

Wyzwania diagnostyki molekularnej i leczenia nowotworu złośliwego jajnika

Zeszyty edukacyjne / część I

Raport pod patronatem:

Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii
prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego

Konsultanta krajowego w dziedzinie ginekologii
onkologicznej prof. dr hab. n.med. Mariusza
Bidzińskiego

Autorzy:

dr n.med. Andrzej Tysarowski
dr hab. n.med. Lubomir Bodnar
dr hab.n.med. Joanna Didkowska
mgr inż. Magdalena Sakowicz
dr hab. n.med. Beata Jagielska



POLSKA KOALICJA
MEDYCYNY PERSONALIZOWANEJ
STOWARZYSZENIE





Spis treści

1. Wstęp	4
2. Epidemiologia na świecie, miejsce Polski na tle Europy	6
3. Możliwości leczenia chorych na raka jajnika w świetle nowego programu lekowego B.50	10
4. Finansowanie badań genetycznych przez publicznego płatnika	15
4.1. Zasady rozliczania badań genetycznych finansowanych przez publicznego płatnika	16
5. Schemat diagnostyczny wykonywanych badań genetycznych w raku jajnika	19
6. Jakość badań genetycznych	22
7. Systemy klasyfikacji wariantów genetycznych	24
8. Analiza ctDNA	26
9. Analiza diagnostycznych badań genetycznych dla C56 nowotwór złośliwy jajnika	28
Podsumowanie	39
Spis tabel	40
Spis wykresów	40
Spis rysunków	41
Piśmiennictwo	41

1.

Wstęp

Szybki rozwój technologiczny dokonujący się na naszych oczach leży u podstaw ogromnego postępu w możliwościach diagnostyki i leczenia onkologicznego. Lekarze od stuleci opierali się jedynie na intuicji i swoich zmysłach. Sytuacja ta zaczęła się zmieniać dopiero w ubiegłym wieku, kiedy to rozpoznanie choroby i terapię zaczęto wspierać zdobyczami ówczesnej nauki na temat analiz biochemicznych i poznawania procesów zachodzących w komórkach. Obecnie nowoczesna diagnostyka i leczenie coraz częściej opierają się na dynamicznie rosnących możliwościach wglądu w procesy molekularne i zmiany zachodzących w naszych genach.

Wdrażanie nieinwazyjnych lub minimalnie inwazyjnych metod do diagnostyki nowotworów jest priorytetem w onkologii. W ostatnich latach uzyskano znamienne postępy w możliwościach użycia materiału z krwi lub innych płynów ustrojowych w celu diagnostyki chorób onkologicznych. Możliwości takie stwarza między innymi biopsja płynna, która pozwala wykrywać krążące komórki nowotworowe, wolne DNA guza, egzosomy, matrycowe RNA, mikroRNA, białka charakterystyczne dla nowotworów i ich metabolity. Molekularna ana-

liza płynnej biopsji z krwi obwodowej jest powszechnie wykorzystywana w diagnostyce niektórych nowotworów w codziennej praktyce np. raku płuca.[1] Może być także przydatna do monitorowania efektów leczenia onkologicznego. W niskozróżnicowanym surowiczym raku jajnika u ok. 99% pacjentek obserwuje się zaburzenia w genie TP 53. To stwarza możliwości ilościowej oceny krążącego DNA zawierającego daną mutację we krwi obwodowej w płynnej biopsji. Ta informacja w trakcie terapii może umożliwić szybką odpowiedź na temat dynamiki zmian nowotworowych.[2]

Badanie biologii molekularnej raka jajnika, poznawanie mechanizmów leżących u podstaw powstawania nowotworów daje nadzieję, że w najbliższych latach zaobserwujemy znamienne poprawę wyników leczenia choroby, charakteryzującej się najwyższą umieralnością spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych. Postęp, który dokonuje się w ostatnich latach w onkologii odbywa się głównie dzięki wprowadzaniu nowych terapii ukierunkowanych molekularnie. Aktualnie zsyntetyzowano wiele nowych cząsteczek, które poddaje się intensywnym badaniom klinicznym u chorych na raka jajnika. Niektóre z nich znalazły już swoje miejsce w leczeniu standardowym na różnych etapach terapii i w określonych podgrupach chorych jak np. bewacizumab, czy też inhibitory PARP (niraparib, olaparin, rucaparib) a inne oczekują na wyniki potwierdzające ich przydatność kliniczną w badaniach III faz jak np. immunoterapia, leki ukierunkowane przeciwko receptorom folinianowym lub białku p53.[3]

Onkologia spersonalizowana służy identyfikowaniu bardziej efektywnych możliwości terapeutycznych u indywidualnego pacjenta. Obecnie trwają szeroko zakrojone badania w zakresie profilowania pacjentów poprzez techniki oparte na farmakogenomice oraz innych „omikach”, które mogą poprawić wyniki leczenia onkologicznego. Poszczególne rodzaje nowotworów różnią istotnie pomiędzy pacjentami, dlatego profilowanie molekularne guza u indywidualnego chorego staje się koniecznością w celu poprawy wyników leczenia onkologicznego. Obecnie stało się to możliwe dzięki wdrożeniu zdobyczy technologicznych umożliwiających analizę wielu zaburzeń molekularnych w szybki i kosztowo-efektywny sposób. Metoda sekwencjonowania nowej generacji (NGS) polegająca na równoległym sekwencjonowaniu dużych fragmentów DNA jest powszechnie wykorzystywana w diagnostyce molekularnej raka jajnika u każdego chorego w zakresie oceny mutacji w genach *BRCA1/2*. Trwają intensywne badania poszukujące innych celów molekularnych w tym nowotworze.[4]

W prezentowanym raporcie, dokonano przeglądu aktualnych możliwości diagnostyki molekularnej oraz nowoczesnych metod terapeutycznych z użyciem nowych leków u chorych na raka jajnika dostępnych w Polsce.



2.

Epidemiologia na świecie, miejsce Polski na tle Europy

Nowotwory jajnika są rozpoznawane u około 295,5 tysiąca kobiet na świecie zajmując ósme miejsce (3,4% zachorowań na nowotwory, 4,4% zgonów nowotworowych w 2018r.). W krajach wysokim stopniu rozwoju społecznego występuje 36% zachorowań i zgonów (185 tys.) na ten nowotwór. Najwyższą zachorowalność notuje się w Europie Środkowo-Wschodniej (rys. 8), Rosji, Ameryce Północnej i Oceanii, stosunkowo niską w Afryce i najniższą w Azji. W niektórych krajach europejskich i Ameryki charakteryzujących się najwyższym indeksem rozwoju społecznego zachorowalność wykazuje tendencję malejącą, co pociąga za sobą obniżenie współczynników umieralności.

W krajach członkowskich Unii Europejskiej według szacunków na 2020 rok roku u ponad 39,5 tysięcy kobiet zdiagnozowano raka jajnika, około 27 tysięcy zmarło z tego po-

wodu. W Europie nowotwór ten najczęściej występuje w Europie Środkowo-Wschodniej (ponad 20/100 tys.). Średnia wartość współczynnika zachorowalności dla krajów Unii Europejskiej wynosi 15,5/100 tys.

Etiologia

Najczęściej występującym typem histologicznym są raki (około 90%); nowotwory germinalne stanowią około 3%, potencjalnie złośliwe nowotwory sznurów płciowych (1-2%). Rzadsze występowanie tego schorzenia obserwuje się u kobiet z owulacją ograniczoną wskutek wielokrotnych ciąż lub w wyniku stosowania antykoncepcji hormonalnej, którą uznaje się za czynnik protekcyjny. Rak jajnika częściej występuje u kobiet, które nie rodziły i jednocześnie nie stosowały hormonalnej antykoncepcji.

Historia rodzinna raka jajnika odpowiada za około 15%-20% zachorowań. Kobiety z mutacjami w obrębie genów *BRCA1* lub *BRCA2* mają około 30-70% ryzyko zachorowania przed ukończeniem 70 roku życia. Ryzyko zachorowania wzrasta 3-krotnie u kobiet, których dwie lub więcej krewnych pierwszego stopnia zachorowało na raka jajnika.

Epidemiologia w Polsce

W Polsce rak jajnika stanowi prawie 5% zachorowań kobiet na nowotwory i około 6% zgonów nowotworowych. Częstość zachorowań na raka piersi w Polsce w 2020 roku

(22,6/100 tys.¹) jest wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (15,5/100 tys.), podobnie jak częstość zgonów z tego powodu (15/100 tys.) – średnia dla Unii Europejskiej wynosi 10/100 tys. Nowotwory jajnika są drugim co do częstości nowotworem w obrębie nowotworów żeńskich narządów płciowych i piątym co do częstości występowania wśród ogółu nowotworów. W 2017 roku odnotowano się ponad 3775 zachorowań i 2670 zgonów z powodu tego nowotworu.

Nowotwory jajnika są jedynym nowotworem w obrębie kobiecych narządów płciowych, który występuje również w najmłodszych grupach wieku. Częstość występowania tego nowotworu przed 25 rokiem życia wynosi 0,2-1,6/100 tys. (rys. 1). W latach 2015-2017 w tej grupie wiekowej występowało średnio około 43 zachorowań rocznie. Częstość zachorowań na nowotwory jajnika wzrasta z wiekiem (rys. 1). Umieralność z powodu nowotworów jajnika wzrasta po 40 roku życia, a począwszy od piątej dekady życia jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu żeńskich narządów płciowych.

Zachorowalność i umieralność na nowotwory jajnika charakteryzowały się tendencją rosnącą do początku XXI wieku i od tego czasu widoczna jest stabilizacja współczynników (rys. 2). Rozkład geograficzny zachorowalności na nowotwory jajnika wskazuje na podwyższone ryzyko zachorowania wśród mieszkanki Wielkopolski.

Nowotwory jajnika są schorzeniem o sto-

sunkowo złym rokowaniu, ale w większości krajów europejskich obserwuje się wieloletni powolny spadek lub stabilizację umieralności z powodu nowotworów jajnika (rys. 4). Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych netto w Polsce wynosił 37,5% wśród pacjentek zdiagnozowanych w latach 2010-2014, co oznacza poprawę o 5 punktów procentowych w stosunku do lat 2000-2004.

