



AstraBreast

Dx Journal

DIAGNOSTYKA *BRCA1/2*

Dr n. med. **Joanna Kufel-Grabowska**

Dr n. med. **Daria Świniuch**

Dr n. med. **Bartosz Szymanowski**

Dr **Jakub Skórniak**

Dr n. o zdr. **Michał Chrobot**

AstraZeneca 



WPROWADZENIE

Dr Jakub Skórniak

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

Rak piersi jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet i drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet¹. Szacuje się, że ta choroba dotknie nawet co ósmą kobietę. Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Najważniejszy czynnik ryzyka stanowi płeć, starszy wiek i kolejno: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku.

Diagnostyka i leczenie raka piersi to wieloetapowy i interdyscyplinarny proces, w który zaangażowani są specjaliści z różnych dziedzin, m.in. chirurdzy, radiolodzy, onkolodzy kliniczni, radioterapeuci, patomorfologodzy, biologodzy molekularni, genetycy kliniczni i psychoonkolodzy.

Każda pacjentka z rozpoznaniem raka piersi powinna mieć dokładnie zebrany wywiad rodzinny w kierunku nowotworów złośliwych, w szczególności dotyczący raka piersi i jajnika. Szacuje się, że ok. 5–10% zachorowań na raka piersi jest uwarunkowane genetycznie. U nosicielek mutacji genu *BRCA1* ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia sięga 50–87%, u nosicielek mutacji genu *BRCA2* 43–84%, a na raka jajnika, odpowiednio: 40–60% oraz 15–27%. Prawdopodobieństwo wykrycia kolejnego niezależnego raka piersi w ciągu 5 lat od rozpoznania pierwszego raka piersi wynosi 13–20%².

OPIS PRZYPADKU ZLECENIA I ROZLICZENIA DIAGNOSTYKI MUTACJI BRCA1/2 Z KRWI OBWODOWEJ Z ODDZIAŁU CHIRURGII PIERSI

Dr Jakub Skórniak

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

ROZPOZNANIE

55 -letnia pacjentka, bez istotnej przeszłości chorobowej i bez obciążeń genetycznych, zgłosiła się w styczniu 2024 roku do Poradni Chorób Piersi z guzkiem piersi prawej, którego wyczuła w samobadaniu piersi. Wykonano niezwłocznie badania obrazowe USG i MMG, w których wykryto zmianę BIRADS 4C piersi prawej wymagającą wykonania biopsji BMU. Po ok. 3 tygodniach od pierwszej wizyty w poradni, w badaniu histopatologicznym rozpoznano raka inwazyjnego NST G2, luminalnego B (ER 30%, PgR-ujemny, HER2-ujemny i Ki67 98%).

PRZEBIEG LECZENIA

Po przeprowadzeniu niezbędnej diagnostyki i ocenie stopnia zaawansowania – cT1cN0M0 pacjentka decyzją konsylium została zakwalifikowana do zabiegu oszczędzającego pierś oraz biopsji węzła chłonного wartowniczego (BCS + SLNB) wraz z uzupełniającą radioterapią i hormonoterapią.

DIAGNOSTYKA MUTACJI W GENACH

BRCA1/2

Przy przyjęciu do szpitala w marcu 2024 roku, po uzyskaniu świadomej zgody na wykonanie badania, zlecono wykonanie badania genetycznego w kierunku wykrycia mutacji germinalnych BRCA1 i BRCA2 techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS) z krwi. Następnie pacjentka przeszła radykalną ope-

rację BCS + SLNB str prawa (pT1cN0M0). Badanie NGS zostało rozliczone jako zaawansowane badanie genetyczne w ramach umowy na leczenie szpitalne i dosumowane do grupy JGP. Po ok. 2 tygodniach otrzymano wynik badania NGS potwierdzający wykrycie patogenicznej mutacji w genie BRCA1, potwierdzony w drugim niezależnym badaniu. Pacjentka uzyskała wyczerpującą poradę genetyczną i zdecydowała się na profilaktyczne usunięcie jajników, natomiast preferuje częstszą kontrolę radiologiczną oraz zachowanie czujności onkologicznej nad obustronną mastektomię, która zmniejsza ryzyko zachorowania. Poradnictwem genetycznym zostanie objęta również rodzina pacjentki.

