być w dużym stopniu inne badania genetyczne, nieróżniące w kontekście niniejszej analizy. Ponadto obserwowany na przestrzeni ostatnich lat gwałtowny rozwój metod biologii molekularnej oraz wzrost potrzeb diagnostycznych sprawił, że zapewnienie *Kompleksowej diagnostyki genetycznej* w ramach tego świadczenia jest niemożliwe. Aktualna wycena (532,51 pkt) pozwala na realizację tylko podstawowych badań molekularnych (np. identyfikacji mutacji założycielskich w genie *BRCA1*). W rezultacie, rozliczanie w ramach diagnostyki genetycznej wielu świadczeń na jednego pacjenta jest stosowane na porządku dziennym i skrajnie obrazuje niejednorodność polskiego systemu diagnostycznego, co można zaobserwować analizując liczbę rozliczanych świadczeń *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* na pacjenta w podziale na województwa: od 1,00 - 1,01 w województwach opolskim, podkarpackim, podlaskim i świętokrzyskim, powyżej 1,85 w województwach wielkopolskim i śląskimi, a nawet 2,76 w województwie małopolskim, w latach 2017 – 2022 [MHI 2023].

Natomiast, analizując dane NFZ, świadczenia szpitalne (*Podstawowe / Złożone / Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*, 5.53.01.0005001 / 5.53.01.0005002 / 5.53.01.0005003; łącznie 39% pacjentów objętych diagnostyką genetyczną) są najczęściej rozliczane jako jedno badanie genetyczne na pacjenta (średnio od 1,05 do 1,07 świadczeń na pacjenta). Założono zatem, że świadczenia szpitalne mogą świadczyć o podejściu:

- jednoetapowym – wyłącznie proste badanie biologii molekularnej (*Podstawowe lub Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*; stanowią one 59% świadczeń szpitalnych w tym zakresie [Dane NFZ]) lub
- dwuetapowym - proste badanie biologii molekularnej, a następnie badanie NGS ze względu na wysokie prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji i negatywny wynik pierwszego testu lub jako pojedyncze badanie NGS, bez wcześniejszego badania prostego (*Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*; stanowi ono 41% świadczeń szpitalnych w tym zakresie [Dane NFZ]).

Pozostałe 61% udziału badań genetycznych w I kwartale 2023 roku stanowiły badania ambulatoryjne: *Badanie mutacji w genie BRCA1* (5.10.00.0000172) oraz *Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 metodą NGS* (5.10.00.0000174). W analizie przyjęto, że w ramach pierwszego z nich wykonywane jest proste badanie biologii molekularnej, a w ramach drugiego badanie NGS. Analizując 1 703 unikalnych pacjentów, którzy w latach 2022-2023 zostali skierowani na co najmniej jedno z tych badań, 1 305 (77%) miało wykonane wyłącznie proste badanie biologii molekularnej, 189 (11%) wyłącznie badanie NGS, a 199 (12%) korzystało z diagnostyki dwuetapowej. Ponadto jedynie 10 pacjentów (0,6%) miało wykonane więcej niż jedno proste badanie biologii molekularnej lub więcej niż jedno badanie NGS, zatem w analizie odrzucono możliwość takiej ścieżki diagnostycznej.

Podsumowanie liczby chorych objętych wybraną ścieżką diagnostyki genetycznej, wraz z kosztami jednostkowymi testów genetycznych [Zarządzenie Nr 58/2023/DSOZ, Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ], w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym, zaprezentowano na poniższym schemacie.

Rysunek 3.
Drzewo decyzyjne dotyczące drogi diagnostycznej w scenariuszu istniejącym oraz nowym


*średni koszt Podstawowego lub Złożonego badania genetycznego w chorobach nowotworowych, ważony liczbą wykonanych badań w latach 2017-2023 [Dane NFZ]. Przyjęto wartość punktu rozliczeniowego: 1,60 PLN.

**koszt Zaawansowanego badania genetycznego w chorobach nowotworowych. Przyjęto wartość punktu rozliczeniowego: 1,60 PLN.

Dodatkowo, przyjęto, że w scenariuszu istniejącym u 10% chorych, u których wykonywane jest badanie genetyczne na bazie materiału archiwalnego (61% wszystkich badań szpitalnych [MHI

6.1.2. Wykrywalność mutacji w genach *BRCA1/2*

W celu oszacowania wykrywalności mutacji w genach *BRCA1/2* w scenariuszu istniejącym przyjęto, że rocznie u około 21 tys. Polaków diagnozuje się raka piersi [KRN 2023], a średnie prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2*³ w populacji raka piersi wynosi 4,64% [Sun 2019]. Jednakże założono, na podstawie praktyk stosowanych

2023]) należy wykonać dodatkowe badanie NGS z krwi, co powoduje zwiększenie kosztów poniesionych na badania genetyczne w scenariuszu istniejącym.

w ośrodkach leczenia, że obecnie testowani chorzy z rakiem piersi (ok. 6 tys. rocznie spośród 21 tys.) nie stanowią wyselekcjonowanej grupy pacjentów a lekarze, podejmując decyzję o skierowaniu lub nieskierowaniu na badanie genetyczne, nie kierują się kryteriami diagnostycznymi (opisanymi w rozdziale 2.5.). Oznaczałoby to, że prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* wśród chorych, testowanych genetycznie w scenariuszu istniejącym, również wynosi 4,64%. Dane NFZ [Dane NFZ]

³ W rozdziale 6. mutacja w genach *BRCA1/2* oznacza wyłącznie mutację w wariantie germinalem

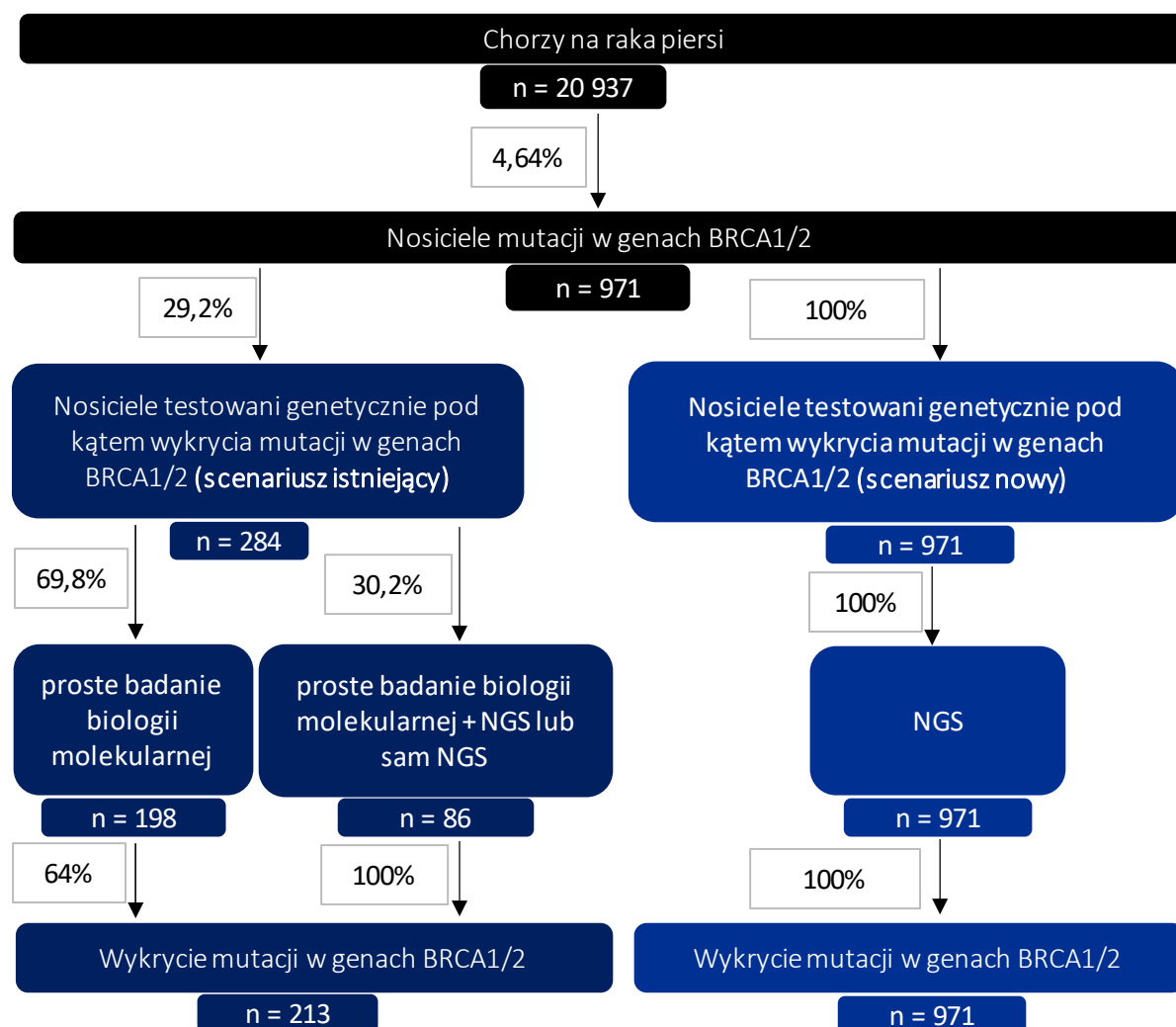
częściowo uzasadniają powyższe założenie, ponieważ średni wiek wykonania testu genetycznego w Polsce, w latach 2017 – 2023 wynosił około 57 lat ($n = 18$ tys.), a więc tylko nieco mniej niż średni wiek chorych na raka piersi, w latach 2011 - 2020 (około 62 lat; $n = 180$ tys.) [KRN 2023]. Średni wiek 57 lat jest ponadto istotnie większy niż średni wiek chorych z w badaniach klinicznych dla inhibitorów PARP, przeprowadzanych w populacji *mBRCA1/2* (42 lata; $n = 1,8$ tys. wczesny rak piersi *mBRCA1/2* [Tutt 2021] oraz 44 lata; $n = 302$ zaawansowany rak piersi *mBRCA1/2* [Robson 2020]). Młody wiek pacjentów, a być może również inne kryteria diagnostyczne, niekoniecznie wpływają zatem na decyzję lekarzy w Polsce o podjęciu lub niepodjęciu diagnostyki genetycznej.

