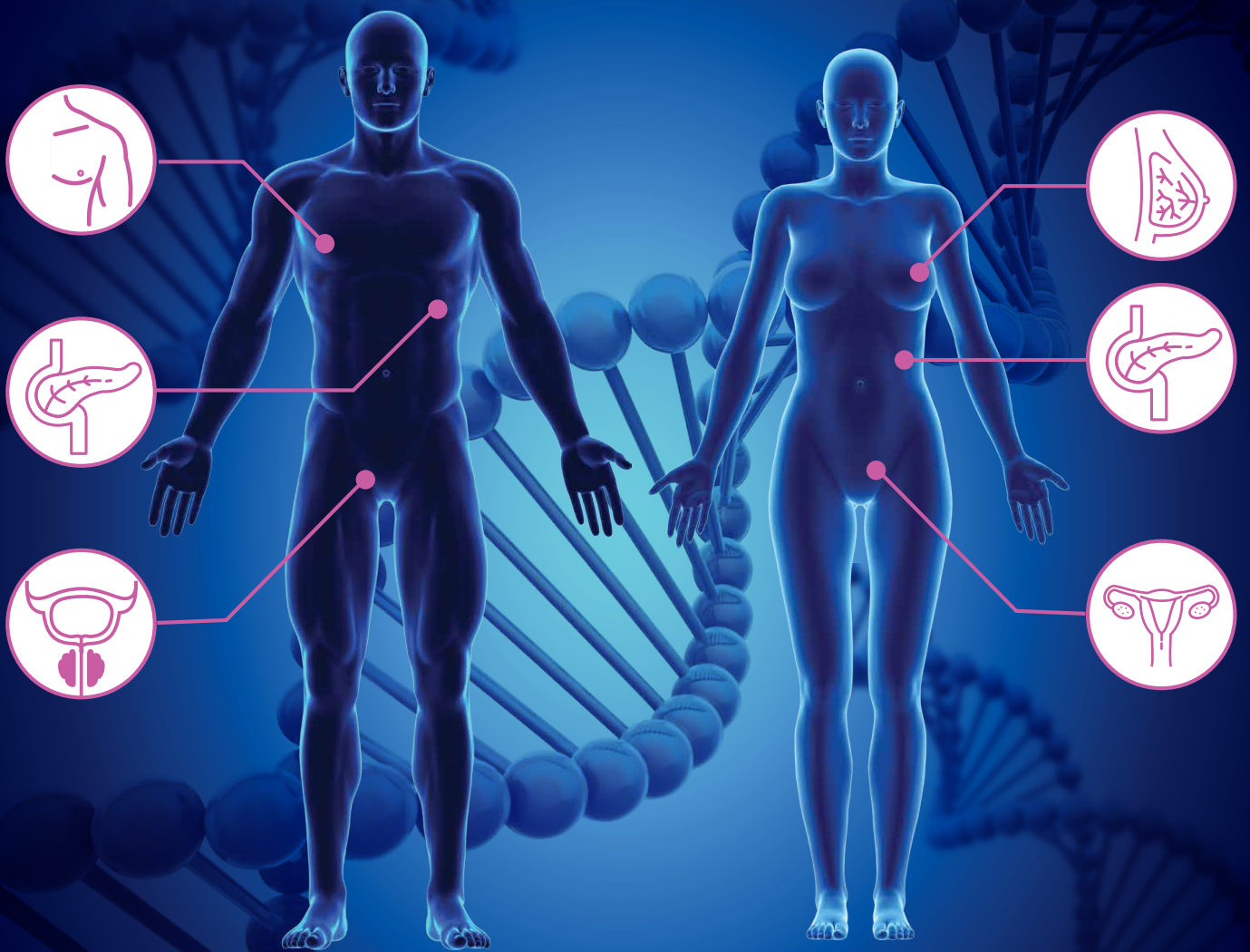


PREWENCJA I DIAGNOSTYKA GENETYCZNA NOWOTWORÓW BRCA-ZALEŻNYCH

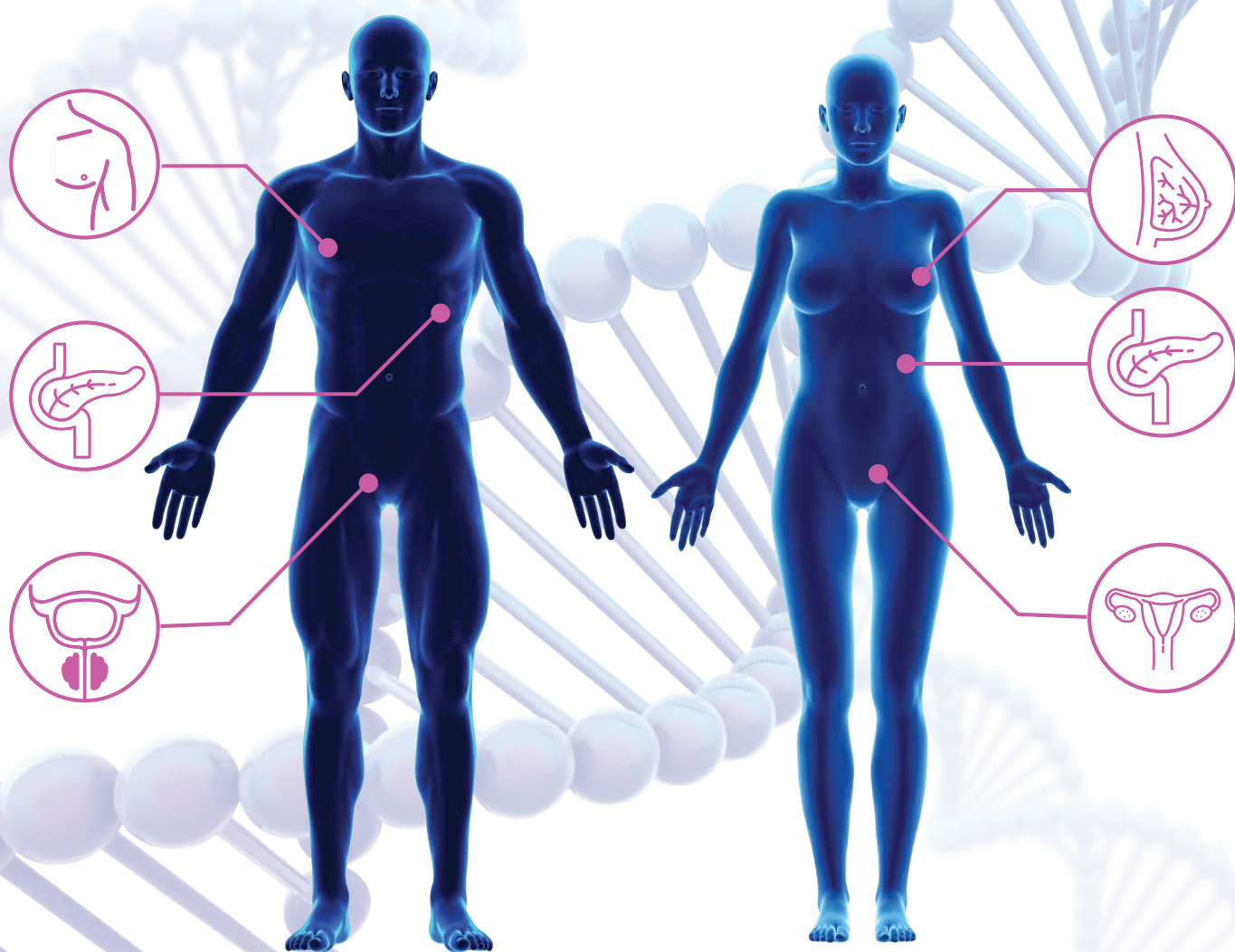


RAPORT 2023

WYDAWCA



PREWENCJA I DIAGNOSTYKA GENETYCZNA NOWOTWORÓW BRCA-ZALEŻNYCH



RAPORT 2023

■ SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	3
AUTORZY RAPORTU	4
WPROWADZENIE	6
■ Dorota Nowakowska <i>Wstęp</i>	6
■ Anna Nowakowska <i>Prewencja i diagnostyka genetyczna nowotworów BRCA-zależnych z perspektywy pacjenta</i>	7
■ Aleksandra Rudnicka <i>Cel i założenia</i>	8
EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW BRCA-ZALEŻNYCH	11
■ Joanna Didkowska <i>Epidemiologia nowotworów związanych z mutacją w genach BRCA1 i BRCA2 – nowotwory dziedziczne</i>	12
PREWENCJA I DIAGNOSTYKA GENETYCZNA ZESPOŁU RAKA PIERSI I JAJNIKA	17
■ Dorota Nowakowska <i>Opieka genetyczna nad pacjentkami z rakiem piersi i jajnika</i>	18
■ Katarzyna Pogoda <i>Diagnostyka genetyczna a leczenie pacjentów z rakiem piersi</i>	23
■ Aleksander Grous <i>Mastektomie redukujące ryzyko zachorowania na raka piersi</i>	27
■ Andrzej Tysarowski <i>Diagnostyka genetyczna pacjentek z rakiem jajnika a dostępne terapie</i>	30
DIAGNOSTYKA GENETYCZNA A LECZENIE PACJENTÓW Z BRCA-ZALEŻNYM RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO I RAKIEM TRZUSTKI	37
■ Jakub Żołnierek <i>Badania genetyczne a leczenie chorych na raka gruczołu krokowego</i>	38
■ Leszek Kraj <i>Mutacje w genach BRCA u pacjentów z rakiem trzustki – wyzwania diagnostyczne i szansa terapeutyczna</i>	43
FINASOWANIE BADAŃ GENETYCZNYCH NOWOTWORÓW BRCA-ZALEŻNYCH W POLSCE	45
■ Magdalena Sakowicz <i>Możliwości finansowania przez publicznego płatnika badań genetycznych nowotworów BRCA-zależnych w Polsce</i>	46
PODSUMOWANIE-WNIOSKI-ZALECENIA	54
SŁOWNIK TERMINÓW	58
SPIS TABEL I RYSUNKÓW	60

■ INDEKS SKRÓTÓW

ACMG	ang. <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Genetyki i Genomiki Medycznej
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BRRM	ang. <i>Bilateral Risk-reducing Mastectomy</i> – obustronna mastektomia profilaktyczna
CSS	ang. <i>cause-specific survival</i> – czas przeżycia
DSB	ang. <i>Double-Strand Breaks</i> – dwuniciowe pęknięcia DNA
EMQN	ang. <i>European Molecular Genetics Quality Network</i> – Europejska Agencja Kontroli Jakości Badań Genetycznych
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FFPET	ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue</i> – tkanka nowotworowa utrwalona w formalinie, zatopiona w parafinie
GenQA	ang. <i>Genomics Quality Assessment</i> – ocena jakości genomiki
HBO	ang. <i>Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome</i> – zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika
HPCa	ang. <i>Hereditary Prostate Cancer</i> – dziedziczny rak gruczołu krokowego
HR	ang. <i>Homologous Recombination</i> – rekombinacja homologiczna
HRD	ang. <i>Homologous Recombination Deficiency</i> – niedobór rekombinacji homologicznej
HRR	ang. <i>Homology Recombination Repair</i> – proces rekombinacji homologicznej
HUGO	ang. <i>Gene Nomenclature Committee</i> – Komitet Nomenklatury Genów
IDC	ang. <i>Intraductal Carcinoma</i> – rak wewnątrzprzewodowy
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
mCRPC	ang. <i>Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer</i> – proces rozsiały oporny na kastrację
MFS	ang. <i>metastasis-free survival</i>
MLPA	ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – Narodowa Sieć Kompleksowych Ośrodków Onkologicznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>Next Generation Sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej/następnej generacji
NHEJ	ang. <i>Nonhomologous End-Joining</i> – mechanizmy naprawy niehomologicznej
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – badanie za pomocą reakcji łańcuchowej reakcji polimerazy
RP	radikalna prostatektomia
RRBSO	ang. <i>Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy</i> – obustronna profilaktyczna adneksketomia
RT	radioterapia z pól zewnętrznych
VUS	warianty o nieustalonym znaczeniu klinicznym



DOROTA NOWAKOWSKA

Lekarz specjalista genetyk, onkolog kliniczny, internista, kierownik Poradni Genetyki Centrum Profilaktyki Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.



ANNA NOWAKOWSKA

Pacjentka po leczeniu choroby nowotworowej, założycielka i prezes Stowarzyszenia na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi SANITAS z Sanoka.



ALEKSANDRA RUDNICKA

Dziennikarka medyczna, szczególnie zainteresowana tematyką onkologiczną, w tym genetyką, autorka vloga www.oli-onko.pl, rzecznik Stowarzyszenia SANITAS.



dr hab. n. med. JOANNA DIDKOWSKA

Profesor nadzwyczajny i Kierownik Zakładu Epidemiologii oraz Kierownik Krajowego Rejestru Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.



dr n. med. KATARZYNA POGODA

Specjalista onkologii klinicznej, adiunkt w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Warszawie; jej szczególne zainteresowania naukowe dotyczą chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, opieki nad młodymi chorymi na raka piersi oraz jakością życia chorych na nowotwory.



dr n.med. ALEKSANDER GROUS

Specjalista chirurgii ogólnej i onkologicznej w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie w Warszawie.



dr n. med. ANDRZEJ TYSAROWSKI

Specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej, Kierownik Zakładu Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, koordynator ds. wytycznych diagnostyki molekularnej Narodowej Strategii Onkologicznej.



dr hab. n. med. JAKUB ŻOŁNIEREK

Specjalista urologii i onkologii klinicznej.



dr n. med. LESZEK KRAJ

Onkolog kliniczny, adiunkt w Klinice Onkologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.



mgr inż. MAGDALENA SAKOWICZ

Absolwentka studiów MBA w ochronie zdrowia, kierownik Działu Rozliczeń Świadczeń Zdrowotnych Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, członek Rady Naczelnej Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej, współautorka prac naukowych oraz współorganizatorka konferencji i warsztatów krajowych i międzynarodowych z zakresu rozliczeń świadczeń zdrowotnych w tym także biologii molekularnej.



DOROTA NOWAKOWSKA
specjalista genetyk

■ WSTĘP

W ostatnich dekadach dokonał się ogromny postęp w dziedzinie genetyki, patologii molekularnej i onkologii, dzięki czemu możliwe stało się opracowanie metod personalizowanej terapii i prewencji nowotworów. We współczesnej onkologii do celów terapeutycznych wykorzystuje się wiedzę o mutacjach/wariantach patogennych zarówno somatycznych, stanowiących cechę guza, jak i germinalnych (dziedzicznych).

Wykrycie patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu (mutacji) w genach predyspozycji do nowotworów u pacjentów z rozpoznaniem raka ma znaczenie prognostyczne i przekłada się na decyzje terapeutyczne, co jest szczególnie widoczne w przypadku chorych na raka jajnika, w przypadku których wykrycie mutacji genów BRCA1/BRCA2 lub potwierdzenie metodami molekularnymi deficytu homologicznej rekombinacji (HRD – Homologous Recombination Deficit) warunkuje dostęp do części programów lekowych z wykorzystaniem inhibitorów PARP.

HRD jest swoistą sygnaturą genomową wskazującą na stan komórki, w którym nie jest możliwa skuteczna naprawa uszkodzeń w obu niciach DNA. Komórki wykorzystują wówczas alternatywne, podatne na błędy mechanizmy naprawy DNA, co może prowadzić do niestabilności genomowej i powstania raka. Status HRD jest ważnym biomarkerem szczególnie w guzach, które mają wysoki poziom uszkodzeń DNA, takich jak rak jajnika, piersi, prostaty czy trzustki, a jego ocena determinuje możliwości terapeutyczne.

Identyfikacja osób z dziedziczną predyspozycją do nowotworów jest zadaniem genetyków klinicznych, onkologów i lekarzy innych specjalności. Potwierdzenie dziedzicznej predyspozycji do nowotworu pozwala na wdrożenie wysoce skutecznych metod chirurgicznej prewencji raka (np. profilaktyczna obustronna mastektomia, profilaktyczna obustronna adnektomia) lub wdrożenie programu nadzoru o zintensyfikowanej częstotliwości badań przesiewowych, skierowanych na wykrycie nowotworu w możliwie najwcześniejszych stadiach. Nowotwory u nosicieli/nosicieli mutacji genów wysokiego ryzyka, to zazwyczaj raki G3, które charakteryzują się szybką dynamiką wzrostu. Wydłużanie interwałów między badaniami zwiększa ryzyko rozpoznania raka w zaawansowanym stadium i zgonu z powodu raka w młodym wieku. Dlatego bardzo ważne jest zabezpieczenie dostępu do wysokiej jakości badań, w odpowiednich odstępach czasu dla tej grupy pacjentów.

Zasadniczym wyzwaniem współczesnej genetyki i onkologii jest zintegrowanie działań umożliwiających skuteczne, a także efektywne kosztowo identyfikowanie biomarkerów nowotworowych i predyspozycji genetycznych. Niezbędnym elementem kompleksowej diagnostyki genetycznej jest obecnie sekwencjonowanie panelu wielu genów metodą NGS (sekwencjonowanie nowej/następnej generacji).

Niezbędne jest także dostosowanie polskich rekomendacji i możliwości finansowania świadczeń zdrowotnych do aktualnego stanu wiedzy, w tym wytycznych europejskich towarzystw naukowych, dotyczących identyfikacji osób z dziedziczną predyspozycją do nowotworów, prewencji chirurgicznej raka i nadzoru (badań przesiewowych) w grupach najwyższego ryzyka oraz zabezpieczenie dostępu do nowoczesnej terapii farmakologicznej dla chorych z potwierdzonymi istotnymi zmianami genetycznymi.

Niniejszy raport przedstawia zarys tych problemów.



ANNA NOWAKOWSKA

pacjentka po leczeniu choroby nowotworowej

■ PREWENCJA I DIAGNOSTYKA GENETYCZNA NOWOTWORÓW BRCA-ZALEŻNYCH Z PERSPEKTYWY PACJENTA

Potrzebę zmian systemowych związanych z prewencją i diagnostyką genetyczną nowotworów BRCA-zależnych dostrzegam od kilkunastu lat. Jest to temat związany z działalnością profilaktyczną i edukacyjną prowadzonego przeze mnie od 12 lat Stowarzyszenia Na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi SANITAS. Łączy się też on z moją osobistą historią, moim indywidualnym doświadczeniem pacjentki po leczeniu raka jajnika, a także osoby, u której zdiagnozowano zespół raka piersi i jajnika oraz wykryto mutację BRCA.

Raka jajnika rozpoznano u mnie, kiedy miałam 24 lata. Jest to nowotwór, który rozwija się długi czas bezobjawowo i tylko dzięki temu, że jestem osobą, która wykonuje regularnie badania profilaktyczne i dzięki czujności onkologicznej lekarzy, moja historia zakończyła się szczęśliwie. Nowotwór wykryto bowiem w takim stadium, że po radykalnej operacji usunięcia jajników z przydatkami i macicy, a także po chemioterapii, mogłam powiedzieć po 5 latach od diagnozy, że jeśli chodzi o raka jajnika jestem ozdrowieńcem.

W czasie, kiedy zachorowałam, w Polsce niewiele mówiło się o badaniach genetycznych, choć w Szczecinie prowadził w tym czasie badania odkrywca mutacji BRCA prof. Jan Lubiński, a w Stanach Zjednoczonych wykonywano profilaktyczne mastektomie. Kilka lat po zakończeniu leczenia miałam wykonane badanie genetyczne w kierunku BRCA1 – wynik był negatywny. Kolejne badanie w kierunku BRCA2 dało wynik pozytywny. O roli diagnostyki genetycznej w leczeniu raka piersi i raka jajnika, dowiedziałam się więcej podczas konferencji zorganizowanej w Warszawie przez prof. Mariusza Bidzińskiego. Doktor Dorota Nowakowska namówiła mnie wtedy do wykonania rozszerzonego badania genetycznego mutacji BRCA i kontrolnej mammografii rezonansu piersi, której wcześniej nikt mi nie zaproponował.

Wykonując badania genetyczne byłam przekonana, że ich wynik będzie ujemny, skoro w mojej rodzinie nie było bliskich krewnych z rakiem. Jednak znowu życie przekonało mnie, że o czujności onkologicznej nigdy nie możemy zapomnieć. Kiedy badanie potwierdziło obecność mutacji BRCA i w związku z tym zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi, wiedziałam, że moja historia się nie skończyła, że być może czeka mnie zabieg profilaktycznej mastektomii. W kierunku mutacji BRCA została przebadana też moja najbliższa rodzina – okazało się, że moi krewni nie mają zmian genetycznych.

Jako pacjentka onkologiczna i liderka organizacji pacjentów z chorobami nowotworowymi czuję się w obowiązku, aby propagować wiedzę i działania w zakresie badań genetycznych. Przeprowadzenie diagnostyki genetycznej jest warunkiem podjęcia leczenia inhibitorami PARP przedłużającymi życie chorych na raki BRCA-zależne, a także jest podstawą do wykonania chirurgicznych zabiegów prewencyjnych ratujących życie, a wcześniej umożliwiających kobietom z mutacją BRCA urodzenie dzieci.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach doprowadziły do odkrycia kolejnych mutacji związanych z rakiem piersi i jajnika, nowych wskazań w zastosowaniu inhibitorów PARP w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, a także poszerzania zaleceń do wykonywania badań genetycznych BRCA z zastosowaniem nowoczesnych technologii NGS. O tym wszystkim piszą autorzy Raportu, wskazując na potrzebę zmian podążających za najnowszą wiedzą medyczną, po to by ratować zdrowie i życie jak największej liczby osób z dziedzicznymi mutacjami.



red. ALEKSANDRA RUDNICKA
rzecznik Stowarzyszenia Na Rzecz Walki
z Chorobami Nowotworowymi SANITAS

■ CEL I ZAŁOŻENIA RAPORTU

Celem naszego Raportu jest przedstawienie aktualnej sytuacji dostępności do świadczeń prewencyjnych i diagnostyki genetycznej BRCA-zależnych nowotworów (raka piersi, raka jajnika, raka stercza i raka trzustki) oraz wynikających stąd wniosków i rekomendacji zmian w celu polepszenia opieki genetycznej i onkologicznej nad osobami z tymi mutacjami.

W ostatnich dekadach nastąpił ogromny postęp w onkologii, do którego w ogromne mierze przyczyniły się badania nad ludzkim genomem, a co za tym idzie upowszechnienie diagnostyki genetycznej i związanego z nią leczenia celowanego, w tym nowotworów BRCA-zależnych. Wprowadzono również na szeroką skalę zabiegi chirurgiczne redukujące ryzyko zachorowania na nowotwory piersi i jajnika u nosicieli tych mutacji. Także w Polsce pacjentki/pacjenci mają dostęp do niektórych terapii celowanych i mają możliwość wykonywania w ramach świadczeń NZF profilaktycznej mastektomii oraz usunięcia jajników z jajowodami.

W naszym Raporcie przyjrzymy się zaleceniom międzynarodowych towarzystw naukowych takich jak NCCN i ESMO dotyczących prewencji nowotworów BRCA zależnych oraz opiniom dotyczącym nowoczesnych terapii związanych z tym podtypem nowotworów.

Chcemy też zwrócić uwagę, że przez długie lata pojęcie nowotworów BRCA-zależnych łączono – jak wskazuje na to nazwa tych mutacji (ang. Breast Cancer, rak piersi) – z rakami piersi oraz zespołem raka piersi i jajnika. W ostatnim czasie do grupy tych nowotworów dołączyły także rak trzustki i rak prostaty. Powstały nowe terapie celowane inhibitorami PARP wskazane w leczeniu pacjentów z nowotworami BRCA, m.in. z podtypem trójjemnego raka piersi, w którym rokowania były dotąd bardzo niekorzystne. Odkrywane są coraz to nowe mutacje, zaburzenia genetyczne związane z tymi nowotworami, jak np. niedobór homologicznej rekombinacji (HRD) w raku jajnika, które wymagają nowoczesnej diagnostyki genetycznej, potwierdzającej korzyść z zastosowania inhibitorów PARP. Wskazanie tych nowych wyzwań, wykraczających poza diagnostykę genetyczną mutacji BRCA jest także celem naszego raportu.

Do jego przygotowania zostali zaproszeni eksperci, którzy łączą pracę naukową z codzienną praktyką lekarską, którzy znają z doświadczenia potrzeby pacjentów z nowotworami dziedzicznymi, jak i problemy, związane z opieką medyczną nad tymi osobami, w tym z wykonaniem badań genetycznych. Założeniem raportu jest bowiem łączenie wiedzy i doświadczenia klinicznego autorów, a tym samym pokazanie pełnej, uwzględniającej obie perspektywy oceny sytuacji prewencji i diagnostyki genetycznej nowotworów BRCA-zależnych. Dziękujemy ekspertom za zaangażowanie i czas poświęcony na przygotowanie Raportu.