Profilaktyka

W przypadku nowotworów jajnika nie wdrożono dotychczas żadnych populacyjnych działań profilaktyki pierwotnej czy wtórnej. Ze względu na mały postęp w leczeniu tych nowotworów malejące trendy umieralności w krajach o wysokim wskaźniku rozwoju społecznego należy tłumaczyć zmniejszającą się zachorowalnością związaną z powszechnym stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Próby wdrożenia nadzoru u pacjentek z predyspozycją genetyczną (przezpochwowe USG co 3 miesiące) nie wykazały zmniejszenia śmiertelności.

Zalecenia

Przedstawiona sytuacja epidemiologiczna skłania do wysunięcia kilku wniosków:

- należy spodziewać się stabilizacji lub zmniejszenia zachorowalności w związku z upowszechnianiem w Polsce stosowania hormonalnej antykoncepcji;

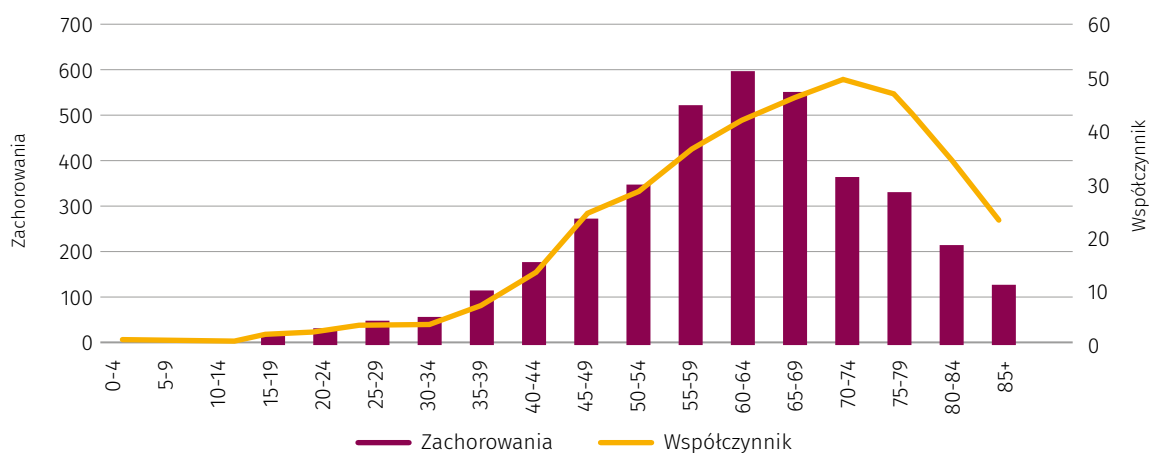
¹ Dane odnoszą się do oszacowania na 2020 rok i wyrażone są jako współczynniki standaryzowane według wieku na populację Europy 2013 (ESP2013)

- ograniczenie skutków społecznych raka piersi w Polsce możliwe jest jedynie przez ograniczenie umieralności;
- kobietom z podejrzeniem i diagnozą nowotworu należy zapewnić dostęp do

odpowiedniego, indywidualnie zaplanowanego leczenia, obejmującego nie tylko leczenie medyczne, ale również psychoterapię i rehabilitację.

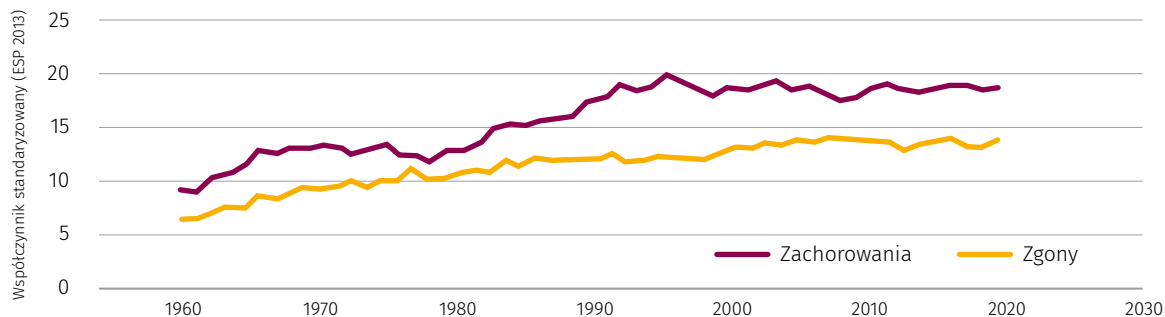
Rysunek nr 1.

Zachorowania i zachorowalność na raka jajnika według wieku, Polska, 2015-2017.



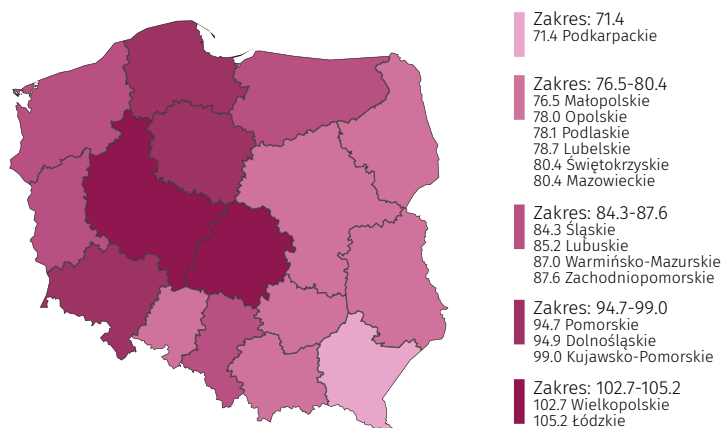
Rysunek nr 2.

Zachorowalność i umieralność z powodu raka jajnika, Polska.



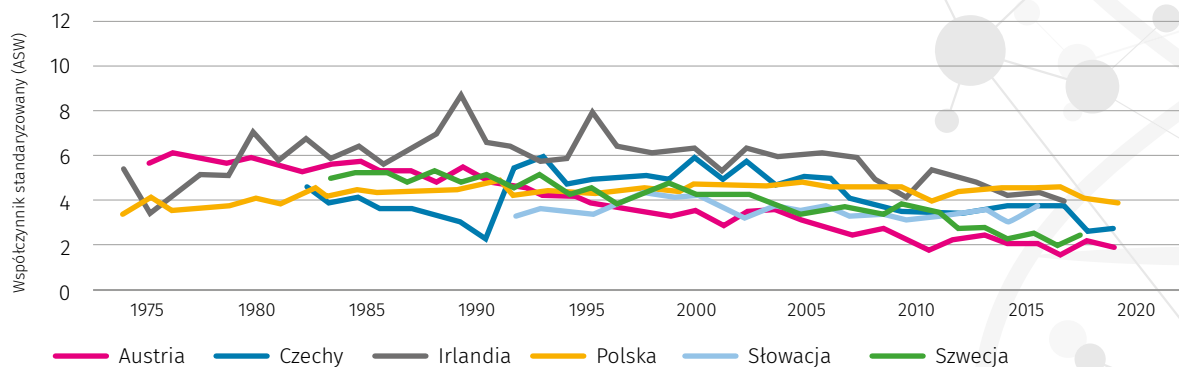
Rysunek nr 3.

Zachorowalność na nowotwory jajnika, Polska 2015-2017.



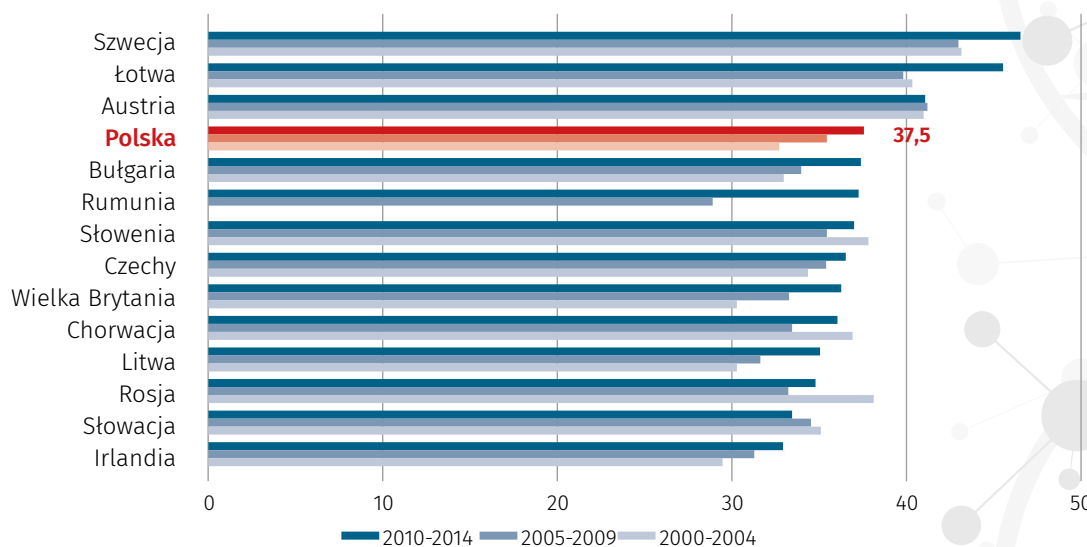
Rysunek nr 4.

Umieralność z powodu raka jajnika w wybranych krajach (współczynnik standaryzowany wg standardowej populacji świata – ASW).



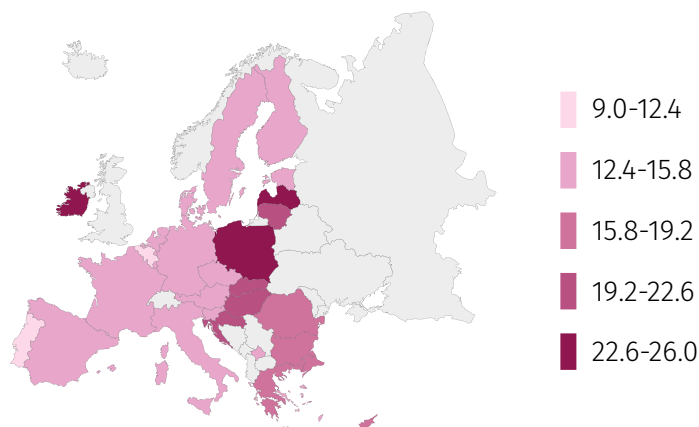
Rysunek nr 5.