PODSUMOWANIE

Identyfikacja pacjentek z dziedziczną predyspozycją do zachorowania na raka piersi i jajnika ma wpływ na decyzje diagnostyczne oraz terapeutyczne u chorych oraz członków ich rodzin. U pacjentek z mutacjami BRCA1/2 należy rozważyć zmniejszającą ryzyko zachorowania mastektomię, która redukuje ryzyko zachorowania o nawet 90–95%². Zaleca się, zmniejszającą ryzyko zachorowania, obustronną adnektomię u nosicielek mutacji genu BRCA1, najlepiej po zrealizowaniu planów macierzyńskich (między 35. a 40. r.ż.). Rozpoznanie mutacji u pacjentek z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, HER2 -ujemnym i patogennymi wariantami germinalnymi BRCA1 lub BRCA2 daje możliwość uzupełnienia leczenia inhibitorem PARP olaparybem,

co wiąże się z dłuższym przeżyciem wolnym od nawrotu choroby oraz przeżyciem całkowitym. Pacjentki zdrowe, lecz z rozpoznaną mutacją w genach *BRCA1/2*, wymagają częstszych badań obrazowych.

W Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu każda pacjentka z nowo rozpoznany rakiem piersi kierowana jest do Poradni Genetycznej. Z uwagi na znaczne obciążenie Poradni Genetycznej konsultacjami dla pacjentek z naszego i innych ośrodków onkologicznych stworzono algorytm ułatwiający pilną identyfikację pacjentek nosicielek mutacji, u których wczesne wykrycie tego uwarunkowania w znaczący sposób może wpłynąć na postępowanie terapeutyczne. Pacjentki do 50. r.ż., chore na TNBC lub z obciążonym wywiadem (rak piersi

i jajnika do 2. stopnia pokrewieństwa), chore na obustronnego raka piersi, kierowane są do Poradni Genetycznej w trybie pilnym celem uzyskania specjalistycznej porady oraz wykonania testów genetycznych w kierunku mutacji germinalnych *BRCA1* i *BRCA2* techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Pozostałe pacjentki o mniejszym ryzyku genetycznych uwarunkowań zachorowania oraz o potencjalnie mniejszym wpływie na decyzje o zakresie leczenia operacyjnego mają zlecane badanie NGS na oddziale (przy przyjęciu do szpitala na zabieg operacyjny) lub inną procedurę chirurgiczną. Algorytm w dużym stopniu umożliwi optymalne wykorzystanie dostępnych procedur diagnostycznych w zakresie poradnictwa genetycznego.

Badanie NGS z krwi w trybie hospitalizacji z Oddziału Chirurgii Piersi^{4,5,6}

- **PRODUKT ROZLICZENIOWY: zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005003) o wartości 2434 pkt.**
- Umowa w rodzaju Leczenie Szpitalne, materiał świeży (krew) pobrany podczas hospitalizacji
- Warunki rozliczenia:
 - załącznik nr 7 - Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych, który wskazuje rozpoznanie, w jakim można wykonać badanie genetyczne, oraz technologię i zakres analizy genetycznej
 - załącznik nr 1c - Katalog produktów do sumowania, w których zawarte jest zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005003)
 - załącznik nr 1a - Grupy JGP do sumowania z produktami z katalogu 1c
- Kto może: każda jednostka, która w ramach świadczeń specjalistycznych ma 1 z 15 zakresów z załącznika 1c, np. chirurgia onkologiczna, ale NIE chirurgia ogólna
- Badanie genetyczne zostało wykonane metodą wskazaną w zał. nr 7 Zarządzenia Prezesa NFZ
- Tryb realizacji świadczenia: tryb jednodniowy lub hospitalizacja, hospitalizacja uzasadniona względami medycznymi

OPIS PRZYPADKU ZLECENIA I ROZLICZENIA DIAGNOSTYKI MUTACJI BRCA1/2 Z KRWI W PORADNI GENETYCZNEJ

Dr n. med. Daria Świniuch

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ROZPOZNANIE

W styczniu 2023 roku 35-letnia pacjentka zgłosiła się do Poradni Chemioterapii Kliniki Onkologii w Poznaniu z powodu guza piersi prawej, którego wyczuła miesiąc wcześniej. Podczas badania przedmiotowego w kwadrancie górnym zewnętrznym, na godzinie 1, stwierdzono zmianę w piersi prawej wielkości około 2 cm. W wykonanych badaniach obrazowych (mammografia, USG oraz rezonans magnetyczny piersi) potwierdzono hipoechogenną zmianę w piersi prawej wielkości 2,5 cm z obecnym unaczynieniem o podejrzanym charakterze – BIRADS 4C. Nie wykazano zmian patologicznych w obrębie piersi lewej oraz w obu dołach pachowych.