W pierwszej części Raportu prof. Joanna Didkowska prezentuje dane epidemiologiczne nowotworów dziedzicznych związanych z mutacjami *BRCA1* i *BRCA2*. Dane szacunkowe dotyczące liczby zachorowań na te nowotwory w Polsce w 2019 r., pozwalają przypuszczać, że: od 212 do 560 mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego miało mutację w genie *BRCA2*, około 150 zachorowań na raka trzustki wystąpiło u nosicieli mutacji genach *BRCA1/2*, około 570 pacjentek z rakiem jajnika miało mutację w jednym z tych genów. Zakładając, że w Polsce 10% nowych zachorowań na raka piersi jest związanych z czynnikami genetycznymi, można przypuszczać, że rocznie występuje w naszym kraju 2000 raków *BRCA*-zależnych raków piersi. Sumując te dane **można oszacować, że w Polsce każdego roku liczba zachorowań z powodu tych czterech nowotworów dziedzicznych związanych z mutacjami *BRCA* wynosi od 2932 do 3280.** Profesor Joanna Didkowska zaznacza, że brak jest szczegółowych badań epidemiologicznych w Polsce w zakresie częstości występowania mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* i liczba ta może być większa.

Dru ga część Raportu dotyczy prewencji i diagnostyki genetycznej *BRCA*-zależnych raków piersi i jajnika.

Doktor Dorota Nowakowska, genetyk przedstawia opiekę genetyczną nad grupą pacjentek z zespołem dziedzicznego raka piersi i jajnika oraz ich najbliższymi krewnymi zagrożonymi ryzykiem zachorowania na nowotwór. Nosicielki mutacji genów wysokiego ryzyka mają ryzyko zachorowania na raka co najmniej czterokrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną. Autorka porównuje polską praktykę w zakresie opieki genetycznej i prewencji z zaleceniami europejskich (ESMO) i amerykańskich towarzystw naukowych (NCCN). Wskazuje, że opieką tą są objęte w Polsce także osoby z innymi wykrytymi w ostatnich latach mutacjami. Aktualny program NFZ zabezpiecza finansowanie dla nosicielek mutacji genów wysokiego ryzyka *BRCA1/2* lub *PALB2* badań przesiewowych/nadzoru nakierowanego na wcześniejsze wykrycie raka piersi i/lub jajnika w tym kontrolnych wizyt lekarskie z badaniami obrazowymi piersi (mammografia, mammografia rezonansu, USG piersi) i konsultacji specjalistycznych z USG ginekologicznym oraz oznaczeniem Ca 125 co 6 miesięcy.

W tej części **ekspersi omawiają też rolę diagnostyki genetycznej w leczeniu chorych z rozpoznaniem rakiem piersi i pacjentek z rakiem jajnika.** **Dr Katarzyna Pogoda, onkolog** wskazuje na korzyści z przeprowadzenia badań w kierunku wykrycia mutacji *BRCA* w kontekście leczenia inhibitorami PARP dedykowanymi chorym na HER2-ujemnego raka piersi z mutacją *BRCA* zarówno na etapie wczesnej choroby (w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu), jak i u chorych z przerzutami odległymi. Nowe leki (*olaparyb*, *talazoparyb*) stanowią wartościową opcję terapeutyczną, ale podstawą ich zastosowania pozostaje wykonywanie badań genetycznych w określonej populacji pacjentów.

Dr Andrzej Tysarowski, genetyk podkreśla, że największą korzyść z zastosowania leków z grupy inhibitorów PARP odnoszą pacjentki z rakiem jajnika, u których wykryto mutacje *BRCA* oraz z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD). W populacji bez zaburzeń rekombinacji homologicznej korzyść kliniczna jest bardzo niewielka. Łącznie korzyści ze stosowania inhibitorów PARP mogłoby odnieść aż 50% pacjentek chorujących na raka jajnika. Tutaj również warunkiem koniecznym do ich wprowadzenia są badania genetyczne i to w technologii NGS, które nie są refundowane dla polskich pacjentek.

Dr Aleksander Grous, chirurg onkolog wyjaśnia rolę i możliwości przeprowadzenia w ramach świadczeń NFZ mastektomii redukującej zachorowanie na *BRCA*-zależnego raka piersi (o ponad

90%) i adnektomii (zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 80-90%, a ryzyko zgonu o 77%), którą pacjentka może wykonać po urodzeniu zaplanowanej liczby dzieci. Niestety, obecne polskie przepisy nie gwarantują dostępu do tych świadczenia nosicielkom mutacji innych niż *BRCA1* i *BRCA2* genów wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi.

Kolejne części Raportu są poświęcone diagnostyce genetycznej i leczeniu pacjentów z *BRCA*-zależnym rakiem gruczołu krokowego i rakiem trzustki.

Dr Leszek Kraj zauważa, że są to podtypy tych nowotworów, o których związku z dziedzicznymi mutacjami *BRCA* niewiele do tej pory mówiono. Są one wyzwaniem diagnostycznym, ale i szansą terapeutyczną na zindywidualizowane leczenie inhibitorami PARP. **Jak podkreśla docent Jakub Żołnierek** dowiedziono, że terapia inhibitorami PARP u pacjentów z *BRCA*-zależnym rakiem stercza w porównaniu do nowoczesnego leku hormonalnego umożliwia osiągnięcie: zamiennie dłuższego czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, znacząco wyższego odsetka odpowiedzi obiektywnych, dłuższego czasu do progresji dolegliwości bólowych oraz poprawy czasu całkowitego przeżycia. Dostępne w Polsce programy lekowe i diagnostyczne w raku prostaty i w raku trzustki zwiększają szanse na poprawę rokowania pacjentów z mutacjami *BRCA*. Warunkiem koniecznym jest jednak odpowiednio wczesne zlecenie i wykonywanie specjalistycznych badań genetycznych, bez których nie zidentyfikujemy tych pacjentów.

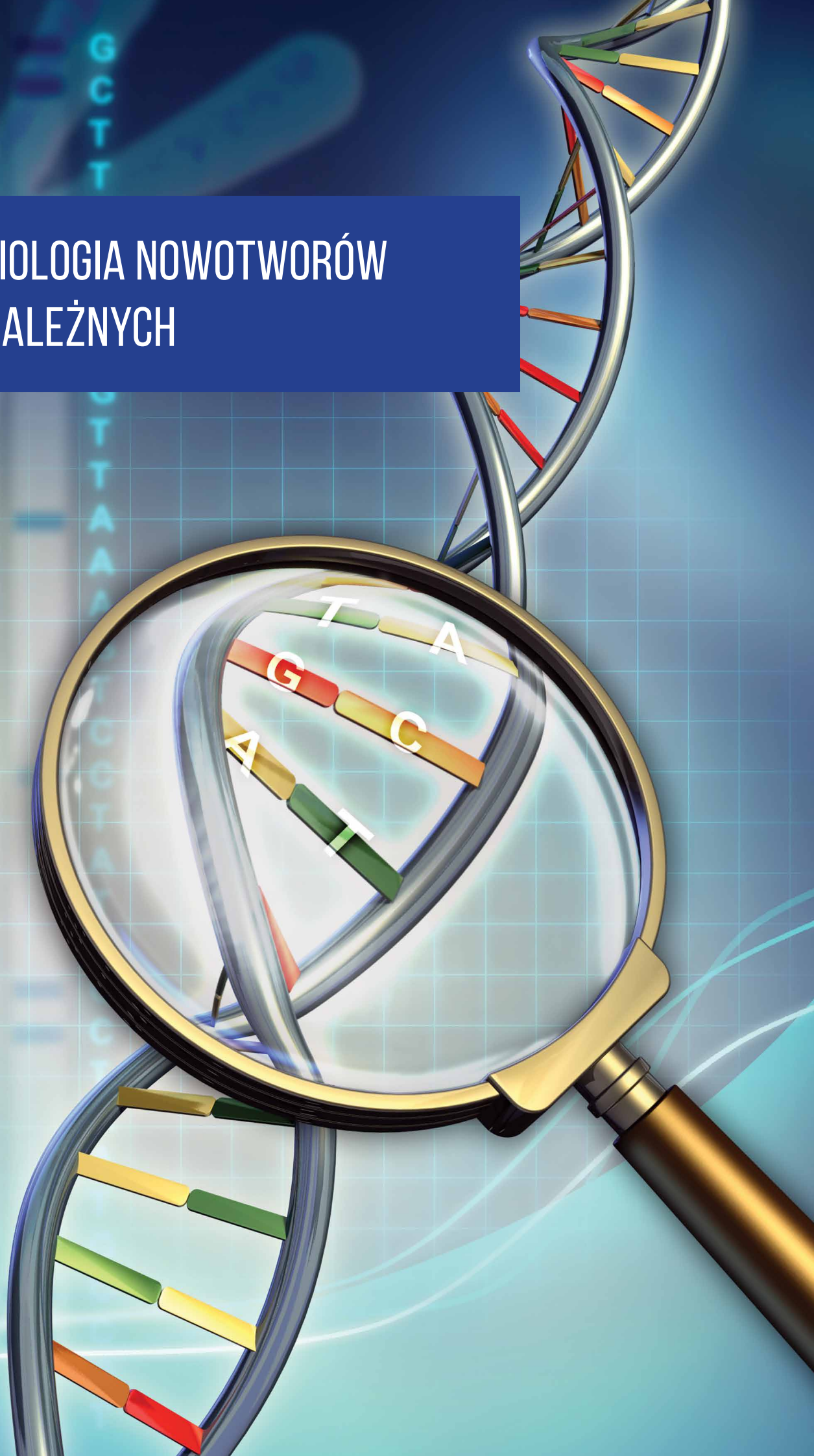
W osobnym rozdziale mgr inż. Magdalena Sakowicz informuje, jakie są możliwości i ograniczenia finansowania przez publicznego płatnika badań genetycznych nowotworów *BRCA*-zależnych w Polsce. Wskazuje m.in. na brak wystarczającego do finansowania badań genetycznych w kierunku mutacji *BRCA* w przypadku materiału pobranego *de novo* w trakcie porady ambulatoryjnej w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych w umowie leczenia szpitalne.

Raport zamykają wnioski i rekomendacje zmian wynikające z przekazanej wiedzy i praktyki autorów – ekspertów z dziedziny genetyki, onkologii i zdrowia publicznego, a także doświadczeń pacjentów z nowotworami *BRCA*-zależnymi i ich krewnych mierzących się z ryzykiem zachorowania na nie.

*Pragniemy podkreślić, że kluczowym problemem we wdrażaniu skutecznej prewencji i innowacyjnego leczenia nowotworów *BRCA*-zależnych są badania genetyczne, które na obecnym etapie rozwoju diagnostyki genetycznej powinny być wykonywane w dużej części z wykorzystaniem nowoczesnych technologii NGS. Badania te powinny być odpowiednio finansowane i prowadzone w certyfikowanych laboratoriach genetycznych przez profesjonalne kadry genetyków we współpracy z innymi specjalistami.*

*Priorytetem działań organizacji pacjentów onkologicznych w 2023 roku jest upowszechnienie badań genetycznych. Raport „Prewencja i diagnostyka genetyczna nowotworów *BRCA*-zależnych” jest wkładem Stowarzyszenia SANITAS w te działania, w rozwój badań genetycznych w Polsce, dzięki któremu będziemy mogli w pełni korzystać z personalizowanego leczenia.*

EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW BRCA-ZALEŻNYCH





dr hab. n. med. JOANNA DIDKOWSKA

■ EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW ZWIĄZANYCH Z MUTACJĄ W GENACH *BRCA1* I *BRCA2* – NOWOTWORY DZIEDZICZNE

W badaniach epidemiologicznych od dawna obserwowano występowanie rodzinne raka piersi, szacując jednocześnie, że rak piersi występuje około dwa razy częściej u kobiet, których najbliższa krewna była dotknięta chorobą nowotworową niż w populacji ogólnej. Prowadzone od połowy lat 90. XX wieku intensywne badania pozwoliły na identyfikację genów i ich mutacji odpowiedzialnych za zwiększenie ryzyka zachorowania, a następnie włączenie wyników tych badań do praktyki klinicznej.

*Mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, jajnika, trzustki i gruczołu krokowego. Szacuje się, że około 10% zachorowań na raka piersi i 10-15% zachorowań na raka jajnika jest związanych z dziedziczeniem uszkodzonych genów, najczęściej *BRCA1* i *BRCA2*.*

Oszacowanie odsetka pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których stwierdzono mutację w genach *BRCA1* lub *BRCA2* jest bardzo zróżnicowane w zależności od źródła. Według oceny Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii klinicznej (ASCO) mutacja w genie *BRCA2* występuje u około 1,2-3,2% pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, natomiast w genie *BRCA1* w znacznie mniejszym odsetku¹. Przyjmując, że taka frakcja jest również obserwowana w Polsce, **można przypuszczać, że wśród zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2019 roku 212-560 mężczyzn miało mutację w genie *BRCA2*.**

U około 2% pacjentów z gruczolakorakiem trzustki stwierdzono niekorzystną mutację w genie *BRCA2*, natomiast u poniżej 1% mutację w genie *BRCA1*¹. Przykładając te proporcje do polskiej populacji **można oszacować, że w 2019 roku około 150 zachorowań na raka trzustki wystąpiło u nosicieli mutacji w tych genach.**

RAK PIERSI

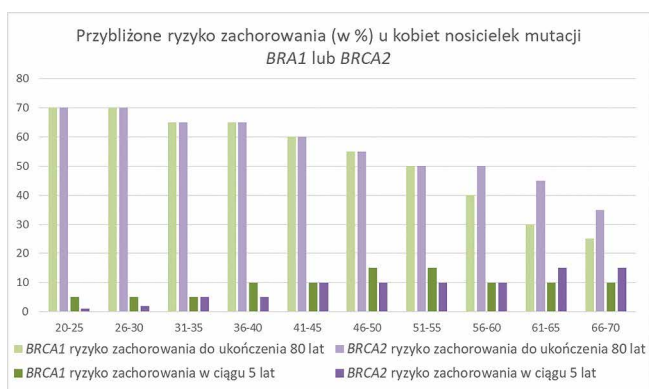
*Ryzyko zachorowania w ciągu życia jest wyższe u nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Szacuje się, że mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* zwiększają życiowe ryzyko zachorowania kobiet na raka piersi do odpowiednio 60-90% i 45-85% (tab. 1)². U mężczyzn z mutacjami w wymienionych genach ryzyko zachorowania na raka piersi jest 10-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.*

Tabela 1. Ryzyko życiowe zachorowanie na raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2*

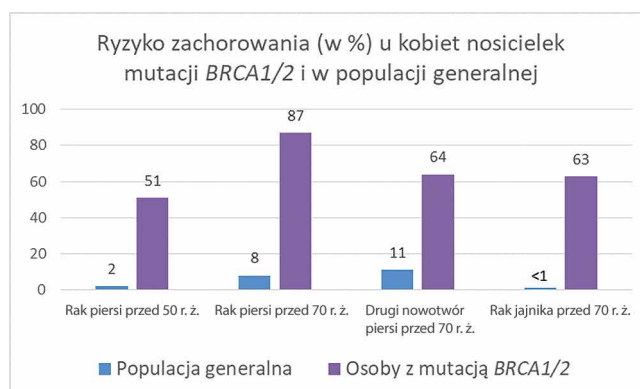
	RAK PIERSI	RAK JAJNIKA	DRUGI RAK PIERSI
<i>BRCA1</i>	60-90%	25-40%	20-40%
<i>BRCA2</i>	45-85%	20%	2-3%

Życiowe ryzyko zachorowania (do 80. roku życia) u nosicielek mutacji *BRCA1/2* zmniejsza się wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych (rys. 1), jednak pozostaje wielokrotnie wyższe (10-20 razy) niż w populacji generalnej (rys. 2). Do około 60 roku życia nosicielki mutacji w genie *BRCA1* mają wyższe ryzyko zachorowania w ciągu 5 lat, natomiast u starszych kobiet to nosicielki mutacji w genie *BRCA2* mają wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu 5 lat.

Rys. 1. Oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet nosicielek mutacji *BRCA1/2* w zależności od wieku



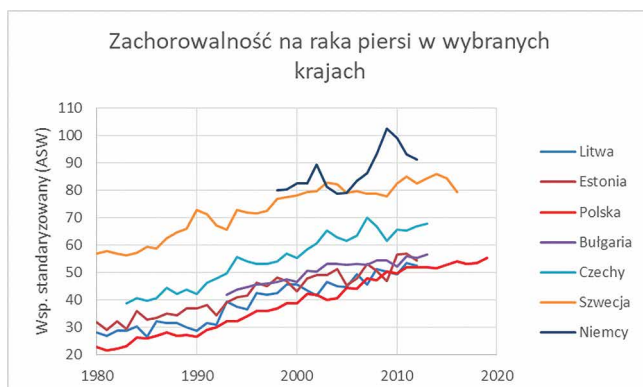
Rys. 2. Oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi w populacji generalnej i u kobiet nosicielek mutacji *BRCA1/2* w zależności od wieku



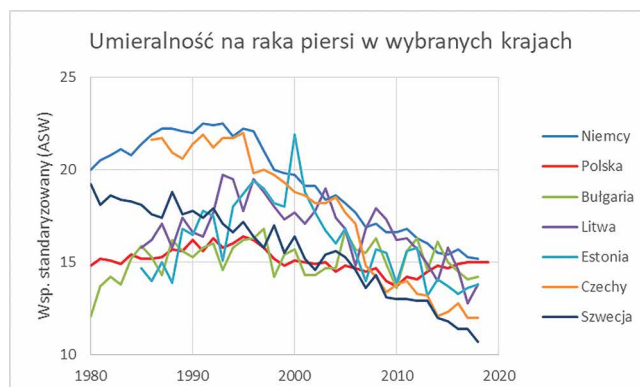
Rak piersi jest najczęstszym nowotworem kobiet na świecie. Szacuje się, że co roku diagnozę raka piersi stawia się około 2,3 milionom kobiet (ok. 24,5%), z czego ponad 0,5 mln w Europie.

Od ponad pół wieku obserwuje się coraz większą częstość zachorowań na raka piersi, ale jednocześnie w większości krajów rozwiniętych notuje się spadek umieralności. Niestety Polska na tym tle jest negatywnie wyróżniającym się wyjątkiem (rys. 3 i 4).

Rys. 3. Zachorowalność na raka piersi w Polsce i wybranych krajach Europy



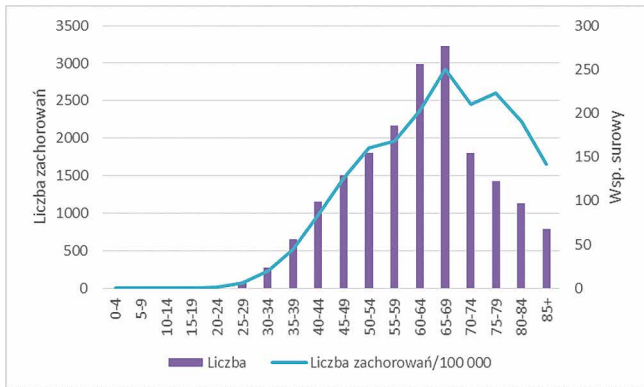
Rys. 4. Umieralność na raka piersi w Polsce i wybranych krajach Europy



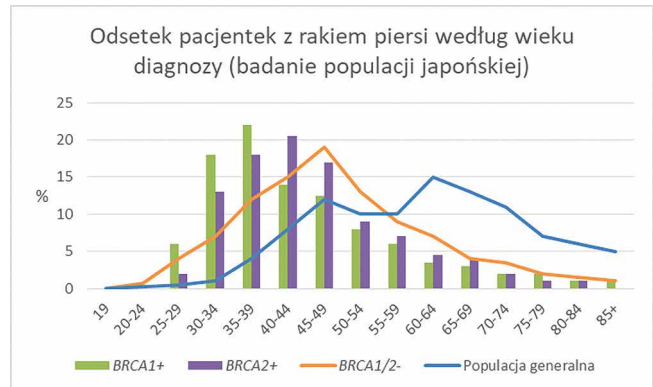
W Polsce co roku raka piersi rozpoznaje się u około 20 tys. kobiet. Najwięcej zachorowań (około 70%) obserwuje się między 50. a 74. rokiem życia. Podobny rozkład względem wieku obserwuje się w przypadku częstości występowania choroby – współczynniki zachorowalności najwyższe wartości przyjmują między 50. (ok. 160/10⁵) a 79. rokiem życia (ok. 220/10⁵) (por. rys. 5).

Analizując wiek rozpoznania raka piersi pacjentek z mutacjami genów BRCA wyraźnie jest widoczna znaczna różnica w porównaniu populacją generalną (rys. 5). W populacji generalnej ponad ¾ raków piersi jest rozpoznawana po 50. roku życia, podczas gdy w populacjach z mutacjami niemal ¾ jest rozpoznawana przed 50. rokiem życia.

Rys. 5. Liczba zachorowań na raka piersi w Polsce i współczynniki zachorowalności według wieku

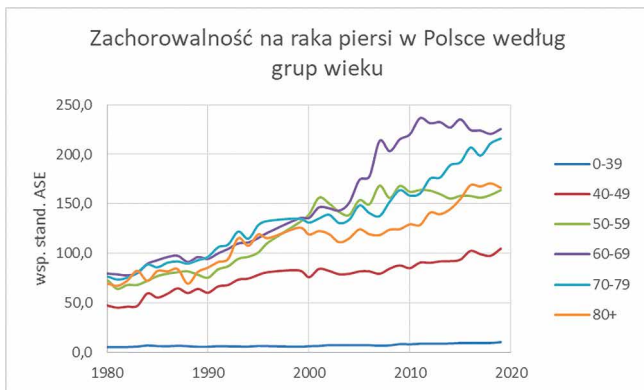


Rys. 6. Oszacowanie odsetka rozpoznań według wieku diagnozy (opracowanie własne)³

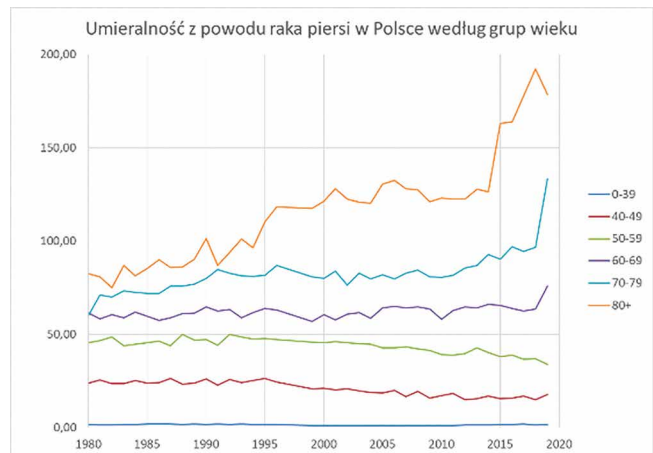


Widoczne w ostatnich latach w Polsce spowolnienie wzrostu zachorowalności w grupie kobiet w wieku 50-69 lat, poprzedzone szybszym wzrostem w pierwszej dekadzie XXI wieku, może być związane z popularyzacją badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrycia raka piersi (rys. 7). **Niestety obserwowany jest wzrost umieralności przede wszystkim u starszych kobiet (po 70. roku życia – rys. 8) – w tej grupie wiekowej występuje niemal 30% zachorowań.**

Rys. 7. Zachorowalność na raka piersi w Polsce według grup wieku



Rys. 8. Umieralność z powodu raka piersi w Polsce według grup wieku

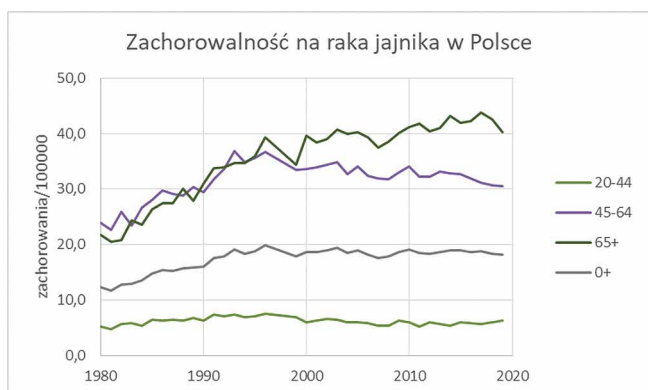


Zakładając, że w Polsce 10% nowych zachorowań na raka piersi jest związanych z czynnikami genetycznymi, można przypuszczać, że rocznie w Polsce występuje około 2000 raków BRCA-zależnych. Można jednak przyjąć z dużym prawdopodobieństwem, że liczba ta może być wyższa, gdyż nie uwzględnia innych mutacji.