Wskaźniki przeżyć względnych netto, rak jajnika (Concord-3).



Rysunek nr 6.

Zachorowalność na nowotwory jajnika w Europie, 2020.



3.

Możliwości leczenia chorych na raka jajnika w świetle nowego programu lekowego B.50

Przyczyn wysokiej umieralności z powodu raka jajnika upatruje się głównie w diagnozowaniu choroby w zaawansowanym stadium oraz jej agresywnej biologii. Standardowa strategia terapeutyczna obejmuje przeprowadzenie operacji zmniejszającej masę nowotworu oraz chemioterapię opartą na pochodnych platyny a także zastosowanie nowych leków ukierunkowanych molekularnie [2].

Pierwotna operacja cytoredukcyjna jest podstawowym zabiegiem chirurgicznym stosowanym w trakcie leczenia raka jajnika. Głównym celem tego zabiegu jest wykonanie całkowitej resekcji z usunięciem wszystkich widocznych makroskopowo zmian nowotworowych widocznych w jamie brzusznej. Mniej pożądanym wynikiem operacji jest optymalna cy-

toredukcja (z pozostawieniem zmian resztkowych o średnicy poniżej 1 cm). Jeśli nie jest możliwe osiągnięcie optymalnego zakresu zabieg ogranicza się do działania paliatywnego polegającego na usunięciu największych guzów zwykle z sieci, przydatków i odessaniu wodobrzusza. Takie postępowanie w krótkoterminowym okresie poprawia jakość życia oraz zwiększa szansę na osiągnięcie remisji raka w trakcie chemioterapii [5].

Do chemioterapii kwalifikowane są pacjentki we wszystkich stadiach zaawansowania klinicznego I-IV wg FIGO. Możliwe jest odstąpienie od takiego leczenia jedynie u chorych w bardzo wczesnym stadium zaawansowania choroby FIGO IA i IB ale tylko w podtypach wysoko zróżnicowanych, G1. Pacjentki, u których w trakcie kwalifikacji do operacji lub po ocenie resekcyjności (laparoskopowej) stwierdza się brak możliwości uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji, kwalifikuje się do chemioterapii neoadjuwantowej [6].

Dla tych chorych wariantem leczenia chirurgicznego jest odroczone operacja cytoredukcyjna, którą wykonuje się najczęściej po 3 kursach chemioterapii o założeniu neoadjuwantowym o ile pozwala na to ocena kliniczna i obrazowa. [7,8].

W 2004 roku ustalono obecny standard chemioterapii pierwszej linii leczenia raka jajnika, który polega na zastosowaniu paklitaselu w dawce 175 mg/m² w trzygodzinnym wlewie z karboplatiną przy AUC 5-7,5 [9].

Nadzieję na poprawę wyników leczenia w raku jajnika stwarzają nowe cząsteczki ukierunkowane molekularnie. Pierwszym

zarejestrowanym lekiem z tej grupy jest bewacyzumab, który stanowi rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne hamujące rozwój nowotworu poprzez wiązanie się z czynnikami wzrostu śródbłonka naczyniowego (VGFR) [10].

Rejestracja bewacizumabu we wskazaniu raka jajnika opiera się na opublikowanych w 2011 roku wynikach dwóch badań klinicznych GOG 218 i ICON 7, w których oceniano efekt dołączenia tego leku do standardowej chemioterapii pierwszej linii a także zastosowanie go w terapii podtrzymującej. W obu badaniach podawanie bewacyzumabu razem z chemioterapią paklitaksel/karboplatyna wpłynęło na znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W badaniu GOG 218 w grupie kontrolnej uzyskano medianę PFS 10,3 miesiąca, w grupie otrzymującej bewacyzumab razem z chemioterapią, bez terapii podtrzymującej 11,2 miesiąca, zaś w grupie otrzymującej bewacyzumab jednocześnie z chemioterapią i także w terapii podtrzymującej czas wolny od progresji choroby wyniósł 14,1 miesiąca. W badaniu ICON7 mediana PFS w grupie otrzymującej chemioterapię standardową wynosiła 20,3 miesiąca zaś w grupie otrzymującej bewacyzumab razem z chemioterapią mediana wynosiła 21,8 miesiąca. W badaniu GOG 218 i ICON7, nie stwierdzono istotnych różnic w całkowitym czasie przeżycia dla całej populacji włączonych do badania pacjentek. Największą korzyść z leczenia bewacizumabem odniosły chore z grupy wysokiego ryzyka (w stopniu zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji >1cm) u których uzyskano wydłużenie

mediany PFS o ok. 3.6 miesiąca (18,1 wobec 14,5 miesiąca, $p=0,004$). W tej grupie uzyskano także wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (36,6 wobec 28,8 miesiąca, $p=0,002$) [11,12]

Podstawą zastosowania bewacizumabu refundowanego w Polsce w oparciu o program lekowy B.50 jest badanie ICON7. Podobnie jak w badaniu rejestracyjnym dla tego wskazania do leczenia mogą być kwalifikowane chore na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji >1cm. Chore muszą się charakteryzować dobrym stanem sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Pacjentki wcześniej nie mogą mieć stosowanego leczenia systemowego z powodu raka jajnika, chociaż dopuszcza się uprzednią chemioterapię neoadjuwantową o ile nie udało się uzyskać optymalnego zakresu wycięcia zmian nowotworowych podczas odroczonej operacji cytoredukcyjnej. Pozostałe kryteria kwalifikacji obejmują typowe dla prowadzenia chemioterapii opartej na paklitakselu i karboplatynie parametry wydolności szpiku kostnego, koagulacyjne oraz czynności wątroby i nerek. Dodatkowo chore nie mogą mieć stwierdzonych typowych przeciwwskazań dla bewacizumabu w tym, przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni zabieg operacyjny do momentu kwalifikacji do leczenia, czynną chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, stosowanie leków przeciwkrzepnych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych) nie-

gojące się rany a także niestabilne poważne choroby układu krążenia i neurologiczne.

Kolejną ważną grupą nowych leków ukierunkowanych molekularnie u chorych na raka jajnika, które zmieniają wyniki terapii są inhibitory polimerazy poli- (ADP-rybozy) (PARP). Mechanizm przeciwnowotworowy inhibitorów PARP, jest ściśle powiązany z upośledzeniem mechanizmów naprawy DNA (HRD) a zwłaszcza obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (*mBRCA*). [13]. Uzasadnieniem badań nad zastosowaniem leków z grupy inhibitorów PARP jest wysoki odsetek zaburzeń genetycznych występujących w szlaku mechanizmów naprawy DNA obserwowanych w raku jajnika (w tym *BRCA1* i *BRCA2*), które stwierdza się łącznie u około 50% chorych [14].

Olaparib, inhibitor PARP został dopuszczony do stosowania w pierwszym rzucie u chorych na *mBRCA* raka jajnika w stadiach FIGO III/IV w krajach Unii Europejskiej po wynikach badania SOLO1 [15]. Z kolei, niraparib został zatwierdzony do leczenia podtrzymującego po pierwszej linii chemioterapii w populacji chorych z nowo rozpoznanym rakiem jajnika w stadium III lub IV wg FIGO po uzyskaniu wyników badania PRIMA [16]. Ostatnio FDA i EMA zatwierdziły olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako terapię podtrzymującą u pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika w stadium FIGO III lub IV, u których stwierdzono obecność zaburzeń HRD w tym *mBRCA* oraz po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny na podstawie wyników badania PAOLA-1 [17].

W badaniu SOLO-1 randomizowanym, podwójnie zaślepionym fazy 3, pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (w stadium wg FIGO III lub IV) niskozróżnicowanym, surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu, z mutacją w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny losowo przydzielano do ramienia leczonego olaparybem w tabletkach po 300 mg dwa razy dziennie lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS. Zaobserwowano, że ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 70% mniejsze w przypadku leczenia podtrzymującego olaparybem niż w przypadku placebo (odpowiednio, 3-letnie zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu wyniosło 60% wobec 27%; $p < 0,001$).

Podstawą zastosowania olaparibu refundowanego w Polsce w oparciu o program lekowy B.50 jest badanie SOLO1. Podobnie jak w badaniu rejestracyjnym dla tego wskazania do leczenia mogą być kwalifikowane chore na nowo zdiagnozowanego zaawansowanego (w stopniu III- IV wg. FIGO) raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (*ang. high grade, G2 lub G3*). Po leczeniu pierwszego rzutu opartego na pochodnych platyny chore muszą uzyskać całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię wg kryteriów RECIST. U pacjentek musi być stwierdzona obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej).

Pomimo korzystnych wyników badania PAOLA-1 dla połączenia bewacizumabu z olaparibem w zaawansowanym stadium raka jajnika, w Polsce program lekowy B.50 nie dopuszcza łącznego stosowania obu leków jednocześnie.

Jednak pomimo osiągnięcia całkowitej regresji choroby po leczeniu zaawansowanych stadiów choroby około 80% pacjentów doświadcza wznowy. Odstęp wolny od leczenia pochodnymi platyny (PFI) jest jednym z najbardziej wiarygodnych predyktorów odpowiedzi w nawrotowym raku jajnika na kolejną linię chemioterapii. [18] Pacjentki ze stwierdzoną niewrażliwością na analogi platyny (PFI do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii) i chorobą platynooporną (PFI do 6 miesięcy) kwalifikują się zwykle do monoterapii cytostatykami o innym mechanizmie działania niż pochodne platyny, przede wszystkim pegylowaną liposomalną doksorubicyną-PLD, taksanami, gemcytabiną lub topotekanem. Niestety ta grupa chorych charakteryzuje się niskim odsetkiem uzyskiwanych odpowiedzi i złym rokowaniem. Jeśli nawrót nastąpił powyżej 6 miesięcy uznaje się, że choroba jest platynowrażliwa. [19]

Aktualnym standardem leczenia pierwszego rzutu w nawrotowym raku jajnika platynowrażliwym jest skojarzenie karboplatyny w dublecie z PLD, gemcytabiną lub taksanem. [3]

Kilka badań III fazy (GOG218, OCEANS i AURELIA) wskazały na przydatność kliniczną bewacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu nawrotowego raka jajnika, a także w terapii podtrzymującej. Wyniki tych

projektów wykazały znamienne wydłużenie mediany PFS u chorych otrzymujących bewacizumab natomiast nie osiągnięto poprawy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego. [18] W Polsce to wskazanie kliniczne bewacizumabu nie jest refundowane w ramach programów lekowych NFZ.