W scenariuszu nowym, ze względu na to, że testowani są wszyscy chorzy z rakiem piersi, średnie prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* przyjęto również na poziomie 4,64% [Sun 2019].

Czułość (sensitivity, positivity rate), w przypadku wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2* za pomocą prostych testów genetycznych biologii molekularnej, przyjęto na poziomie 64%, gdyż zazwyczaj testowane jest jedynie pięć najczęstszych wariantów mutacji w genie *BRCA1* w populacji polskiej, jak wspomniano we wstępie do niniejszego rozdziału oraz jak potwierdzono w rozdziale 3.2. Przyjęto także, że test NGS oraz diagnostyka dwuetapowa wykrywają mutacje w genach *BRCA1/2* ze 100% skutecznością oraz, że nie występują przypadki fałszywie pozytywnej diagnozy. Na poniższym schemacie przedstawiono przewidywania dotyczące wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2* w scenariuszu istniejącym i nowym, w oparciu o (1) licznosc diagnozowanej populacji, (2) średnie prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* w tej populacji oraz (3) skuteczności wykrywania tych mutacji w wybranych ścieżkach diagnostycznych.

Rysunek 4.

Drzewo decyzyjne dotyczące wykrywania mutacji w genach *BRCA1/2* w scenariuszu istniejącym oraz nowym



*odsetki wynikają z drzewa decyzyjnego dotyczącego drogi diagnostycznej w scenariuszu istniejącym

W scenariuszu istniejącym tylko około 21,8% nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* zostaje wykrytych, natomiast w scenariuszu nowym wykryte zostają wszystkie przypadki nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2*. W przypadku wprowadzenia scenariusza nowego liczba wykrytych nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* wśród chorych na raka piersi wzrośnie z 213 do 971 rocznie.

Jednakże, w scenariuszu nowym, w przypadku wykonywania testów NGS u wszystkich chorych z rakiem piersi może okazać się, że w Polsce brakuje doświadczonego personelu, posiadającego m.in. duże zdolności manualne w zakresie złożonych czynności laboratoryjnych, szeroką wiedzę z zakresu bioinformatyki, pozwalającą na właściwe przetwarzanie danych uzyskiwanych w tego rodzaju badaniach, a także wiedzę pozwalającą na właściwą interpretację i

klasyfikację zidentyfikowanych wariantów genetycznych [MHI 2023]. Ponadto, lekarze mogą podchodzić nieufnie do kwestii kierowania pacjentów na badania genetyczne ze względu na, narastające latami, mity dotyczące nieefektywności kosztowej badań NGS.

Niniejszy raport ma na celu obalenie tych mitów. W analizie podstawowej założono, że obecnie funkcjonujące laboratoria będą w stanie przyjąć próbki wszystkich analizowanych chorych a opóźnienia związane z niewydajnością tego systemu mogą być uznane za nieistotne.

W przypadku niewydolności systemu diagnostycznego lekarze byłiby najprawdopodobniej mniej skłonni do kierowania pacjentów na badania NGS co prowadziłoby do tego, że wprowadzony system wróciłby w dużym stopniu do systemu obecnego, który cechuje się wieloma innymi wadami, w porównaniu

z systemem nowym (rozdział 4.). Jednakże dynamiczny rozwój technologiczny i w dziedzinie bioinformatycznej analizy danych sprawia, że czas potrzebny do wykonywania rutynowego badania techniką NGS zostanie, w ciągu kilku najbliższych lat, skrócony do kilku dni roboczych co z pewnością pomoże w potencjalnym udrożnieniu systemu diagnostyki genetycznej w przyszłości (rozdział 3.).

6.1.3. Leczenie celowane

Istotną różnicą, która wynika z wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2*, jest możliwość podjęcia rzez chorą leczenia celowanego (inhibitory PARP). Zgodnie z wynikami badania klinicznego OLYMPIA olaparyb, w porównaniu z brakiem leczenia, wydłuża przeżycie całkowite (HR = 0,68), wydłuża przeżycie wolne od progresji lub zgonu (HR = 0,57) oraz poprawia jakość życia chorych z eBC o wysokim ryzyku progresji HER2- z mutacją w genach *BRCA1/2* [Tutt 2021]. Natomiast badania kliniczne OLYMPIAD oraz EMBRACA wykazały przewagę olaparybu i talazoparybu nad chemioterapią w przeżyciu wolnym od progresji (HR = 0,82 dla ER+ i/lub PR+; HR = 0,43 dla TNBC) chorych z mBC HER2- z mutacją w genach *BRCA1/2* oraz przewagę w przeżyciu całkowitym (HR = 0,56) chorych z mBC TNBC z mutacją w genach *BRCA1/2* [Robson 2020]. W obu analizowanych scenariuszach przyjęto, że około 56% chorych (

Tabela 4.) z wykrytą mutacją w genach *BRCA1/2* może kwalifikować się do terapii celowanych, a różnice

w użyteczności i kosztach pomiędzy terapiami z i bez PARP przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 4.

Oszacowane średnie koszty i uzyskany efekt zdrowotny związany z leczeniem raka piersi

Grupa chorych <i>mBRCA1/2</i>	Udział wśród chorych <i>mBRCA1/2</i> ⁴	Podsumowanie terapii stosowanej w przypadku wykrycia mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>				Podsumowanie terapii stosowanej w przypadku niewykrycia mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>			
		Terapia	Koszt całkowity (tys. PLN)	LY	QALY	Terapia	Koszt całkowity (tys. PLN)	LY	QALY
mBC HER2-(ER+ i/lub PR+)	13,3%	inhibitory CDK4/6, Talazoparyb w II linii	181,31	1,740	0,563	inhibitor y CDK4/6	101,56	1,740	0,516
mBC HER2-(TNBC)	5,3%	Talazoparyb	181,31	1,740	0,563	inhibitor y CDK4/6	72,12	1,210	0,452
eBC o wysokim ryzyku progresji HER2-	37,3%	Olaparyb	236,18	11,495	8,895	tylko chirurgia	26,74	9,572	7,361
Pozostałe BC⁵	44,0%	terapia nieróżniąca u chorych z wykrytą lub niewykrytą mutacją w genach <i>BRCA1/2</i>							

W analizie konserwatywnie nie uwzględniono potencjalnego leczenia raka jajnika, raka prostaty czy raka trzustki, dla których również istnieją w Polsce terapie celowane, przeznaczone dla chorych z wykrytą mutacją w genach *BRCA1/2*, zatem w rzeczywistości wykrycie mutacji w genach *BRCA1/2* przynosi jeszcze większe korzyści niż modelowano. Szczegóły dotyczące oszacowania kosztów całkowitych terapii, lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych jakością (QALY) w modelu użyteczności kosztów chorych na raka piersi (modelowanych w dożywotnim horyzoncie czasowym) przedstawiono

w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

6.1.4. Diagnostyka kaskadowa

Ponadto, oprócz kosztów i wyników zdrowotnych dotyczących zróżnicowanego leczenia chorych na raka piersi z wykrytą lub niewykrytą mutacją w genach *BRCA1/2*, w niniejszej analizie uwzględniono również koszty i uzysk zdrowotny związany z wykonywaniem kaskadowej diagnostyki genetycznej, wśród krewnych osób z wykrytą mutacją w genach *BRCA1/2*.

⁴ Odsetki oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych (dane otrzymane od Wnioskodawcy) oraz Analizy weryfikacyjnej Lynparza [AWA Lynparza 2022]

⁵ Populacja nieróżniąca

W tym celu założono uproszczony, uśredniony model rodzinny, w którym każda osoba posiada⁶ dwóch rodziców; 1,43 rodzeństwa [Dane GUS Urodzenia] (0,74 siostr i 0,69 braci) oraz 1,33 dzieci [Dane GUS 2021] (0,65 córek i 0,68 synów). Uwzględniono przy tym, że różnica między pokoleniami wynosi średnio 29 lat [Dane GUS Urodzenia] a średni wiek chorego z rakiem piersi, rozpoczynającego badania kaskadowe, to 42 lata [Tutt 2020].

Zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym przyjęto, że testy kaskadowe rozpoczynają się od chorego z rakiem piersi, nosiciela mutacji w genach *BRCA1/2*, a następnie testowane są jego krewni I i II stopnia oraz krewni (mężczyźni) I stopnia. W tym celu stosowane są testy metodą Sangera (rozdział 3.), które są skuteczne w wykrywaniu mutacji rodzinnych, a nie tak kosztowne jak testy NGS. Ze względu na specyfikę mutacji w genach *BRCA1/2*, krewni I (II) stopnia potwierdzonego nosiciela mają około 50% (25%) szans na posiadanie mutacji w genach *BRCA1/2*.

Ze względu na to, że ryzyko zachorowania na raka piersi jest około 100-krotnie mniejsze w przypadku mężczyzn, w porównaniu do kobiet [KRN 2023], uznano, że ryzyko zachorowania na raka piersi wśród męskiej populacji nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* jest nie większe niż ryzyko dotyczące populacji ogólnej kobiet. W analizie dotyczącej kosztów i efektów zdrowotnych, wynikających z wykonywania diagnostyki kaskadowej, uwzględniano zatem wyłącznie nosicielki mutacji w genach *BRCA1/2*, natomiast męskich nosicieli tych mutacji uznano za populację nieróżniącą, nieobjętą działaniami

zapobiegawczymi. Uwzględnienie krewnych I stopnia płci męskiej w testowaniu kaskadowym ma na celu wyłącznie potencjalne rozszerzenie obszaru diagnostyki w celu dotarcia do nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2*, które nie są spokrewnione (w I ani II stopniu) z żadną inną nosicielką.