Po wykonaniu biopsji gruboigłowej guza piersi prawej uzyskano rozpoznanie raka inwazyjnego gruczołu piersiowego NST, NHG3. Na podstawie wyniku badania immunohistochemicznego w ocenianych komórkach nowotworowych stwierdzono: receptor estrogenowy (ER) – 0%, receptor progesteronowy (PR) – 0%, Ki67 – 50%, HER2 (Score = 1+). Pacjentka dotychczas nie chorowała, stosowała antykoncepcję hormonalną przez 2 lata w przeszłości, miesiączkowała regularnie, rodziła 2 razy. Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych był obciążony: u matki rozpoznano raka piersi w wieku 50 lat. Dotychczas nie przeprowadzono diagnostyki genetycznej. W toku przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano potrójnie ujemnego raka piersi prawej w stopniu klinicznego zaawansowania IIA (cT2, N0, M0).

DIAGNOSTYKA MUTACJI W GENACH BRCA1/2

W chwili otrzymania wyniku potwierdzającego charakter nowotworowy guza diagnostykę rozszerzono o tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, a pacjentkę skierowano do Poradni Genetycznej, gdzie termin przyjęcia otrzymała po 2 tygodniach.

W Poradni Genetycznej przeprowadzono diagnostykę dwustopniową, w ramach której pacjentkę zakwalifikowano do badania w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA1/2*, *CHEK2* i *PALB2* techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Na początku maja 2023 roku otrzymano wynik badania genetycznego, w którym potwierdzono obecność mutacji germinacyjnej w genie *BRCA1* – wariant o patogennym znaczeniu klinicznym w eksonie 10 genu *BRCA1* (NM_007294.4): c.1687C > T (p.Gln563Ter).

PRZEBIEG LECZENIA

Decyzją konsylium, z uwagi na podtyp biologiczny i zaawansowanie kliniczne, pacjentka została zakwalifikowana do systemowej terapii neoadjuwantowej przed planowym zabiegiem operacyjnym. W lutym 2023 roku chorą rozpoczęła chemioterapię indukcyjną wg schematu 4 × AC „dose dense” (doksorubicyna z cyklofosfamidem co 14 dni), a następnie 12 × paklitaxel w połączeniu z karboplatyną AUC 2 co tydzień.

Po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej, mając w posiadaniu wynik badania genetycznego, u pacjentki wykonano obustronną mastektomię z rekonstrukcją z procedurą biopsji węzła wartowniczego. Uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) na zastosowane leczenie – ypT0, N0. Pacjentka pozostaje w kontroli onkologicznej oraz została objęta opieką w Poradni Nadzoru Genetycznego. W styczniu 2024 roku pacjentka zdecydowała się na zabieg profilaktycznego usunięcia przydatków.

POSUMOWANIE

W przedstawionym przypadku pacjentka została skierowana do Poradni Genetycznej już

na etapie prowadzonej diagnostyki pogłębionej. Czas oczekiwania na wynik badania NGS wyniósł ponad 3 miesiące z uwagi na konieczność przeprowadzenia 2-stopniowej diagnostyki (etap I – test celowany w kierunku wykrycia najczęstszych w polskiej populacji mutacji w genach *BRCA1*, *CHEK2*, *PALB2* oraz etap II – badanie NGS w kierunku wykrycia mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*). Rozliczenie procedur odbyło się w Poradni Genetycznej, w ramach katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (SOK). Wynik badania genetycznego znacząco wpłynął na podjęte decyzje dotyczące leczenia chirurgicznego oraz dalszą opiekę w ramach Poradni Nadzoru Genetycznego.