W przypadku leczenia kolejnej linii u chorych platynowrażliwych trzy inhibitory PARP: olaparyb, niraparyb i rucaparib, są zatwierdzone przez FDA i EMA do leczenia podtrzymującego u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny w drugiej lub kolejnej linii, niezależnie od statusu mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* w oparciu o wyniki badań STUDY-19, SOLO2, NOVA oraz ARIEL3. [20].

W badaniu STUDY-19 zaobserwowano znamienne wydłużenie PFS w grupie leczonej podtrzymująco olaparybem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Pacjentki ze stwierdzoną mutacją w genach *BRCA1* lub *BRCA2* uzyskały największą korzyść w zakresie PFS, niezależnie od tego, czy miały rozpoznaną mutację dziedziczną czy somatyczną. Leczenie podtrzymujące olaparybem wykazywało także znamienne korzyść w zakresie PFS u pacjentek bez *mBRCA*. W grupie chorych ze stwierdzonymi zaburzeniami HRD zaobserwowano wydłużenie mediany PFS w ramieniu otrzymującym olaparyb w porównaniu do pacjentek bez niepawidłości w zakresie HRD, chociaż nadal odnosiły korzyść z terapii podtrzymującej. [21] U pacjentek w badaniu SOLO2, które zostało zaprojektowane w celu oceny potwierdzenia skuteczności olaparybu

w badaniu III fazy u pacjentek z rakiem jajnika *mBRCA*, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Badanie wykazało znamienne wydłużenie PFS w ramieniu leczonym olaparybem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (mediana PFS: 19,1 odpowiednio w porównaniu z 5,5 miesiąca; $p < 0,0001$). Uzyskano także znamienne wydłużenie mediany czasu do kolejnej linii leczenia (TFST) odpowiednio 27,9 miesiąca w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z 7,1 miesiąca w grupie placebo. Podobnie uzyskano korzystny trend wskazujący na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego w ramieniu otrzymującym olaparib o ok. 13 miesięcy w porównaniu do grupy placebo. [23]

SOLO3 to randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie III fazy do którego zakwalifikowano chore w wieku ≥ 18 lat na nawrotowego, surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub raka endometrioidalnego o wysokim stopniu złośliwości, pierwotnego raka otrzewnej i/lub rak jajowodu, z co najmniej 1 zmianą (mierzalną i/lub niemierzalną), która może ocenić w badaniach CT lub MR. U chorych odnotowano/ lub podejrzewano obecność mutacji *BRCAm* w linii zarodkowej, a stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group wynosił 0-2. Pacjentki były wcześniej leczone co najmniej 2 liniami chemioterapii opartej na platynie z powodu raka jajnika i były częściowo wrażliwe na platynę (progresja 6-12 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu opartego na platynie) lub wrażliwe na platynę (progresja > 12 miesięcy po zakończeniu ostatni

schemat oparty na platynie). Docelowa grupa chorych włączonych do badania wynosiła 250 chorych.

Olaparyb powodował statystycznie i klinicznie istotną poprawę ORR i PFS w porównaniu z chemioterapią bez platyny u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę z mutacją *BRCA* w linii zarodkowej, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie chemioterapii opartej na platynie. [23 a]

Podstawą zastosowania olaparibu refundowanego w Polsce w oparciu o program lekowy B.50 są wyniki badań SOLO2 oraz STUDY19. Podobnie jak w badaniach rejestracyjnych dla tego wskazania do leczenia mogą być kwalifikowane chore na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania (*ang. high grade, G2 lub G3*). U pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny musi być stwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź wg kryteriów RECIST. Do leczenia podtrzymującego w ramach programu lekowego kwalifikują się tylko pacjentki ze stwierdzoną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedziczną lub somatyczną). Chore muszą się charakteryzować dobrym stanem sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG. Pozostałe kryteria kwalifikacji obejmują typowe dla prowadzenia leczenia podtrzymującego olaparybem parametry wydolności szpiku kostnego oraz czynności nerek i wątroby.

4.

Finansowanie badań genetycznych przez publicznego płatnika

Nowy model finansowania diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych wprowadzony od stycznia 2017 oparty jest o rozliczenie świadczeń w zależności od zastosowanej technologii diagnostycznej. Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (z późn. zm.) umożliwia rozliczenie badań genetycznych w chorobach nowotworowych w piętnastu zakresach. Pierwotnie rozliczenie wiązało się z koniecznością hospitalizacji pacjenta, w trakcie której pobrany został materiał do wykonania badania diagnostycznego. Kolejna zmiana pojawiła się z początkiem 2018 roku. Wówczas wprowadzono możliwość rozliczania diagnostycznych badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym wykonanych z materiału archiwalnego pobranego również u innych świadczeniodawców.

Niezależnie od powyższego nadal istnieje możliwość rozliczania badań genetycznych w ramach zawartej umowy z NFZ w rodzaju **świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie**. W katalogu zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie znajdują się produkty: „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” oraz „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”. Obecnie świadczenia te są finansowane w ryczałcie. Warunki realizacji powyższych usług medycznych opisano w załączniku nr 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej cz. I lit. M lp. 913-916.

W związku z nowymi możliwościami finansowania Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej przeprowadziła analizę danych dotyczących realizacji badań genetycznych w chorobach nowotworowych w umowie w rodzaju leczenie szpitalne jak również w umowie w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane w latach 2017-2019. Dane do analizy zostały przekazane w postaci zdepersonalizowanej przez Centralę NFZ na podstawie zgody udzielonej przez Prezesa NFZ, w formie plików Excel wygenerowanych z centralnego systemu informatycznego, elektronicznego systemu sprawozdawania i rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych przekazywanych przez świadczeniodawców do bazy NFZ – kosztów leczenia pacjenta.

Udostępnione informacje odnoszą się do zestawów świadczeń obejmujących następujące badania genetyczne:

- Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych
- Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych
- Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych
- Badania genetyczne z materiału archiwalnego
- Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych

Celem poniższej analizy była ocena wpływu zmiany modelu finansowania na dostępność diagnostycznych badań genetycznych dla rozpoznania C56 – nowotwór złośliwy jajnika. W raporcie uwzględniono wyłącznie badania genetyczne, które zrealizowano i sfinansowano w ramach umów zawartych przez świadczeniodawców z Narodowym Funduszem Zdrowia.

4.1

Zasady rozliczania badań genetycznych finansowanych przez publicznego płatnika

Finansowanie diagnostyki molekularnej w umowie w rodzaju leczenie szpitalne uzależnione jest od zastosowanych technik, ich złożoności i poniesionych kosztów. W załączniku nr 7² tj. Wykazie badań genetycznych w chorobach nowotworowych zarządzenia nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ, w którym

umieszczono zalecenia postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowane przez polskie towarzystwa naukowe oraz wytyczne ekspertów w dziedzinie genetyki onkologicznej. Przedstawione zakresy metodyczne wykonywanych badań genetycznych podzielono na trzy kategorie w zależności od złożoności użytych technik biologii molekularnej. Zakresy badań genetycznych podzielono na badania proste, złożone i zaawansowane.

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, wskazane jest uwzględnienie kolejnych rozpoznań do załącznika nr 7 co umożliwi wykonanie badań genetycznych u chorych z kolejnymi nowotworami. W 2021 zmodyfikowano załącznik nr 7 do zarządzenia³, stanowiący wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych. Dlatego też, w załączniku m. in. dodano kolejne rozpoznania, które umożliwią wykonanie badań genetycznych u chorych z następującymi rozpoznaniem:

- a. nowotwór gruczołu krokowego – C61,
- b. nowotwór trzonu macicy – C54,
- c. nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – C67,
- d. nowotwór złośliwy trzustki - C25;

² Zarządzenie nr 118/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

³ Zarządzenie Nr 118/2021/DSOZ PREZESA NFZ z dnia 28.06.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

oraz zaktualizowano zapisy w załączniku nr 7 dotyczące rozliczania badań genetycznych w poszczególnych kategoriach, tj. badanie proste, złożone i zaawansowane, co pozwoli na ich dostosowanie do obecnie wykorzystywanych technik biologii molekularnej oraz umożliwi prawidłowe rozliczanie wykonywanych badań.

W 2017 dodano nowe produkty rozliczeniowe w katalogu 1c (do sumowania)⁴ w umowie leczenie szpitalne, które pozwalają sfinansować wykonane diagnostyczne badania genetyczne z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji oraz z materiału archiwalnego:

- Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001)
- **refundacja 649 zł**
- Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002)
- **refundacja 1 298 zł**
- Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003)
- **refundacja 2 434 zł**

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: proste lub złożone lub zaawansowane badanie genetyczne.

Ponadto, obowiązkowe jest wystawienie skierowania na badanie genetyczne w ramach dat hospitalizacji oraz pozyskanie świadomej zgody pacjenta na badanie genetyczne. Nie można sprawozdawać do NFZ łącznie wskazanych produktów, jak również sprawozdawać jednocześnie z produktem **"kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych"**.

Należy pamiętać, że badania genetyczne w chorobach nowotworowych można również rozliczyć w pakiecie onkologicznym jako świadczenia nielimitowane.

W przypadku diagnostycznych badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym, wykonanych z materiału archiwalnego wykorzystujemy produkt rozliczeniowy: kod 5.52.01.0001511 badanie genetyczne z materiału archiwalnego – o wartości 0, który umożliwia sprawozdanie i rozliczenie badań genetycznych: prostych, złożonych i zaawansowanych w sytuacji konieczności modyfikacji planu leczenia. Świadczenie badanie genetyczne z materiału archiwalnego (kod 5.52.01.0001511) jest dedykowane procedurze ambulatoryjnej, ale rozliczane w umowie szpitalnej. W tym przypadku obowiązkowe jest sprawozdanie pierwotnej daty pobrania materiału do badań.