Wynik tak uwzględnionego modelu testowania kaskadowego pozwala w rezultacie wykryć sumarycznie około 1,85 nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2*, w przeliczeniu na początkowego chorego *mBRCA*, przy wykorzystaniu średnio 4,97 prostych testów biologii molekularnej. Zatem w scenariuszu istniejącym (nowym) liczba krewnych, świadomych mutacji w genach *BRCA1/2*, wynosi 393 (1 796). Pozostałe 1 403 krewnych posiadających mutację w genach *BRCA1/2* w scenariuszu istniejącym to nieświadome nosicielki.

W przypadku świadomych nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2*, w porównaniu do nieświadomych, ponoszone są dodatkowe koszty związane z częstszą diagnostyką w celu wykrycia raka piersi lub jajnika oraz koszty profilaktycznej mastektomii, na którą decyduje się 30% młodych i 10% starszych nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* [Opinia eksperta]. Jednakże, w przypadku wykonania mastektomii ryzyko zachorowania na raka piersi maleje ponad 10-krotnie (HR = 0,089 [Sun 2019]) co ma znaczny wpływ na długość życia oraz zysk zdrowotny u świadomych krewnych, ze względu na uniknięcie raka piersi - przyjęto, że około 20% i 69% nieświadomych nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* zachoruje na raka piersi do 40. i 80. roku życia [PTOK 2020]. W przypadku

⁶ przed uwzględnieniem śmiertelności krewnych, przyjętej jako śmiertelność podstawowa [Tablice trwania życia 2021]

chorych świadomych, mimo zwiększonych kosztów dotyczących diagnostyki BC i mastektomii, maleją jednak koszty związane z potencjalnym leczeniem raka piersi w przyszłości.

Wyniki analizy użyteczności kosztów diagnostyki kaskadowej (wykonanej w dożywotnim horyzoncie czasowym) przedstawiono poniżej, w przeliczeniu na jedną krewną posiadającą mutację *BRCA1/2*.

Tabela 5.

Oszacowane średnie koszty i uzyskany efekt zdrowotny związany z wykryciem mutacji w genach *BRCA1/2* u zdrowych krewnych

Krewne, nosicielki mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	LY	QALY	Koszty (PLN)	Dożywotnie ryzyko zachorowania na raka piersi
Świadoma nosicielka	16,91	15,09	32 658,54	37,6%
Nieświadoma nosicielka	16,37	14,58	4 076,92	48,0%

6.2. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Analiza całkowita użyteczności kosztów dla porównania scenariusza nowego z istniejącym jest sumarycznym podsumowaniem (1) kosztów testów genetycznych (rozdział 6.1.1.), (2) kosztów i efektów zdrowotnych leczenia raka piersi u chorych świadomych i nieświadomych

w porównywanych scenariuszach (rozdział 6.1.3.) oraz (3) kosztów i efektów zdrowotnych diagnostyki kaskadowej, wykonywanej u krewnych osoby chorej *mBRCA1/2* (rozdział 6.1.4.). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki użyteczności kosztów analizy podstawowej dla porównania tych scenariuszy. Wartość inkrementalna jest różnicą między scenariuszem nowym a istniejącym.

Tabela 6.
Wyniki użyteczności kosztów dla analizy podstawowej

Kategoria i kohorta		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Wartość inkrementalna
Lata życia (LY)				
eBC o wysokim ryzyku progresji HER2-		4 168	3 624	545
mBC HER2-		315	315	0
Krewni		30 367	29 617	750
Razem		34 851	33 556	1 295
Lata życia skorygowane jakością (QALY)				
eBC o wysokim ryzyku progresji HER2-		3 225	2 791	434
mBC HER2-		102	95	7
Krewni		27 093	26 390	702
Razem		30 420	29 277	1 143
Koszty (PLN)				
Koszty testów genetycznych	Proste badania biologii molekularnej u chorych z BC	0,00	4 984 766,59	-4 984 766,59
	Proste badania biologii molekularnej u krewnych	1 447 855,80	316 768,65	1 131 087,15
	Badania NGS	81 524 366,86	5 120 661,23	76 403 705,63
	Razem	82 972 222,66	10 422 196,46	72 550 026,20
Koszty leczenia eBC	eBC o wysokim ryzyku progresji HER2-	85 644 764,91	26 314 341,75	59 330 423,16
Koszty leczenia mBC	mBC HER2-	32 874 963,70	21 578 669,88	11 296 293,82
Koszty kaskadowe*	Krewni	58 654 315,23	18 552 793,75	40 101 521,47
Razem		260 146 266,50	76 868 001,85	183 278 264,65
ICUR (PLN/QALY)				
Chorzy z BC oraz ich krewni		160 279,10		
Wnioskowanie z analizy ekonomicznej				
Chorzy z BC oraz ich krewni		Strategia diagnostyczno-terapeutyczna jest kosztowo opłacalna		

*koszty monitorowania osób z grupy wysokiego ryzyka raka piersi, mastektomii zmniejszającej ryzyko oraz leczenia eBC lub mBC wśród krewnych

Z analizy podstawowej wynika, że w przypadku wprowadzenia scenariusza nowego koszty ponoszone przez płatnika publicznego wzrosną o około 183,28 mln PLN, w tym 72,55 mln PLN będą stanowiły inkrementalne koszty związane wyłącznie

z wykonywaniem testów genetycznych. Objęcie diagnostyką genetyczną wszystkich chorych (strategia diagnostyczno-terapeutyczna w scenariuszu nowym) wygeneruje około 1 295 lat życia

i pozwoli na uzyskanie 1 143 lat życia skorygowanych jakością.

Scenariusz nowy jest opłacalny kosztowo względem scenariusza istniejącego, ponieważ inkrementalny koszt uzyskania roku życia

w pełnym zdrowiu wynosi około 160 tys. PLN, a więc mniej niż próg opłacalności, wynoszący 175 926 PLN (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca) [Obwieszczenie Prezesa GUS 2022].

6.3. Wnioski z analizy użyteczności kosztów

W scenariuszu istniejącym testowanych genetycznie jest około 29,2% chorych na raka piersi (w większości prostym testem biologii molekularnej) i tylko około 21,8% przypadków nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* zostaje wykrytych. Natomiast w scenariuszu nowym wszyscy chorzy z rakiem piersi są diagnozowani genetycznie za pomocą testów NGS i wykrywane są wszystkie przypadki nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2*. W przypadku wprowadzenia scenariusza nowego liczba wykrytych nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* wśród chorych na raka piersi wzrośnie z 213 do 971 rocznie.

Wykrycie mutacji w genach *BRCA1/2* powoduje wydłużenie życia chorego średnio o 0,76 lat oraz zwiększenie lat życia skorygowanych jakością średnio o 0,59 QALY (w porównaniu z nieświadomym nosicielstwem tych mutacji), ze względu na możliwość podjęcia terapii celowanej (PARP) u części chorych. Ponadto, wykrycie mutacji w genach *BRCA1/2* generuje dodatkowe LY i QALY u krewnych chorego, którzy w przypadku wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2* w badaniach kaskadowych, będą częściej stosowali profilaktyczną mastektomię lub adnektomię, w celu zmniejszenia ryzyka raka piersi, jak również będą częściej diagnozowani pod kątem wykrycia raka piersi.

Z analizy podstawowej wynika, że w przypadku wprowadzenia scenariusza nowego koszty ponoszone

przez płatnika publicznego wzrosną o około **183,28 mln PLN**, w tym 72,55 mln PLN będą to koszty związane wyłącznie z wykonaniem testów genetycznych. Natomiast scenariusz ten wygeneruje około **1 295 dodatkowych lat życia**, pozwoli na uzyskanie **1 143 dodatkowych lat życia skorygowanych jakością** oraz, w populacji krewnych osób na raka piersi, pozwoli na całkowite uniknięcie około 145 zachorowań na raka piersi. Mimo zwiększenia kosztów, **scenariusz nowy jest opłacalny kosztowo względem scenariusza istniejącego (współczynnik ICUR wynosi 160 279,10 PLN/QALY)**. Warto podkreślić, że koszty oraz efekty zdrowotne zostały oszacowane biorąc pod uwagę dożywni horyzont czasowy populacji docelowej, zatem mimo uwzględnienia w analizie populacji chorych na raka piersi wykrytych wyłącznie w okresie jednego roku, istotna część kosztów inkrementalnych, potrzebnych do realizacji tego scenariusza będzie wymagana w okresie następującym po rocznym okresie testowania genetycznego chorych. Jest to istotny wniosek w kontekście potencjalnych ograniczeń płatnika publicznego w ramach krótkotrwałego wydatkowania środków publicznych.

Do czynników, które mogłyby jeszcze bardziej poprawić wynik dotyczący opłacalności kosztowej, w przypadku wprowadzenia w Polsce scenariusza nowego, należą m.in.:

- zwiększenie odsetka stosowania profilaktycznej mastektomii, wśród

- (zwłaszcza) młodych kobiet, u których wykryto mutację w genach *BRCA1/2* w badaniach kaskadowych,
- rozliczanie badań NGS jako badań ambulatoryjnych [Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ] (Badanie mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* metodą NGS; 1 192,00 PLN) zamiast szpitalnych (Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych; 3 894,40 PLN) oraz
 - uwzględnienie, w modelu użyteczności kosztów, leczenia raka jajnika, raka prostaty oraz raka trzustki (w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że zachorowanie na te nowotwory jest nieróżniące pomiędzy scenariuszami),
 - uwzględnienie, w modelu użyteczności kosztów, korzyści z wykrycia mutacji w genach *PALB2* i *CHEK2*, co może potencjalnie przyczynić się do wzrostu działań profilaktycznych u krewnych, nosicieli mutacji w genach *PALB2* i *CHEK2* (w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że wykrycie tych mutacji jest nieróżniące pomiędzy scenariuszami).