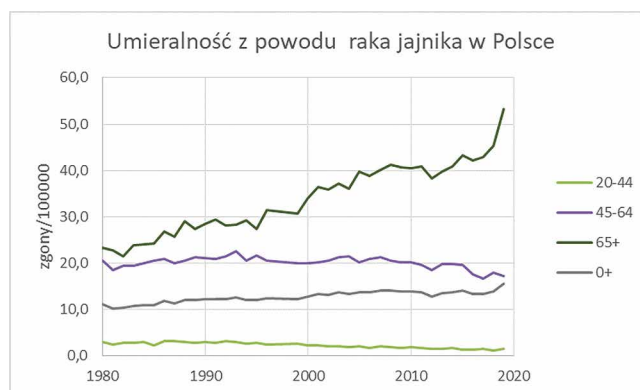
RAK JAJNIKA

Rak jajnika jest rozpoznawany u około 314 tys. kobiet na świecie (3,4% zachorowań kobiet). W krajach rozwiniętych od lat obserwuje się malejący trend zachorowalności, co wydaje się być związane ze stosowaniem doustnej antykoncepcji. **W Polsce notuje się około 3800 zachorowań rocznie.**

Rys. 9. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce w grupach wieku

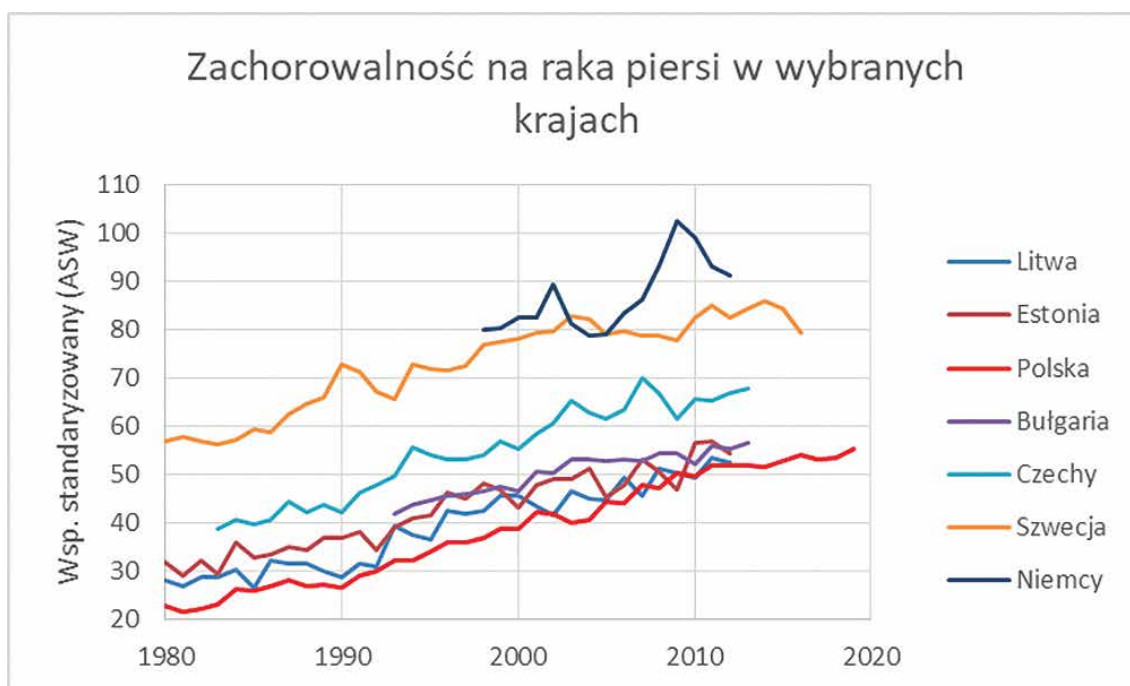


Rys. 10. Umieralność z powodu raka jajnika w Polsce w grupach wieku



W Polsce rak jajnika występuje głównie po 50. roku życia (80% zachorowań), jednak szczyt zachorowalności obserwowany jest w siódmej i ósmej dekadzie życia (rys. 11). Wiele badań wskazuje, że rak jajnika związany z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2* najczęściej manifestuje się między 50. a 70. rokiem życia.

Rys. 11. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce według wieku



Brak szczegółowych badań epidemiologicznych w Polsce w zakresie częstości występowania mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (np. według wieku) pozwala jedynie na oszacowanie całkowitej liczby pacjentek, które mają rozpoznany rak jajnika związany z tymi mutacjami.

*Biorąc pod uwagę, że w większości opisywanych w literaturze populacji z różnych kontynentów udział kobiet z mutacją genu *BRCA1* lub *BRCA2* wynosił około 15%, można szacować, że w Polsce 2019 roku około 570 pacjentek z rakiem jajnika miało mutację w jednym z tych genów.*

BIBLIOGRAFIA

- 1/ American Society of Clinical Oncology Educational Book 39 (May 17, 2019) 79-86.
- 2/ Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 10;25(11):1329-33.
- 3/ Okano M, Nomizu T, Tachibana K et al. The relationship between *BRCA*-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. *Journal of Human Genetics* volume 66, pages 307–314 (2021)

PREWENCJA I DIAGNOSTYKA
GENETYCZNA ZESPOŁU
RAKA PIERSI I JAJNIKA





DOROTA NOWAKOWSKA
specjalista genetyk

■ OPIEKA GENETYCZNA NAD PACJENTKAMI Z RAKIEM PIERSI I JAJNIKA

Zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika (ang. *Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome* – HBO) rozpoznaje się w oparciu o kryteria kliniczne, rodowodowe i molekularne. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania jest wykrycie nosicielstwa patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu (mutacji) w znanym genie predyspozycji, powiązanych z tym zespołem. W praktyce zasadnicze znaczenie dla ustalenia zasad opieki ma wykrycie mutacji w genach wysokiego lub umiarkowanego ryzyka. **Nosicielki mutacji genów wysokiego ryzyka mają ryzyko zachorowania na raka co najmniej czterokrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną, a warianty patogenne genów umiarkowanego ryzyka zwiększają to ryzyko co najmniej dwa do czterech razy w porównaniu z ryzykiem obserwowanym w populacji ogólnej.**

KRYTERIA NCCN

Aktualne kryteria 3.2023 NCCN rekomendują, aby test genetyczny w kierunku predyspozycji do nowotworów piersi, jajnika i trzustki uwzględniał przynajmniej geny najwyższego ryzyka: *BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, CDH1* (NCCN Guidelines Version 1.2023 Hereditary Cancer Testing Criteria.2023).

Badania ww. genów są wskazane wg NCCN3.2023 w następujących przypadkach:

1. Rak jajnika/jajowodu/otrzewnej (surowiczy).
2. Rak piersi ≤ 50 roku życia.
3. Rak piersi w dowolny wieku o ile spełnione dodatkowe kryteria:
 - a/ test genetyczny jest niezbędny do kwalifikacji do leczenia inhibitorem PARP z powodu uogólnionego raka,
 - b/ test genetyczny jest niezbędny do kwalifikacji do leczenia uzupełniającego inhibitorem PARP u pacjentek z wysokim ryzykiem rozsiewu raka piersi bez nadekspresji HER2,
 - c/ w badaniu histopatologicznym stwierdzono:
 - raka potrójnie ujemnego receptorowo,
 - niezależne raki piersi (zachorowania synchroniczne) lub metachroniczne,
 - raka piersi zrazikowego u pacjentki z obciążonym wywiadem rodzinnym lub własnym w kierunku raka żołądka podtypu rozlanego,
 - d/ pacjentka pochodzi ze społeczności/grupy etnicznej, w której szczególnie często występują mutacje ww. genów,
 - e/ każdy przypadek raka piersi u mężczyzny,
 - f/ rak piersi w dowolnym wieku i obciążone wywiady rodzinne, w tym
 - ≥ 1 członek w tej samej linii rodziny (krewny I, II lub III stopnia) z rozpoznaniem:
 - raka piersi ≤ 50 roku życia,

- raka piersi u mężczyzny,
 - raka jajnika,
 - raka trzustki,
 - raka prostaty o wysokim stopniu złośliwości,
 - ≥ 3 raki piersi (wliczając probantkę) w jednej linii rodziny,
 - ≥ 2 raki piersi i/ lub prostaty u krewnych w jednej linii rodziny pacjentki.
4. Rak części zewnątrzwydzielniczej trzustki.
 5. Rak prostaty, o ile stwierdzono także:
 - a/ przerzuty,
 - b/ grupa o niekorzystnym rokowaniu na podstawie wyniku badania histopatologicznego,
 - c/ obciążony wywiad rodzinny w kierunku raka piersi u bliskich krewnych i są to zachorowania na:
 - na raka piersi ≤ 50 roku życia,
 - potrójnie ujemnego raka piersi,
 - raka piersi u mężczyzny,
 - raka jajnika w dowolnym wieku,
 - raka trzustki w dowolnym wieku,
 - raka prostaty uogólnionego lub o niekorzystnym rokowaniu,
 - ≥ 2 raki piersi i/ lub prostaty u krewnych w jednej linii rodziny pacjentki ≥ 2 zachorowania na raka piersi lub trzustki w jednej linii rodziny,
 - zachorowania u osób z grupy Żydów aszkenazyjskich.
 6. W rodzinie wykryto mutację w genie predyspozycji.
 7. Pozostałe osoby są kandydatami do badania genetycznego, o ile ich dane rodowodowe są istotnie obciążone w kierunku nowotworów i /lub prawdopodobieństwo wykrycia mutacji ocenione dla tych osób w modelu Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk przekracza 5%.

NCCN zaleca, aby w każdym przypadku, gdy przeprowadza się badanie NGS panel w celu oceny zachorowania na raka piersi, jajnika i trzustki, rozważyć włączenie do tego genów innych niż BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, CDH1 genów istotnie zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi i /lub jajnika. Lista genów, które należałoby uwzględnić w takim panelu według NCCN to: ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53. Od kilku lat w każdej wersji swoich wytycznych NCCN zamieszcza tabelę z podsumowaniem danych istotnych dla opracowania porady genetycznej i zasad opieki nad nosicielami mutacji ww. genów.

KTO W POLSCE MOŻE BYĆ SKIEROWANY DO WYKONANIA BADAŃ GENETYCZNYCH W KIERUNKU RAKA PIERSI I RAKA JAJNIKA

W Polsce, zgodnie z zapisami aktualnego Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, ustalono stosunkowo szerokie kryteria kwalifikacji do przesiewowego badania w kierunku nosicielstwa typowych w polskiej populacji najczęstszych mutacji dziedzicznych w genach predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika: **BRCA1** (c.5266dupC; c.181T>G; c.4035delA; c.66_67delAG; c.3700_3704 del GTAAA), **PALB2** (c.509_510 delGA; c. 172_175 del TTGT), **CHEK2** (1100del C; IVS+1G>A; del 5395; I157T).

Do badań można kierować następujące osoby:

- 1) chora z rozpoznaniem rakiem piersi lub rakiem jajnika,
- 2) krewni pierwszego lub drugiego stopnia osoby z rozpoznaniem rakiem piersi lub rakiem jajnika, w przypadku, gdy mutacja markerowa nie została ustalona i nie ma możliwości rozpoczęcia diagnostyki od osoby chorej na raka.

Kryteria kwalifikacji do sekwencjonowania nowej/następnej generacji (NGS) genów *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* (w przypadku niewykrycia uprzednio żadnej z najczęstszych w polskiej populacji mutacji w wyżej wymienionych genach) są następujące:

1. chora z rozpoznaniem rakiem jajnika bez wykrytej mutacji konstytucyjnej wysokiego ryzyka,
2. chory (mężczyzna) z rozpoznaniem rakiem piersi,
3. chora w wieku 45 lat lub poniżej 45 lat z rozpoznaniem rakiem piersi, niezależnie od historii rodzinnej,
4. chora z rozpoznaniem rakiem piersi o potrójnie negatywnym statusie receptorowym (*triple negative*),
5. chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca minimum 1 krewnego pierwszego lub drugiego stopnia, u którego rozpoznano raka piersi (raka piersi u mężczyzny), lub minimum 1 krewną pierwszego stopnia lub drugiego stopnia, u której rozpoznano raka jajnika, lub z obustronnym rakiem piersi,
6. chora z rozpoznaniem, jednocześnie lub sekwencyjnie rakiem piersi i rakiem jajnika lub z obustronnym rakiem piersi,
7. chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca minimum 1 krewną pierwszego lub drugiego stopnia, u której rozpoznano raka piersi, w tym co najmniej 1 rozpoznanie postawiono poniżej 50 roku życia,
8. chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca 2 krewnie pierwszego lub drugiego stopnia po stronie matki lub po stronie ojca, u których rozpoznano raka piersi – niezależnie od wieku w momencie rozpoznania.

WYTYCZNE ESMO

*Najnowsze wytyczne ESMO z 2023 roku rekomendują, aby w przypadku podejrzenia zespołu dziedzicznego raka piersi i/lub jajnika sekwencjonowanie nowej generacji uwzględniało geny: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*. Wybrano 13 genów wysokiego i umiarkowanego ryzyka, które są jednoznacznie powiązane z tym zespołem, a wykrycie nosicielstwa mutacji patogenicznej/prawdopodobnie patogenicznej w tych genach przekłada się na zmianę zaleceń i zwiększa szansę pacjentki na odniesienie korzyści zdrowotnej (ang. „manageable genes”).*

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2023 roku porada genetyczna powinna uwzględniać ocenę ryzyka zachorowania na nowotwór nie tylko na podstawie wyniku badania genetycznego, ale także z uwzględnieniem niegenetycznych czynników ryzyka, w oparciu o analizę walidowanych programów szacujących to ryzyko, np. CanRisk <https://www.canrisk.org/>.

Zalecenia dla pacjentki/pacjenta z dziedziczną predyspozycją do raka piersi i/lub jajnika muszą uwzględniać aktualny stan wiedzy. Należy przedstawić korzyści i ograniczenia poszczególnych opcji i omówić kwestie osobistych preferencji.

Porada genetyczna powinna zawierać zalecenia dotyczące prozdrowotnego stylu życia (ograniczenie konsumpcji alkoholu, aktywność fizyczna, zachowywanie odpowiedniego BMI), informacje odnośnie znaczenia wyniku testu genetycznego dla decyzji prokreacyjnych oraz dla członków rodziny pacjenta.

REDUKCJA RYZYKA I WCZESNE WYKRYWANIE RAKA PIERSI I JAJNIKA

ESMO zaleca, aby nadzór nad osobami z dziedziczną predyspozycją do nowotworów był prowadzony przez wielodyscyplinarny zespół w wyspecjalizowanych jednostkach – *high-risk clinics*, najlepiej także z uwzględnieniem opieki psychologa.

Pacjentka z zespołem dziedzicznego raka piersi i jajnika może zdecydować się na intensywny nadzór onkologiczny lub chirurgiczne zabiegi redukujące ryzyko raka piersi i/lub jajnika, czyli obustronną profilaktyczną mastektomię z rekonstrukcją oraz obustronną adneksketomię.

PROFILAKTYCZNA/REDUKUJĄCA RYZYKO MASTEKTOMIA

Udowodniono, że obustronna mastektomia profilaktyczna (ang. Bilateral Risk-reducing Mastectomy – BRRM) jest najskuteczniejszym sposobem redukcji ryzyka raka piersi u nosicielek patogennych wariantów genów BRCA1, BRCA2 i redukuje to ryzyko o ponad 90%¹. Wskazania do BRRM mają także nosicielki mutacji innych genów wysokiego ryzyka.

Według aktualnie obowiązującego zapisu w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 stycznia 2019 r., zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, dostęp do mastektomii profilaktycznej finansowanej ze środków publicznych jest zagwarantowany dla: świadczeniobiorcy z wysokim lub z bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi i który spełnia co najmniej jeden z poniższych warunków:

1. potwierdzona obecność mutacji *BRCA1/BRCA2*,
2. obciążający wywiad rodzinny – dwa zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. rokiem życia lub trzy zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką),
3. obciążający wywiad rodzinny – rozpoznanie u krewnych I stopnia metachronicznego lub synchronicznego zachorowania na nowotwór złośliwy piersi,
4. potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową.

W ocenie zasadności przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii obustronnej lub mastektomii profilaktycznej piersi po stronie zdrowej u pacjentki leczonej z powodu raka piersi, należy uwzględnić następujące czynniki:

1. wiek pacjentki/ wiek w momencie rozpoznania raka piersi,
2. rokowanie ogólne wynikające z rozpoznania aktualnego lub wcześniejszych nowotworów oraz współistniejących chorób przewlekłych,
3. ewentualne przeciwwskazania do mammografii rezonansu.

*Obecne polskie przepisy nie gwarantują dostępu do świadczenia BRRM nosicielkom mutacji innych niż *BRCA1/2* genów wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO oraz NCCN, wskazania do BRRM mają nosicielki mutacji genów najwyższego ryzyka: *BRCA1, BRCA2, PALB2, PTEN, TP53, CDH1, STK11*.*

OBUSTRONNA PROFILAKTYCZNA ADNEKSEKTOMIA

Z uwagi na brak skutecznych metod wczesnego wykrywania raka jajnika/jajowodu, który w bardziej zaawansowanych stadiach jest nadal chorobą o złym rokowaniu, podstawowe znaczenie w prewencji tego nowotworu ma nadal obustronna profilaktyczna adneksktomia (ang. *Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy* – RRBSO).

Zabieg profilaktycznej adneksktomii redukuje ryzyko zachorowania o 80-90%, a ryzyko zgonu o 77%². Ośrodki przeprowadzające ten zabieg powinny zabezpieczyć staranną ocenę patomorfologiczną materiału pooperacyjnego, z pobraniem licznych wycinków, z uwzględnieniem części okołolejkowej jajowodu, gdzie powstają zmiany prekursorowe, ponieważ u około 4% kobiet operowanych z intencją profilaktyczną stwierdza się raka jajowodu/jajnika w takim materiale.

Nosicielki patogennych wariantów genu *BRCA1* powinny zdecydować się na RRBSO w wieku 35-40 lat, po zrealizowaniu planów macierzyńskich. Nosicielki mutacji genu *BRCA2* mogą mieć ten zabieg nieco później – między 40-45 rokiem życia.

Obowiązujące wytyczne ESMO zalecają także RRBSO pomiędzy 40-45 rokiem życia nosicielkom mutacji genów *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, oraz nosicielkom mutacji genu *PALB2* po menopauzie. Ponadto RRBSO jest uzasadniona u nosicielek mutacji genów *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, zgodnie z wytycznymi dla kobiet z zespołem Lyncha.

NCCN i ESMO nie zalecają salpigektomii (usunięcia tylko jajowodów) zamiast adneksktomii w celu redukcji ryzyka raka jajnika.

*Aktualnie w Polsce dostęp do profilaktycznej adneksktomii reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2018 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, które uwzględnia wyłącznie nosicielki mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*.*

BADANIA PRZESIEWOWE/NADZÓR NAKIEROWANY NA WCZEŚNIEJSZE WYKRYCIE RAKA PIERSI I/LUB JAJNIKA U NOSICIELEK MUTACJI GENÓW WYSOKIEGO RYZYKA

Zgodnie z zaleceniami ESMO i NCCN nosicielki mutacji genów wysokiego ryzyka, które aktualnie nie decydują się na zabiegi redukujące ryzyko raka piersi, powinny mieć możliwość nadzoru onkologicznego, który zabezpieczy dostęp do badań obrazowych piersi co 6-12 miesięcy. Fundamentalnym warunkiem powodzenia tych działań jest zabezpieczenie dostępu do wysokiej jakości mammografii rezonansu. Rezonans piersi z kontrastem powinien być wykonywany między 7-15 dniem cyklu miesięczkowego.

Wartość kliniczna tego badania jest dużo wyższa niż mammografii, szczególnie u młodszych kobiet z gęstą radiologicznie budową gruczołową piersi³. Według ESMO u nosicielek mutacji genu *BRCA1* odstępy między badaniami mammografii rezonansu powinny optymalnie być 6-miesięczne, u nosicielek mutacji genów *BRCA2* i *PALB2* co 12 miesięcy. W warunkach polskich zabezpieczenie dostępności mammografii rezonansu co 6 miesięcy dla nosicielek mutacji *BRCA1* wydaje się bardzo trudne. **ESMO kwestionuje przydatność samobadania piersi i klinicznego badania piersi dla wczesnego wykrywania raka.**

Wytyczne NCCN rekomendują nosicielkom mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2*:

1. samokontrolę piersi od 18 roku życia,
2. badanie lekarskie piersi co 6-12 miesięcy od wieku 25 lat,
3. od wieku 25-29 lat – mammografię rezonansu (rezonans piersi z kontrastem) raz w roku,

4. od 30 do 75 lat – mammografię rezonansu (rezonans piersi z kontrastem) raz w roku,
5. zalecana mastektomia profilaktyczna z rekonstrukcją,
6. zalecana profilaktyczna obustronna adneksketomia po zrealizowaniu planów macierzyńskich i ukończeniu 35-40 roku życia u nosicielki mutacji genu *BRCA1*, po 40-45 roku życia u nosicielki mutacji genu *BRCA2*.

NCCN nie rekomenduje nadzoru z USG ginekologicznym i oznaczaniem markera Ca 125 kobietom, które nie zdecydowały się na RRBSO, z powodu braku dowodów na skuteczność takiego postępowania. Natomiast aktualne wytyczne ESMO dopuszczają możliwość prowadzenia takiego nadzoru co 6 miesięcy w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności, w których wykonywane jest wysokiej jakości USG ginekologiczne.

*W Polsce aktualny program NFZ zabezpiecza finansowanie dla nosicielek mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2* lub *PALB2* lekarskie wizyty kontrolne co 6 miesięcy z uwzględnieniem badań obrazowych piersi (mammografia, mammografia rezonansu, USG piersi) i konsultacji specjalistycznych z USG ginekologicznym oraz oznaczeniem Ca 125 co 6 miesięcy.*

BIBLIOGRAFIA

- 1/ doCarbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4:CD002748
- 2/ Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA. 2010;304(9):967-975.
- 3/ Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. J Magn Reson Imaging. 2019;50(2):377-390.



dr n. med. KATARZYNA POGODA

■ DIAGNOSTYKA GENETYCZNA A LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM PIERSI

W ostatnich latach nastąpiły duże zmiany w leczeniu chorych na raka piersi. Dotyczą one również pacjentek, które są nosicielkami mutacji *BRCA*. **Informacja na temat mutacji *BRCA* jest ważna zarówno ze względu na planowaną operację guza piersi, ale także z uwagi na możliwości leczenia systemowego.**

*Od dawna stan mutacji *BRCA* sprawdzamy w dwóch głównych grupach pacjentek – dotyczy to młodych chorych, czyli pacjentek, które zachorowały na raka piersi przed 40 rokiem życia bez względu na biologiczny podtyp nowotworu oraz pacjentek chorujących na potrójnie ujemnego raka piersi, czyli bez ekspresji receptorów hormonalnych – estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) oraz nadmiernej ekspresji HER2.*

Wskazania te wynikają z badań obserwacyjnych, które wskazują na młodszy wiek zachorowania na raka piersi przez nosicielki mutacji *BRCA*, jak również częstsze występowanie mutacji u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi. Dodatkowo ważnym czynnikiem decydującym o wykonaniu badań genetycznych jest wywiad rodzinny – w tym przypadku zwraca się uwagę na zachorowania w najbliższej rodzinie w młodym wieku na raka piersi i/lub raka jajnika. Jeżeli mamy pewne wątpliwości, czy pacjentka powinna mieć wykonane badania genetyczne, ostateczną decyzję podejmie genetyk.

PRAKTYKA BADAŃ GENETYCZNYCH U PACJENTÓW Z RYZYKIEM WYSTĄPIENIA MUTACJI *BRCA*

W praktyce wygląda to tak, że pacjentce, u której chcemy wykonać badania genetyczne, zlecamy je na samym początku terapii onkologicznej, a tak naprawdę jeszcze zanim się ona rozpocznie. Obecnie najczęściej u pacjentek badania wykonuje się tuż przed rozpoczęciem chemioterapii przedoperacyjnej, co wynika z faktu, że pacjentki chorujące na potrójnie ujemnego raka piersi, jak i częściej właśnie młode chore, z uwagi na częstsze miejscowe zaawansowanie nowotworu, wymagają przedoperacyjnej terapii.

Pacjentka ma często zakładany znacznik w okolicę guza i jednocześnie można pobrać krew na badania genetyczne. Wykonuje się sekwencjonowanie metodą NGS, czyli sprawdzamy dużo więcej niż najczęstsze mutacje genów *BRCA1/2*. W trakcie terapii przedoperacyjnej pojawia się wynik badania genetycznego i w przypadku stwierdzenia mutacji genu *BRCA1/2* pacjentka razem z chirurgiem podejmują decyzję o rodzaju leczenia operacyjnego. Można rozważyć wykonanie obustronnej mastektomii z rekonstrukcją podczas jednej operacji.