⁴ Zarządzenie nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, ze zm.

Rysunek 7. Załącznik 7. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych

Wyzwania diagnostyki molekularnej i leczenia nowotworu złośliwego jajnika

(ICD-10: C15-C20, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57, C61, C64, C67, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C78.6, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 – z rozszerzeniami do pięciu znaków)

Lp.	Zakres badań genetycznych	Kategoria szczegółowa
1.	Proste badanie genetyczne	1.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej 1.2. FISH²⁾/ISH³⁾ (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym 1.3. Prosty test – badanie molekularne Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR¹⁾/ sekwencjonowania Sangera / prostych zestawów diagnostycznych lub analiza ekspresji / obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR).
2.	Złożone badanie genetyczne	2.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych 2.2. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH²⁾ z użyciem 1-2 sond lub z prostym badaniem molekularnym 2.3 FISH²⁾/ISH³⁾ do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 2 do 3 sond) 2.4. FISH²⁾ do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 1 do 2 sond) z równoległą analizą kariotypu lub z prostym badaniem molekularnym 2.5. C-Ig-FISH²⁾ (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmocytów (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi) 2.6. Złożony test – badanie molekularne Analiza 6-40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS lub analiza przy użyciu prostej reakcji PCR¹⁾ z dodatkowym zastosowaniem Southern Blot lub badanie mutacji dynamicznych lub analiza duplikacji/delecji lub analiza metylacji
3.	Zaawansowane badanie genetyczne	3.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem >2 sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne) 3.2. FISH/ISH^{2),3)} do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 sond lub z zastosowaniem co najmniej 3⁴⁾ sond z równoległym badaniem molekularnym 3.3. Test zaawansowany – badanie molekularne Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)

1) - badanie metodą PCR lub modyfikacjami tej metody (RT-PCR, RQ-PCR, nested-PCR, real time PCR i inne)

2) - oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację *in situ*

3) - oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (np. CISH, SISH i metody pokrewne)

4) trzech zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne, o ile w równoległym badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych.

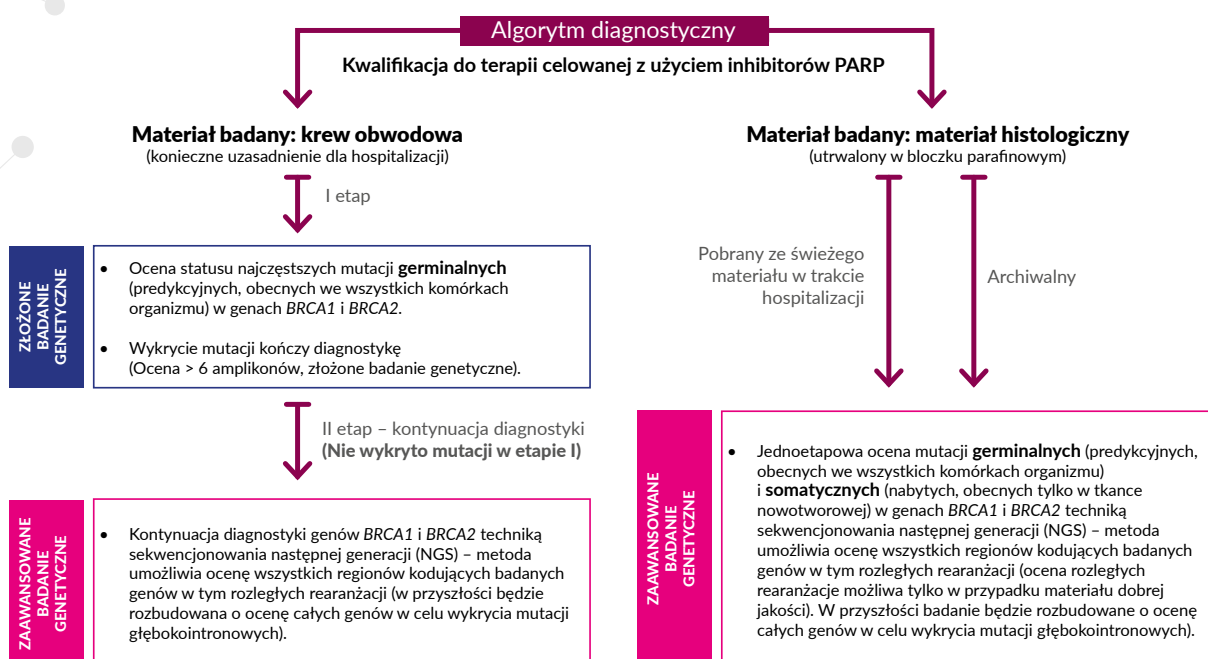
5.

Schemat diagnostyczny wykonywanych badań genetycznych w raku jajnika

Kwalifikacja pacjenta do terapii celowanej w raku jajnika z wykorzystaniem inhibitora PARP wymaga oceny minimum statusu genów *BRCA1/BRCA2*. Schemat realizacji diagnostycznych badań genetycznych w raku jajnika C56 przedstawiono na Rysunku 8. Lek jest stosowany w przypadku identyfikacji wariantów genetycznych kwalifikowanych jako 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,

Rysunek 8. Schemat realizacji diagnostycznych badań genetycznych w raku jajnika C56

Diagnostyczne badania genetyczne wykonywane w raku jajnika.
Badania wykonywane na materiale pobranym w trakcie hospitalizacji lub materiale archiwalnym w przypadku konieczności podjęcia zmiany decyzji terapeutycznej. Ocena zmian germinalnych i nabytych zmian somatycznych.



* nie sumujemy świadczeń

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 mutacji 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 (około 80% wszystkich mutacji). W zależności od liczby ocenianych wariantów badanie można rozliczyć jako proste lub złożone - w przypadku zidentyfikowania mutacji na jednym z tych etapów. Jeśli mutacja nie zostanie zidentyfikowana, badanie powinno być poszerzone o analizę całej sekwencji kodującej ww. genów techniką NGS i rozliczone jako zaawansowane. 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 komór-

kach krwi obwodowej) pacjent powinien być skonsultowany w poradni genetycznej w celu wdrożenia poradnictwa genetycznego.

Należy zaznaczyć, że w ramach zaawansowanych badań genetycznych wykonywanych jest szereg czynności laboratoryjnych z uwzględnieniem metody sekwencjonowania NGS powyżej 40 amplikonów. Ponadto, w kwocie tej może być także wykonana dodatkowo badanie weryfikacyjne NGS np. sekwencjonowaniem bezpośrednim techniką Sangera.

Zastosowanie inhibitorów PARP było do niedawna możliwe u pacjentek posiadających wariant patogeny w genach *BRCA1/2*. Obecnie grupa pacjentek odnoszących korzyść terapeutyczną ww. inhibitorami została powiększona o osoby, u których nowotwór charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD).

Znaczenie HRR i HRD

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 (HRR, ang. *homology recombination repair*), 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 niehomologicz-

ne 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 (*HRD, ang. homologous recombination deficient*).

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*. Taki panel NGS mieści się w ramach finansowania badań genetycznych NFZ może być rozliczony jako zaawansowane badanie genetyczne.

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 genów 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 sekwencjatorów genomowych i analizy dużej ilości danych. Koszt takiego badania jest bardzo wysoki i obecnie waha się na poziomie 7 000 zł za jedno oznaczenie, co niestety znacznie przekracza możliwości sfinansowania badania przez NFZ.

6.

Jakość badań genetycznych

Laboratorium wykonujące diagnostyczne badania genetyczne w niehematologicznych nowotworach nabytych (mutacje somatyczne), powinno ściśle współpracować z Zakładem Patomorfologii w ramach jednego podmiotu leczniczego. Umożliwia to, prowadzenie zintegrowanej, interdyscyplinarnej diagnostyki patomorfologiczno-molekularnej we współpracy chirurgów, onkologów klinicznych, patomorfologów oraz diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w biologii molekularnej, a także, w niektórych, przypadkach 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, UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment for Molecular Genetics), czy Genomics Quality Assessment (GenQA). Kontrole jakości zwykle dotyczą procesu oznaczania poszczególnych markerów molekularnych w danym nowotworze np. BRAC1/BRAC2 w raku jajnika. Należy jednak zwrócić uwagę, aby laboratoria dysponowały certyfikatami jakości z zakresu zastosowania samej metody analitycznej np. sekwencjonowania bezpośredniego metodą Sangera, sekwencjonowania następnej generacji (NGS) dla wariantów germinalnych i somatycznych, a także były wyszkolone w nazewnictwie identyfikowanych wariantów genetycznych i właściwej ich klasyfikacji (Rysunek 9 i 10). Z tego względu, aby uniknąć błędnej interpretacji, niezwykle istotne jest korzystanie z odpowiedniej sekwencji referencyjnej (np. zgodnej z LRG: <https://www.lrg-sequence.org/>) i przestrzeganie obowiązujących zasad nazewnictwa mutacji określonych przez HGVS (<https://varnomen.hgvs.org/>).

Laboratorium genetyczne powinno mieć wieloletnie doświadczenie w pracy z materiałem pochodzącym z krwi obwodowej, bloczków parafinowych, rozmazów cytologicznych, czy ctDNA – 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 oraz patomorfologa, a także opis i zakres zastosowanej metodologii.