Warto pokreślić, że scenariusz nowy, zarówno rozpatrywany w ramach analizy podstawowej, jak i alternatywny, oparty o kryteria diagnostyki genetycznej proponowane przez ekspertów klinicznych⁷ (rozdział 2.5.2.), cechuje się opłacalnością

kosztową. Jednakże scenariusz alternatywny, pomimo (względem analizy podstawowej) znacznego zmniejszenia kosztów, daje jednak mniejszy całkowity uzysk LY i QALY, ze względu na niewykrycie wszystkich mutacji w genach *BRCA1/2* w populacji raka piersi. Ponadto nie jest pewne, że lekarze będą ściśle przestrzegać nowych kryteriów diagnostycznych, tak jak ma to miejsce w obecnym systemie, w którym podstawowe badanie biologii molekularnej przysługuje każdemu choremu z rakiem piersi [Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ], natomiast w rzeczywistości otrzymuje je jedynie około 29% chorych (dane na I kwartał 2023 roku) [Dane NFZ].

Z analizy wynika również, że opłacalność kosztowa scenariusza nowego względem istniejącego nie będzie miała miejsca (tj. ICUR > 175 926 PLN/QALY) jeżeli olaparyb nie będzie stosowany w leczeniu chorych z wczesnym rakiem piersi HER2- z wysokim ryzykiem progresji (na moment pisania niniejszego raportu olaparyb nie jest jeszcze refundowany w Polsce w leczeniu chorych z rakiem piersi).

Ponadto, niezadowolające wyniki opłacalności kosztowej dotyczące wariantu minimalnej diagnostyki w scenariuszu nowym (ICUR = 225 454 PLN/QALY) wskazują na to, że wyłącznie zmiana prostych testów genetycznych biologii molekularnej na testy NGS nie gwarantuje opłacalności kosztowej, natomiast do jej uzyskania konieczne jest połączenie zmiany rodzaju testów, wraz ze zwiększeniem populacji diagnozowanej

⁷ Scenariusz, w którym chorzy z najmniejszym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji (26,6% chorych na raka piersi) nie są testowani. W tym wariantcie testowana jest jedynie

wyselekcjonowana grupa 73,4% chorych, wśród której średnie prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji jest wielokrotnie wyższe niż średnie prawdopodobieństwo w grupie chorych na raka piersi.

7. Podsumowanie i rekomendacje

Diagnostyka w kierunku obecności mutacji w genach *BRCA1/2* jest niezbędna, nie tylko ze względów epidemiologicznych, ale także terapeutycznych. W celu wyodrębnienia populacji, u której należy przeprowadzić te badania należy kierować się racjonalnymi kryteriami, które pozwolą na opracowanie optymalnej ścieżki terapeutycznej.

Obecnie, diagnostyka genetyczna ma bezpośrednie przełożenie zarówno na działania profilaktyczne jak i leczenie a wynik analizy genów *BRCA1/2* pełni następujące funkcje:

- 1) prognostyczną – jego wynik stanowi o charakterystyce choroby;
- 2) predykcyjną – umożliwia zastosowanie terapii celowanych, determinuje zakres zabiegu chirurgicznego, pozwala podjąć odpowiednie działania w zakresie zabezpieczenia płodności (*oncofertility*) oraz planowania rodziny;
- 3) profilaktyczną – dotyczy zarówno osoby chorej jak i członków jej rodziny. Wiedza o obciążeniu genetycznym, które jest związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, jajnika, trzustki i prostaty umożliwia objęcie opieką członków rodziny osoby chorej. Ważna jest również świadomość, że mutacje w genach *BRCA1/2* mogą przekazać zarówno kobiety, jak i mężczyźni.

Obecny algorytm diagnostyczny, dotyczący wykrywania mutacji

w genach *BRCA1/2* u chorych na raka piersi, nie jest optymalny, m.in. ze względu na wymagany dostęp do poradni genetycznej, ograniczoną wartość diagnostyczną badań polegających na wykrywaniu tylko mutacji złośliwych, długi czas oczekiwania na wynik badania. Ponadto, rozliczenie badania molekularnego wykonanego przy użyciu krwi obwodowej w ramach umowy na leczenie szpitalne jest możliwe tylko u hospitalizowanych pacjentek. Ogranicza to dostęp pozostałych chorych do badań genetycznych lub powoduje konieczność przeprowadzenia nieoptymalnych badań z wykorzystaniem materiału tkankowego. Tryb wymagający hospitalizacji generuje również niepotrzebnie koszty oraz blokuje dostęp do łóżek innym chorym. Natomiast długie kolejki do badań genetycznych wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – poradni genetycznych, powodują, że ta ścieżka nie stanowi alternatywy dla badań zlecanych bezpośrednio przez klinicystę w ramach umowy na świadczenia szpitalne.

Rekomendujemy zatem zmianę obecnego algorytmu diagnostycznego w następujących obszarach:

- **Badanie pozwalające na wykrycie mutacji germlinalnych w genach *BRCA1/2* u osób z rozpoznaniem raka piersi,** powinno być prowadzone **w trybie ambulatoryjnym**, zlecone bezpośrednio przez onkologa klinicznego, radioterapeutę, ginekologa onkologa lub chirurga onkologa, **przy użyciu techniki NGS z wykorzystaniem DNA**

- wyizolowanego z krwi obwodowej.** Nie jest zasadne, aby badanie genetyczne były zlecane tylko przez lekarza z poradni genetycznej (w ramach SOK) czy w ramach hospitalizacji, jak ma to miejsce w obecnej umowie na leczenie szpitalne;
- Ze względu na ograniczoną liczbę poradni genetycznych w Polsce i rosnącą liczbę zachorowań na raka piersi, badania genetyczne powinny być wykonywane, w większym stopniu niż obecnie, w ambulatoriach, natomiast **do poradni genetycznej powinny być kierowane przede wszystkim osoby z potwierdzoną obecnością mutacji germinalnych i członkowie ich rodzin oraz osoby wymagające poszerzenia diagnostyki z uwagi na obciążony wywiad rodzinny (wystąpiły zachorowania na raka piersi lub jajnika u krewnych pacjentki I i/lub II stopnia), wczesny lub bardzo wczesny wiek zachorowania (przed 40 r. ż.);**
 - Ze względu na możliwość uzyskania wyników fałszywie negatywnych, badania pozwalające na wykrycie tylko mutacji złośliwych w genie *BRCA1*, powinny być wykorzystywane **tylko do screeningu.**
 - Należy dążyć do zmian systemowych, które umożliwiłyby uzyskanie **wyniku badania molekularnego przed zabiegiem chirurgicznym**, ponieważ może on wpływać na decyzje dotyczące zakresu zabiegu. Rekomendowane jest zatem odejście od prostych testów biologii molekularnej oraz od tzw. diagnostyki dwuetapowej, na rzecz wykonywania wyłącznie badań przy użyciu techniki NGS;
 - **U chorych z wykrytym rakiem piersi rekomendujemy**

obligatoryjne przeprowadzenie badań genetycznych pod kątem wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2*. Jedynie w przypadku chorych, u których:

- o ryzyko stwierdzenia mutacji jest niewielkie (chore w podeszłym wieku, nieobciążone wywiadem rodzinnym, z nowotworem luminalnym), a ponadto
- o nie istnieje możliwość kwalifikacji do leczenia celowanego (niezależnie od potencjalnego wyniku testu genetycznego),

nie jest najwyższym priorytetem wprowadzenie obowiązku wykonywania tych badań.

W ramach analizy użyteczności kosztów, w której porównano obecnie wykorzystywany schemat diagnostyczny (scenariusz istniejący) z systemem proponowanym (scenariusz nowy), udowodniono, że wszyscy chorzy z nowo zdiagnozowanym rakiem piersi powinni być testowani genetycznie, w celu wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2*, za pomocą techniki NGS. Wbrew obowiązującej opinii dotyczącej braku odpowiedniej liczby laboratoriów przygotowanych do realizacji diagnostyki molekularnej, dynamiczny rozwój technologiczny sprawia, że w ciągu kilku najbliższych lat, czas potrzebny do realizacji badania z wykorzystaniem techniki NGS, zostanie skrócony do kilku dni roboczych. Daje to nadzieje na nieograniczony dostęp do systemu diagnostyki genetycznej w przyszłości. W scenariuszu nowym, pomimo zwiększenia kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w porównaniu do scenariusza istniejącego, inkrementalny efekt zdrowotny pozwala na uzyskanie opłacalności kosztowej na poziomie 160 279 PLN/QALY, co obala twierdzenie o braku opłacalności kosztowej, w przypadku wykonywania

testów z wykorzystaniem techniki NGS u wszystkich chorych na raka piersi. Ponadto, istotna część (ok. 60%) kosztów inkrementalnych potrzebnych do realizacji tego scenariusza nie jest wymagana bezpośrednio w okresie testowania genetycznego chorych, lecz rozłożona jest w dożywotnim horyzoncie analizowanej populacji, co jest istotnym wnioskiem w kontekście potencjalnych ograniczeń płatnika publicznego w ramach krótkotrwałego wydatkowania środków publicznych. Scenariusz nowy cechuje się opłacalnością kosztową, zarówno w ramach analizy podstawowej (testowanie wszystkich chorych na raka piersi), jak i w wariantcie alternatywnym, opartym o zawężone kryteria diagnostyki genetycznej – chorzy z najmniejszym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji (26,6% chorych na raka piersi) nie są testowani w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2* (wśród pozostałych chorych średnie prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* jest wielokrotnie wyższe niż średnie prawdopodobieństwo w grupie wszystkich chorych na raka piersi).

W analizie ekonomicznej wykazano także, że należy szeroko informować kobiety, u których stwierdzono mutację w genach *BRCA1/2* w badaniach kaskadowych, o możliwości przeprowadzenia, finansowanej ze środków publicznych, profilaktycznej mastektomii lub adnektomii, w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.