*W ostatnim czasie o badaniach genetycznych mówi się coraz więcej właśnie z uwagi na najnowsze rejestracje leków dla kobiet, które chorują na raka piersi i jednocześnie są nosicielkami mutacji *BRCA*. Stosuje się u nich nowoczesne leki z grupy inhibitorów *PARP*, które są skuteczne właśnie u pacjentek, u których stwierdzono mutacje genu *BRCA1/2*. Badania rejestracyjne inhibitorów *PARP* przeprowadzono u kobiet – nosicielek mutacji *BRCA* z *HER2*-ujemnym rakiem piersi, czyli u pacjentek chorujących na dwa biologiczne podtypy raka piersi: potrójnie ujemnego lub hormonozależnego raka piersi.*

NAJNOWSZE ZALECENIA DOTYCZĄCE BADAŃ W KIERUNKU *BRCA*

Najnowsze zalecenia amerykańskie wskazują szerszą populację kobiet, u których należy wykonywać badania genetyczne. Do tej grupy należą m. in. chore na potrójnie ujemnego raka piersi, młode pacjentki, mężczyźni chorujący na raka piersi i dodatkowo pacjentki, u których rozważana jest terapia inhibitorem *PARP*, jeśli stwierdzi się mutację genetyczną *BRCA*.

Dyskusja w Europie na temat wskazań do badań genetycznych ciągle trwa, kolejne miesiące pokażą, w jakim zakresie nasze wskazania zostaną poszerzone. Wiadomo, że mutacje genetyczne występują u około 5-10% wszystkich chorych na raka piersi.

*Z uwagi na coraz lepszą diagnostykę, w tym wykonywanie badań za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS), mutacje stwierdzamy coraz częściej. Jest grupa chorych, którzy mieli wykonane badania genetyczne w przeszłości i wtedy w testach obejmujących tylko najczęstsze mutacje nie stwierdzono zaburzeń genetycznych, natomiast po wykonaniu badania NGS u część z nich stwierdzono mutację *BRCA*. To jest właśnie przykład postępu medycyny. Jesteśmy coraz bardziej dokładni w diagnostyce chorych.*

TERAPIA INHIBITORAMI PARP DLA PACJENTÓW Z MUTACJĄ BRCA

U kobiet, u których stwierdza się mutację *BRCA* można stosować leki z grupy inhibitorów PARP. Dotyczy to chorych na wczesnego HER2-ujemnego (potrójnie ujemnego i hormonozależnego) raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Są to często pacjentki po chemioterapii okołoperacyjnej.

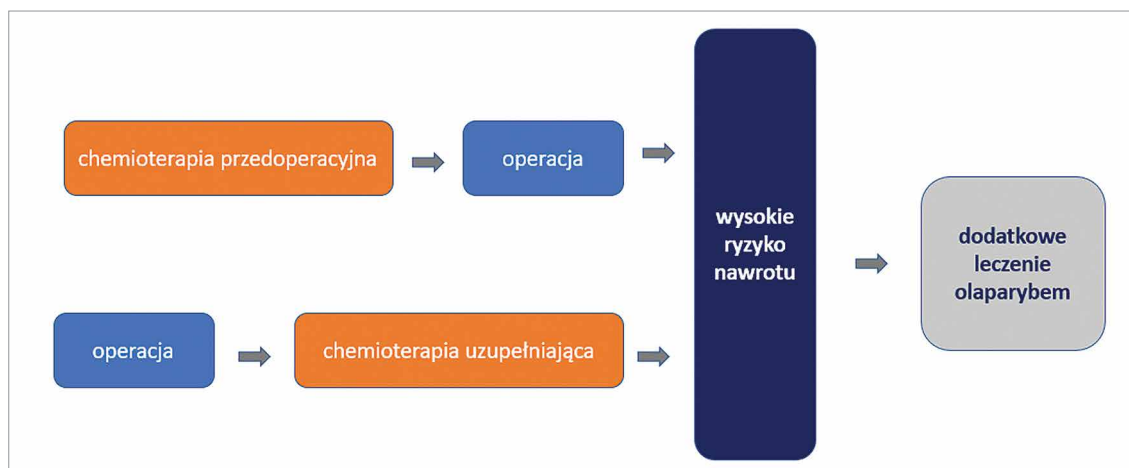
W przypadku raków potrójnie ujemnych stwierdzono u nich chorobę resztkową, czyli po przebytej chemioterapii w usuniętym fragmencie gruczołu piersiowego lub pachowych węzłach chłonnych były obecne komórki nowotworowe.

Terapia inhibitorem PARP może dotyczyć również pacjentek pierwotnie operowanych z większym zaawansowaniem choroby – guzem piersi o wielkości przynajmniej >2cm i/lub obecnymi przerzutowymi pachowymi węzłami chłonnymi. Obecnie jednak najczęściej takie pacjentki rozpoczynają leczenie od przedoperacyjnej chemioterapii.

Natomiast u chorych na raki luminalne do badania kwalifikowano pacjentki pierwotnie operowane, u których stwierdzono obecność przynajmniej czterech przerzutowych pachowych węzłów chłonnych, a jeśli stosowano chemioterapię przedoperacyjną występowała u nich choroba resztkowa z wskaźnikiem sugerującym zwiększone ryzyko nawrotu.

W badaniu rejestracyjnym olaparybu wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby i wydłużenie czasu przeżycia u kobiet stosujących dodatkowo ten lek przez rok. Wyniki te były podstawą do rejestracji leku w Unii Europejskiej w omówionej powyżej populacji. Co ważne, European Society for Medical Oncology (ESMO) ocenia nowe leki pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Olaparyb otrzymał najwyższą ocenę „A” w kategorii leków do stosowania we wczesnym nowotworze.

Rys. 12. Wskazanie do leczenia olaparybem



Drugim wskazaniem do stosowania inhibitorów PARP przez nosicielki mutacji *BRCA* jest uogólniony HER2-ujemny rak piersi (również potrójnie ujemny lub luminalny).

W raku piersi z przerzutami zarejestrowano dwa leki: olaparyb i talazoparyb. Terapie te porównywano z chemioterapią i wykazano, że inhibitory PARP były bardziej skuteczne pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, poza tym jakość życia chorych była lepsza w przypadku leczenia właśnie inhibitorami PARP. Leki te oceniono w skali ESMO na „4” w skali z maksymalną możliwą oceną „5” w kategorii leków w uogólnionej chorobie nowotworowej.

Jeden z tych leków – talazoparyb – jest dostępny w programie lekowym od listopada 2022 roku dla chorych z uogólnionym rakiem piersi z mutacją *BRCA*. U pacjentek z przerzutami taką terapię stosuje się do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. **Rejestracja inhibitorów PARP u chorych na rozsialego raka piersi wskazuje na konieczność oznaczania stanu mutacji *BRCA* również u takich chorych.**

Inhibitory PARP są lekami doustnymi. Z uwagi na swoją skuteczność są rekomendowane w polskich i międzynarodowych wytycznych postępowania. Terapie te mogą powodować pewne działania niepożądane, które może odczuwać pacjentka (osłabienie, ból głowy, nudności i wymioty, zmniejszenie apetytu) lub widać je w badaniach krwi (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość). Opracowano zasady postępowania w przypadku poszczególnych działań niepożądanych.

MODEL BADAŃ GENETYCZNYCH *BRCA* W RAKU PIERSI

Informacja o mutacji *BRCA* ma więc znaczenie na różnych etapach leczenia chorych na raka piersi:

- przy wyborze rodzaju operacji z powodu raka piersi,
- przy podejmowaniu decyzji o terapii inhibitorem PARP w leczeniu uzupełniającym,
- przy ustalaniu wskazań do terapii inhibitorem PARP w leczeniu paliatywnym.

Wydaje się, że optymalnym modelem jest kierowanie na badania genetyczne zgodnie z przyjętymi kryteriami przez lekarzy onkologów, gdyż czas oczekiwania na wizytę w poradni genetycznej może być znacznie wydłużony, a informacje o stanie mutacji są ważne w trakcie leczenia. Niemniej każda pacjentka, u której stwierdzono mutację *BRCA*, powinna skorzystać z porady genetyka, który ustali wskazania do dalszego postępowania w zakresie m. in. piersi i jajników. W zależności od podjętych decyzji i zakresu operacji pacjentka pozostaje wtedy w indywidualnie dostosowanym nadzorze.

*Należy dążyć, aby dostęp do badań genetycznych był możliwy w wielu placówkach onkologicznych, co wynika z liczby potrzebujących ich chorych. Konieczne jest opracowanie ścieżek pacjentów w przypadku potwierdzenia mutacji *BRCA*.*

KORZYŚCI Z WYKONANIA BADANIA MUTACJI *BRCA*

Trzeba zaznaczyć, że rokowanie chorych na raka piersi nie zależy od stanu mutacji *BRCA*. Jeżeli natomiast pacjentka ma stwierdzoną taką mutację, powiększa się u niej zakres opcji terapeutycznych, ale również ryzyko innych nowotworów pierwotnych. Dlatego tak ważne jest wykonywanie badań genetycznych u kobiet, które mają do nich wskazania, a następnie ustalanie planu opieki. Dodatkowo badaniami objęta jest najbliższa rodzina pacjentki w celu poszukiwania mutacji genetycznej i ewentualnie dalszych zaleceń postępowania. Należy pamiętać, że na raka piersi mogą chorować również mężczyźni, w takich przypadkach u każdego chorego również wykonuje się badania genetyczne pod kątem mutacji *BRCA* z uwagi na większą częstość ich występowania.

PODSUMOWANIE

Ostatnie lata przyniosły wiele zmian w leczeniu chorych na raka piersi. Jedną z nich jest wprowadzenie do terapii inhibitorów PARP dedykowanych chorym na HER2-ujemnego raka piersi z mutacją *BRCA* zarówno na etapie wczesnej choroby (w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu), jak i u chorych z przerzutami odległymi. Nowe leki stanowią wartościową opcję terapeutyczną, jeden z nich (*talazoparyb*) jest już dostępny dla naszych chorych. Podstawą pozostaje wykonywanie badań genetycznych w określonej populacji pacjentów.



dr n.med. ALEKSANDER GROUS

■ MASTEKTOMIE REDUKUJĄCE RYZYKO ZACHOROWANIA NA RAKA PIERSI

Powszechnie wiadomo, że profilaktyka jest zawsze dużo lepsza od leczenia, tak też dzieje się w przypadku raka piersi. Dotyczy to zwłaszcza pacjentek z obciążonym wywiadem rodzinnym licznymi zachorowaniami na raka piersi i jajnika, ale także pacjentek obciążonych nosicielstwem mutacji genowych, które w znaczny sposób zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi. Ryzyko to w ciągu całego życia pacjentki może wynieść od 40% do nawet 87% dla *BRCA1* i od 27% do 84% dla *BRCA2* w przypadku raka piersi i nawet 60% w odniesieniu do raka jajnika. Nosicielstwo tych mutacji w populacji pacjentek chorych na raka piersi wynosi ok 3-5%. Inne mutacje, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi to m.in. *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *CDH1* czy *TP53* (zespół Li-Fraumeni).

WSKAZANIA DO BADAŃ GENETYCZNYCH MUTACJI BRCA

Wskazaniem do badań genetycznych są m.in.:

- zachorowanie na raka piersi przed 40 r. ż.,
- liczne zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w rodzinie oraz zachorowania na inne nowotwory u tej samej osoby, zwłaszcza zachorowania na raka jajnika,
- obustronny rak piersi,
- rak piersi u mężczyzny,
- potrójnie ujemny rak piersi lub rak rdzeniasty,
- potwierdzone przypadki obecności mutacji *BRCA* w rodzinie.

*Grupy bardzo wysokiego ryzyka raka piersi (ponad 10 krotnie wyższe od ogólnej populacji) lub wysokiego ryzyka (4-10 krotnie wyższe ryzyko) stanowią w Polsce ok. 1% ogólnej populacji kobiet w Polsce i ok. 15% pacjentek, które zachorowały na raka piersi. Szacuje się, że u ok. 2000 pacjentek z rakiem piersi w Polsce, co roku może być rozpoznana mutacja *BRCA*.*

BADANIA GENETYCZNE POD KĄTEM BRCA – STANDARD W TRÓJCIEMNYM RAKU PIERSI

Pacjentki, często kobiety przed 40. rokiem życia, obciążone patogenną mutacją *BRCA* mają zwykle rozpoznawane nowotwory o wysokim stopniu złośliwości i gorszym rokowaniu. Zazwyczaj są to raki potrójnie ujemne, a więc takie, u których stwierdza się brak obecności receptorów estrogenowych, progesteronowych i receptora HER2. Tego typu nowotwory bardzo szybko rosną i dają przerzuty do węzłów chłonnych czy przerzuty odległe. Leczenie u tych pacjentek w większości przypadków rozpoczyna się od chemioterapii, a w następnej kolejności prowadzone jest leczenie chirurgiczne i radioterapia. Dostępne są również nowoczesne leki z grupy inhibitorów PARP.

W grupach pacjentek z rakami potrójnie ujemnymi wykonywanie badań genetycznych pod kątem mutacji BRCA, konsultacje genetyczne i następnie postępowania zgodnie z zaleceniami onkologów i genetyków klinicznych powinno być standardem. Jednym z zaleceń dotyczącym takich pacjentek są operacje redukujące ryzyko zachorowania na raka piersi i jajnika. W ten sposób wiele kobiet z grup ryzyka może uniknąć ciężkiego leczenia.

MASTEKTOMIA REDUKUJĄCA RYZYKO ZACHOROWANIA NA RAKA PIERSI

Tak zwana „mastektomia profilaktyczna” z punktu widzenia medycznego formalnie nazywana jest mastektomią redukującą ryzyko zachorowania na raka piersi. W tej nazwie ujęta jest bardzo ważna informacja, a mianowicie taka, że operacja ta nie likwiduje ryzyka w 100%, a znacząco je redukuje.

Po operacji usunięcia gruczołów piersiowych ryzyko zmniejsza się ponad dziesięciokrotnie, spadając z ok. 85% do ok. 5-7%. Wszystkie pacjentki powinny być o tym informowane, aby po mastektomii profilaktycznej nadal kontrolować się wykonując raz w roku badania USG i rezonans magnetyczny z kontrastem podawanym dożylnie. Operacje te są refundowane przez NFZ od 2019 r. Oznacza to, że pacjentka, która spełnia kryteria kwalifikacji może mieć wykonaną operację w szpitalu w ramach kontraktu z NFZ.

Operacje takie mogą być wykonywane przez specjalistów chirurgów onkologów i specjalistów chirurgii plastycznej, w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie w operacjach rekonstrukcyjnych piersi. Szereg kryteriów kwalifikacyjnych do takiej operacji reguluje odpowiednie rozporządzenie Ministra Zdrowia.

KWALIFIKACJA DO MASTEKTOMII REDUKUJĄCEJ

Decyzje o wykonaniu mastektomii redukującej ryzyko zachorowania na raka piersi są indywidualnie podejmowane przez pacjentkę po licznych konsultacjach z chirurgiem onkologiem, onkologiem klinicznym i genetykiem klinicznym. W trakcie konsultacji pacjentkom przedstawiane są wszystkie zalety i wady tego sposobu postępowania. Świadoma zgoda na operację musi również być poprzedzona rozmową z psychoonkologiem, który ocenia determinację i przygotowanie emocjonalne pacjentki do przeprowadzenia operacji usunięcia piersi i ewentualnej rekonstrukcji piersi.

Do operacji kwalifikowane są pacjentki z rozpoznaniem mutacji BRCA lub z obciążonym wywiadem rodzinnym licznymi zachorowaniami na raka piersi. Mogą to być trzy zachorowania u krewnych I lub II stopnia pokrewieństwa w dowolnym wieku lub dwa zachorowania poniżej 50 roku. Mutacja BRCA1 lub 2 musi być potwierdzona w dwóch osobnych badaniach. Kolejnym wskazaniem może być zachorowanie na obustronny raka piersi u krewnych I stopnia lub zmiany podejrzane piersi przebiegające z atypią komórkową rozpoznaną po biopsji.

Z punktu widzenia onkologicznego przed kwalifikacją do operacji musimy wiedzieć, że pacjentka nie ma żadnych podejrzanych zmian w piersiach. Obowiązkowym badaniem jest rezonans magnetyczny piersi z kontrastem, który powinien być wykonany nie później niż rok przed kwalifikacją do operacji. Jeśli w piersiach rozpoznawane są zmiany podejrzane, to muszą one być zdiagnozowane, wskazana jest biopsja i ocena histopatologiczna. **Kwalifikując pacjentkę do mastektomii profilaktycznej musimy mieć pewność, że pacjentka nie ma nowotworu piersi, gdyż w takim przypadku obowiązuje nas inne postępowanie.**

Na konsultacje w sprawie kwalifikacji do mastektomii redukującej ryzyko zgłaszają się pacjentki w kilku sytuacjach klinicznych. Pierwsza grupa to pacjentki, u których wykryto mutację, ale nie rozpoznano u nich zmian patolo-

gicznych piersi. Druga grupa to pacjentki z rakiem piersi, u których w trakcie diagnostyki stwierdzono obecność mutacji genowej oraz kolejna grupa to takie pacjentki, które są już po jakimś leczeniu onkologicznym z powodu raka piersi i chciałyby zmniejszyć ryzyko raka w drugiej piersi i piersi operowanej (jeśli wykonano np. operację oszczędzającą) z powodu mutacji *BRCA*.

NA CZYM POLEGA OPERACJA MASTEKTOMII PROFILAKTYCZNEJ

Mastektomia profilaktyczna polega na usunięciu gruczołu piersiowego z pozostawieniem skóry i tkanki podskórnej, a następnie – jeśli pacjentka ma taką wolę – na rekonstrukcji piersi. Sposób wykonania mastektomii, rodzaje cięć i rekonstrukcji zależą od wielu czynników. Istotne dla odpowiedniej kwalifikacji są m.in. wielkość piersi, ich opadnięcie, grubość tkanki podskórnej, a także oczekiwania co do wyglądu piersi po operacji. W niektórych sytuacjach konieczne są operacje dwuetapowe, a więc takie, gdzie w pierwszej kolejności wszczepia się ekspander piersi, a w kolejnym etapie wymienia go na protezę. U innych pacjentek można wykonać operację jednoczasową z rekonstrukcją implantem. W takim przypadku implanty wszczepiane są już na stałe i zwykle nie wymagają wymiany.

W ostatnich latach najczęściej wykonywanym sposobem rekonstrukcji jest tak zwana **rekonstrukcja sposobem prepektoralnym**. Jest to taki rodzaj rekonstrukcji piersi, gdzie implant z wykorzystaniem specjalnej siatki wszczepiany jest w anatomiczne miejsce po usunięciu gruczołu piersiowego i umiejscowiony jest na mięśniu piersiowym. Drugim, klasycznym sposobem jest **rekonstrukcja subpektoralna**, a więc taka, gdzie górny biegun implantu umiejscowiony jest pod mięśniem piersiowym. Każdy z tych sposobów rekonstrukcji ma swoje zalety i wady a kwalifikacja uzależniona jest w dużej mierze od budowy pacjentki, wielkości i opadnięcia piersi, a także grubości tkanki podskórnej i doświadczenia operatora.

PODSUMOWANIE I REKOMENDACJE

Rozpoznanie mutacji genowej zwiększającej ryzyko zachorowania na raka piersi jest dla wszystkich pacjentek bardzo trudnym doświadczeniem. Ma ono konsekwencje zdrowotne nie tylko dla samej pacjentki, ale także całej rodziny i to zarówno kobiet jak i mężczyzn. Podjęcie decyzji o operacjach profilaktycznych, czy to w zakresie piersi czy jajników, jest bardzo trudne i niesie za sobą nieodwracalne zmiany na całe życie, jednak są one tylko kroplą w morzu problemów, które może spowodować nowotwór związany z obecnością mutacji genowej.

Mimo iż mastektomie profilaktyczne są refundowane przez NFZ, to jednak cała procedura kwalifikacji i przygotowania do operacji, jak i sam zabieg mają wiele elementów, które należałoby poprawić tak, aby dostępność tego typu procedur była lepsza dla pacjentek z grup wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi. Słabym punktem podczas kwalifikacji jest ograniczona dostępność do badań genetycznych oraz do specjalistów, zwłaszcza genetyki klinicznej i onkologii klinicznej specjalizujących się w nowotworach piersi. Drugim poważnym problemem jest rozliczenie szpitali z NFZ i niedostateczna wycena procedury, która ze względu na wysokie koszty implantów i specjalnych siatek wykorzystywanych podczas rekonstrukcji nie pozwala na użycie najnowszych i najlepszych tego typu produktów dostępnych na rynku. Poprawienie tych elementów z pewnością ułatwi pacjentkom przejście przez proces kwalifikacji i wykonanie operacji redukujących ryzyko zachorowania na raka piersi.

Dostępność do badań genetycznych w ostatnich latach w znacznym stopniu wzrosła, niestety są to głównie badania komercyjne. Nadal możliwości konsultacji genetycznych i badań genowych refundowanych przez NFZ są bardzo ograniczone, a kolejki do specjalistów genetyki klinicznej są długie i w niektórych ośrodkach wynoszą nawet ponad rok.



dr n. med. ANDRZEJ TYSAROWSKI

■ DIAGNOSTYKA GENETYCZNA PACJENTEK Z RAKIEM JAJNIKA A DOSTĘPNE TERAPIE

EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA

Rak jajnika jest piątym pod względem częstości występowania wśród wszystkich nowotworów i drugim po raku trzonu macicy ginekologicznym nowotworem złośliwym. Odpowiada za 5% zachorowań na nowotwory złośliwe. **W Polsce odnotowuje się ponad 3500 rozpoznań raka jajnika rocznie.** Najczęściej ujawnia się po 50. roku życia, ale może pojawić się w każdym wieku. We wczesnych fazach rozwoju jest zwykle bezobjawowy, dlatego rozpoznawany jest zwykle w zaawansowanym stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem.

Metodą oceny ryzyka zachorowania na raka jajnika jest wywiad rodzinny i badanie genetyczne oceniające status genów BRCA1 i BRCA2. Szacuje się, że w Polsce około 100 tys. kobiet jest nosicielkami wariantów patogennych w genie BRCA1, który znacząco wpływa na zwiększone ryzyko zachorowania.

ROLA BADAŃ GENETYCZNYCH W PROFILAKTYCE I LECZENIU RAKA JAJNIKA

Rak jajnika jest przykładem nowotworu, w którym badania genetyczne odgrywają bardzo dużą rolę.

Ponad jedna piąta nowotworów jajnika wiąże się z dziedziczną podatnością na zachorowanie, a w około 65-85% tych przypadków nieprawidłowością genetyczną jest mutacja germinalna w genach BRCA.

Niemniej jednak kilka innych genów supresorowych i onkogenów jest powiązanych z dziedzicznym rakiem jajnika.

Poza genami BRCA istotne w patogenezie raka jajnika są również zmiany występujące w takich genach jak: TP53, CHEK2, RAD51, BRIP1 i PALB2. Zmiany w powyższych genach mają zwykle charakter germinalny, czyli są obecne we wszystkich komórkach organizmu. Dziedziczy się je po rodzicach, a następnie mogą zostać przekazane potomstwu.

Najczęściej status wymienionych genów ocenia się na poziomie DNA izolowanego z komórek jądrzastych krwi obwodowej. Badania te dotyczą tzw. genetyki zmian konstytutywnych i są zlecane przez genetyków klinicznych po konsultacji w poradni genetycznej. Ten rodzaj badań służy przede wszystkim weryfikacji rozpoznania klinicznego, znalezienia nosicieli wariantów patogennych np. BRCA1 i BRCA2, co ma na celu określenie ryzyka wystąpienia nowotworu w rodzinie i wdrożenia odpowiednio szybko badań profilaktycznych.

Badania genetyczne są bardzo istotne dla rozwoju molekularnych strategii diagnostycznych i ukierunkowanych podejść terapeutycznych. Rozwój i wdrożenie technologii sekwencjonowania następnej generacji (ang. *Next Generation Sequencing* – NGS) umożliwiło jednoczesną analizę wielu genów podatności na raka jajnika, zmniejszając koszty oraz przyspieszając czas i optymalizację diagnostyki genetycznej.

Identyfikacja wariantów patogennych w genach podatności na raka jajnika u zdrowych kobiet może skutkować bardziej spersonalizowanym zarządzaniem ryzykiem zachorowania z dostosowanym nadzorem klinicznym i radiologicznym, metodami chemoprewencyjnymi i/lub zabiegami profilaktycznymi. Z drugiej strony, w przypadku pacjentek z rakiem jajnika, identyfikacja wariantów patogennych może zapewnić potencjalne cele terapeutyczne i pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia.

STRATEGIE DIAGNOSTYCZNE W POSZUKIWANIU BRCA

Laboratoria genetyczne stosują różne strategie diagnostyczne w poszukiwaniu wariantów patogennych w genach powiązanych z patogenezą raka jajnika. Zwykle badania rozpoczyna się od prostych technik przesiewowych identyfikujących zmiany typowe dla danej populacji.