Laboratorium genetyczne powinno być wyposażone w aparaturę medyczną, której rodzaj i sposób użytkowania reguluje rozporządze-

nie Ministra Zdrowia z dn. 21 marca 2006 (Dz.U. 2006 nr 59 poz. 422; z późniejszymi zmianami) w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne. Pracownię wyposaża się w aparaturę pomiarowo – badawczą dostosowaną do rodzaju wykonywanych badań, umożliwiającą stosowanie metod badawczych zgodnych z aktualnym stanem wiedzy. Laboratorium zobowiązane jest do prowadzenia dokumentacji dotyczącej aparatury pomiarowo – badawczej oraz pozostałych sprzętów, zawierającej: karty gwarancyjne, specyfikacje techniczne, datę rozpoczęcia eksploatacji, wykaz pracowników przeszkolonych i upoważnionych do obsługi oraz bezpośrednio odpowiedzialnych za daną aparaturę lub sprzęt, instrukcje użytkowania, zapisy kalibracji, instrukcje postępowania przy działaniach naprawczych i korygujących, oświadczenie o dopuszczeniu do użytkowania po usunięciu awarii, dane o bieżącej obsłudze i kontroli, dane o konserwacji bieżącej i okresowej prowadzonej zgodnie ze wskazaniem wytwórców, przez użytkowników lub podmioty autoryzowane przez dystrybutorów lub wytwórców.

Rysunek 9. Certyfikat jakości zastosowania metody analitycznej



Rysunek 10. Certyfikat jakości zastosowania metody analitycznej



7.

Systemy klasyfikacji wariantów genetycznych

Klasyfikacja wariantów 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
- Wariant o nieustalonym znaczeniu klinicznym (VUS)
- Prawdopodobnie łagodny
- Łagodny

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.

Stopnie klasyfikacji mutacji somatycznych:

TIER I – WARIANTY O ISTOTNYM ZNACZENIU KLINICZNYM

Warianty pozwalają przewidzieć odpowiedź lub oporność określonego typu nowotworu na terapię zatwierdzone przez FDA. Alternatywnie, warianty te są biomarkerami predykcyjnymi, prognostycznymi lub diagnostycznymi w konkretnym typie nowotworu, w oparciu o badania z konsensusem ekspertów w tej dziedzinie i włączeniem do profesjonalnych wytycznych.

TIER II – WARIANTY O POTENCJALNYM ZNACZENIU KLINICZNYM

Warianty są biomarkerami predykcyjnymi, prognostycznymi lub diagnostycznymi, opartymi na przekonujących opublikowanych dowodach z mniejszych badań lub opisów przypadków, ale bez konsensusu ekspertów.

TIER IIIA – WARIANTY O NIEUSTALONYM ZNACZENIU KLINICZNYM

Wiadomo lub przypuszcza się, że warianty zmieniają normalne funkcje białek, jednak nie znaleziono przekonujących opublikowanych dowodów na powiązanie predykcyjne, prognostyczne lub diagnostyczne lub dowody są niewystarczające, aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski.

TIER IIIB – WARIANTY O ZNACZENIU NIEWYJAŚNIONYM

Warianty nie są obserwowane ze znaczącą częstością alleli w populacjach, bazach danych o wariantach występujących w wielu typach nowotworów lub specyficznych dla danego typu nowotworu, a ich wpływu na prawidłową funkcję białek nie można z dużą pewnością przewidzieć. Nie znaleziono przekonujących opublikowanych dowodów na powiązanie predykcyjne, prognostyczne lub diagnostyczne lub dowody są niewystarczające, aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski.

TIER IV – WARIANTY ŁAGODNE (BEZ ZNACZENIA KLINICZNEGO) I PRAWDOPODOBNIIE ŁAGODNE

Wiadomo lub przypuszcza się, że warianty nie zakłócają normalnej funkcji białka i/lub występują ze znaczną częstością alleli w populacji. Warianty poziomu IV nie są rutynowo zgłaszane na wynikach badań genetycznych.

8.

Analiza ctDNA

Obecność mutacji zidentyfikowanych w tkance nowotworowej danego pacjenta, może być weryfikowana we krwi obwodowej (tzw. płynna biopsja) za pomocą analizy ctDNA (*ang. circulating tumor DNA*). Analiza ctDNA jest metodą diagnostyczną wykorzystywaną w onkologii molekularnej od niedawna, jednak już teraz można stwierdzić, iż wraz z postępem wiedzy i technologii, jej przydatność kliniczna będzie coraz większa. Analiza ctDNA ma zastosowanie m.in. w kwalifikacji pacjentów do terapii celowanych, profilowaniu mutacji nowotworu we krwi pacjentów, monitorowaniu leczenia i wczesnym wykrywaniu nawrotu nowotworu (progresja molekularna stwierdzana przed progresją obrazową). Może stanowić również uzupełnienie informacji uzyskanych z klasycznej biopsji guza. W przypadku tradycyjnych biopsji tkanek, tylko część potencjalnie złośliwego guza jest pobierana do celów diagnostycznych i charakterystyki molekularnej. Obserwowany profil mutacji odzwierciedla więc tylko ograniczony fragment dostarczony w zebranym materiale. Natomiast profilowanie genetyczne z wykorzystaniem ctDNA może odzwierciedlać całkowity profil mutacji całej

masy guza, w tym nowych subklonów odpowiedzialnych za przerzuty. Stąd też, w płynnej biopsji możliwe jest wykrycie mutacji, która nie jest obecna w pierwotnej biopsji tkanki. Co więcej, płynne biopsje pozwalają na analizę profilu genomowego nowotworu, nawet jeśli guz znajduje się w niedostępnym dla tradycyjnej biopsji obszarze i są niezastąpione w przypadkach, gdy nie ma dostępnego materiału histologicznego od pacjenta (brak materiału, materiał niediagnostyczny, niewystarczająca ilość materiału histologicznego do przeprowadzenia badań genetycznych). Dodatkową zaletą płynnej biopsji jest fakt, iż pozyskanie materiału do badań odbywa się w sposób małoinwazyjny. Materiałem pobieranym jest krew obwodowa pacjenta w ilości 8 do 10 ml. Krew musi być zebrana na specjalne probówki dedykowane do izolacji ctDNA, które zawierają stabilizatory zapobiegające lizie komórek jądrazstych krwi i uwalniania z nich prawidłowego DNA. Zabezpiecza to frakcję ctDNA nowotworu przed „wygłuszeniem” przez prawidłowy DNA. Badanie wykonane na ctDNA może być przeprowadzone bezpośrednio po pobraniu, a czas niezbędny na izolację i wykonanie testu to kilka godzin. Zaznaczyć należy, że materiał pobrany do dedykowanych probówek jest stabilny w temperaturze pokojowej przez około 5 dni, dzięki czemu możliwe jest jego transportowanie między ośrodkami bez obawy o utratę jakości. Należy jednak podkreślić, że z doświadczenia laboratoryjnego wiemy, że najbardziej efektywne jest wykonanie oznaczenia zaraz po pobraniu materiału od pacjenta.

Analiza ctDNA wykonywana jest z wykorzystaniem najnowocześniejszych technologii genetyki molekularnej: wysokoczułych testów opartych na PCR emulsyjnym (*ang. droplet digital PCR, ddPCR*) i sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Z tego powodu jej zastosowanie jest bardzo ograniczone do zaledwie pojedynczych ośrodków w naszym kraju.



9.

Analiza diagnostycznych badań genetycznych dla C56 nowotwór złośliwy jajnika

Refundacja diagnostyki genetycznej w ramach leczenia szpitalnego, jak również świadczeń odrębnie kontaktowanych w raku jajnika obejmuje wszystkie markery molekularne zgodnie z dostępnością terapii ukierunkowanych.

W latach 2017-2019 sprawozdano i rozliczono

łącznie liczbę 1 948 diagnostycznych badań genetycznych w raku jajnika, a kwota jaka została sfinansowana przez publicznego płatnika wyniosła 3 499 436 zł (tabela nr 1). Od 2017 zauważalny był stały wzrost liczby badań realizowanych w ramach umowy leczenia szpitalne. W samym tylko roku 2019 rozliczono 1 136 badań genetycznych o wartości 2 336 789 zł, jest to 67% wszystkich zrealizowanych badań w okresie 2017-2019.

W analizowanym okresie 2017-2019 badania genetyczne sprawozdawano głównie w dwóch umowach: leczenie szpitalne, w którym możliwe jest rozliczenie w 14 zakresach produktów rozliczeniowych: podstawowych, złożonych, zaawansowanych badań genetycznych oraz w umowie w rodzaju świadczenia kontraktowane odrębnie jako produkt kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych. Zdecydowanie największą liczbę badań genetycznych wykazano w 2019 roku, w umowie leczenia szpitalnej: 963 badania, o wartości 2 247 348 zł (wykres nr 2). W przypadku umowy świadczenia odrębnie kontraktowane w analizowanym okresie liczba wykazanych badań wynosiła średnio ok.190 badań rocznie, o wartości średnio 99 264 zł rocznie (wykres nr 3).

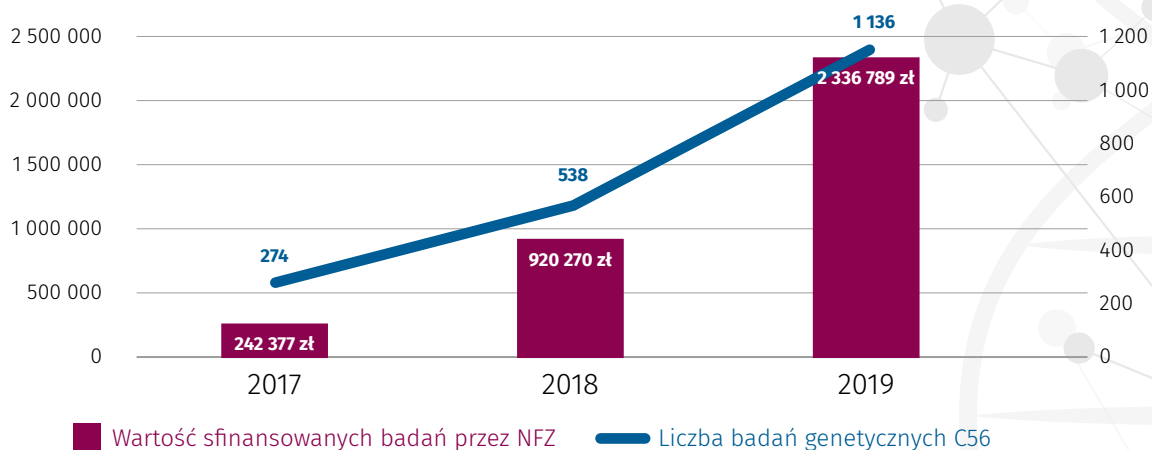
Tabela nr 1.