8. Aneks

8.1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla alternatywnych wariantów testowanych parametrów

Ze względu na niepewności, związane z przyjęciem niektórych parametrów w modelu użyteczności kosztów, wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, aby zweryfikować jak wybrane parametry wpływają na wynik dotyczący opłacalności. W poniższej tabeli przedstawiono testowane parametry i scenariusze.

Tabela 7.

Spis parametrów i scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy

Parametr	Wartość parametrów u z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności, źródła
Roczna stopa dyskonta kosztów i efektów zdrowotnych	5% kosztów i 3,5% efektów zdrowotnych	alter	0% kosztów i efektów zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie są regulowane przez Wytyczne AOTMiT [Wytyczne AOTMiT 2016]
Odsetek mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> w populacji chorych z rakiem piersi	4,64%	alter	3,00%	W analizie podstawowej przyjęto, że nosicielami mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> jest 4,64% chorych z rakiem piersi [Sun 2019]. W analizie wrażliwości testowano skrajne odnalezione wartości literaturowe [KRN 2023, Unger 2000, Brożek 2009]
		max	10,00%	
Skuteczność testu molekularnego w wykrywaniu mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	64,0%	min	34,9%	W analizie podstawowej przyjęto, że wykrycie 5 najczęstszych mutacji zabezpiecza wykrycie ok 64% nosicieli mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> [Kowalik 2018]. W analizie wrażliwości testowano skrajne odnalezione wartości literaturowe [Szczurba 2021, Unger 2000]
		max	70,0%	
Wariant danych dotyczących diagnostyki mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> u chorych na BC (w scenariuszu istniejącym)	Dane NFZ	alter	Cognosco 2023	W analizie podstawowej głównym źródłem danych dotyczących diagnostyki genetycznej w scenariuszu istniejącym były dane NFZ [Dane NFZ]. Rozpatrywano alternatywnie scenariusz oparty o dane z raportu Cognosco 2023, dotyczącego 410 pacjentek z rakiem piersi skierowanych na badanie mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> oraz 179 pacjentek z rakiem piersi z dodatnim wynikiem badania mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> [Cognosco 2023] oraz wariant maksymalnej diagnostyki w scenariuszu istniejącym, w którym wszyscy chorzy z rakiem piersi są diagnozowani genetycznie (podstawowe badania przesiewowe) [PTOK 2020, Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ]
		alter	Maksymalny	
Uwzględnienie badań kompleksowych w scenariuszu istniejącym	NIE	alter	TAK	
Wariant danych dotyczących diagnostyki mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> u chorych na BC (w scenariuszu nowym)	Maksymalny	alter	Minimalny	A analizie podstawowej w scenariuszu nowym założono pełną diagnostykę genetyczną wśród chorych na raka piersi. W scenariuszu minimalnym uwzględniono, że populacja diagnozowana w scenariuszu nowym to ta sama populacja, która jest diagnozowana w scenariuszu istniejącym (różnica między scenariuszem istniejącym dotyczy zamiany prostych testów diagnostyki molekularnej na testy NGS). W scenariuszu ekspertów założono, że diagnostyka molekularna jest przeprowadzana u wszystkich chorych z wyjątkiem tej części populacji, w której
		alter	Opinia ekspertów w (73,4% chorych z BC podda-	

Parametr	Wartość parametr u z analizy podstaw o-wej	Zakres zmienności wartości parametru		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności, źródła
			wanych diagn. genet.)	ryzyko stwierdzenia mutacji jest niewielkie (chore w podeszłym wieku, z ujemnym wywiadem, nowotworem luminalnym), a chory nie jest kandydatem do leczenia PARPi, a więc populacji dla której wykonywanie badań genetycznych nie jest priorytetowe. (rozdział 2.5.2.)
Udział świadczeń dotyczących leczenia szpitalnego w diagnostyce genetycznej mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> w BC w Polsce (w scenariuszu nowym)	100%	alter	0%	Założenie
Źródło liczności wykonywanych testów genetycznych oraz wykrywalności mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> wśród krewnych	Model rodzinny uśredniony	alter	Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów 2023	W analizie podstawowej wykorzystano uśredniony model rodzinny, opisany w rozdziale 6.1.4. Do oszacowania populacji w diagnostyce kaskadowej w analizie wrażliwości wykorzystano liczbę testów genetycznych w ramach modułu I Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe (2021 rok) [MHI 2023]
Możliwość stosowania terapii nakierunkowanej (PARP) we wczesnym BC HER2-	TAK	alter	NIE	W analizie podstawowej, zarówno w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym, założono, że olaparyb będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu wczesnego (o wysokim ryzyku nawrotu) HER2- BC u chorych z wykrytą mutacją w genach <i>BRCA1/2</i> . Brak stosowania olaparybu testowano w wariancie alternatywnym analizy scenariuszy
Źródło danych dotyczących odsetka kobiet, świadomych nosicielstwa mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> , które dokonają mastektomii	Opinia eksperta	alter	Evans 2009	W analizie podstawowej przyjęto, że na profilaktyczną mastektomię decyduje się 30% młodych (< 45 lat) i 10% starszych (≥55 lat) nosicielek mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> .
		alter	Wariant maksymalny	W analizie wrażliwości testowano odsetki z badania Evans 2009 (86% nosicielek mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> w wieku < 35 lat, 57% w wieku 35-45 lat oraz 19% w wieku > 45 lat). Testowano również wariant maksymalny, w którym odsetki te wynoszą 100% dla wszystkich grup wiekowych
HR zachorowania	0,089	min	0,050	W analizie podstawowej przyjęto HR = 0,089 zgodnie z publikacją Sun 2019 [Sun 2019]

Parametr	Wartość parametr u z analizy podstaw o-wej	Zakres zmienności wartości parametru		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności, źródła
na raka piersi w przypadku wykonania mastektomii u nosicielek mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>		max	0,100	Według PTOK 2020 profilaktyczna amputacja piersi stosowana u nosicielek mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> zmniejsza ryzyko raka piersi o od 90% (wariant maksymalnego ryzyka raka piersi) do 95% (wariant minimalnego ryzyka raka piersi) [PTOK 2020]
Mnożnik jakości życia z powodu wykonania mastektomii	1,00	min	0,88	W analizie podstawowej nie uwzględniono zmniejszenia jakości życia ze względu na wykonanie profilaktycznej mastektomii. Natomiast w wariantcie alternatywnym przyjęto mnożnik jakości życia podany w publikacji Grann 2010 [Grann 2010]
Koszt mastektomii (PLN)	16 060,80	min	10 297,77	W analizie podstawowej przyjęto, że mastektomia rozliczana jest na podstawie świadczenia o kodzie 5.51.01.0009053 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera z Zarządzenia leczenie szpitalne [Zarządzenie Nr 58/2023/DSOZ]. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo możliwość rozliczania mastektomii w ramach świadczenia 5.51.01.0009052 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej (wariant maksymalny) oraz dodatkowo świadczeń dotyczących dużych i kompleksowych zabiegów w obrębie piersi (wariant minimalny). W obu tych wariantach koszt średni ważono liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku, na podstawie Statystyk NFZ [Statystyki NFZ]
		max	17 451,78	

Zmieniając powyższe parametry lub scenariusze otrzymano odmienne wyniki dotyczące opłacalności, względem analizy podstawowej. Podsumowanie analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		ICUR (PLN/QAL Y)	Zmiana procentowa
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	160 279,10	n/d
Roczna stopa dyskonta kosztów i efektów zdrowotnych	5% kosztów i 3,5% efektów zdrowotnych	alter	0% kosztów i efektów zdrowotnych	73 714,57	-54,01%
Odsetek mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> w	4,64%	min	3,00%	194 422,12	21,30%

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		ICUR (PLN/QAL Y)	Zmiana procentowa
populacji chorych z rakiem piersi		max	10,00%	126 802,29	-20,89%
Skuteczność testu molekularnego w wykrywaniu mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	64,00%	min	34,86%	155 863,64	-2,75%
		max	70,00%	161 272,98	0,62%
Wariant danych dotyczących diagnostyki mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> u chorych na BC (w scenariuszu istniejącym)	Dane NFZ	alter	Cognosco 2023	197 218,00	23,05%
		alter	Maksymalny	202 923,96	26,61%
Uwzględnienie badań kompleksowych w scenariuszu istniejącym	NIE	alter	TAK	167 466,17	4,48%
Wariant danych dotyczących diagnostyki mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> u chorych na BC (w scenariuszu nowym)	Maksymalny	alter	Minimalny	225 454,31	40,66%
		alter	Opinia ekspertów (73,4% chorych z BC poddawanych diagnostyce genetycznej)	142 999,40	-10,78%
Udział świadczeń dotyczących leczenia szpitalnego w diagnostyce genetycznej mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> w BC w Polsce (w scenariuszu nowym)	100,00%	alter	0,00%	110 806,76	-30,87%
Źródło liczności wykonywanych testów genetycznych oraz wykrywalności mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> wśród krewnych	Model rodzinny uśredniony	alter	Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów 2023	122 302,26	-23,69%
Możliwość stosowania terapii nakierunkowanej (PARP) we wczesnym BC HER2-	TAK	alter	NIE	182 018,66	13,56%
Źródło danych dotyczących odsetka kobiet, świadomych nosicielstwa mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> , które dokonają mastektomii	Opinia eksperta	alter	Evans 2009	108 355,25	-32,40%
		alter	Wariant maksymalny	61 267,45	-61,77%
HR zachorowania na raka piersi w przypadku wykonania mastektomii u nosicieli mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	0,089	min	0,05	156 184,20	-0,03%
		max	0,1	161 458,74	0,01%

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		ICUR (PLN/QALY)	Zmiana procentowa
Mnożnik jakości życia z powodu wykonania mastektomii	1	min	0,88	338 435,74	111,15%
Koszt mastektomii (PLN)	16 060,80	min	10 297,77	160 409,65	0,08%
		max	17 451,78	159 935,35	-0,21%