Badanie NGS z krwi w Poradni Genetycznej⁷

- PRODUKT ROZLICZENIOWY - dwustopniowa diagnostyka:
 - **(5.10.00.0000172) badanie mutacji założycielskich w genie *BRCA1* o wartości 260 pkt**
 - **(5.10.00.0000174) badanie mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* metodą NGS o wartości 1192 pkt.**
- Umowa w rodzaju Świadczenia Zdrowotne Kontraktowane Odrębnie (ŚOK), własna poradnia w strukturze lub umowa na podwykonawstwo z poradnią lub pracownią genetyczną na zewnątrz, materiał świeży (krew) pobrany w trybie ambulatoryjnym
- Badania w ramach programu „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika”
- Skierowanie do poradni przez lekarza pierwszego kontaktu lub specjalistę, skierowanie na badania od lekarza genetyka

OPIS PRZYPADKU ZLECENIA I ROZLICZENIA DIAGNOSTYKI MUTACJI BRCA1/2 Z TKANKI GUZA Z ODDZIAŁU ONKOLOGII

Dr n. med. Joanna Kufel-Grabowska
Gdański Uniwersytet Medyczny

ROZPOZNANIE

W październiku 2022 roku 45-letnia kobieta zgłosiła się do Poradni Onkologicznej z powodu guza w prawej piersi, który znalazła w trakcie samobadania. Wykonano badanie mamograficzne (MMR) oraz ultrasonograficzne piersi (USG) – opisano zmianę w piersi prawej na godzinie 12 wielkości 48 mm, obustronnie nie było innych zmian podejrzanych ani podejrzanych węzłów chłonnych w dołach pachowych (BIRADS 5). Wykonano także badanie przy użyciu MRI (rezonans magnetyczny), w którym opisano zmianę w piersi prawej wielkości 55 mm oraz węzeł o niepewnym znaczeniu w prawym dole pachowym. Pogłębiono diagnostykę o ponowne USG dołów pachowych i wykonano biopsję cienkoigłową węzła w pasze prawej oraz biopsję mammotomiczną guza w piersi pod kontrolą USG z założeniem znacznika.

Wynik histopatologiczny potwierdził obecność raka inwazyjnego NST G3, ekspresja receptora estrogenowego była obecna w 20% komórek nowotworowych, nie stwierdzono ekspresji receptora progesteronowego ani nadekspresji receptora HER2 (Score 0), marker proliferacji Ki 67 wynosił 100%. Stopień klinicznego zaawansowania określono jako cT3N0 (IIB). Badania tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy nie wykazały zmian o charakterze przerzutowym. Wywiad rodzinny był obciążony zachorowaniem na nowotwór piersi u matki w wieku 48 lat, dotychczas nie przeprowadzono diagnostyki genetycznej. Pacjentka nie chorowała, regularnie miesiączkowała, nie stosowała antykoncepcji, posiadała 2 nastoletnich dzieci.

DIAGNOSTYKA MUTACJI W GENACH BRCA1/2

Decyzją konsylium pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii przedoperacyjnej oraz zlecono wykonanie badania genetycznego techniką NGS (sekwencjonowanie następnej generacji) genów *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *PIK3CA*, *POLE*, *TP53* z materiału archiwalnego (tkanki guza). Jednocześnie do badania pobrano krew, która w przypadku identyfikacji mutacji służy do potwierdzenia charakteru wariantu.

PRZEBIEG LECZENIA

Na początku grudnia 2022 roku pacjentka rozpoczęła chemioterapię przedoperacyjną wg schematu – 12 kursów paklitakselu, następnie 4 kursy ddAC (AC, dokсорubicyna z cyklofosfamidem co 14 dni).

W końcu marca 2023 roku otrzymano wynik badania genetycznego, w którym potwierdzono obecność wariantu germinального o patogennym znaczeniu klinicznym *BRCA1*: c.3700_3704delGTAAA p. (Val1234Glnfs*8) klasy I w kontekście terapii raka piersi.

W maju 2023 roku przeprowadzono obustronną mastektomię z rekonstrukcją za pomocą implantów oraz biopsję węzła wartowniczego po stronie prawej – uzyskano całkowitą odpowiedź patomorfologiczną – ypTON0. W czerwcu włączono tamoksyfen, w sierpniu przeprowadzono uzupełniające napromienianie, a w grudniu zabieg usunięcia przydatków. W styczniu 2024 roku odstawiono tamoksyfen, włączono letrozol oraz podano kwas zoledronowy.