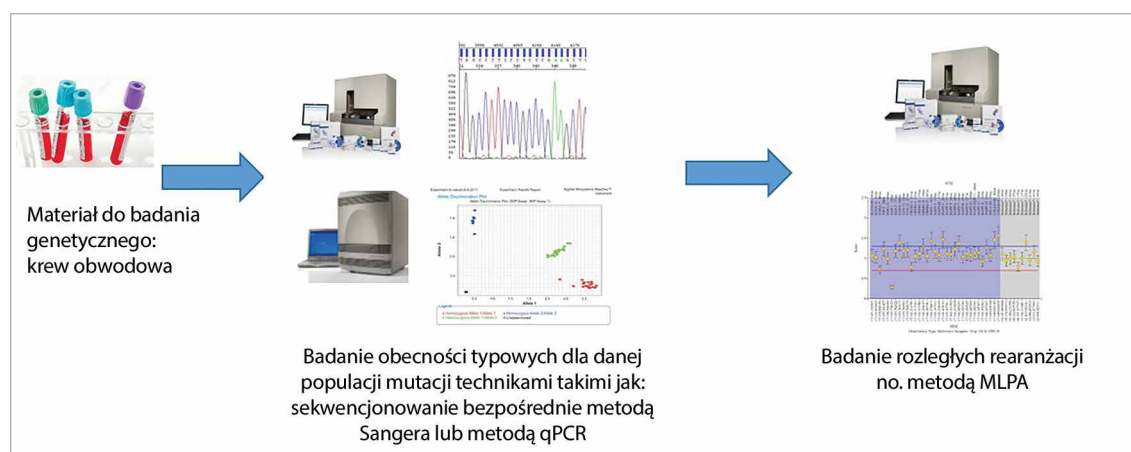
Najczęściej stosowane techniki w badaniach przesiewowych to sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sanger, technika genotypowania oparta o metodę ilościowego PCR (qPCR). Do badań dużych rearanżacji genowych stosuje się zwykle metodę MLPA (rysunek nr 13).

Do zaawansowanej diagnostyki genetycznej wykorzystuje się technikę sekwencjonowania następnej generacji (NGS), (rysunek nr 14). Umożliwia ona zbadanie całej sekwencji kodującej genów BRCA1/2 i innych genów kluczowych dla raka jajnika w jednym badaniu.

Jest to szczególnie istotne ponieważ geny *BRCA1* i *BRCA2* są bardzo duże, a warianty istotne klinicznie mogą być zlokalizowane w obrębie całej sekwencji kodującej. Przykładowo **gen *BRCA1* składa się z 23 eksonów, a liczba znanych mutacji zidentyfikowana w tym genie to około 4000** (wg bazy ClinVar). Natomiast **gen *BRCA2* składa się z 27 eksonów, a liczba znanych mutacji to już około 5000** (wg bazy ClinVar).

Należy zaznaczyć, że każda zmiana zidentyfikowana w badaniu NGS powinna być potwierdzona klasyczną techniką, np. sekwencjonowaniem bezpośrednim metodą Sanger.

Rys. 13. Strategia testowania *BRCA1/BRCA2* – metody klasyczne



Rys. 14. Strategia testowania *BRCA1/BRCA2* – NGS



BADANIA GENETYCZNE ZMIAN SOMATYCZNYCH NOWOTWORÓW JAJNIKA

Poza zmianami germinalnymi, bardzo ważną kategorię badań genetycznych wykonywanych w nowotworach jajnika stanowią **badania zmian somatycznych, czyli zmian nabytych, obecnych jedynie w komórkach nowotworowych, dotyczy to około 5% zmian w genach *BRCA***. Takich zmian nie dziedziczy się od rodziców, ani nie przekazuje potomstwu.

Genetyka zmian somatycznych jest wykorzystywana do kwalifikacji pacjentów do terapii onkologicznych ukierunkowanych molekularnie, monitorowania procesu leczenia oraz różnicowania i klasyfikacji nowotworów. Są to bardzo złożone badania, w których kluczową rolę odgrywa wiele etapów przedanalizacyjnych takich jak: właściwe pobranie materiału nowotworowego od pacjenta, właściwe utrwalenie materiału w postaci bloczka parafinowego oraz właściwa kwalifikacja materiału do badania genetycznego przez patomorfologa.

Do pracy z materiałem tkankowym zatopionym w bloczku parafinowym, wielu modyfikacji wymagają również techniki biologii molekularnej służące do ekstrakcji kwasów nukleinowych i identyfikacji zmian genetycznych.

OCENA STATUSU GENÓW *BRCA1/BRCA2* PODSTAWĄ KWALIFIKACJI PACJENTEK DO TERAPII CELOWANEJ INHIBITOREM PARP

Kwalifikacja pacjentek do terapii celowanej w raku jajnika z wykorzystaniem inhibitora PARP wymaga oceny minimum statusu genów *BRCA1/BRCA2*. Lek ten jest stosowany w przypadku identyfikacji wariantów genetycznych kwalifikowanych jako patogenne lub prawdopodobnie patogenne w genach *BRCA1/BRCA2*.

Preferowanym sposobem testowania genetycznego jest badanie materiału pochodzącego z tkanki nowotworowej. Należy zaznaczyć, że w tego rodzaju materiale możliwa jest identyfikacja zmian germinalnych (około 95% wszystkich mutacji) i somatycznych (około 5% wszystkich mutacji). W związku z tym, że badane geny *BRCA1/BRCA2* są bardzo duże, każdy składa się z więcej niż 20 eksonów, a warianty patogenne mogą występować w różnych miejscach sekwencji genu, jedyną techniką umożliwiającą jednoczesowe przeanalizowanie całej sekwencji kodującej jest sekwencjonowanie następnej generacji (NGS).

W przypadku braku możliwości testowania tkanki guza (brak materiału, materiał niediagnostyczny), możliwe jest wykonanie oceny zmian germinalnych na poziomie DNA izolowanego z limfocytów krwi

obwodowej (krew pobrana na EDTA). W przypadku, gdy testowaniu podlega tylko krew można rozważyć badanie etapowe. W pierwszym etapie można ocenić najczęstsze mutacje występujące w populacji polskiej. Jeśli wariant patogenny nie zostanie zidentyfikowany, badanie powinno być poszerzone o analizę całej sekwencji kodującej ww. genów techniką NGS. Zaleca się, aby zastosowana technologia NGS umożliwiała ocenę dużych rearanżacji (delecje lub duplikacje) w obu genach. Laboratorium powinno dysponować drugą metodą diagnostyczną umożliwiającą ocenę mutacji wykrytych w NGS (weryfikacja obecności mutacji techniką Sangera lub techniką MLPA w celu weryfikacji obecności dużych delecji lub insercji).

Każda zmiana wykryta w materiale tkankowym z guza powinna być zweryfikowana pod kątem obecności w zdrowej tkance (np. na DNA izolowanym z komórek jądrzastych krwi obwodowej) w celu ustalenia, czy jest to wariant somatyczny czy germinalny. W momencie potwierdzenia, że jest to wariant germinalny (obecny w prawidłowych komórkach krwi obwodowej) pacjent powinien być skonsultowany w poradni genetycznej w celu wdrożenia poradnictwa genetycznego.

NIEDOBÓR REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ (HRD) WSKAZANIEM DO LECZENIA INHIBITORAMI PARP

Zastosowanie inhibitorów PARP było do niedawna możliwe u pacjentek posiadających wariant patogenny w genach BRCA1/2. Obecnie grupa pacjentek odnoszących korzyść terapeutyczną z leczenia ww. inhibitorami została powiększona o osoby, u których nowotwór charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD). W przypadku raka jajnika kompleksowa diagnostyka genetyczna nie powinna ograniczać się jedynie do oceny statusu genów BRCA1/2, ale objąć wszystkie możliwe mutacje czy zaburzenia, które mogą wpływać na proces naprawy DNA.

Dzięki postępom w leczeniu wiemy, że inhibitory PARP, które stosowane są z największym powodzeniem u pacjentek z mutacją w genach BRCA1/2, są też skuteczne w szerszej grupie – u pacjentek z HRD, a łącznie korzyści z ich stosowania mogłoby odnieść aż 50% pacjentek chorujących na raka jajnika.

Wyniki najnowszych badań dla inhibitorów PARP (badania PAOLA-1 oraz PRIMA) wskazują, że drugą po BRCA grupą pacjentek, w której inhibitory PARP przynoszą największą korzyść jest populacja z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency* – HRD).

MECHANIZM DZIAŁANIA INHIBITORÓW PARP

Mechanizm działania inhibitorów PARP (*olaparyb, niraparyb, rukaparyb, talazoparyb*) polega na blokowaniu enzymów PARP na nici DNA, co blokuje proces naprawy pojedynczych pęknięć DNA i przyczynia się do nagromadzenia letalnych dla komórki podwójnych pęknięć DNA, naprawianych na drodze rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination* – HR). U chorych z deficytem tego mechanizmu naprawczego (tj. obciążonych mutacjami BRCA lub innymi zaburzeniami genetycznymi powodującymi zaburzenia rekombinacji homologicznej – HRD) w komórkach nowotworowych dochodzi do kumulacji uszkodzeń DNA i w konsekwencji do śmierci komórek nowotworowych.

*Największą korzyść z zastosowania leków z grupy inhibitorów PARP odnoszą pacjentki z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD), obejmującej mutacje BRCA i mutacje inne niż BRCA. W populacji bez zaburzeń rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Proficient* – HRP) korzyść kliniczna jest bardzo niewielka.*

Dwuniciowe pęknięcia DNA (ang. *Double-Strand Breaks* – DSB) są najbardziej typową i niebezpieczną formą uszkodzenia DNA. Jednak prawidłowe komórki mogą skutecznie naprawiać DSB za pomocą procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homology Recombination Repair* – HRR), która jest wydajną i, w większości przypadków, bezbłędną ścieżką naprawy dwuniciowych pęknięć. Wykorzystując drugą kopię genu jako matrycę DNA, białka systemu naprawy DNA działają w skoordynowany sposób, aby naprawić pęknięcia i przywrócić integralność genomu.

Komórki z zaburzonym systemem naprawy HRR w celu naprawy DSB bazują na podatnych na błędy szlakach, takich jak niehomologiczne łączenie końców, co prowadzi do akumulacji aberracji genetycznych i niestabilności genomu. Takie aberracje mogą skutkować utratą lub rearanżacją fragmentów DNA, kodujących nawet całe geny. Ten fenotyp utraty zdolności HRR i związana z nim niestabilność genomowa nazywa się niedoborem rekombinacji homologicznej – HRD (ang. *Homologous Recombination Deficient* – HRD).

NOWE PODEJŚCIE DIAGNOSTYCZNE DO PACJENT Z RAKIEM JAJNIKA – PANEL GENÓW HRR I TESTY NIESTABILNOŚCI GENOMOWEJ HRD

Mutacje patogenne w genach *BRCA1/2* są powszechnie znaną przyczyną niedoboru rekombinacji homologicznej.

*Ostatnie badania kliniczne wykazały jednakże znaczne zwiększenie odsetka pacjentek mogących odnieść korzyść terapeutyczną, jeśli badanie zostanie poszerzone poza rutynowe oznaczanie samych genów *BRCA1/2*. Nowe podejście diagnostyczne jest określane jako „panel genów HRR” i „testy niestabilności genomowej HRD”.*

Pierwsze z nich – „panel genów HRR” to metoda polegająca na sekwencjonowaniu genów HRR w poszukiwaniu patogennych mutacji, które zakłócają funkcjonowanie szlaków naprawy DNA. Badanie określa się testem panelu genów HRR, który można uważać za testowanie mutacji powodujących HRD. W panelu oceniane są zmiany germinalne i somatyczne. Przykładowy panel NGS zawiera następujące geny: *BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCD2, FANCL, MRE11, NBN, PALB2, POLD1, POLE, PPP2R2A, PTEN, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, TP53, XRCC2*.

Z kolei „test niestabilności genomowej HRD” zakłada inne podejście, tj. wykrywanie i ilościowe określenie aberracji genomowych, które wynikają z utraty zdolności HRR i są charakterystyczne dla fenotypu HRD.

*Panele NGS dedykowane do wykrywania tych zmian zawierają w sobie zwykle ocenę statusu wybranych genów (np. *BRCA1* i *BRCA2*) z panelu HRR i jednocześnie oceniają liczne aberracje genomowe. W związku ze złożonością badania i koniecznością analizy bardzo dużej ilości danych metoda ta wymaga zastosowania wysokoprzepustowych sekwenatorów genomowych i analizy dużej ilości danych.*

Cena jednostkowa badania genetycznego HRD w technologii NGS jest bardzo wysoka (około 8000 zł). Biorąc jednak pod uwagę, że szacunkowo rocznie powinno być przebadanych około 2500 pacjentek z rakiem jajnika, co daje koszt 20 mln zł, to uwzględniając farmakoekonomiczną korzyść z przeprowadzenia tej terapii jest to racjonalnie uzasadniona inwestycja w zdrowie.

JAKOŚĆ BADAŃ GENETYCZNYCH

Medyczne laboratoria wykonujące diagnostyczne badania genetyczne na potrzeby pacjentek z rakiem jajnika powinny ściśle współpracować z jednostką patomorfologii i poradnią genetyczną w ramach

jednego podmiotu leczniczego. Umożliwia to prowadzenie zintegrowanej, interdyscyplinarnej diagnostyki we współpracy chirurgów, onkologów klinicznych, patomorfologów, diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w laboratoryjnej genetyce medycznej, a także genetyków klinicznych. Ścisła współpraca oraz zapewnienie wysokiej jakości badań jest szczególnie ważna w kontekście szybko rozwijającej się medycyny personalizowanej.

Taka struktura i organizacja umożliwia specjalistyczną i kompleksową diagnostykę w jednym miejscu, bez konieczności wysyłania materiału do jednostek zewnętrznych. Dzięki temu czas badania jest zredukowany do minimum, zapewniona jest możliwość skonsultowania przypadku przez specjalistów z różnych dziedzin medycznych, a jednocześnie ryzyko związane z transportem próbki (np. utrata jakości materiału) jest zniwelowane, a także, co niezwykle istotne, materiał pozostaje dostępny w razie konieczności ponownej analizy molekularnej, np. opartej na innej technologii. Ośrodki, które nie dysponują laboratoriami genetycznymi w swojej strukturze, mogą podpisać umowy z laboratoriami zewnętrznymi, lecz muszą wymagać przestrzegania kryteriów jakościowych, ponieważ to ośrodek zlecający badanie bierze pełną odpowiedzialność za wykonanie badania.

Krytyczne dla jakości badań genetycznych jest ściśle przestrzeganie procedur laboratoryjnych, poddawanie się wewnętrznej kontroli jakości oraz branie udziału w zewnętrznych kontrolach jakości przeprowadzanych przez takie instytucje jak EMQN (*European Molecular Genetics Quality Network*, czy *Genomics Quality Assessment* – GenQA). Kontrole jakości zwykle dotyczą procesu oznaczania poszczególnych markerów genetycznych w danym nowotworze, np. *BRAC1/BRAC2* w raku jajnika.

Należy jednak zwrócić uwagę, aby laboratoria miały doświadczenie z zakresu zastosowania samej metody analitycznej, np. sekwencjonowania bezpośredniego metodą Sanger, sekwencjonowania następnej generacji (NGS) dla wariantów germinalnych i somatycznych, a także były wyszkolone w nazewnictwie identyfikowanych wariantów genetycznych i właściwej ich klasyfikacji. Ponadto medyczne laboratorium genetyczne powinno mieć wieloletnie doświadczenie w pracy z materiałem pochodzącym z krwi obwodowej i bloczków parafinowych potwierdzone międzynarodowymi certyfikatami z zewnętrznych laboratoryjnych kontroli jakości badań genetycznych w zakresie przygotowania materiału do badania, analiz zmian somatycznych, jak również raportowania wyników.

Laboratorium musi być kierowane przez specjalistę z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej oraz musi spełniać wymagania opisane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w Sprawie Standardów Jakości dla Laboratoriów Diagnostycznych i Mikrobiologicznych (Dz.U. 2019 poz. 1923).

Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego powinien zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego, genetyka klinicznego, patomorfologa i pacjenta, a także opis i zakres zastosowanej metodologii.

SYSTEMY KLASYFIKACJI WARIANTÓW GENETYCZNYCH

Klasyfikacja wariantów genetycznych powinna bazować na wytycznych *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* dla wariantów germinalnych oraz *Association for Molecular Pathology/American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* dla wariantów somatycznych.

Kryteria klasyfikacji obejmują znane lub przewidywane funkcjonalne konsekwencje zmiany sekwencji dla normalnej funkcji białka, jak również znane diagnostyczne i prognostyczne powiązania kliniczne. Źródła obejmują opublikowaną literaturę, kryteria i wyniki badań klinicznych, populacyjne i specyficzne dla nowotworów bazy danych wariantów, prognozy z analiz *in silico* oraz wewnętrzne dane laboratoryjne. Klasyfikacje danego wariantu mogą być

aktualizowane z biegiem czasu, w odpowiedzi na nowo zatwierdzone terapie, nowo opublikowane powiązania prognostyczne lub zmiany kryteriów diagnostycznych.

KLASYFIKACJA WARIANTÓW GERMINALNYCH

Warianty germinalne są klasyfikowane zgodnie z wytycznymi ACMG jako:

- patogenne,
- prawdopodobnie patogenne,
- warianty o nieustalonym znaczeniu klinicznym (VUS),
- prawdopodobnie łagodne,
- łagodne.

Oznaczenia prawdopodobnie patogenne i prawdopodobnie łagodne wskazują na około 90% pewność klasyfikacji. Warianty łagodne i prawdopodobnie łagodne nie są rutynowo raportowane na wynikach badań genetycznych.

PODSUMOWANIE

Identyfikacja wariantów patogennych w genach podatności na raka jajnika u zdrowych kobiet może skutkować bardziej spersonalizowanym zarządzaniem ryzykiem zachorowania z dostosowanym nadzorem klinicznym i radiologicznym, metodami chemoprewencyjnymi i/lub zabiegami profilaktycznymi. W przypadku pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, identyfikacja wariantów patogennych może zapewnić potencjalne cele terapeutyczne i pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia.

Najczęściej stosowane techniki w badaniach przesiewowych to sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera, technika genotypowania oparta o metodę ilościowego PCR (qPCR). Do badań dużych rearanżacji genowych stosuje się zwykle metodę MLPA. Do zaawansowanej diagnostyki genetycznej wykorzystuje się technikę sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Umożliwia ona zbadanie całej sekwencji kodującej genów *BRCA1/2* i innych genów kluczowych dla raka jajnika w jednym badaniu.

Każda zmiana wykryta w materiale tkankowym z guza powinna być zweryfikowana pod kątem obecności w zdrowej tkance (np. na DNA izolowanym z komórek jądrowych krwi obwodowej) w celu ustalenia, czy jest to wariant somatyczny czy germinalny. W momencie potwierdzenia, że jest to wariant germinalny (obecny w prawidłowych komórkach krwi obwodowej) pacjent powinien być skonsultowany w poradni genetycznej w celu wdrożenia poradnictwa genetycznego.

Dzięki postępom w leczeniu wiemy, że inhibitory PARP, które stosowane są z największym powodzeniem u pacjentek z mutacją w genach *BRCA1/2* są też skuteczne w szerszej grupie – u pacjentek z HRD, a łącznie korzyści z ich stosowania mogłyby odnieść aż 50% pacjentek chorujących na raka jajnika.

Największą korzyść z zastosowania leków z grupy inhibitorów PARP odnoszą pacjentki z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD), obejmującej mutacje *BRCA* i mutacje inne niż *BRCA*. W populacji bez zaburzeń rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Proficient* – HRP) korzyść kliniczna jest bardzo niewielka.

DIAGNOSTYKA GENETYCZNA
A LECZENIE PACJENTÓW
Z BRCA-ZALEŻNYM RAKIEM
GRUCZOŁU KROKOWEGO
I RAKIEM TRZUSTKI





dr hab. n. med. JAKUB ŻOŁNIEREK

■ BADANIA GENETYCZNE A LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

EPIDEMIOLOGIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Rak gruczołu krokowego, inaczej rak stercza lub prostaty, jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn. Szacowana liczba nowych rozpoznań w roku 2020 wynosiła ok. 1 miliona 400 tysięcy przypadków.

Częstość zachorowań w Polsce kształtuje się podobnie¹. Liczba nowych przypadków jest zróżnicowana i zależna od regionu geograficznego. Głównymi czynnikami wpływającymi na wspomniane zróżnicowane liczby zachorowań jest wiek społeczeństwa, struktura etniczna, styl życia – przede wszystkim w aspekcie diety i aktywności fizycznej – oraz liczba wykonywanych oznaczeń stężenia PSA jako głównego testu przesiewowego w tej chorobie.

W Polsce częstość zachorowań jest nieco niższa niż ta obserwowana w krajach Europy Zachodniej, niemniej ostatnimi laty szybko do niej się zbliża. Polską niechlubną specyfiką jest niestety wysoki odsetek rozpoznań nowotworu na etapie już dokonanego rozsiewu sięgający 20%.

Współczynniki śmiertelności nie są zróżnicowane geograficznie². Są pochodną zapadalności i pozostają w ścisłym związku z obowiązującymi standardami diagnostyczno-terapeutycznymi, a ponadto zależą od dostępności poszczególnych procedur wykorzystywanych w terapii tego nowotworu w danym kraju.

Ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego rośnie wraz z wiekiem i każdą upływającą dekadą jego trwania. Wśród mężczyzn w wieku powyżej 80 lat wynosi 59% przypadków zachorowań natomiast niezwykle rzadko występuje u mężczyzn poniżej 30 roku życia (ok. 5% przypadków). Przypadki zachorowań na raka prostaty w relatywnie młodym wieku, zwłaszcza u mężczyzny z rodzinnym wywiadem licznych zachorowań na nowotwory – szczególnie raka gruczołu krokowego, budzą podejrzenie dziedziczenia predyspozycji genetycznej do rozwoju nowotworów złośliwych.

Tzw. rodzinny rak prostaty (więcej niż dwa przypadki zachorowania wśród krewnych pierwszego lub drugiego stopnia z tej samej strony rodziny) zwiększa kilkukrotnie ryzyko zachorowania mężczyzny³. Rzadko spotykane (2-3%⁴) przypadki dziedzicznego raka gruczołu krokowego (ang. Hereditary Prostate Cancer; HPCa) ryzyko to zwiększają jeszcze bardziej – 2,3 razy wyższe dla zachorowania; 3,93 razy – dla rozwoju w młodym wieku oraz 2,21 razy – dla raka gruczołu krokowego prowadzącego do śmierci⁴, a choroba w tych przypadkach pojawia się średnio 6-7 lat wcześniej.

Współcześnie, dzięki postępowi nauk podstawowych – wtórnie diagnostyki molekularnej, coraz więcej wiemy na temat genetycznych uwarunkowań rozwoju i postępu chorób nowotworowych, w tym raka gruczołu krokowego.

ZNACZENIE DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Dostępne dane naukowe wskazują na istotną rolę prognostyczną i predykcyjną mutacji w obrębie genów kodujących białka naprawy uszkodzeń DNA – przede wszystkim *BRCA1/2*. W konsekwencji wspomniane doniesienia podkreślają znaczenie diagnostyki molekularnej chorych na raka gruczołu krokowego w planowaniu postępowania wielodyscyplinarnego, doboru leczenia miejscowego i terapii systemowej zaś u osób z populacji ryzyka, w tym nosicieli zdefiniowanych mutacji – właściwego reżimu nadzoru.

Znajomość statusu genów naprawy staje się kluczowa w selekcji chorych kwalifikowanych do leczenia ukierunkowanego molekularnie (w tym eksperymentalnego) stanowiącego kolejny krok ku strategii leczenia personalizowanego. Jej nieodzowną częścią staje się ocena molekularna/genetyczna. Wspomaga ona także identyfikację osób wymagających systematycznego nadzoru poradni genetycznych.

Naprawa DNA w mechanizmie homologicznej rekombinacji (ang. *Homologous Recombination* – HR) jest procesem nieustannie wykorzystywanym w komórkach ludzkich opartym na złożonej sieci molekularnych ścieżek naprawy, którego celem jest utrzymanie integralności genomu i zapobieganie śmierci komórek. Naprawa w mechanizmie homologicznej rekombinacji jest bardzo ważna, bowiem odpowiada za naprawę dwuniciowych uszkodzeń helisy DNA. Procesy związane z tym mechanizmem naprawy opierają się na funkcji wielu białek, w tym: *BRCA1*, *BRCA2*.^{5,6}

W sytuacji braku sprawnych mechanizmów naprawy na drodze homologicznej rekombinacji, np. w przypadku braku funkcjonalnie sprawnego białka *BRCA1* lub *BRCA2*, procesy te muszą przebiegać na inne drogi – tj. w oparciu mechanizmy naprawy niehomologicznej (ang. *Nonhomologous End-Joining* – NHEJ). Jako mniej precyzyjne NHEJ powodują kumulację błędów⁷, które gromadzone w czasie skutkują wtórnymi mutacjami, dalej zwiększając ryzyko złośliwej transformacji, czy zwiększenia stopnia złośliwości zainicjowanego wcześniej procesu nowotworzenia.^{7,8}

*Badania molekularne wykazały obecność patogennych (P) i prawdopodobnie patogennych (LP) wariantów genetycznych, zwanych inaczej mutacjami. W genach *BRCA1* oraz *BRCA2* występują one z częstością odpowiednio u 0,9%-1,3% oraz 3,5-8,7% chorych z rakiem gruczołu krokowego (PC)⁹⁻¹². U około 50% chorych wykrywane zmiany to tzw. mutacje germinalne – dziedziczone od rodzica/rodziców warianty genetyczne, które występujące we wszystkich komórkach danej osoby zwiększają ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory.*

U pozostałych 50% chorych są to tzw. mutacje somatyczne – powstałe w określonej komórce ciała warianty genetyczne, które doprowadziły ją do przekształcenia się w komórkę nowotworową – stwierdzone tylko w komórkach guza nowotworowego.