9. Spis tabel

Tabela 1. Najważniejsze badania we wczesnym raku piersi z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i>	19
Tabela 2. Badania kliniczne w uogólnionym raku piersi z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i>	25
Tabela 3. Techniki stosowane obecnie w diagnostyce genetycznej.....	41
Tabela 4. Oszacowane średnie koszty i uzyskany efekt zdrowotny związany z leczeniem raka piersi	61
Tabela 5. Oszacowane średnie koszty i uzyskany efekt zdrowotny związany z wykryciem mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> u zdrowych krewnych	63
Tabela 6. Wyniki użyteczności kosztów dla analizy podstawowej.....	64
Tabela 7. Spis parametrów i scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy	71
Tabela 8. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy	73

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba wykonywanych badań genetycznych w latach 2017 – 2023	54
Rysunek 2. Udziały wybranych typów badań genetycznych w latach 2017 – 2023....	54
Rysunek 3. Drzewo decyzyjne dotyczące drogi diagnostycznej w scenariuszu istniejącym oraz nowym	57
Rysunek 4. Drzewo decyzyjne dotyczące wykrywania mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> w scenariuszu istniejącym oraz nowym	59

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Adem 2003	Adem C., Reynolds C., Soderberg C.L. i in., Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carriers, <i>Cancer</i> 2003, 97, 1–11.
AGO 2023	Park-Simon T.W., Muller V., Jackitch C. i in., AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2023, <i>Breast Care</i> 2023, 18(4): 288-304
Alba 2020	Alba K.P., McMurtry E., Vallier A.L. i in., Abstract P3-10-05: Preliminary safety data from stage 1 and 2 of the phase II/III PARTNER trial: Addition of olaparyb to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple negative and/or germline <i>BRCA</i> mutated breast cancer patients. In: Poster Session Abstracts, American Association for Cancer Research 2020, Virtual Meeting - 22-24 June 2020.
AWA Lynparza 2022	Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Analiza weryfikacyjna AOTMiT 2022
Baretta 2016	Baretta Z., Mocellin S., Goldin E. i in., Effect of <i>BRCA</i> germline mutations on breast cancer prognosis. <i>Medicine</i> 2016;95(40) doi: 10.1097/md.0000000000004975.e4975
Bordeleau 2010	Bordeleau L., Panchal S., Goodwin P., Prognosis of <i>BRCA</i> -associated breast cancer: A summary of evidence, <i>Breast Cancer Res. Treat</i> 2010, 119, 13–24
Brekelmans 2006	Brekelmans C.T., Seynaeve C., Menke-Pluymers M. i in., Survival and prognostic factors in <i>BRCA1</i> -associated breast cancer, <i>Ann. Oncol</i> 2006, 17, 391–400.
Brekelmans 2007	Brekelmans C.T., Tilanus-Linthorst M.M., Seynaeve C. i in., Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from <i>BRCA2</i> -, <i>BRCA1</i> - and non- <i>BRCA1/2</i> families as compared to sporadic breast cancer cases, <i>Eur. J. Cancer</i> 2007, 43, 867–876
Brożek 2009	Brożek I., Limon J. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi. In: Jassem J, Krzakowski M (ed.). <i>Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy</i> . Via Medica, Gdańsk. 2009: 20–31.
Bryant 2005	Bryant HE., Schultz N., Thomas HD. i in., Specific killing of <i>BRCA2</i> -deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase, <i>Nature</i> 2005;434(7035):913–7.
Burstein 2021	Burstein HJ., Curigliano G., Thu"rlimann B. i in., Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021, <i>Ann Oncol</i> 2021, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023 .
Byrski 2010	Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. i in., Pathologic complete response rates in young women with <i>BRCA1</i> -positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy, <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(3):375–9.
Chabanon 2021	Chabanon RM., Rouanne M., Lord C.J. i in., Targeting the DNA damage response in immuno- oncology: developments and opportunities, <i>Nat Rev Cancer</i> 2021; 21(11):701–17.
Cognosco 2023	Diagnostyka mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> , Raport ONCOZoom, Cognosco 2023
Copson 2018	Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J. i in., Germline <i>BRCA</i> mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study, <i>Lancet Oncol</i> 2018, 19, 169–180
Cybulski 2019	Cybulski C., Kluźniak W., Huzarski T. i in., Polish Hereditary Breast Cancer Consortium. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland, <i>Int J Cancer</i> 2019, 145(12): 3311-3320

Referencja	Opis bibliograficzny
Dane GUS 2021	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-roku-2021,40,2.html (data dostępu: 06.07.2023 r.)
Dane GUS Urodzenia	https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_uro_2021_00_2.zip&sys=uro (data dostępu: 06.07.2023 r.)
Dane NFZ	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę, dotyczące realizacji badań genetycznych pacjentek z rozpoznaniem raka piersi w latach 2017 - 2023
Decanter 2011	Decanter C., Gligorov J., Congélation d'embryons ou d'ovocytes avant chimiothérapie pour cancer du sein [Oocyte/embryo cryopreservation before chemotherapy for breast cancer], <i>Gynecol Obstet Fertil</i> 2011, 39(9): 501-503.
Del Mastro 2014	Del Mastro L., Ceppi M., Poggio F. i in., Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials, <i>Cancer Treat Rev</i> . 2014, 40(5): 675-683
Dent 2013	Dent RA., Lindeman GJ., Clemons M. i in., Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparyb in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer, <i>Breast Cancer Res</i> 2013; 15(5). https://doi.org/10.1186/bcr3484
Die'ras 2020	Die'ras V., Han HS., Kaufman B. i in., Veliparyb with carboplatin and paclitaxel in <i>BRCA</i> -mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2020;21(10):1269–82.
Domchek 2020	Domchek SM., Postel-Vinay S., Im SA. i in., Olaparyb and durvalumab in patients with germline <i>BRCA</i> -mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study, <i>Lancet Oncol</i> 2020;21(9). https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30324-7 .
Doraczynska-Kowalik 2022	Doraczynska-Kowalik A., Michalowska D., Matkowski R. i in., Detection of <i>BRCA1/2</i> pathogenic variants in patients with breast and/or ovarian cancer and their families. Analysis of 3,458 cases from Lower Silesia (Poland) according to the diagnostic algorithm of the National Cancer Control Programme, <i>Front Genet</i> . 2022, 13:941375
Dorling 2021	Dorling L., Carvalho S., Allen J. i in., Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women, <i>N Engl J Med</i> 2021; 384(5):428–39. Available at: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913948 . 10.1056/NEJMoa1913948.
Dz.U.2016.357	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
ESMO 2019	Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. i in., Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann Oncol</i> . 2019, 30(8): 1194-1220
ESMO Precision Medicine Working Group 2020	Mosele F., Remon J., Mateo J. i in., Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group, <i>Ann Oncol</i> . 2020, 31(11): 1491-1505
ESO-ESMO 2019	Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. i in., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5), <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2019 Oct;177(3):549-559. doi: 10.1007/s10549-019-05318-5. Epub 2019 Jul 4.;
Farmer 2005	Farmer H., McCabe H., Lord C.J., i in., Targeting the DNA repair defect in <i>BRCA</i> mutant cells as a therapeutic strategy, <i>Nature</i> 2005;434(7035), https://doi.org/10.1038/nature03445 .
Fasching 2019	Fasching PA., Jackisch C., Rhiem K. i in., GeparOLA: A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparyb in comparison to paclitaxel/carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients (pts) with HER2-negative early breast

Referencja	Opis bibliograficzny
	cancer (BC) and homologous recombination deficiency (HRD), J Clin Oncol 2019;37(15_suppl).
Fleury 2018	Fleury A., Pirrello O., Maugard C. i in., Breast cancer and ovarian tissue cryopreservation: Review of the literature, J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018, 47(8): 351-357
Fodor 1998	Fodor F., Weston A., Bleiweiss I. i in., Frequency and carrier risk associated with common <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients, Am J Hum Genet. 1998, 63(1): 45-51
Fong 2009	Fong PC., Boss DS., Yap TA. i in., Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from <i>BRCA</i> Mutation Carriers, N Engl J Med 2009;361:123-57.
Garutti 2021	Garutti M., Lambertini M., Puglisi F., Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review, ESMO Open 2021, 6(5): 100276, Erratum: ESMO Open 2021, 6(6): 100291
Gennari 2021	Gennari A., Andre' F., Barrios CH. i in., ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, AnnOncol 2021;32(12):1475-95.
Geyer 2022	Geyer CE., Sikov WM., Huober J. i in., Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparyb to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial, Ann Oncol 2022;33(4):384-94
Giordano 2018	Giordano SH., Elias AD., Gradishar WJ., NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer, J Natl Compr Canc Netw 2018;16(5S):605-10
Godwin 2012	Goodwin P. J., Phillips K. A., West D. W. i in., Breast cancer prognosis in <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carriers: an international prospective breast cancer family registry population-based cohort study. Journal of Clinical Oncology, 2012;30(1):19-26. doi: 10.1200/jco.2010.33.0068.
Gompel 2019	Gompel A., Ramirez I., Bitzer J.; European Society of Contraception Expert Group on Hormonal Contraception. Contraception in cancer survivors - an expert review Part I. Breast and gynaecological cancers, Eur J Contracept Reprod Health Care 2019, 24(3): 167-174
Gradishar 2021	Gradishar WJ., Moran MS., Abraham J. i in., NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 4.2021, J Natl Compr Canc Netw 2021;19(5):484-93.
Grann 2010	Grann V.R., Patel P., Bharthuar A. i in. Breast cancer-related preferences among women with and without <i>BRCA</i> mutations. Breast Cancer Res Treat. 2010;119(1):177-184
Guney Eskiler 2019	Guney Eskiler G., The Interaction of PI3K Inhibition with Homologous Recombination Repair in Triple Negative Breast Cancer Cells, J Pharm Pharm Sci 2019;22(1):599-611.
Haffty 2002	Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J. i in., Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by <i>BRCA1/2</i> status, Lancet 2002, 359, 1471-1477
Hahnen 2017	Hahnen E., Lederer B., Hauke J. i in., Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial, JAMA Oncol 2017;3(10):1378-85.
Han 2018	Han HS., Die'ras V., Robson M. i in., Veliparyb with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with <i>BRCA1/2</i> locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. Ann Oncol 2018;29(1):154-61.
Harvey-Jones 2023	Harvey-Jones EJ., Lord CJ., Tutt ANJ., Systemic Therapy for Hereditary Breast Cancers, Hematol Oncol Clin North Am 2023 Feb;37(1):203-22,. doi: 10.1016/j.hoc.2022.08.018. PMID: 36435611.