Łączna liczba sprawozdanych i sfinansowanych badań genetycznych dla rozpoznania C56 nowotwór złośliwy jajnika w latach 2017-2019

BADANIA GENETYCZNE C56	2017	2018	2019	razem
Liczba badań genetycznych dla rozpoznania C56	274	538	1 136	1 948
Wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla C56	242 377 zł	920 270 zł	2 336 789 zł	3 499 436 zł

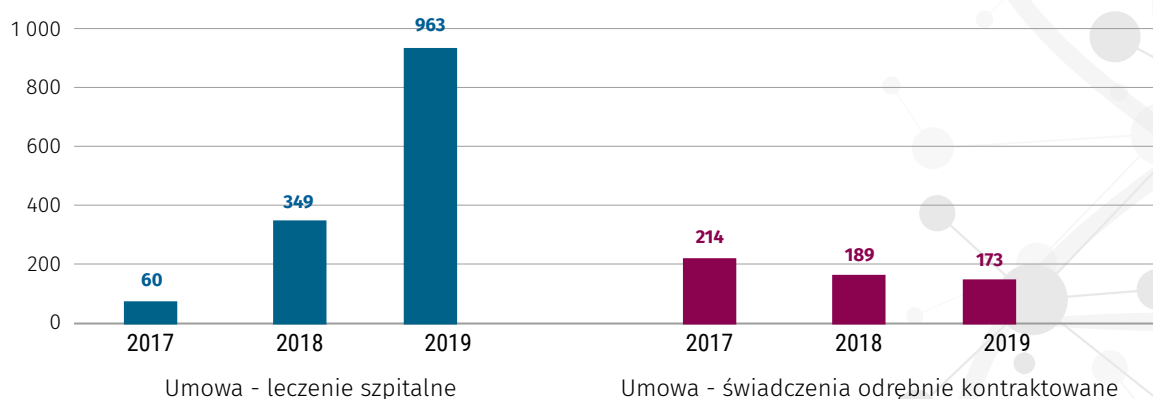
Wykres nr 1.

Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla rozpoznania ICD10: C56
Nowotwór złośliwy jajnika w latach 2017-2019.



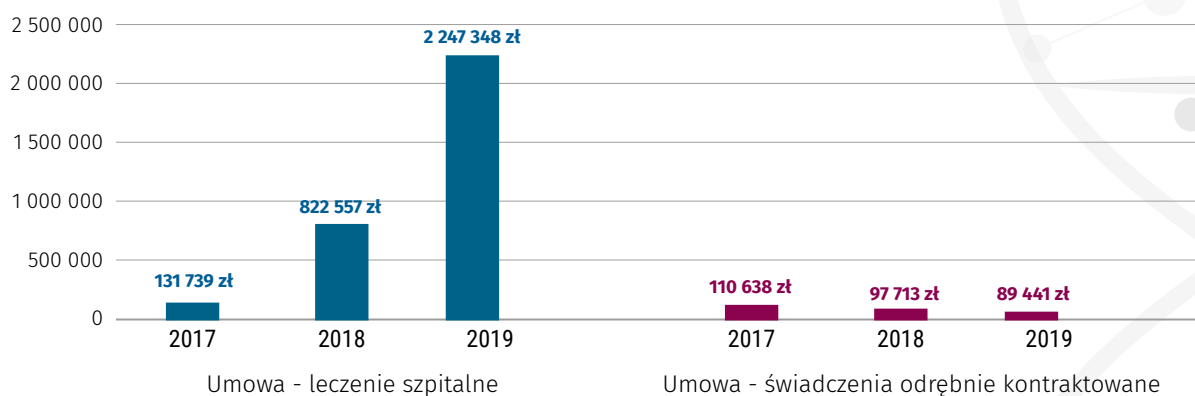
Wykres nr 2.

Liczba sprawozdanych badań genetycznych dla C56 podział wg umów



Wykres nr 3.

Wartość sprawozdanych badań genetycznych dla C56, podział wg umów



Modyfikacja systemu finansowania świadczeń zdrowotnych w następstwie wprowadzonego od dnia 1 października 2017 r. systemu sieci szpitali spowodował, że badania genetyczne można było wykazać w ramach środków nielimitowanych (w pakiecie onkologicznym) oraz środków finansowych limitowanych jako świadczenia poza pakietem onkologicznym lub w niektórych przypadkach jako ryczałt PSZ (badania w ramach umowy świadczenia odrębnie kontraktowane).

Oczywiście najkorzystniejsze rozliczenie badań genetycznych jest w ramach pakietu onkologicznego jako produkty w umowie leczenie szpitalne. Łączna liczba badań dla C56 wykazano w tym zakresie to 653, o wartości 1 550 852 zł (tabela nr 2).

Wyniki analiza liczby badań genetycznych sprawozdanych dla rozpoznania C56 w ramach obu omawianych umów przedstawia tabela nr 3. W analizowanym okresie liczbę sprawozdanych badań genetycznych w umowie leczenie szpitalne przedstawia wykres

nr 4. Największą liczbę badań sprawozdano w województwie: śląski, mazowieckim i małopolskim odpowiednio: 207, 204 i 169. Natomiast w umowie świadczenia odrębnie kontraktowane najwięcej badań genetycznych wykazano w województwie wielkopolskim i mazowieckim, odpowiednio 208 i 107 (wykres nr 6). Najmniejszą ilość badań genetycznych w rozpoznaniu C56 wykazano w województwie lubuskim. Razem w obu umowach tylko 23.

W okresie 2017-2019 analizie poddano liczbę sprawozdanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych dla rozpoznania C56 wg produktów rozliczeniowych. Rozliczono łączną liczbę podstawowych badań genetycznych w chorobach nowotworowych 33 o wartości 21 416 zł. Złożonych badań genetycznych w chorobach nowotworowych łącznie sprawozdano 69 o wartości 89 556 zł, a przypadku zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych 1 270 badań o wartości 3 090 672 zł (tabela nr 4, tabela nr 5).

Tabela nr 2.

Analiza badania genetyczne dla C56 sprawozdanych i sfinansowanych przez NFZ w ramach środków nielimitowanych (pakiet onkologiczny) i limitowanych

BADANIA GENETYCZNE	2017		2018		2019		razem	
	liczba	wartość	liczba	wartość	liczba	wartość	liczba	wartość
UMOWA - LECZENIE SZPITALNE	60	131 739 zł	349	822 557 zł	963	2 247 348 zł	1372	3 201 644 zł
finansowane w ramach ryczałtu PSZ	18	42 020 zł	72	167 756 zł	217	487 369 zł	307	697 145 zł
PAKIET ONKOLOGICZNY	35	76 253 zł	175	416 470 zł	443	1 058 129 zł	653	1 550 852 zł
finansowane poza pakietem onkologicznym	7	13 466 zł	102	238 331 zł	303	701 850 zł	412	953 647 zł
UMOWA - ŚWIADCZENIA ODRĘBNI KONTRAKTOWANE (w ramach ryczałtu PSZ)	214	110 638 zł	189	97 713 zł	173	89 441 zł	576	297 792 zł

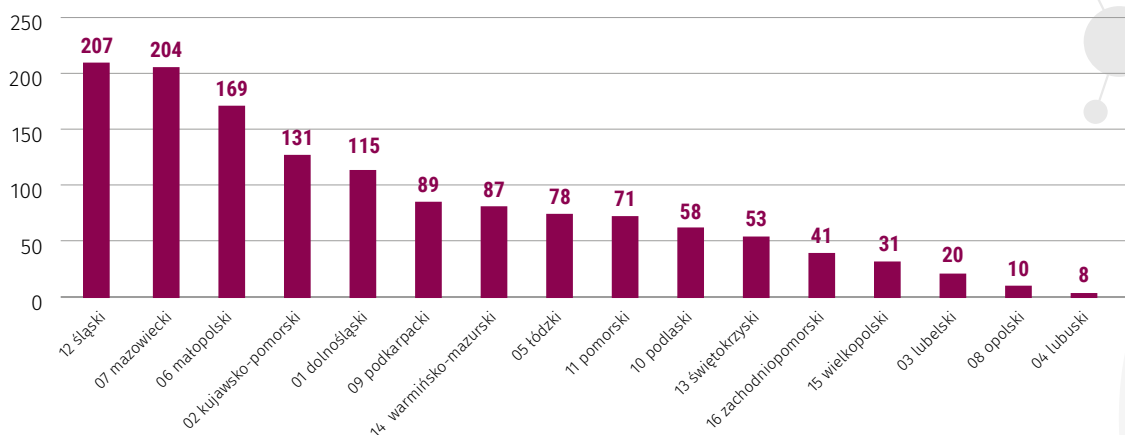
Tabela nr 3.