PODSUMOWANIE

U przedstawionej pacjentki decyzja o wykonaniu badania genetycznego została podjęta w trakcie konsylium, przy kwalifikacji do chemioterapii przedoperacyjnej. Do badania mutacji w genach *BRCA1/2* wykorzystano materiał archiwalny (tkankę guza) i wykonano badanie techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS), którego rozliczenie było możliwe w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne, jako zaawansowane badanie genetyczne zlecone w trybie ambulatoryjnym. Czas oczekiwania na wynik badania wynosił 4 miesiące. Nie było to optymalne rozwiązanie z uwagi na konieczność weryfikacji wyniku w badaniu z krwi obwodowej w celu identyfikacji mutacji germinalnych, co wydłużyło czas procedury i podrożyło koszt wykonania

badania. Dodatkowo w badaniu z tkanki guza istnieje zagrożenie wydania wyniku fałszywie negatywnego, ponieważ wykazano, że użycie DNA wyizolowanego z utrwalonego materiału tkankowego nie pozwala na wykrycie około 10% wariantów germinalnych w genach *BRCA1/2*, głównie delecji i duplikacji³.

Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego pacjentka podjęła decyzję o obustronnej mastektomii oraz o usunięciu przydatków. Dodatkowo została skierowana do Poradni Genetycznej po zalecenia dotyczące dalszych działań profilaktycznych oraz kwalifikacji kolejnych członków rodziny do badań genetycznych.

Badanie NGS z tkanki w trybie ambulatoryjnym z Oddziału Onkologii^{4,6,8}

- **PRODUKT ROZLICZENIOWY: zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005003) o wartości 2434 pkt.**
- Umowa w rodzaju Leczenie Szpitalne, tryb ambulatoryjny, materiał archiwalny
- Warunki rozliczenia:
 - załącznik nr 7 - Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych, który wskazuje rozpoznanie, w jakim można wykonać badanie genetyczne, oraz technologię i zakres analizy genetycznej
 - załącznik nr 1c - Katalog produktów do sumowania, w których zawarte jest zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005003)
 - załącznik nr 1b - Badania genetyczne z materiału archiwalnego 5.52.01.0001511 o wartości 0 pkt.
 - pacjent był przyjęty w trybie ambulatoryjnym w sytuacji konieczności modyfikacji ustalonego planu leczenia i wystawiono skierowanie na wykonanie diagnostycznego badania genetycznego
 - badanie genetyczne zostało wykonane metodą wskazaną w zał. nr 7 Zarządzenia Prezesa NFZ
 - badanie zostało wykonane zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych, rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe
- Ponadto w przypadku wykrycia wariantu P/LP konieczne jest wykonanie dodatkowej analizy przy użyciu DNA wyizolowanego z krwi obwodowej celem określenia charakteru zmiany (wariant germinalny vs wariant somatyczny)

OPIS PRZYPADKU ZLECENIA I ROZLICZENIA DIAGNOSTYKI MUTACJI BRCA1/2 Z KRWI OBWODOWEJ Z ODDZIAŁU ONKOLOGII

Dr n. med. Bartosz Szymanowski

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

ROZPOZNANIE

Pacjentka lat 51 w czerwcu 2023 roku wyczuła zmianę w piersi lewej – wykonano USG piersi, gdzie stwierdzono zmianę ogniskową 38 mm, następnie wykonano mammografię, w której stwierdzono odgraniczoną guzową masę średnicy 35 mm. Wykonano biopsję gruboigłową opisywanej zmiany, w której wykazano: utkanie raka naciekającego bez specjalnego typu (NOS/NST), G2, ER(+) 100% (Allred 8), PR (-), HER 2 (2+), w wykonanym badaniu FISH nie stwierdzono amplifikacji genu HER2, Ki67 około 40%. Dodatkowo wykonano biopsję węzła chłonnego pachy lewej, w której komórek o morfologii i fenotypie przerzutu raka nie stwierdzono. Pacjentka ostatnią miesiączkę przeżyła w 48. roku życia. Wywiad rodzinny onkologiczny: nieobciążony. Ustalono kliniczne zaawansowanie jako cT2N0M0.