Udokumentowano, iż mutacje germinalne w obrębie genu *BRCA2* nie tylko zwiększają ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego^{13,14}, ale także – w przypadku chorych nosicieli mutacji z rozpoznaniem raków ograniczonych do stercza – skracają czas do progresji choroby nowotworowej i przekształcenia się w proces rozsiany oporny na kastrację (ang. *Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer* – mCRPC) z 5-letnimi przeżyciami rzędu ok. 50-60%^{13,15,16}. Guzy z mutacją w obrębie genu *BRCA2* cechuje wyższe ryzyko rozwoju raka wewnątrzprzewodowego (ang. *Intraductal Carcinoma* – IDC) charakteryzującego się niekorzystnym rokowaniem tak w przypadku raków o rodzinnym występowaniu¹⁷, jak i guzów sporadycznych^{18,19}.

Raki prostaty rozwijające się na podłożu mutacji genów *BRCA2* i *BRCA1* mają agresywny przebieg. Do ich rozwoju dochodzi w młodszym wieku, guzy te częściej i w krótkim czasie dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów odległych i wyższą śmiertelność z powodu tego nowotworu¹⁵⁻¹⁸.

Stwierdzenie mutacji germinalnych w obrębie genów BRCA u chorych na ograniczonego do sterza lub zaawansowanego raka gruczołu krokowego związane są niższą skutecznością stosowanych współcześnie technik leczenia radykalnego – zabiegu radykalnej prostatektomii (RP) lub radioterapii z pól zewnętrznych (RT). Analiza²⁰ wpływu mutacji na czas wolny od przerzutów (ang. Metastasis-Free Survival – MFS) i czasu przeżycia (ang. Cause-Specific Survival – CSS) wykazała istotne różnice pomiędzy nosicielami mutacji i mężczyznami bez stwierdzonych alteracji – na korzyść tych ostatnich.

LECZENIE Z WYKORZYSTANIEM INHIBITORÓW PARP

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których stwierdzono obecność patogennych i prawdopodobnie patogennych wariantów germinalnych lub somatycznych w genach *BRCA1/2* możliwe jest zastosowanie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów PARP1 (iPARP1)²¹.

Pierwszych dowodów ich skuteczności dostarczyły wyniki badania klinicznego III fazy z losowym doбором próby porównującego skuteczność inhibitora PARP *olaparybu* z nowoczesnymi lekami hormonalnymi takimi jak *octan abirateronu* czy *enzalutamid* w populacji chorych na rozsialego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o udokumentowanym pozytywnym wpływie na czas przeżycia w tej grupie mężczyzn i obecnością w komórkach nowotworowych alteracji w obrębie genów naprawy DNA w mechanizmie homologicznej rekombinacji (przede wszystkim *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM* – tzw. kohorta A w tym badaniu).

Dowodzono, że w powyższej sytuacji klinicznej iPARP, w porównaniu do nowoczesnego leku hormonalnego, umożliwia osiągnięcie: znamienne dłuższego czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, znacząco wyższego odsetka odpowiedzi obiektywnych, dłuższego czasu do progresji dolegliwości bólowych oraz poprawy czasu całkowitego przeżycia.

Przeprowadzono także badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem łącznego stosowania inhibitorów PARP i nowoczesnych leków hormonalnych w populacji chorych z rozsialegim opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego na różnych etapach leczenia systemowego i niezależnie od statusu genów *BRCA1*, *BRCA2* – wyniki są obiecujące.

Stwierdzenie u mężczyzny mutacji typu germinalnego w obrębie genów BRCA1/BRCA2 jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki na członków jego rodziny i objęcia jej poradnictwem genetycznym – pacjenci, u których stwierdzono obecność patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu germinalnego, powinni zostać kierowani do poradni genetycznej oraz poinformowani o możliwości wykonania badań molekularnych w celu identyfikacji nosicieli mutacji genów BRCA1/2 wśród członków rodziny.

Poradnictwem genetycznym powinni również zostać objęci pacjenci z wyraźnie obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku występowania nowotworów złośliwych, u których nie stwierdzono mutacji w genach *BRCA1/2*. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych wyodrębniają grupy pacjentów, u których diagnostyka genetyczna jest szczególnie wskazana.

TECHNIKI DIAGNOSTYCZNE

Do analizy dużych genów takich, jak *BRCA1* oraz *BRCA2* zaleca się wykorzystanie techniki sekwencjonowania kolejnej generacji (NGS). W przypadku identyfikacji wariantów patogennych i/lub prawdopodobnie patogennych w genach *BRCA1/2* w badaniu przeprowadzonym z wykorzystaniem DNA wyizolowanego z materiału

tkankowego, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowej analizy pozwalającej na określenie, czy dany wariant ma charakter germinalny czy somatyczny. W tym celu wykonuje się badanie za pomocą reakcji łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) oraz techniki sekwencjonowania metodą Sanger DNA wyizolowanego z krwi obwodowej pacjenta i potwierdzenie obecności lub braku określonego wariantu.

Ze względu na różnorodność wariantów genetycznych w genach BRCA1/2 oraz zdecydowanie częstsze występowanie wariantów w obrębie genu BRCA2 u chorych z rakiem gruczołu krokowego nie zaleca się stosowania badań pozwalających tylko na identyfikację mutacji założycielskich w genie BRCA1.

Z powodu obecność wariantów germinalnych lub somatycznych u chorych na raka gruczołu krokowego, do badań molekularnych należy wykorzystać tkankę nowotworową utrwaloną w formalinie, zatopioną w parafinie (ang. *Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue* – FFPE). Większość wariantów genetycznych w genach BRCA1/2 ma charakter germinalny lub powstaje na wczesnym etapie choroby (warianty somatyczne), dlatego też możliwe jest użycie dowolnego materiału tkankowego pobranego w trakcie diagnostyki i leczenia pacjenta²²⁻²⁴. Często do badań molekularnych wykorzystywany jest guz pierwotny ze względu na dużą ilość objętość tkanki guza²⁵. Jednak ostateczny wybór próbki, najbardziej odpowiedniej do dalszych analiz molekularnych, powinien być przeprowadzony przez patologa zaangażowanego w proces diagnostyczny. Materiał ten powinien zawierać odpowiednią ilość komórek nowotworowych, która jest niezbędna do uzyskania wiarygodnych wyników diagnostycznych.

Należy pamiętać, że badania molekularne wykonane z wykorzystaniem materiału genetycznego wyizolowanego z tkanki guza nie pozwalają na określenie charakteru wariantu genetycznego. Dlatego też, u pacjentów, u których w tym badaniu stwierdzono obecność mutacji w genach BRCA1/2, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowej analizy z wykorzystaniem krwi obwodowej. Dopiero to badanie pozwoli na stwierdzenie, czy wykryta zmiana to wariant germinalny czy somatyczny.

W przypadku braku lub niewystarczającej ilości materiału tkankowego, możliwe jest wykorzystanie krwi obwodowej do badań molekularnych mających na celu analizę genów BRCA1/2. Wykorzystanie do badań kwasów nukleinowych wyizolowanych z komórek jądrzastych krwi obwodowej pozwala na identyfikację tylko i wyłącznie wariantów germinalnych badanych genów. W związku z powyższym skuteczność diagnostyczna tego badania jest znacznie obniżona.

U pacjentów, u których jest problem z pozyskaniem materiału tkankowego do badań molekularnych można rozważyć wykorzystanie płynnej biopsji. W badaniu tym, krew obwodowa pacjenta pobierana jest do odpowiednich próbek. Następnie w warunkach laboratoryjnych, z osocza zostaje wyizolowany krążący DNA (cfDNA), który zawiera krążący nowotworowy DNA (ctDNA) charakterystyczny dla komórek nowotworowych. Wykorzystanie ctDNA do badań molekularnych, podobnie jak analiza przeprowadzona z użyciem DNA wyizolowanego z materiału tkankowego, pozwala na identyfikację zarówno wariantów germinalnych jak i somatycznych w genach BRCA1/2. Jednak na dzień dzisiejszy, ze względu na trudności diagnostyczne związane z wykorzystaniem ctDNA oraz ograniczone możliwości finansowania tak zaawansowanych badań, „płynna biopsja” nie jest powszechnie wykorzystywana do rutynowej diagnostyki pacjentów.

BIBLIOGRAFIA

- 1/ Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/2>.
- 2/ IARC, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Access date March 2022]. <https://gco.iarc.fr/today/home>

- 3/ ratt, O., et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400876/>
- 4/ Beebe-Dimmer, J.L., et al. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1807. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208047/>
- 5/ Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. *BRCA* somatic mutations and epigenetic *BRCA* modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27:1449–55.
- 6/ Lupo B, Trusolino L. Inhibition of poly(ADP-ribose)ylation in cancer: old and new paradigms revisited. *Biochim Biophys Acta*. 1846;2014:201–15.].
- 7/ Wang M, Wu W, Wu W, Rosidi B, Zhang L, Wang H, et al. PARP-1 and Ku compete for repair of DNA double strand breaks by distinct NHEJ pathways. *Nucleic Acids Res*. 2006;34:6170–82.]
- 8/ Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001;411:366–74
- 9/ Lang SH, Swift SL, White H i wsp., A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol* 2019 Sep;55(3):597-616.
- 10/ PMID: 27433846, Pritchard CC , Mateo J, Walsh MF i wsp. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):443-53.
- 11/ PMID: 27989354, Rong Na R, Zheng SL, Han M. Germline Mutations in *ATM* and *BRCA1/2* Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol*. 2017 May;71(5):740-747.
- 12/ PMID: 30730552]. Nicolosi P, Ledet E, Yang S i wsp. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):523-528.
- 13/ Castro, E. et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur. Urol*. 68, 186–193 (2015)
- 14/ Willems, A. J. et al. Loss of heterozygosity at the *BRCA2* locus detected by multiplex ligation-dependent probe amplification is common in prostate cancers from men with a germline *BRCA2* mutation. *Clin. Cancer Res*. 14, 2953–2961 (2008)]
- 15/ Akbari, M. R. et al. The impact of a *BRCA2* mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br. J. Cancer* 111, 1238–1240 (2014)
- 16/ Castro, E. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J. Clin. Oncol*. 31, 1748–1757 (2013)].
- 17/ Risbridger, G. P. et al. Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in *BRCA2* mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. *Eur. Urol*. 67, 496–503 (2015)].
- 18/ Liede, A., Karlan, B. Y. & Narod, S. A. Cancer risks for male carriers of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*: a review of the literature. *J. Clin. Oncol*. 22, 735–742 (2004),
- 19/ Robinson, D. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 161, 1215–1228 (2015)].
- 20/ Castro E, Goh C, Leongamornlert D i wsp. Effect of *BRCA* Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68:186–193].
- 21/ PROfound] Johann de Bono J, Mateo J, Fizazi K i wsp. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:2091-2102.
- 22/ PMID: 31061129, Abida W, Cyrta J, Heller G i wsp. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019 Jun 4;116(23):11428-11436.
- 23/ PMID: 30033370, Quigley DA, Dang HX, ZHAO SG i wsp. Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer. *Cell*. 2018 Jul 26;174(3):758-769.e9.
- 24/ PMID: 31748536]. van Dessel LF, van Riet J , Smits M i wsp. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. *Nat Commun*. 2019 Nov 20;10(1):5251.
- 25/ [PMID: 31874108]. Mateo J, Seed G, Bartan C i wsp. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance. *J Clin Invest*. 2020 Apr 1;130(4):1743-1751.
- 26/ [PMID: 25741868]. Richards S, Aziz N, Bale S i wsp. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.
- 27/ [PMID: 27993330]. Li MM, Datto M, Duncavage EJ i wsp. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017 Jan;19(1):4-23.
- 28/ Zarządzenie nr 81/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.



dr n. med. LESZEK KRAJ

■ MUTACJE W GENACH *BRCA* U PACJENTÓW Z RAKIEM TRZUSTKI – WYZWANIE DIAGNOSTYCZNE I SZANSA TERAPEUTYCZNA

Rak trzustki jest jednym z największych wyzwań we współczesnej onkologii. Z uwagi na agresywny przebieg, często niespecyficzne objawy i trudności diagnostyczne 5-letnie przeżycia w tej grupie pacjentów nadal nie przekraczają 10%.

Rokowanie u poszczególnych chorych zależy od zaawansowania choroby, chorób współistniejących, ale także od podtypu molekularnego raka. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się rakowi trzustki, który rozwinął się u osób z mutacją w genach naprawy DNA, czyli *BRCA*. Czym różni się rak trzustki tzw. *BRCA*-zależny? Jakiego badania wykonać, aby wykryć ten typ nowotworu? I wreszcie, czy dysponujemy odpowiednimi terapiami dla chorych na raka trzustki z mutacją *BRCA*?

Geny *BRCA* (a wyróżniamy tu m.in. *BRCA1* i *BRCA2*) odpowiadają za kodowanie białek, które biorą udział w naprawie uszkodzeń DNA. Tak więc mutacje w tych genach będą skutkować kumulowaniem uszkodzeń DNA, niestabilnością genomu i w konsekwencji większym ryzykiem rozwoju wielu nowotworów. Mutacje w genach *BRCA* kojarzą się głównie ze zwiększonym ryzykiem występowania raka jajnika czy raka piersi. Tymczasem **u osób, u których stwierdza się tzw. germinalne (albo zarodkowe) mutacje *BRCA* istnieje większe ryzyko zachorowania także na raka trzustki. Dotyczy to zarówno kobiet jak i mężczyzn.** Mutacja germinalna to taka, która występuje we wszystkich komórkach naszego organizmu od urodzenia, czyli jest to mutacja dziedziczona po naszych przodkach. **Czym różni się rak trzustki tzw. *BRCA*-zależny?**

*Szacuje się, że w całej grupie pacjentów z rakiem trzustki u około 5-12% z nich za zachorowanie odpowiada właśnie występowanie germinalnej mutacji *BRCA*. Są to pacjenci, u których nowotwór wykrywa się często w młodszym wieku. Mediana zachorowania w tej grupie wynosi około 60 lat, podczas gdy w całej grupie pacjentów z rakiem trzustki około 70 lat.*

JAKIE BADANIA WYKONAĆ, ABY WYKRYĆ TEN TYP NOWOTWORU?

Aby wykryć mutacje germinalne w genach *BRCA* należy wykonać badanie genetyczne z krwi pacjenta. Jak wspomniano wyżej, mutacje germinalne występują w każdej komórce naszego organizmu.

Wykorzystując krew jako materiał diagnostyczny poszukuje się ewentualnej mutacji w limfocytach, czyli krwinkach białych. Metodą zalecaną do wykrywania tych mutacji jest współcześnie zaawansowane badanie genetyczne tzw. sekwencjonowanie nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing – NGS).

Istotna różnica w procesie diagnostycznym, w porównaniu do innych nowotworów, polega na tym, że najczęściej w onkologii badamy mutacje w samym guzie nowotworowym (tzw. mutacje somatyczne), a tutaj poszukujemy zaburzeń germinalnych.

*Jeśli spojrzymy na międzynarodowe wytyczne Towarzystw Naukowych (np. NCCN, ESMO), to badanie w kierunku wykrycia mutacji germinalnych *BRCA* powinniśmy zlecać u większości pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem trzustki.*

Niestety w Polsce nadal stosunkowo rzadko zleca się i wykonuje tego typu badania. Wynika to ze stosunkowo niskiej dostępności do wysokospecjalistycznych pracowni genetycznych i niejasności wynikających z procedur w finansowaniu tych badań w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia.

Kiedy wykryjemy u danego pacjenta obecność takiej mutacji, jest to istotna informacja w kontekście doboru odpowiedniej terapii. Dodatkowo, ponieważ są to mutacje, które mogą być dziedziczne, jest to także ważna informacja dla członków rodziny naszego pacjenta.

CZY DYSPONUJEMY ODPOWIEDNIMI TERAPIAMI DLA CHORYCH NA RAKA TRZUSTKI Z MUTACJĄ *BRCA*?


W przypadku rozwoju raka u pacjenta z mutacją germinalną *BRCA* mówimy o tzw. nowotworach *BRCA*-zależnych. Należą do nich m.in. rak jajnika, rak piersi, rak gruczołu krokowego czy właśnie rak trzustki. Wiadomo, **że takie nowotwory są bardziej wrażliwe na klasyczne chemioterapeutyki z grupy tzw. pochodnych platyny (m.in. cisplatyna, oksaliplatyna).** Wynika to z faktu, że w przypadku deficytu funkcji *BRCA* komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na uszkodzenia DNA spowodowane przez leki (a pochodne platyny uszkadzają m.in. właśnie DNA). Dlatego u pacjentów z mutacjami *BRCA*, jeśli stosuje się chemioterapię, to rekomenduje się protokoły zawierające pochodne platyny.

*W przypadku pacjentów, u których stwierdzono rozsiany lub nieoperacyjny nowotwór trzustki i mutacją germinalną *BRCA* możemy stosować leki z grupy tzw. inhibitorów PARP (olaparyb). W badaniu rejestracyjnym (badanie o akronimie POLO) dla tej terapii wykazano, że wydłuża ona czas do progresji choroby o ponad 4 miesiące. Obecnie w Polsce terapia olaparybem jest dostępną w ramach Programu Lekowego Ministerstwa Zdrowia w ramach leczenia podtrzymującego. Jest to przykład leczenia spersonalizowanego, którego tak nam brakowało w przypadku tego niekorzystnie rokującego nowotworu.*

Stosujemy wyjściowo przez co najmniej 16 tygodni klasyczną chemioterapię z pochodną platyny a następnie, po spełnieniu kryteriów włączenia do Programu Lekowego, mamy możliwość przerwania chemioterapii i zastosowania *olaparybu*.

PODSUMOWANIE

Reasumując, chociaż skuteczne leczenie raka trzustki pozostaje ogromnym wyzwaniem, dzięki zastosowaniu swoistego profilowania genetycznego, jesteśmy w stanie wyodrębnić grupy pacjentów, którym możemy zaproponować leczenie spersonalizowane. Dostępne w Polsce programy lekowe i diagnostyczne zwiększają szanse na poprawę rokowania. Warunkiem koniecznym jest jednak odpowiednio wczesne zlecenie i wykonywanie specjalistycznych badań genetycznych, bez których nie zidentyfikujemy tych pacjentów.



FINASOWANIE BADAŃ
GENETYCZNYCH NOWOTWORÓW
BRCA-ZALEŻNYCH W POLSCE



mgr inż. MAGDALENA SAKOWICZ

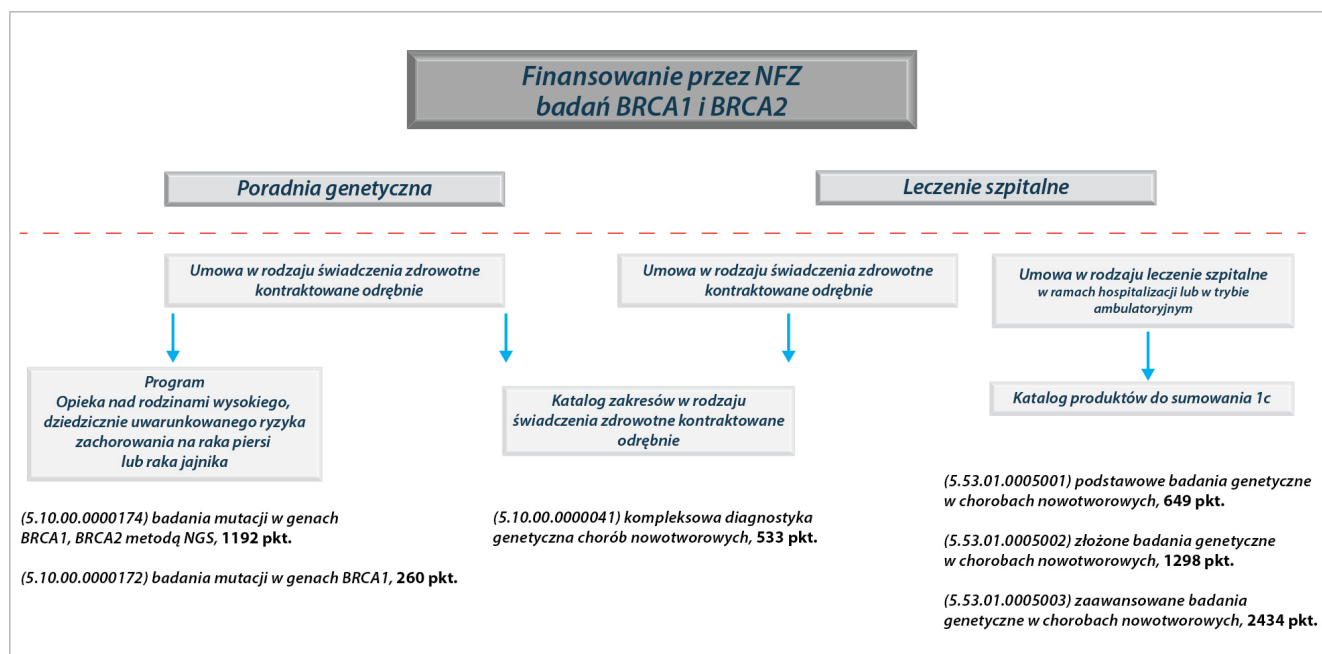
■ MOŻLIWOŚCI FINANSOWANIA PRZEZ PUBLICZNEGO PŁATNIKA BADAŃ GENETYCZNYCH NOWOTWORÓW BRCA-ZALEŻNYCH W POLSCE

FINANSOWANIE BADAŃ BRCA1 I BRCA2 PRZEZ NARODOWY FUNDUSZ ZDROWIA

W dobie współczesnej medycyny badania statusu genów *BRCA1* i *BRCA2* stają się znaczącym elementem profilaktyki nowotworów oraz mają kluczowe znaczenie w podejmowaniu decyzji o doborze terapii u pacjentów z rakiem jajnika, piersi, trzustki i stercza.

Obecnie Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje wykonanie badań *BRCA1* i *BRCA2* w poradnictwie genetycznym dla zmian germinalnych (dziedzicznych) oraz dla pacjentów z rozpoznaniem nowotworowym w ramach pozostałych umów zawieranych ze świadczeniodawcami. Poniżej schemat finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia badań *BRCA1* i *BRCA2*.

Rys. 15. Finansowanie badań *BRCA1* i *BRCA2* przez Narodowy Fundusz Zdrowia



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ

W zakresie zmian germinalnych istnieje możliwość wykonania badań statusu genów *BRCA1* i *BRCA2* w poradni genetycznej oraz sprawozdania ich w ramach produktu rozliczeniowego (5.10.00.000041) kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych, o wartości punktowej 534¹.

NOWY MODEL PREWENCJI ORAZ WCZESNEGO WYKRYWANIA DZIEDZICZNIE UWARUNKOWANYCH NOWOTWORÓW W RAMACH AOS

Od września 2022 roku wprowadzono zmodyfikowany model prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych, dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów, w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, który obecnie finansowany jest przez NFZ.