Referencja	Opis bibliograficzny
Hilz 1976	Hilz H., Stone P., Poly(ADP-ribose) and ADP-ribosylation of proteins. <i>Rev Physiol Biochem Pharmacol</i> 1976;76:1–58, 177.
Hogervorst 2003	Hogervorst F., Nederlof P., Gille J. i wsp., Large genomic deletions and duplications in the <i>BRCA1</i> gene identified by a novel quantitative method, <i>Cancer Res.</i> 2003, 63(7): 1449–53
Hu 2015	Hu X.C., Zhang J., Xu B.H. i in., Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2015;16(4):436–46.
Huzarski 2013	Huzarski T., Byrski T., Gronwald J. i in., Ten-year survival in patients with <i>BRCA1</i> -negative and <i>BRCA1</i> -positive breast cancer, <i>J. Clin. Oncol</i> 2013, 31, 3191–3196.
ISS 2022	Russo A., Incorvaia L., Capoluongo E. i in., Implementation of preventive and predictive <i>BRCA</i> testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies, <i>ESMO Open</i> 2022, 7(3): 100459
Jasiewicz 2022	Jasiewicz A., Rudnicka H., Kluźniak W. i in., Frequency of <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations in ovarian cancer patients in South-East Poland, <i>Hered Cancer Clin Pract.</i> 2022, 20(1): 12
Kim 2020	Kim H., Choi D.H., Park W., Germline <i>BRCA</i> Mutation and Clinical Outcomes in Breast Cancer Patients Focusing on Survival and Failure Patterns: A Long-Term Follow-Up Study of Koreans. <i>Medicina (Kaunas)</i> 2020 Oct 1;56(10):514. doi: 10.3390/medicina56100514. PMID: 33019612; PMCID: PMC7601388
Kirova 2005	Kirova Y.M., Stoppa-Lyonnet D., Savignoni A. i in., Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy, <i>Eur. J. Cancer</i> 2005, 41, 2304–2311
Kirova 2010	Kirova Y.M., Savignoni A., Sigal-Zafrani B. i in., Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in <i>BRCA1/2</i> mutation carriers? Long-term results and review of the literature. <i>Breast Cancer Res, Treat</i> 2010;120, 119–126
Kowalik 2018	Kowalik A., Siotek M., Kopczyński J. i in., <i>BRCA1</i> founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution <i>BRCA1/2</i> next-generation sequencing study, <i>PLoS One</i> 2018, 13(7): e0201086
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów, https://onkologia.org.pl/pl (dostęp 03.07.2023 r.)
Lambertini 2020	Lambertini M., Ameye L., Hamy A. i in., Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline <i>BRCA</i> Mutations, <i>J Clin Oncol.</i> 2020, 38(26): 3012–3023
Lambertini 2021	Lambertini M., Blondeaux E., Bruzzzone M. i in., Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>J Clin Oncol.</i> 2021, 39(29): 3293–3305
Lee 2010	Lee E.H., KOHBRA Research Group, Park S. K. i in., Effect of <i>BRCA1/2</i> mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis, <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> 2010;122(1):11–25. doi: 10.1007/s10549-010-0859-2.
Liebens 2007	Liebens F.P., Carly B., Pastijn A. i in., Management of <i>BRCA1/2</i> associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006, <i>Eur. J. Cancer</i> 2007, 43, 238–257
Lieber 2010	Lieber MR, The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end- pathway, <i>Annu Rev Biochem</i> 2010;79:181–211
Litton 2017	Litton JK., Scoggins M., Ramirez DL. i in., A feasibility study of neoadjuvant talazoparyb for operable breast cancer patients with a germline <i>BRCA</i> mutation demonstrates marked activity, <i>npj Breast Cancer</i> 2017;3(1). https://doi.org/10.1038/s41523-017-0052-4

Referencja	Opis bibliograficzny
Litton 2018	Litton JK., Rugo HS., Ettl J. i in., Talazoparyb in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline <i>BRCA</i> Mutatio, <i>N Engl J Med</i> 2018;379(8):753–63
Litton 2020	Litton JK., Scoggins ME., Hess KR. i in., Neoadjuvant Talazoparyb for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline <i>BRCA</i> Pathogenic Variant, <i>J Clin Oncol</i> 2020;38(5). https://doi.org/10.1200/JCO.19.01304 .
Lloyd 2021	Lloyd RL., Urban V., Munoz-Martinez F. i in., Loss of Cyclin C or CDK8 provides ATR inhibitor resistance by suppressing transcription-associated replication stress, <i>Nucleic Acids Res</i> 2021;49(15):8665–83.
Loibl 2018	Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M. i in., Addition of the PARP inhibitor veliparyb plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2018;19(4):497–509.
Malone 2010	Malone K.E., Begg C.B., Haile R.W. i in., Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> , <i>J. Clin. Oncol</i> 2010, 28, 2404–2410
Martelli 2021	Martelli V., Latocca M., Ruelle T. i in., Comparing the Gonadotoxicity of Multiple Breast Cancer Regimens: Important Understanding for Managing Breast Cancer in Pre-Menopausal Women, <i>Breast Cancer (Dove Med Press)</i> 2021, 13: 341-351
Mayer 2021	Mayer IA., Zhao F., Arteaga CL. i in., Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOGACRIN EA1131, <i>J Clin Oncol</i> 2021;39(23):2539–51.
McVeigh 2017	McVeigh T., Cody N., Carroll C. i in., Recurrent large genomic rearrangements in <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> in an Irish case series, <i>Cancer Genet.</i> 2017, 214-215: 1-8
MHI 2023	Rutkowski P., Kublatowski T., Tysarowski A. i in. Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów, raport 2023, Modern Healthcare Institute
Miki 1994	Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. i in, A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene <i>BRCA1</i> , <i>Science</i> 1994, 266(5182): 66-71
Murai 2012	Murai J., Huang SYN., Das BB. i in., Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors, <i>Cancer Res</i> 2012;72(21):5588–99
Narod 2004	Narod S., Foulkes W., <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> : 1994 and beyond, <i>Nat Rev Cancer</i> 2004, 4(9): 665-676
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic NCCN Guidelines Version 3.2023, https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503 (data dostępu: 29.06.2023r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS 2022	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020
Opinia eksperta	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Paluch 2016	Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C. I in., ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in <i>BRCA</i> mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening, <i>Ann Oncol.</i> 2016, 27(suppl 5): v103-v110
Partridge 2023	Partridge A., Niman S., Ruggeri M. i in., POSITIVE Investigators, International Breast Cancer Study Group (a division of ETOP IBCSG Partners Foundation) Alliance for Clinical Trials in Oncology, Breast International Group, U.S. NCI National Clinical Trials Network, *GS4-09 – Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary Results from the POSITIVE Trial (IBCSG 48-14 / BIG 8-13), <i>Cancer Res</i> 2023, 83(Suppl 5): GS4-09

Referencja	Opis bibliograficzny
Patel 1998	Patel K., Yu V., Lee H. i in., Involvement of <i>BRCA2</i> in DNA repair, <i>Mol Cell</i> 1998, 1(3): 347-57
Perachino 2022	Perachino M., Poggio F., Arecco L. i in., Update on Pregnancy Following Breast Cancer Diagnosis and Treatment, <i>Cancer J.</i> 2022, 28(3): 176-182
Perkowska 2003	Perkowska M., Brożek I., Wysocka B. i in., <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation analysis in breast-ovarian cancer families from northeastern Poland, <i>Hum Mutat.</i> 2003, 21(5): 553-554
Petrucelli 2022	Petrucelli N., Daly M., Pal T., <i>BRCA1</i> - and <i>BRCA2</i> -associated hereditary breast and ovarian cancer, <i>GeneRev</i> 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/ (data dostępu: 29.06.2023r.)
Pierce 2000	Pierce L.J., Strawderman M., Narod S.A. i in., Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline <i>BRCA1/2</i> mutations, <i>J. Clin. Oncol</i> 2000, 18, 3360–3369
Pogoda 2020	Pogoda K., Niwińska A., Sarnowska E. i in., Effects of <i>BRCA</i> Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis, <i>J Oncol</i> 2020 Jan 27;2020:8545643, doi: 10.1155/2020/8545643. PMID: 32322271; PMCID: PMC7165358
Preisler -Adams 2006	Preisler-Adams S., Schönbuchner I., Fiebig B. i in., Gross rearrangements in <i>BRCA1</i> but not <i>BRCA2</i> play a notable role in predisposition to breast and ovarian cancer in high-risk families of German origin, <i>Cancer Genet Cytogenet.</i> 2006, 168(1): 44-9
PTOK 2020	Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in., Breast cancer, <i>Oncol Clin Pract</i> 2020, 16(5): 207-260
Radecka 2016	Radecka B., Litwiniuk M., Breast cancer in young women, <i>Ginek Pol.</i> 2016, 87(9): 659-663
Ratajska 2008	Ratajska M., Brożek I., Senkus-Konefka E. i in., <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> point mutations and large rearrangements in breast and ovarian cancer families in Northern Poland, <i>Oncol Rep.</i> 2008, 19(1): 263-268
Rennert 2007	Rennert G., Bisland-Naggan S., Barnett-Griness O. i in., Clinical outcomes of breast cancer in carriers of <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations, <i>N Engl J Med</i> 2007;357(2):115–23.
Robson 2002	Robson M.E., Clinical considerations in the management of individuals at risk for hereditary breast and ovarian cancer, <i>Cancer Control</i> 2002, 9, 457–465.
Robson 2004	Robson M.E., Chappuis P.O., Satagopan J. i in., A combined analysis of outcome following breast cancer: Differences in survival based on <i>BRCA1/BRCA2</i> mutation status and administration of adjuvant treatment, <i>Breast Cancer Res</i> 2004, 6, R8–R17
Robson 2017	Robson M., Im S.A., Senkus E. i in., Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline <i>BRCA</i> Mutation, <i>N Engl J Med</i> 2017;377(6):523–33.
Robson 2019	Robson M.E., Tung N., Conte P. i in. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline <i>BRCA</i> mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2019 Apr 1;30(4):558-566
Rozporządzenie MZ 2022_AOS	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Dz.U. 2022 poz. 1542, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220001542 (data dostępu: 29.06.2023r.)
Rugo 2016	Rugo H.S., Olopade O.I., DeMichele A. i in., Adaptive Randomization of Veliparib–Carboplatin Treatment in Breast Cancer, <i>N Engl J Med</i> 2016;375(1). https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513749 .