PRZEBIEG LECZENIA

Na konsylium wielodyscyplinarnym podjęto decyzję o wykonaniu operacji piersi jako pierwszego etapu leczenia – mastektomia – na prośbę pacjentki. W sierpniu 2023 roku wykonano mastektomię lewostronną sposobem Maddena z biopsją węzła wartowniczego – już w trakcie operacji, z uwagi na podejrzany makroskopowo wygląd węzłów z towarzyszącym brakiem wychwytu ferromagnetyku – rozszerzono zakres operacji. W wyniku histopatologicznym po operacji stwierdzono: rak inwazyjny piersi NST, wielkość guza 85 mm, stopień złośliwości histologicznej: G2, usunięto 8 węzłów chłonnych, z czego stwierdzono 3 węzły z przerzutami

raka (przekraczanie torebki węzła w 1 węźle chłonnym). Ostateczne kliniczne zaawansowanie choroby: stopień IIIA. Omówiono ponownie przypadek pacjentki na wielodyscyplinarnym konsylium i zdecydowano o zastosowaniu leczenia uzupełniającego: zaproponowano chemioterapię uzupełniającą 4ddAC i 12 paklitaksel. Pacjentka rozpoczęła chemioterapię we wrześniu 2023 roku, a po jej zakończeniu rozpoczęto leczenie uzupełniające – hormonoterapia – letrozol oraz zastosowano radioterapię radykalną (teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D – IMRT) – fotony (luty–marzec 2024) przeprowadzono uzupełniającą radioterapię na obszar lewej ściany klatki piersiowej oraz lokoregionalne węzły chłonne z uwzględnieniem węzłów chłonnych zamostkowych. Fotonami X – 6MV techniką IMRT – dMLC, z codzienną kontrolą CBCT – w 20 dawkach frakcyjnych po 2,25 Gy, podano dawkę całkowitą 45 Gy. Po zakończeniu radioterapii pacjentka otrzymała propozycję rozpoczęcia leczenia uzupełniającego olaparybem – po podpisaniu zgody na leczenie w kwietniu 2024 roku rozpoczęła leczenie. Obecnie pacjentka rozważa możliwość profilaktycznej mastektomii oraz owariektomii. W planach jest także rozpoczęcie leczenia uzupełniającego kwasem zoledronowym.

DIAGNOSTYKA MUTACJI W GENACH BRCA1/2

W dniu rozpoczęcia chemioterapii zaproponowano pacjentce wykonanie badania genetycznego w kierunku mutacji w genach

BRCA1/2 – na co wyraziła pisemną zgodę. Pacjentka kontynuowała leczenie. Wynik badania otrzymano po 2 tygodniach – w badaniu znaleziono wariant patogeny w 1 allelu (kopii) genu *BRCA2* (wariant NM_000059: c.9118 -2A > G). Wynik badania przekazano pacjentce.

PODSUMOWANIE

U przedstawionej pacjentki decyzja o wykonaniu badania genetycznego w kierunku

mutacji *BRCA1/2* została podjęta w trakcie hospitalizacji w Oddziale Dziennym Chemioterapii. Pozyskanie wiedzy o obecności lub braku mutacji skutkowało podjęciem decyzji co do dalszego leczenia uzupełniającego. Do badania genetycznego pobrano krew żylną i wykonano badanie techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS), którego rozliczenie było możliwe w ramach umowy szpitala z NFZ. Czas oczekiwania na wynik badania wynosił 15 dni.

Badanie NGS z krwi w trybie hospitalizacji z Oddziału Onkologii^{4,5,6}

- **PRODUKT ROZLICZENIOWY: zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005003) o wartości 2434 pkt.**
- Umowa w rodzaju Leczenie Szpitalne, **materiał świeży (krew)** pobrany podczas hospitalizacji
- Warunki rozliczenia:
 - załącznik nr 7 - Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych, który wskazuje rozpoznanie, w jakim można wykonać badanie genetyczne, oraz technologię i zakres analizy genetycznej
 - załącznik nr 1c - Katalog produktów do sumowania, w których zawarte jest zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005003)
 - załącznik nr 1a - Grupy JGP do sumowania z produktami z katalogu 1c
- Kto może: każda jednostka, która w ramach świadczeń specjalistycznych ma 1 z 15 zakresów z załącznika 1c, np. onkologia kliniczna
- Badanie genetyczne zostało wykonane metodą wskazaną w zał. nr 7 Zarządzenia Prezesa NFZ
- Tryb realizacji świadczenia: tryb jednodniowy lub hospitalizacja, hospitalizacja uzasadniona względami medycznymi