*Proponowane rozwiązania organizacyjne w zakresie opieki nad pacjentami z grupy wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi bądź raka jajnika zapewniają w szczególności dostęp do nowoczesnej diagnostyki (m. in. do badań statusu w genach *BRCA1* i *BRCA2* metodą sekwencjonowania następnej generacji – NGS) oraz efektywnej organizacji opieki nad pacjentami, poprzez koordynację nadzoru w specjalistycznych poradniach zapewniających dostęp do lekarza specjalisty genetyka klinicznego.*

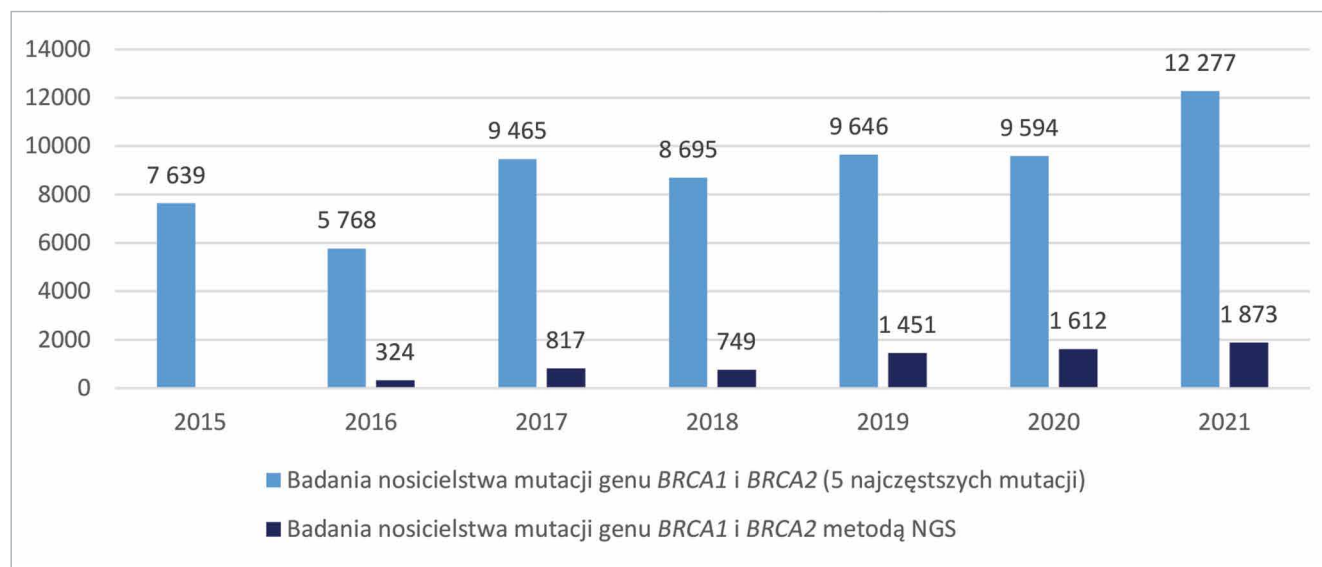
W I etapie programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika genetyk może zlecić wykonanie badania genetycznego:

- w kierunku wykrycia najczęstszych w polskiej populacji mutacji w genie *BRCA1* oznaczone metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, MLPA), finansowanie za pomocą produktu rozliczeniowego 5.10.00.0000172 Badanie mutacji w genie *BRCA1* o wartości punktowej 260 lub,
- w kierunku wykrycia nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2* wykonywane metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS), finansowanie za pomocą produktu rozliczeniowego 5.10.00.0000174 Badanie mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2* metodą NGS o wartości punktowej 1192.²

W trakcie trwania Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w latach 2012-2021 realizowanego przez Ministerstwo Zdrowia w module I opieką objętych zostało 175 708 pacjentów. Zauważalna jest tendencja rosnącej liczby osób będących pod opieką w kolejnych latach w ramach modułu I – od 10 760 pacjentów w roku 2012 do 24 701 pacjentów w roku 2021 oraz liczby wykonanych badań nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*.³

*W latach 2015-2021 w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych wykonano łącznie 63 084 badań nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* (5 najczęstszych mutacji) oraz 6826 badań nosicielstwa mutacji genach *BRCA1* i *BRCA2* wykonanych metodą NGS.*

Rys. 16. Liczba osób, u których badano nosicielstwo mutacji w genie *BRCA1* i/lub genie *BRCA2* w latach 2015-2021 w ramach Programu MZ



Źródło: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej Model prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych, dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Opracowanie analityczne AOTMiT, Nr: WS.4220.3.2021.

DIAGNOSTYKA GENETYCZNA U PACJENTÓW Z ROZPOZNANIEM NOWOTWOROWYM

Odminną kwestią jest diagnostyka genetyczna u pacjentów z rozpoznaniem nowotworowym.

Wdrożona na samym początku procesu prawidłowa diagnostyka genetyczna z użyciem nowoczesnych metod badawczych biologii molekularnej ma kluczowe znaczenie w podejmowaniu decyzji o doborze terapii oraz przekłada się pozytywnie na osiągnięte efekty leczenia, jednak wymaga dodatkowych nakładów finansowych. Koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych są wysoce zróżnicowane, zależne od użytej techniki badawczej i liczby/rodzaju wykonanych procedur, niezbędnych dla uzyskania jednoznacznego, klinicznie użytecznego wyniku.

Publiczny płatnik mając na uwadze zróżnicowane koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych wprowadził od 2017 roku możliwość ich finansowania w umowie leczenie szpitalne (rys.17), w zależności od rozpoznania ICD10, użytej technologii diagnostycznej, liczby i rodzaju wykonanych oznaczeń oraz momentu pobrania do badania materiału tj.:

- **materiału archiwalnego** – dostarczonego z innego ośrodka lub pobranego w danym podmiocie leczniczym podczas procedury diagnostycznej w trakcie wcześniejszej hospitalizacji (błoczki i preparaty cytologiczne) lub,
- **materiału świeżego** – pobranego w trakcie hospitalizacji (krew obwodowa lub materiał pobrany w trakcie zabiegu operacyjnego).

Zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne⁴ (z późn. zm.) **możliwość rozliczania badań diagnostycznych genetycznych w chorobach nowotworowych została przypisana 15 zakresom zarówno zachowawczym, jak i zabiegowym (zgodnie z załącznikiem 1c do sumowania):** chirurgii dziecięcej, chirurgii klatki piersiowej, chirurgii onkologicznej, cho-

robach płuc/chorobach płuc u dzieci, endokrynologii, gastroenterologii, ginekologii onkologicznej, hematologii, neonatologii, neurochirurgii, onkologii i hematologii dziecięcej, onkologii klinicznej, otorynolaryngologii, położnictwa i ginekologii, urologii. **Nie ma możliwości rozliczenia badań genetycznych w zakresie chirurgii ogólnej.**

Rozliczeniu badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenie szpitalne dedykowane są produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które pozwalają sfinansować wykonane diagnostyczne badania genetyczne z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub z materiału archiwalnego:

➤ **Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych**

(kod 5.53.01.0005001) – refundacja **649 pkt.**

➤ **Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych**

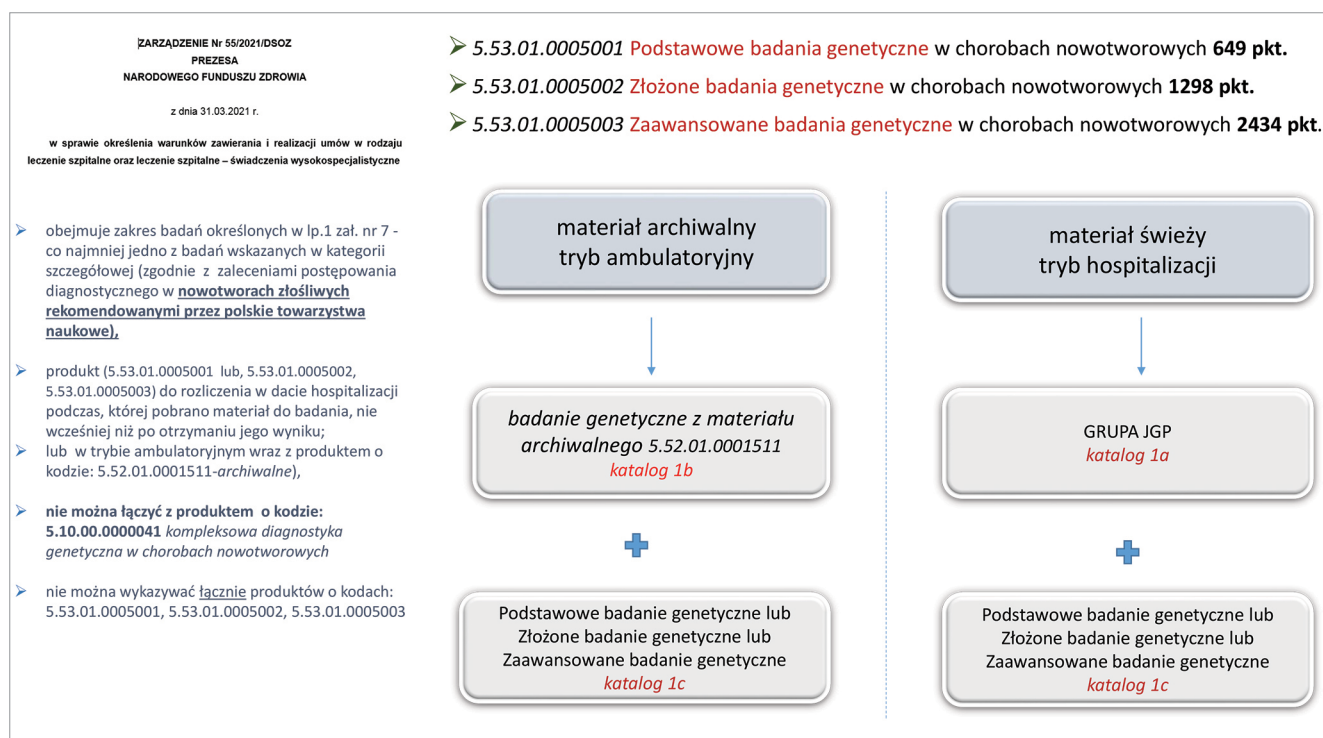
(kod 5.53.01.0005002) – refundacja **1298 pkt.**

➤ **Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych**

(kod 5.53.01.0005003) – refundacja **2434 pkt.**

Obecnie jest to najkorzystniejszy wariant rozliczenia badań genetycznych w chorobach nowotworowych.

Rys. 17. Finansowanie badań genetycznych w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne



Podstawowym warunkiem rozliczenia badań genetycznych w zakresie umowy w rodzaju leczenie szpitalne w chorobach nowotworowych jest posiadanie kontraktu z NFZ na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne, w co najmniej jednym z wymienionych zakresów z katalogu 1c zarządzenia. **Hospitalizacja, w ramach której pobieramy materiał do badania genetycznego powinna być uzasadniona względami medycznymi i właściwie udokumentowana.** Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego należy dosumować do grupy JGP z katalogu 1a odpowiedni, wskazany przez pracownię genetyczną produkt rozliczeniowy: podstawowe lub złożone, lub zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.

ROZLICZNIENIE BADAŃ GENETYCZNYCH W ZALEŻNOŚCI OD TECHNOLOGII

W załączniku nr 7⁵ Wykazie badań genetycznych w chorobach nowotworowych wskazane zostały rozpoznania ICD10, w jakich można wykonać i rozliczyć badanie genetyczne oraz technologię i zakres analizy genetycznej.

Załącznik podzielono na trzy kategorie badań genetycznych w zależności od złożoności użytych technik biologii molekularnej:

- **proste** – umożliwiające ocenę zwykle pojedynczego markera prostą techniką genetyczną taką jak FISH, qPCR czy sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sanger; refundacja **649 pkt.**
- **złożone** – umożliwiające ocenę kilku markerów genetycznych jedną bardziej złożoną technologią lub połączeniem różnych prostych technologii; refundacja **1298 pkt.**
- **zaawansowane** – badanie genetyczne skierowane głównie na badania wielkoskalowe wykonywane w technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS); refundacja **2434 pkt.**

POSZERZENIE KATALOGU BADAŃ GENETYCZNYCH O NOWE ROZPOZNANIA

Nieustanny rozwój wiedzy dotyczącej podłoża molekularnego nowotworów oraz stale rosnąca liczba dostępnych nowoczesnych terapii celowanych powoduje, że techniki biologii molekularnej nie tylko umożliwiają precyzyjne różnicowanie nowotworów i postawienie właściwego rozpoznania klinicznego, ale są doskonałym narzędziem pozwalającym na skuteczną kwalifikację pacjentów do odpowiednich terapii. Dlatego też **w połowie 2021 roku dokonano modyfikacji załącznika nr 7 poprzez dodanie nowych rozpoznań ICD10 m.in. takich jak: C61 – nowotwór gruczołu krokowego, C25 – nowotwór trzustki, C67 – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego; C54 – nowotwór trzonu macicy.** Zmiana ta bardzo istotnie wpłynęła na rozwój badań genetycznych w tych rozpoznaniach, chociażby ze względu na dostępność terapii celowanych wymagających badań genetycznych, jak i samego procesu różnicowania nowotworów również BRCA-zależnych.

MOŻLIWOŚCI ROZLICZANIA DIAGNOSTYCZNYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W AOS

Początkowo sprawozdanie badań genetycznych wiązało się z koniecznością hospitalizacji pacjenta, w trakcie której pobierany jest materiał do wykonania diagnostycznego badania genetycznego. **W 2018 r. dodano kolejny produkt rozliczeniowy 5.52.01.0001511 badanie genetyczne z materiału archiwalnego, umożliwiające rozliczenie diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w trybie ambulatoryjnym z materiału archiwalnego.** W ramach produktu 5.52.01.0001511 badanie genetyczne z materiału archiwalnego – **o wartość 0 pkt. czyli finansowanie 0 zł**, dopuszczalne jest sprawozdanie i rozliczenie: prostych, złożonych i zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w sytuacji konieczności modyfikacji planu leczenia. **W obecnej konfiguracji ww. świadczenia w trybie ambulatoryjnym nie uwzględniono możliwości rozliczenia materiału pobranego de novo w trakcie porady ambulatoryjnej, jedynie z materiału archiwalnego.**

Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych BRCA1 i BRCA2 z materiału pobranego ambulatoryjnie nie może być finansowane w ramach produktu rozliczeniowego 5.52.01.0001511 Badanie genetyczne materiału archiwalnego – w trybie ambulatoryjnym, co zdecydowanie ogranicza dostępność do optymalnego finansowania badań BRCA1 i BRCA2.

Ponadto refundacja badań genetycznych, w tym **oznaczenie statusu BRCA1, BRCA2 w chorobach nowotworowych, może odbywać się również w ramach umowy w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane na materiale pobranym w trakcie procedury diagnostycznej ambulatoryjnej lub szpitalnej jako produkt 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych 534 pkt.⁶**

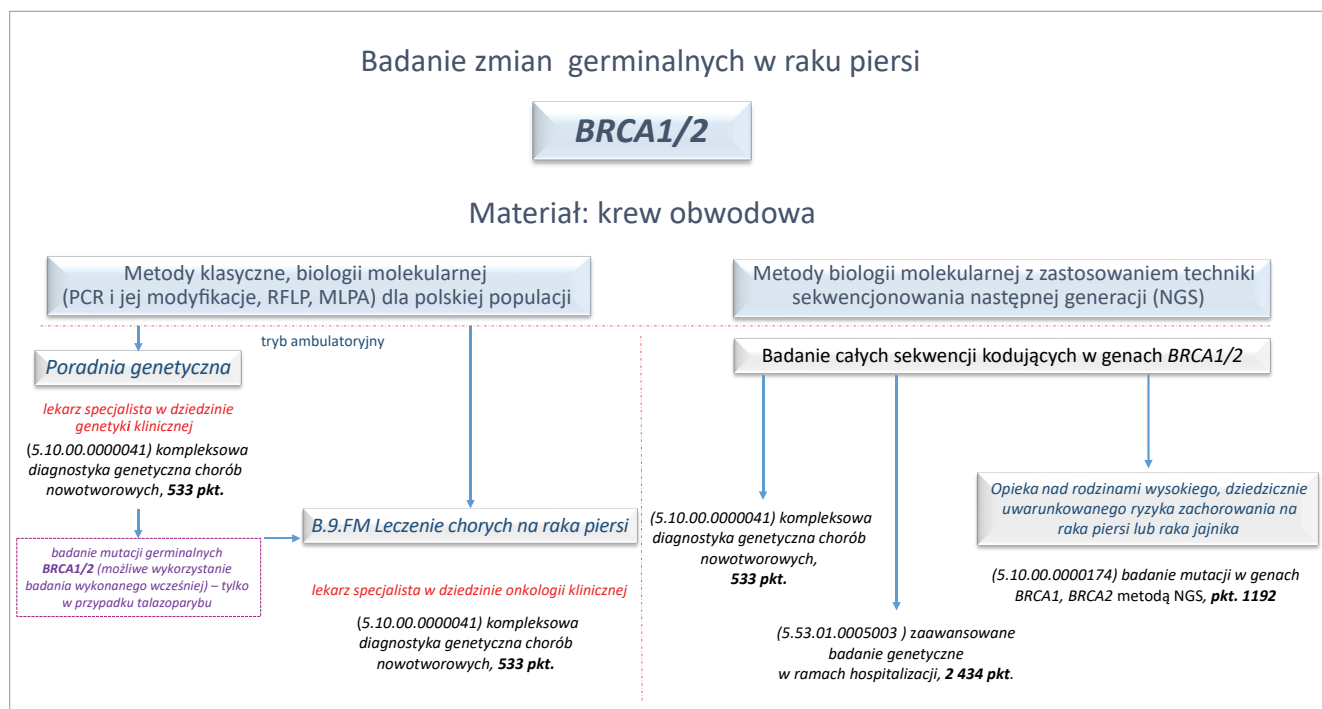
Najmniej korzystnie finansowo rozliczymy badanie genetyczne w ramach umowy ambulatoryjna opieka specjalistyczna za pomocą produktu rozliczeniowego 5.03.00.000021 – wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE) 300 pkt.⁷

ROZLICZANIE BADAŃ BRCA1, BRCA2 Z ZASTOSOWANIEM NGS

Kwalifikacja pacjentów do terapii celowanych w nowotworach BRCA-zależnych wymaga przeprowadzenia prawidłowej diagnostyki genetycznej z użyciem nowoczesnych metod badawczych. Kompleksowa ocena statusu obu genów BRCA1, BRCA2 w raku piersi wymaga zastosowania technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Takie badanie może być korzystnie rozliczone jako zaawansowane w przypadku wykorzystania materiału z bloczka parafinowego, a także w niektórych sytuacjach z krwi obwodowej.

Poniżej przedstawiono na schemacie nr 3 możliwości finansowania diagnostycznych badań genetycznych BRCA1, BRCA2 w raku piersi C50 w zależności rodzaju pobranego materiału i wykorzystanej technologii.

Rys. 18. Możliwości finansowania badań BRCA1 i BRCA2 w raku piersi C50



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ

STRATEGIE DIAGNOSTYCZNE I ŚCIEŻKI FINANSOWANIA POSZUKIWANIA MUTACJI BRCA1, BRCA2

Laboratoria genetyczne stosują różne strategie diagnostyczne w poszukiwaniu mutacji BRCA1, BRCA2. Zwykle badania rozpoczyna się od prostych technik przesiewowych identyfikujących zmiany typowe dla danej populacji. Najczęściej stosowane w badaniach przesiewowych jest sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sanger'a oraz technika genotypowania oparta o metodę ilościowego PCR (qPCR).

Natomiast wybór ścieżki finansowania w sytuacji oznaczenia *BRCA1*, *BRCA2* zależy od kilku zasadniczych elementów, między innymi od rodzaju i momentu pobrania materiału wykorzystanego do badań wykonywanych oraz zastosowanych technik przez laboratorium.

W przypadku metod klasycznych możliwe jest sfinansowanie *BRCA1*, *BRCA2* jako **kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych, 533 pkt.** w ramach umowy świadczenia zdrowotne odrębnie kontraktowane i to zarówno zmian germinalnych (dziedzicznych, obecnych we wszystkich komórkach organizmu), jak i somatycznych (zmian nabytych, obecnych jedynie w komórkach nowotworowych).

*Do kwalifikacji pacjentów do terapii onkologicznych ukierunkowanych molekularnie wykorzystywana jest również zaawansowana diagnostyka genetyczna techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS), która pozwala na zbadanie całej sekwencji kodującej genów *BRCA1*, *BRCA2* i innych genów kluczowych dla raka piersi w ramach jednego badania. Finansowanie badania NGS przez publicznego płatnika dopuszczalne jest w ramach projektu: Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych. Warunek podstawowy sprawozdania ww. produktu to pobranie materiału w trakcie hospitalizacji. Wartość punktowa wynosi 2 434 pkt.*

PODSUMOWANIE

Reasumując, badania genetyczne *BRCA1* i *BRCA2* finansowane są ze środków publicznych w ramach kilku ścieżek rozliczeniowych, mniej lub bardziej korzystnych w zależności od zastosowanej techniki badawczej oraz rodzaju pobranego materiału (krew obwodowa – zmiany germinalne; tkanka – zmiany somatyczne i germinalne) i sytuacji, w jakiej zlecane jest badanie genetyczne (hospitalizacja lub wizyta ambulatoryjna).

Obecnie zdecydowanie należałoby zwiększyć dostęp do finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych w przypadku materiału pobranego *de novo* w trakcie porady ambulatoryjnej w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych w umowie leczenie szpitalne.

W aktualnej konfiguracji świadczenie badanie genetyczne materiału archiwalnego – w trybie ambulatoryjnym uwzględnia wyłącznie finansowanie badań genetycznych z materiału archiwalnego (utrwalonego w bloczku), co utrudnia np. finansowanie badań genetycznych wykonywanych z płynnej biopsji, czyli oceny statusu genów *BRCA1*, *BRCA2* na poziomie ctDNA (pozakomórkowych kwasów nukleinowych pochodzenia nowotworowego obecnych w krwi obwodowej pacjenta – ang. *Circulating Tumor DNA* – ctDNA).

BIBLIOGRAFIA

- 1/ Raport nr WS.4220.3.2021 pn. „Model prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych, dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej” z 14 lipca 2021 r.
- 2/ Raport nr WS.420.2.2022 pn. „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej” z 15 czerwca 2022 r., stanowiący aneks do raportu analitycznego nr WS.4220.3.2021.
- 3/ Raport 2020, PKMP: Wpływ zmiany finansowania diagnostycznych badań genetycznych na dostępność do terapii innowacyjnych.
- 4/ Raport 2020 PKMP: Wyzwania diagnostyki molekularnej i leczenia nowotworu złośliwego jajnika.
- 5/ ZARZĄDZENIE Nr 1/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- 6/ ZARZĄDZENIE NR 167/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie /tekst jednolity/.
- 7/ ZARZĄDZENIE NR 116/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16.09.2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- 8/ ZARZĄDZENIE NR 61/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

**PODSUMOWANIE
WNIOSKI
ZALECENIA**



■ EPIDEMIOLOGIA

PODSUMOWANIE

Szacuje się, że w Polsce każdego roku liczba zachorowań z powodu BRCA-zależnych raków piersi, raka jajnika, raka gruczołu krokowego i raka trzustki wynosi od 2932 do 3280 przypadków (2000 rak piersi, 570 rak jajnika, 212-560 rak gruczołu krokowego, 150 rak trzustki).

- 1/ Ryzyko zachorowania na raka piersi nosicielek mutacji *BRCA1* jest o 60-90% większe niż w populacji ogólnej, a nosicielek mutacji *BRCA2* o 45-85%. U mężczyzn z mutacjami *BRCA1/2* w genach ryzyko zachorowania na raka piersi jest 10-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.
- 2/ W populacji generalnej ponad 3/4 raków piersi jest rozpoznawana po 50. roku życia, podczas gdy w populacjach z mutacjami *BRCA1* i *BRCA2* niemal 3/4 jest rozpoznawana przed 50. rokiem życia.
- 3/ W Polsce rak jajnika występuje głównie po 50. roku życia (80% zachorowań), jednak szczyt zachorowalności obserwowany jest w 7. i 8. dekadzie życia; rak jajnika związany z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest najczęściej rozpoznawany między 50. a 70. rokiem życia.
- 4/ Rzadko spotykane (2-3%) przypadki dziedzicznie uwarunkowanego raka gruczołu krokowego są spowodowane przede wszystkim nosicielstwem wariantów patogennych genów *BRCA2*, *ATM*, *HOXB13*, rzadziej genów *BRCA1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *TP53*, które zwiększają około 23 razy ryzyko zachorowania na ten nowotwór w porównaniu z populacją ogólną, o 3,93 razy zwiększają ryzyko rozwoju tego nowotworu w młodym wieku oraz o 2,21 razy w raku gruczołu krokowego prowadzącego do śmierci; rak w tych przypadkach pojawia się średnio 6-7 lat wcześniej.
- 5/ W grupie pacjentów z rakiem trzustki u około 5-12% za zachorowanie odpowiada występowanie germynej mutacji *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* lub *ATM*; mediana zachorowania w tej grupie wynosi około 60 lat, podczas gdy w całej grupie pacjentów z rakiem trzustki około 70 lat.

WNIOSKI

- 1/ Życiowe ryzyko zachorowania na nowotwory związane z dziedzicznym mutacjami *BRCA1*, *BRCA2* jest większe, nowotwory te mają bardziej agresywną postać, występują u pacjentów w młodszym wieku niż w populacji ogólnej.
- 2/ Brak jest szczegółowych badań epidemiologicznych w Polsce w zakresie częstości występowania mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* m.in. w grupach wiekowych i podane liczby mogą być większe.