Referencja	Opis bibliograficzny
SFMPP 2021	Pujol P., Barberis M., Beer P. i in., Clinical practice guidelines for <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> genetic testing, Eur J Cancer 2021, 146: 30-47
Sharma 2021	Sharma R, Global, regional, national burden of breast cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018, Breast Cancer Res Treat 2021;187(2):557-67
Shen 1998	Shen S., Weaver Z., Xu X. i in., A targeted disruption of the murine <i>BRCA1</i> gene causes gamma-irradiation hypersensitivity and genetic instability, Oncogene 1998, 17(24): 3115-24
Shen 2013	Shen Y., Rehman FL., Feng Y. i in., BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency, Clin Cancer Res 2013;19(18):5003-15.
Smith 2011	Smith K.L., Isaacs C., <i>BRCA</i> mutation testing in determining breast cancer therapy, Cancer J 2011, 17,492-499
Soenderstrup 2018	Soenderstrup I.M.H., Laenkholm A.V., Jensen M.B. i in., Clinical and molecular characterization of <i>BRCA</i> -associated breast cancer: Results from the DBCG, Acta Oncol 2018, 57, 95-101
Staaf 2019	Staaf J., Glodzik D., Bosch A. i in., Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study, Nat Med 2019;25(10):1526-33.
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits (dostęp 03.07.2023 r.)
Stoppa-Lyonnet 2000	Stoppa-Lyonnet D., Ansquer Y., Dreyfus H. i in., Familial invasive breast cancers: Worse outcome related to <i>BRCA1</i> mutations, J. Clin. Oncol 2000, 18, 4053-4059
Stratton 1997	Stratton M.R., Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium, Lancet 1997, 349, 1505-1510
Sun 2019	Sun L., Brentnall A., Patel S. i in. A Cost-effectiveness Analysis of Multigene Testing for All Patients With Breast Cancer. JAMA Oncol. 2019 Oct 3;5(12):1718-30
Szczerba 2021	Szczerba E., Kamińska K., Mierzwa T. i in. <i>BRCA1/2</i> Mutation Detection in the Tumor Tissue from Selected Polish Patients with Breast Cancer Using Next Generation Sequencing. Genes (Basel). 2021 Apr 2;12(4):519
Szwiec 2015	Szwiec M., Jakubowska A., Górski B. i in., Recurrent mutations of <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> in Poland: an update, Clin Genet. 2015, 87(3): 288-292
Tablice trwania życia 2021	Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 1990-2021 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html (data dostępu: 06.07.2023 r.)
Tung 2020	Tung N., Arun B., Hacker MR. i in., TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline <i>BRCA</i> Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial), J ClinOncol 2020;38(14):1539-48
Tung 2021	Tung NM., Zakalik D., Somerfield MR., Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline <i>BRCA</i> Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update, J Clin Oncol 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01532
Turner 2021	Turner NC., Balmanˆa J., Poncet C. i in., Niraparyb for advanced breast cancer with germline <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations: the EORTC 1307-BCG/BIG5-13/ TESARO PR-30-50-10-C BRAVO study, Clin Cancer Res 2021, https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0310 . 2021;clincanres.0310
Tutt 2010	Tutt A., Robson M., Garber JE. i in., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparyb in patients with <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations and advanced breast cancer: A proof-of-concept trial, Lancet 2010;376(9737), https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60892-6

Referencja	Opis bibliograficzny
Tutt 2018	Tutt A., Tovey H., Cheang MCU. i in., Carboplatin in <i>BRCA1/2</i> -mutated and triple negative breast cancer <i>BRCAness</i> subgroups: The TNT Trial. <i>Nat Med</i> 2018;24(5), https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7
Tutt 2021	Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B. i in. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparyb for Patients with <i>BRCA1</i> - or <i>BRCA2</i> -Mutated Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2021 Jun 24;384(25):2394-2405
Tutt 2022	Tutt ANJ., Garber J., Gelber RD. i in., VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparyb (OL) in germline <i>BRCA1/2</i> mutation (gBRCAm) associated breast cancer, <i>AnnOncol</i> 2022;33(5):566–8.
Tutt 2022b	Tutt A., Nowecki Z., Szoszkiewicz R., VIOLETTE: Randomised phase II study of olaparyb (ola) 1 ceralasertib (cer) or adavosertib (ada) vs ola alone in patients(pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC), <i>ESMO Breast Cancer 2022, Annals of Oncology</i> (2022) 33 (suppl_3), S194-S223.
Unger 2000	Unger M.A., Nathanson K.L., Calzone K. i in. Screening for Genomic Rearrangements in Families with Breast and Ovarian Cancer Identifies <i>BRCA1</i> Mutations Previously Missed by Conformation-Sensitive Gel Electrophoresis or Sequencing, <i>The American Journal of Human Genetics</i> , Volume 67, Issue 4, 2000, Pages 841-850, ISSN 0002-9297
Vasickova 2007	Vasickova P., Machackova E., Lukesova M. i in., High occurrence of <i>BRCA1</i> intragenetic rearrangements in hereditary breast and ovarian cancer syndrome in the Czech Republic, <i>BMC Med Genet</i> . 2007, 8:32
Verhoog 1998	Verhoog L.C., Brekelmans C.T., Seynaeve C. i in., Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of <i>BRCA1</i> , <i>Lancet</i> 1998, 351, 316–321.
von Minckwitz 2014	von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. i in., Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2014;15(7):747–56.
Wang 2018	Wang Y., Jian J.W., Hung C.F. i in., Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes, <i>BMC Cancer</i> 2018, 18, 315.
William 2010	William A. M, Carmichael J., Penson RT. i in., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparyb in patients with <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial, <i>Lancet</i> 2010;376:245–51
Wilson 2022	Wilson Z., Odedra R., Wallez Y. i in., ATR Inhibitor AZD6738 (Ceralasertib) Exerts Antitumor Activity as a Monotherapy and in Combination with Chemotherapy and the PARP Inhibitor Olaparyb. <i>Cancer Res</i> 2022;82(6):1140–52.
Wójcik 2016	Wojcik P., Jasiowka M., Strycharz E. i in., Recurrent mutations of <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> and <i>PALB2</i> in the population of breast and ovarian cancer patients in Southern Poland, <i>Hered Cancer Clin Pract</i> . 2016, 14:5
Wooster 1994	Wooster R., Neuhausen S., Mangion J. i in., Localization of a breast cancer susceptibility gene, <i>BRCA2</i> , to chromosome 13q12-13, <i>Science</i> 1994, 265(5181): 2088-90
Wooster 1995	Wooster R., Bignell G., Lancaster J. i in., Identification of the breast cancer susceptibility gene <i>BRCA2</i> , <i>Nature</i> 1995, 378(6559): 789-92
Wytyczne AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Xie 2017	Xie Y., Gou Q., Wang Q. i in., The role of <i>BRCA</i> status on prognosis in patients with triple-negative breast cancer, <i>Oncotarget</i> 2017;8(50):87151–87162. doi: 10.18632/oncotarget.19895.

Referencja	Opis bibliograficzny
Xu 1999	Xu X., Weaver Z., Linke S. i in., Centrosome amplification and a defective G2-M cell cycle checkpoint induce genetic instability in <i>BRCA1</i> exon 11 isoform-deficient cells, <i>Mol Cell</i> 1999, 3(3): 389-95
Zaremba 2007	Zaremba T, Curtin NJ., PARP inhibitor development for systemic cancer targeting, <i>Anticancer Agents Med Chem</i> 2007;7(5):515–23.
Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie Nr 118/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, 118/2021/DSOZ, https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/293/7380/1/2021_118_dsoz.zip (data dostępu: 29.06.2023r.)
Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ	Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Zarządzenie Nr 58/2023/DSOZ	Zarządzenie Nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zhong 2015	Zhong Q., Peng H.L., Zhao X. i in., Effects of <i>BRCA1</i> - and <i>BRCA2</i> -related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis, <i>Clinical Cancer Research</i> 2015;21(1):211–220. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1816.
Zhu 2016	Zhu Y., Wu J., Zhang C. i in., <i>BRCA</i> mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis, <i>Oncotarget</i> 2016;7:70113–70127. doi: 10.18632/oncotarget.12158.
Zhu 2023	Zhu Y., Li Y., Liu W. i in., Efficacy and safety of treatment regimens for patients with metastatic, locally advanced, or recurrent breast cancer carrying <i>BRCA1/BRCA2</i> pathogenic variants: A network meta-analysis, <i>Front Oncol</i> 2023 Feb 14;13:1080297, doi: 10.3389/fonc.2023.1080297 PMID: 36865806; PMCID: PMC9971004