KOMENTARZ EKSPERTA DO OPISU PRZYPADKÓW

Dr n. o zdr. Michał Chrobot

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Od 2017 roku Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje badania genetyczne, wykonywane na potrzeby pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem wybranych nowotworów złośliwych. Badania genetyczne mogą zostać rozliczone w ramach leczenia szpitalnego lub w ramach świadczeń zdrowotnych finansowanych odrębnie, z czym związane są istotne różnice dotyczące kosztów świadczeń, metod pobrania materiału genetycznego oraz kryteriów wymaganych do przeprowadzenia diagnostyki.

W ramach leczenia szpitalnego finansowane są proste, złożone lub zaawansowane badania genetyczne, które wykonywane są z materiału pobranego w trakcie pobytu w oddziale szpitalnym lub z materiału archiwalnego (porada w warunkach ambulatoryjnych, w sytuacji, kiedy lekarz zleca badanie genetyczne z materiału pobranego już wcześniej, w celu modyfikacji planu leczenia).

W przypadku świeżego materiału nie ma znaczenia, czy będzie to materiał tkankowy z guza, czy krew obwodowa, ważne aby zlecenie i pobranie materiału wykonane zostało w trakcie hospitalizacji. W przypadku materiału archiwalnego analizie poddaje się materiał tkankowy, wcześniej już utrwalony.

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

Zgodnie z powyższym należy podkreślić, iż każda z opisanych powyżej ścieżek zlecenia i rozliczenia diagnostyki mutacji w genach *BRCA1/2* nie jest optymalna, ponieważ zlecenie pobrania materiału świeżego w diagnostyce raka piersi powinno być możliwe do wykonania i rozliczenia z poziomu świadczenia ambulatoryjnego, niezwłocznie po potwierdzeniu rozpoznania nowotworu. Powyższe jest o tyle istotne, że wynik badania genetycznego winien być już w posiadaniu lekarzy uczestniczących w konsylium wielospecjalistycznym, które decyduje o pierwszym leczeniu pacjentki z rakiem piersi. Dlatego też zasadnym jest wprowadzenie zmian w zasadach finansowania badań genetycznych, tak aby możliwe było pobranie i wykonanie badania genetycznego z materiału pobranego ambulatoryjnie (z tkanki lub krwi pacjenta, pobranych w trakcie diagnostyki w poradni).

Piśmiennictwo:

1. Didkowska J.A., Barańska K., Miklewska M.J., Wojciechowska U., Cancer incidence and mortality in Poland in 2023. *Nowotwory J Oncol* 2024; 74: 75–93, str. 80.
2. Nowakowska D., Nowikiewicz T., Rozdział 1.4. Genetyka raka piersi — dziedziczne predyspozycje do raka piersi; Biblioteka Chirurgia Onkologa – Redaktor naukowy serii: Arkadiusz Jeziorski, tom 5, wydanie II poprawione i uzupełnione. *Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi, II Konsensus PTChO*, str. 10–12.
3. Chrobot M., Jagiełło –Gruszfeld A., Kowalik A., Kufel –Grabowska J., Łacko A., Pogoda K., Wasąg B., zespół MAHTA, *Diagnostyka molekularna raka piersi w kierunku mutacji w genach BRCA1/2*, Warszawa 2023 r., str. 44.
4. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, z późniejszymi zmianami.
5. Aktualne zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Załącznik 1a.
6. Aktualne zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Załącznik 1c.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
8. Aktualne zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Załącznik 1b.



AstraBreast

Dx Journal

DIAGNOSTYKA *BRCA1/2*

Aktualna informacja
o produkcie leczniczym LYNPARZA®:



Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa
tel. (22) 245 73 00, fax (22) 485 30 07
www.astrazeneca.pl

PL-19632

AstraZeneca 