ZALECENIA

- 1/ Istnieje potrzeba stworzenia rejestrów zbierających szczegółowe dane epidemiologiczne i kliniczne, będące podstawą do tworzenia standardów opieki nad pacjentami z mutacjami *BRCA*.

■ OPIEKA GENETYCZNA PACJENEK Z ZESPOŁEM RAKA PIERSI I JAJNIKA

PODSUMOWANIE

- 1/ W Polsce, ustalono stosunkowo szerokie kryteria kwalifikacji do przesiewowego badania w kierunku nosicielstwa typowych w polskiej populacji najczęstszych mutacji dziedzicznych w genach predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika: *BRCA1* (c.5266dupC; c.181T>G; c.4035delA; c.66_67delAG; c.3700_3704 del GTAAA), *PALB2* (c.509_510 delGA; c.172_175 del TTGT), *CHEK2* (1100del C; IVS+1G>A; del 5395; 1157T).
- 2/ Badanie sekwencjonowania nowej/następnej generacji (NGS) genów *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* jest finansowane wyłącznie u osób, u których rozpoznano raka i których dane kliniczne i/lub rodowodowe spełniają ściśle określone kryteria, w przypadku niewykrycia uprzednio żadnej z najczęstszych w polskiej populacji mutacji w wyżej wymienionych genach; badanie to może być zlecone wyłącznie przez lekarza genetyka klinicznego.
- 3/ Aktualny program NFZ zabezpiecza finansowanie nadzoru dla nosicielek mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2* lub *PALB2*: wizyty kontrolne lekarskie co 6 miesięcy z uwzględnieniem badań obrazowych piersi (mammografia, mammografia rezonansu, USG piersi) i konsultacji specjalistycznych z USG ginekologicznym oraz oznaczeniem Ca 125 co 6 miesięcy.

WNIOSKI

- 1/ Badania przesiewowe wykonywane klasycznymi technikami biologii molekularnej w wielu przypadkach nie umożliwiają identyfikacji patogennego wariantu. Etapowa diagnostyka w przypadku chorych na raka piersi i jajnika niepotrzebnie wydłuża czas diagnostyki (aktualnie NGS możliwe w przypadku nie wykrycia mutacji w podstawowym panelu badań) i może prowadzić do błędnych wniosków.
- 2/ Finansowanie w Polsce w ramach NFZ poradnictwa genetycznego, badań genetycznych oraz nadzoru onkologicznego nad nosicielkami mutacji genów najwyższego ryzyka nie pokrywa obecnie rzeczywistych kosztów tych działań, co prowadzi do spadku liczby onkologicznych poradni genetycznych i ograniczenia dostępu do świadczeń. Skrajnie niska wycena porady genetycznej w ramach NFZ powoduje odpływ genetyków klinicznych do sektora prywatnego, co skutkuje wydłużeniem listy oczekujących na świadczenia z zakresu poradnictwa genetycznego.

ZALECENIA

- 1/ Zaleca się, aby test genetyczny w kierunku predyspozycji do nowotworów piersi, jajnika uwzględniał przynajmniej geny najwyższego ryzyka: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* zgodnie z aktualnymi rekomendacjami NCCN.
- 2/ Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO, w diagnostyce dziedzicznych predyspozycji do raka piersi i jajnika ma wartość kliniczną analiza NGS genów *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*.
- 3/ Pacjentki z rozpoznaniem rakiem piersi i/lub jajnika spełniające kryteria kwalifikacji do NGS powinny mieć możliwość diagnostyki od razu w oparciu o NGS.
- 4/ Nosicielki mutacji genów najwyższego ryzyka powinny mieć zapewnione poradnictwo genetyczne z kompleksową oceną ryzyka zachorowania na nowotwory i ustalony indywidualny plan opieki z oceną wskazań do profilaktycznej mastektomii i/lub adneksktomii. Zgodnie z wytycznymi ESMO kompleksowa ocena ryzyka powinna być prowadzona w oparciu o walidowane programy służące do takich celów (np. CanRisk) i uwzględniać genetyczne i niegenetyczne czynniki ryzyka.
- 5/ Kobiety z grupy najwyższego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika powinny mieć zabezpieczoną ciągłość specjalistycznego nadzoru onkologicznego (najlepiej w ramach wielodyscyplinarnych zespołów w obrębie tzw. „High Risk Clinics”), z uwzględnieniem badań przesiewowych nakierowanych na wcześniejsze wykrycie raka, w tym i do wysokiej jakości mammografii rezonansu.
- 6/ Poradnictwem genetycznym należy w ramach szybkiej ścieżki dostępu należy objąć członków rodziny nosiciela/nosicielki patogennych mutacji genów predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika.
- 7/ Rekomenduje się, aby opieka genetyczna nad nosicielkami mutacji *BRCA* uwzględniała elementy dotyczące prozdrowotnego stylu życia (w tym m.in. dot. odpowiedniej diety i aktywności fizycznej), a także wsparcia psychologicznego, co nie jest finansowane przez NFZ.
- 8/ Należy podnieść wycenę świadczeń w ramach poradnictwa genetycznego, badań genetycznych oraz nadzoru onkologicznego nad nosicielkami mutacji genów najwyższego ryzyka.

■ PROFILAKTYCZNA MASTEKTOMIA I ADNEKSEKTOMIA

PODSUMOWANIE

Udowodniono, że obustronna mastektomia profilaktyczna (ang. Bilateral Risk-reducing Mastectomy – BRRM). Jest najskuteczniejszym sposobem redukcji ryzyka raka piersi u nosicielek patogennych wariantów genów *BRCA1*, *BRCA2* i redukuje to ryzyko o ponad 90%. Obustronna profilaktyczna adneksketomia (ang. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy – RRSO) redukuje ryzyko zachorowania o 80-90%, a ryzyko zgonów 77%.

- 1/ Obecne polskie przepisy nie gwarantują dostępu do świadczenia profilaktycznej mastektomii oraz profilaktycznej adneksktomii nosicielkom mutacji innych niż *BRCA1* i *BRCA2*.

WNIOSKI

- 1/ Słabym punktem kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii i adneksktomii jest ograniczona dostępność do badań genetycznych oraz do specjalistów genetyki klinicznej, onkologii klinicznej i ginekologii onkologicznej.

- 2/ Problemem jest niedostateczna wycena procedury profilaktycznej mastektomii, która ze względu na wysokie koszty implantów i specjalnych siatek wykorzystywanych podczas rekonstrukcji nie pozwala na użycie najnowszych i najlepszych tego typu produktów.

ZALECENIA

- 1/ Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO oraz NCCN do wykonania obustronnej profilaktycznej mastektomii – poza nosicielkami mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* – powinny mieć dostęp także nosicielki genów najwyższego ryzyka: *PALB2*, *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *STK11*, pod warunkiem starannej kwalifikacji w ramach wielodyscyplinarnego zespołu, z uwzględnieniem porady genetycznej i oceny indywidualnego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy.
- 2/ Według zaleceń ESMO do wykonanie obustronnej profilaktycznej adnektomii – poza nosicielkami mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* – powinny być także kwalifikowane nosicielki mutacji genów: *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* pomiędzy 40-45 rokiem życia oraz nosicielki mutacji genu *PALB2* po menopauzie.
- 3/ W celu podniesienia jakości zabiegu obustronnej profilaktycznej mastektomii powinna być podniesiona wycena tego świadczenia, tak aby do wykonania tego zabiegu można było używać najwyższej jakości produktów.

■ DIAGNOSTYKA GENETYCZNA A LECZENIE INHIBITORAMI PARP

PODSUMOWANIE

W ostatnim czasie do leczenia pacjentów z BRCA zależnymi nowotworami wprowadzono terapie inhibitorami PARP:

- w raku piersi *talazoparybem* dedykowanym chorym na HER2-ujemnego raka piersi z mutacją *BRCA* zarówno na etapie wczesnej choroby (w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu), jak i chorym z przerzutami odległymi,
- *olaparyb* w II albo III linii chorych w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po progresji choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji oraz obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2*,
- *olaparyb* w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki i mutacją w genach *BRCA1/2*, u których zakończono chemioterapię pochodnymi platyny,
- *olaparyb* w skojarzeniu z *bewacyzumabem* u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) bez względu na obecność choroby resztkowej.

WNIOSKI

- 1/ Terapie z wykorzystaniem inhibitorów PARP są skutecznym leczeniem, przedłużającym przeżycie pacjentów z *BRCA*-zależnymi nowotworami.
- 2/ Nie wszyscy chorzy, którzy mają wskazania do leczenia terapiami z inhibitorem PARP mogą z nich korzystać z powodu nie wykonywania badań genetycznych wskazanych w określonej populacji.
- 3/ U chorych, którzy mieli wykonane badania genetyczne w kierunku mutacji *BRCA* w przeszłości, w testach obejmujących tylko najczęstsze mutacje i nie stwierdzono u nich zaburzeń genetycznych, po wykonaniu badania NGS u części z nich wykrywa się mutację *BRCA*.
- 4/ Wykonanie badań w technologii NGS daje większą pewność na wykrycie mutacji *BRCA*.
- 5/ W leczeniu chorych z HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją *BRCA* powinny być dostępne także inne leki z grupy inhibitorów PARP w określonych wskazaniach.

ZALECENIA

- 1/ U chorych, którzy mieli wykonane badania genetyczne w przeszłości, a w testach *BRCA* i nie stwierdzono u nich zaburzeń genetycznych, zaleca się wykonanie badania technologią NGS.
- 2/ Podstawą podania inhibitorów PARR chorym z nowotworami raka piersi, jajnika, gruczołu krokowego czy trzustki powinno być wykonywanie badań genetycznych w określonej populacji pacjentów w celu potwierdzenia występowania mutacji *BRCA*.

- 3/ U pacjentek z rakiem jajnika, u których nie wykryto mutacji w genach *BRCA* powinno być przeprowadzone badanie na potwierdzenie niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD), ponieważ one także odnoszą korzyść z leczenia inhibitorami PARP.
- 4/ Rekomenduje się udostępnienie w ramach refundacji *olaparybu* w leczeniu pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją *BRCA* ze względu na wysoką wartość kliniczną tej terapii.
- 5/ W badaniach genetycznych, w tym w kierunku mutacji *BRCA*, kluczowe znaczenie ma jakość ich wykonywania oraz analiza i interpretacja wyników.

■ FINASOWANIE BADAŃ GENETYCZNYCH BRCA PRZEZ NFZ

PODSUMOWANIE

W latach 2015-2021 w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych wykonano łącznie 63 084 badań nosicielstwa mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 (5 najczęstszych mutacji) oraz 6826 badań nosicielstwa mutacji genach BRCA1 i BRCA2 wykonanych metodą NGS.

- 1/ Finansowanie badania NGS w kierunku mutacji *BRCA* w raku piersi przez NFZ dopuszczalne jest w ramach świadczenia 5.53.01.0005003 Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, jednak warunkiem podstawowym sprawozdania ww. produktu jest pobranie materiału w trakcie hospitalizacji (wartość punktowa to 2 434 pkt).
- 2/ Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych *BRCA1* i *BRCA2* z materiału świeżego pobranego ambulatoryjnie w ramach produktów rozliczeniowych w umowie leczenia szpitalne nie może być finansowane jako 5.52.01.0001511 Badanie genetyczne materiału archiwalnego – w trybie ambulatoryjnym, ponieważ ww. świadczeniu nie uwzględniono możliwości rozliczenia materiału pobranego *de novo* w trybie ambulatoryjnym, co zdecydowanie ogranicza dostępność do optymalnego finansowania badań *BRCA1* i *BRCA2* wykonywanych metodą NGS.
- 3/ Oznaczenie statusu *BRCA1* i *BRCA2* w chorobach nowotworowych może odbywać się również w ramach umowy w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane na materiale pobranym w trakcie procedury diagnostycznej ambulatoryjnej lub szpitalnej jako produkt 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych 534 pkt.

WNIOSKI

- 1/ Finansowanie badań genetycznych w kierunku nowotworów *BRCA*-zależnych jest możliwe w przypadku materiału świeżego (krew obwodowa) pobranego w trybie ambulatoryjnym w ramach nisko wycenionego produktu rozliczeniowego 5.10.00.000041 kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych, 534 pkt.
- 2/ Obecnie warunkiem podstawowy finansowania przez NFZ badania NGS w kierunku mutacji *BRCA* w raku piersi, jako wysoko wycenionego 5.10.00.000041 zaawansowanego badania genetycznego w chorobach nowotworowych (2 434 pkt) jest sprawozdanie wyniku badania genetycznego z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji.
- 3/ W przypadku pobrania materiału świeżego w trybie ambulatoryjnym nie możliwe jest rozliczenie badania genetycznego mutacji *BRCA* metoda NGS jako 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych za 2 434 pkt. W takich przypadkach dopuszczalne jest wyłącznie sprawozdanie badania genetycznego wykonanego metoda NGS jako 5.10.00.000041 kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych 534 pkt., co nie pokrywa rzeczywistych kosztów wykonanego badania metodą NGS.
- 4/ NGS pozwala zbadać całą sekwencję kodującej genów *BRCA1*, *BRCA2* i innych kluczowych genów predyspozycji do raka piersi, w tym zmian somatycznych w ramach jednego badania.

ZALECENIA

- 1/ Należy zwiększyć dostęp do finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych w przypadku materiału świeżego (krwi obwodowej) pobranego *de novo* w trybie ambulatoryjnym, co umożliwi finansowanie badań genetycznych wykonywanych z płynnej biopsji czyli oceny statusu genów *BRCA1*, *BRCA2* na poziomie ctDNA (pozakomórkowych kwasów nukleinowych pochodzenia nowotworowego obecnych w krwi obwodowej pacjenta).

■ SŁOWNIK TERMINÓW GENETYCZNYCH

Aberracja chromosomowa	zaburzenia liczby i struktury chromosomów występujące w obu chromatydach danego chromosomu; aberracje mogą być liczbowe: aneuploidia lub poliploidia, lub strukturalne: delecje, duplikacje, inwersje, translokacje, izochromosomy, chromosomy dicentryczne lub pierścieniowe
Allel	jedna z wersji genu zlokalizowanego w danym locus w genomie; allele tego samego genu mogą różnić się jednym lub kilkoma nukleotydami
Autosom	wszystkie chromosomy poza chromosomami płci
Badanie cytogenetyczne	badanie mające na celu określenie kariotypu komórki, czyli liczby i struktury (morfologii) chromosomów w stadium metafazy cyklu podziałowego komórki, wykonywane technikami cytogenetycznymi
Badanie genetyczne	badanie mające na celu identyfikację zmian występujących na poziomie kwasów nukleinowych takich jak DNA czy RNA
Badanie molekularne	badanie wykonywane technikami biologii molekularnej, mające na celu identyfikację zmian występujących na poziomie kwasów nukleinowych takich jak DNA czy RNA (w tym kontekście zwykle stosowane wymiennie z pojęciem „badanie genetyczne”), a także zmian dotyczących właściwości fizyko-chemicznych innych cząsteczek biologicznych
Białko	inaczej proteina, wielkocząsteczkowy biopolimer, zbudowany z aminokwasów połączonych ze sobą wiązaniami peptydowymi; białka występują we wszystkich żywych organizmach oraz wirusach, powstają w komórkach w procesie translacji przy udziale specjalnych struktur komórkowych zwanych rybosomami
Choroba autosomalna	choroba powodowana przez mutacje genów znajdujących się na chromosomach autosomalnych (czyli chromosomach innych niż chromosomy płci – X i Y)
Choroba autosomalna dominująca	jest efektem uszkodzenia jednej kopii genu znajdującego się na chromosomie autosomalnym, może zostać odziedziczona od rodzica lub być wynikiem mutacji <i>de novo</i> ; ryzyko przekazania mutacji potomstwu przez osobę chorą wynosi 50% w przypadku każdej ciąży i jest niezależne od płci potomstwa
Choroba autosomalna recesywna	jest efektem uszkodzenia obu kopii (alleli) genu znajdującego się na chromosomie autosomalnym; najczęściej obydwój rodzice chorego dziecka są bezobjawowymi nosicielami uszkodzonej kopii genu; ryzyko wystąpienia choroby autosomalnej recesywnej u potomstwa, niezależnie od jego płci, dla pary nosicieli wynosi 25% w przypadku każdej ciąży
Choroba dziedziczna	choroba powodowana przez mutację(e) w DNA (zaburzenie w obrębie materiału genetycznego), odziedziczona(e) od rodziców; w zależności od sposobu dziedziczenia choroby rodzic może mieć objawy choroby lub być bezobjawowym nosicielem
Choroba genetyczna	choroba, u podstaw której leżą zaburzenia genetyczne bądź nieprawidłowości w strukturze lub liczbie chromosomów, w ich wyniku zaburzona zostaje prawidłowa budowa oraz funkcjonowanie organizmu
Chromatyda	jedna z dwóch części chromosomu powstałych na etapie replikacji DNA przed podziałem komórkowym, po podziale komórkowym każda z chromatyd danego chromosomu trafia do oddzielnej komórki potomnej
Chromatyna	wszystkie element wchodzące w skład chromosomu takie jak białka histonowe i niehistonowe oraz DNA
Chromosom	struktura biologiczna znajdująca się wewnątrz jądra komórki, składająca się z białek i cząsteczek dwuniciowego DNA
Chromosom homologiczny	chromosomy o identycznej budowie morfologicznej zawierające te same geny; w komórkach znajdują się po dwa chromosomy homologiczne, jeden pochodzi od ojca, a drugi od matki
Crossing-over	zjawisko/proces wymiany fragmentów chromatyd chromosomów homologicznych, zachodzący podczas podziału mejozy, a czasami mitotycznego
Delecja	utrata fragmentu DNA o różnej wielkości, od pojedynczych nukleotydów do całych chromosomów
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy, nośnik informacji genetycznej
Diploid	komórka lub organizm zawierający w swoim genomie podwójny zestaw chromosomów homologicznych.
Duplikacja	podwojenie fragmentu DNA o różnej wielkości, od pojedynczych nukleotydów do całych chromosomów
Dziedziczność	odtworzenie w procesach rozrodu i rozwoju osobniczego u organizmów potomnych cech występujących w organizmach rodzicielskich
Ekspresja genu	proces biologiczny którego celem jest odczytanie informacji genetycznej zawartej w genach i przepisanie jej na produkt który może być białkiem lub RNA; efektem ekspresji genu jest wytworzenie i biologiczne działanie jego produktu np. hormonu lub enzymu

Eukarionty	wszystkie organizmy zbudowane z komórek posiadających jądro komórkowe wraz z chromosomami; należą do nich wszystkie organizmy żywe za wyjątkiem bakterii oraz archeowców zaliczanych z kolei do prokariotów – organizmów, których komórki pozbawione są jąder komórkowych
Fenotyp	wszystkie cechy wykształcone w trakcie rozwoju danego organizmu
Gen	fragment DNA kodujący określone białko lub RNA
Genom	cała informacja genetyczna żywego organizmu
Genotyp	zbiór genów danej osoby
Genetyk kliniczny	lekarz, który zajmuje się poradnictwem genetycznym i diagnostyką chorób genetycznych lub wrodzonych wad rozwojowych człowieka, powstałych na skutek zaburzeń funkcjonalnych bądź strukturalnych materiału genetycznego
Haploid	komórka zawierająca tylko jeden zestaw chromosomów homologicznych
Heterozygotyczny	posiadający dwie różne kopie danego genu
Homozygotyczny	posiadający dwie jednakowe kopie danego genu
Insercja	zmiana genetyczna (mutacja) polegająca na wstawieniu w istniejącą sekwencję DNA dodatkowego odcinka DNA
Inwersja	aberracja chromosomowa polegająca na odwróceniu fragmentu chromatyny w chromosomie
Kariotyp	kompletny zestaw chromosomów komórki somatycznej organizmu
Kod genetyczny	zestaw trzyliterowych kombinacji nukleotydów zwanych kodonami, z których każdy odpowiada określonemu aminokwasowi lub sygnałowi stop; za pomocą kodu genetycznego sekwencja nukleotydów w DNA określa sekwencję aminokwasową białek
Komórki macierzyste	pierwotne komórki organizmu, które mają zdolność do nieograniczonej/bardzo dużej liczby podziałów, namnażania się i przekształcania w inne typy komórek
Kosmówka	to najbardziej zewnętrzna błona płodowa, znajdująca się między owodnią, a błoną śluzową macicy
Mutacja	określenie zmiany w sekwencji DNA (lub aberracji liczbowej) niezależnie od jej ewentualnych skutków klinicznych; najczęściej określenie mutacja stosuje się w odniesieniu do zmian patogennych; obecnie zmiany w sekwencji DNA określa się jako warianty, przy jednoczesnym określeniu ich znaczenia klinicznego (łagodne, prawdopodobnie łagodne, o nieznanym znaczeniu klinicznym, prawdopodobnie patogenne, patogenne)
Mutagenne czynniki	czynniki o charakterze chemicznym, fizycznym lub biologicznym wywołujące mutacje
Nosiciel	zgodnie z definicją genetyczną: osoba posiadająca we wszystkich komórkach uszkodzoną jedną kopię danego genu związanego z chorobą o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym lub sprzężonym z płcią, u której nie występują objawy choroby powodowanej mutacjami tego genu; w praktyce mianem nosiciela określa się często również osoby zdrowe, ale posiadające uszkodzoną kopię np. genu związanego z nowotworzeniem, u których ryzyko wystąpienia choroby związanej z tym genem (lub nowotworu) jest wyższe
Nukleotyd	związek organiczny składający się z cukru – pentozy (rybozy lub deoksyrybozy), zasady purynowej lub pirymidynowej i co najmniej pojedynczej reszty kwasu fosforowego; stanowi podstawowy element strukturalny kwasów nukleinowych (DNA i RNA)
Poronienie	samoistna utrata ciąży przed upływem 22. tygodnia
Rodowód	w kontekście medycznym: informacja o pokrewieństwie między członkami danej rodziny oraz o chorobach/określonych cechach występujących u tych osób
RNA	kwas rybonukleinowy
Sekwencjonowanie DNA	technika biologii molekularnej polegająca na odczytywaniu sekwencji genetycznej DNA, czyli kolejności par nukleotydowych w cząsteczce DNA
Teratogen	czynnik środowiskowy, który może mieć negatywny wpływ na rozwój płodu i prowadzić do różnych nieprawidłowości, takich jak wady fizyczne, anomalie, malformacje, czyli zmiany w narządach
Test genetyczny	test (analiza) DNA/RNA, polega na analizie materiału genetycznego w celu odczytania zawartej w nim informacji genetycznej
Terapia genowa	metoda leczenia chorób genetycznych polegająca na wprowadzeniu do komórek prawidłowej kopii genu, którego defekt jest przyczyną choroby; celem terapii może być włączenie lub wyłączenie funkcji danego genu albo wprowadzenie dodatkowego genu terapeutycznego.
Translokacja	aberracja chromosomowa polegająca na przeniesieniu fragmentów między dwoma chromosomami.
Triploidia	genetyczna wada letalna, która skutkuje obecnością dodatkowego zestawu chromosomów w komórce.

SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabele

Tabela 1. Ryzyko życiowe zachorowanie na raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	12
--	-----------

Rysunki

Rys. 1. Oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> w zależności od wieku	13
Rys. 2. Oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi w populacji generalnej i u kobiet nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> w zależności od wieku	13
Rys. 3. Zachorowalność na raka piersi w Polsce i wybranych krajach Europy	13
Rys. 4. Umieralność na raka piersi w Polsce i wybranych krajach Europy	13
Rys. 5. Liczba zachorowań na raka piersi w Polsce i współczynniki zachorowalności według wieku	14
Rys. 6. Oszacowanie odsetka rozpoznań według wieku diagnozy	14
Rys. 7. Zachorowalność na raka piersi w Polsce według grup wieku	14
Rys. 8. Umieralność z powodu raka piersi w Polsce według grup wieku	14
Rys. 9. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce w grupach wieku	15
Rys. 10. Umieralność z powodu raka jajnika w Polsce w grupach wieku	15
Rys. 11. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce według wieku	15
Rys. 12. Wskazanie do leczenia <i>olaparybem</i>	25
Rys. 13. Strategia testowania <i>BRCA1/BRCA2</i> – metody klasyczne	31
Rys. 14. Strategia testowania <i>BRCA1/BRCA2</i> – NGS	32
Rys. 15. Finansowanie badań <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> przez Narodowy Fundusz Zdrowia	46
Rys. 16. Liczba osób, u których badano nosicielstwo mutacji w genie <i>BRCA1</i> i/lub genie <i>BRCA2</i> w latach 2015-2021 w ramach Programu MZ	48
Rys. 17. Finansowanie badań genetycznych w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne	49
Rys. 18. Możliwości finansowania badań <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> w raku piersi C50	51



Sanitas

**Stowarzyszenie na Rzecz Walki
z chorobami Nowotworowymi**

ul. Jana Pawła II 59, 38-500 Sanok
tel. 888 654 925 | sanitas@onet.eu
sanitas.sanok.pl

KRS 0000382742