Liczba badań genetycznych sprawozdanych dla rozpoznania C56 w latach 2017-2019 wg oddziałów wojewódzkich

Badanie genetyczne rozliczane w umowach NFZ	2017	2018	2019	razem
UMOWA RODZAJU LECZENIE SZPITALNE, w tym:	60	349	963	1372
12 ŚLĄSKI	5	27	175	207
07 MAZOWIECKI	12	89	103	204
06 MAŁOPOLSKI	17	66	86	169
02 KUJAWSKO-POMORSKI	1	46	84	131
01 DOLNOŚLĄSKI		3	112	115
09 PODKARPACKI	4	9	76	89
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI		17	70	87
05 ŁÓDZKI		24	54	78
11 POMORSKI	4	11	56	71
10 PODLASKI		18	40	58
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	10	13	30	53
16 ZACHODNIOPOMORSKI		13	28	41
15 WIELKOPOLSKI	4	4	23	31
03 LUBELSKI	3	5	12	20
08 OPOLSKI			10	10
04 LUBUSKI		4	4	8
UMOWA RODZAJU ŚWIADCZENIA ODRĘBNIIE KONTRAKTOWANE	214	189	173	576
15 WIELKOPOLSKI	98	46	64	208
07 MAZOWIECKI	30	47	30	107
06 MAŁOPOLSKI	33	26	8	67
08 OPOLSKI	19	14	10	43
11 POMORSKI	9	27		36
09 PODKARPACKI	8	2	23	33
02 KUJAWSKO-POMORSKI		2	23	25
12 ŚLĄSKI	1	10	9	20
10 PODLASKI	11	8		19
05 ŁÓDZKI	5	5	5	15
03 LUBELSKI		2	1	3

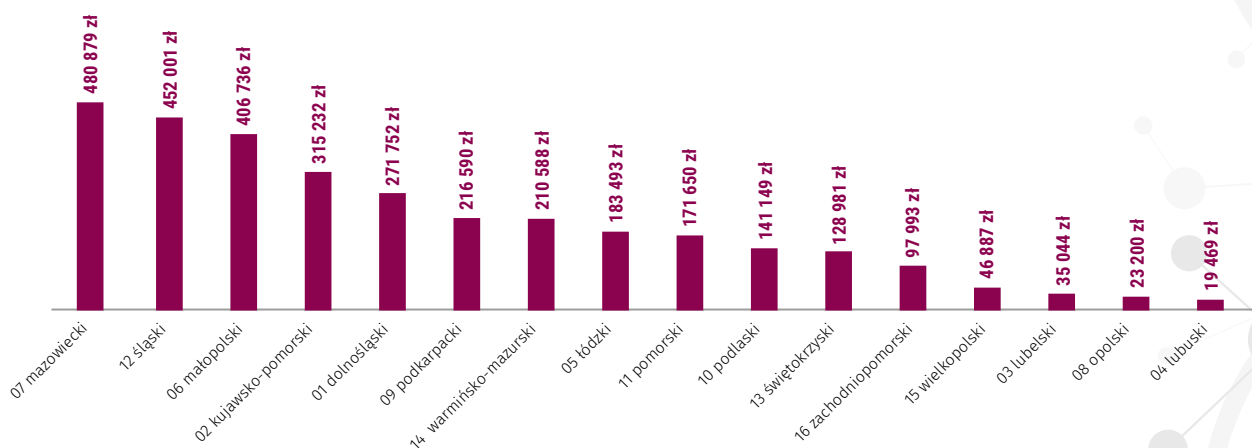
Wykres nr 4.

Liczba sprawozdanych badań genetycznych dla C56 w umowie lecznictwo szpitalne w latach 2017-2019



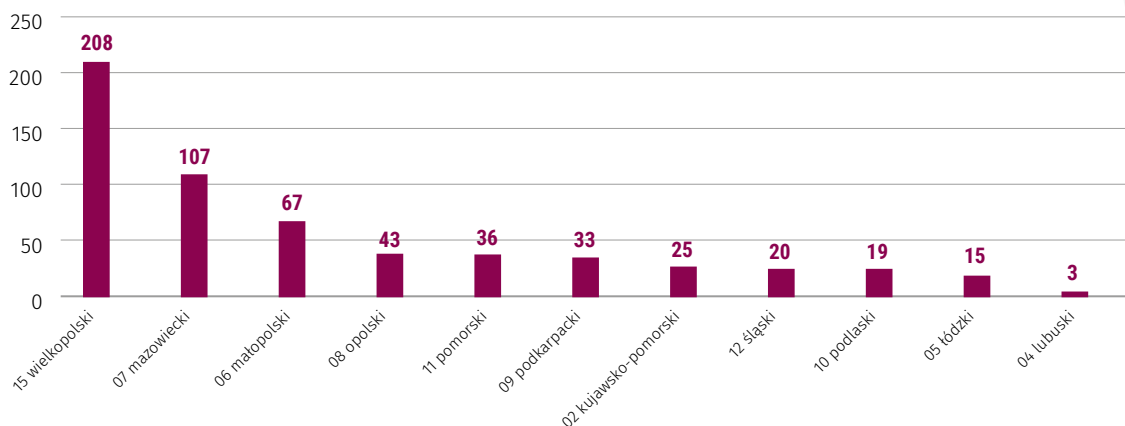
Wykres nr 5.

Wartość sprawozdanych badań genetycznych dla C56 w umowie lecznictwo szpitalne w latach 2017-2019 wg województw



Wykres nr 6.

Liczba sprawozdanych badań genetycznych dla C56 w umowie świadczenia odrębnie kontraktowane w latach 2017-2019



Wykres nr 7.

Wartość sprawozdanych badań genetycznych dla C56 w umowie świadczenia odrębnie kontraktowane w latach 2017-2019

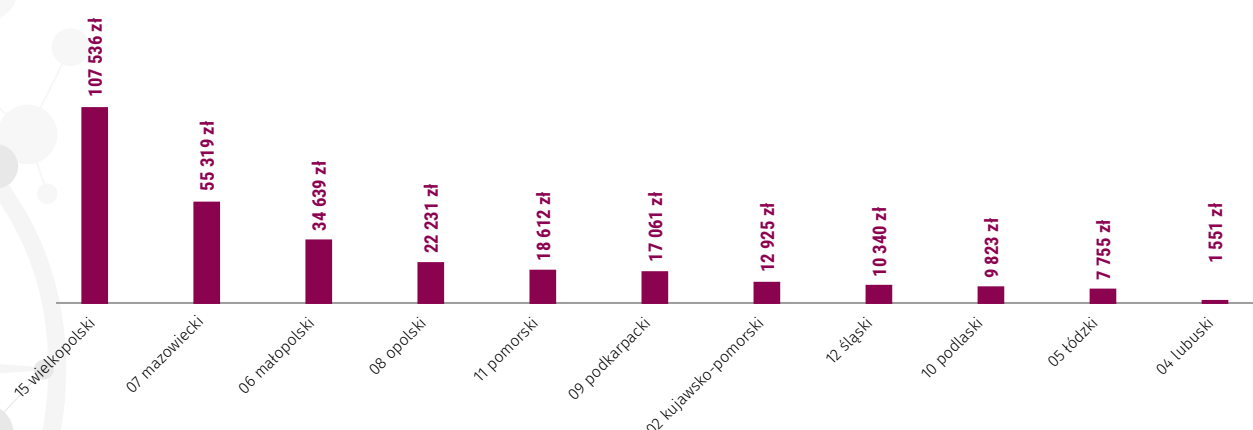


Tabela nr 4.

Liczba badań genetycznych dla rozpoznania ICD10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika zrealizowanych w latach 2017-2019 wg produktów rozliczeniowych

BADANIA GENETYCZNE C56	2017	2018	2019	razem
UMOWA LECZENIE SZPITALNE	60	349	963	1372
ZAAWANSOWANE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH	52	330	888	1270
ZŁOŻONE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH	0	11	58	69
PODSTAWOWE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH	8	8	17	33
UMOWA ŚWIADCZENIA ODRĘBNI KONTRAKTOWANE	214	189	173	576
KOMPLEKSOWA DIAGNOSTYKA GENETYCZNA CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH	214	189	173	576

Tabela nr 5.

Wartość badań genetycznych dla rozpoznania ICD10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika zrealizowanych w latach 2017-2019 wg produktów rozliczeniowych

BADANIA GENETYCZNE C56	2017	2018	2019	razem
UMOWA LECZENIE SZPITALNE	131 739 zł	822 557 zł	2 247 348 zł	3 201 644 zł
ZAAWANSOWANE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH	126 547 zł	803 088 zł	2 161 037 zł	3 090 672 zł
ZŁOŻONE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH		14 277 zł	75 279 zł	89 556 zł
PODSTAWOWE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH	5 192 zł	5 192 zł	11 032 zł	21 416 zł
UMOWA ŚWIADCZENIA ODRĘBNI KONTRAKTOWANE	110 638 zł	97 713 zł	89 441 zł	297 792 zł
KOMPLEKSOWA DIAGNOSTYKA GENETYCZNA CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH	110 638 zł	97 713 zł	89 441 zł	297 792 zł

Badania genetyczne rozpoznaniu C56 finansowane w ramach umowy leczenie szpitalne można sprawozdawać w ramach różnych produktów rozliczeniowych, jednak z koniecznością uwzględnienia rodzaju materiału diagnostycznego:

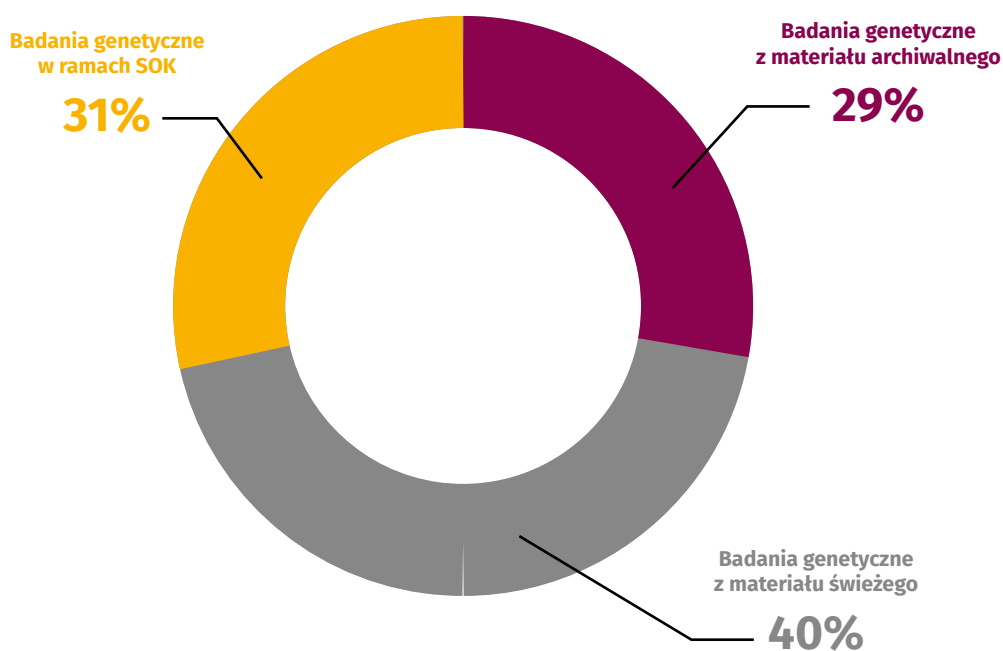
- a. Materiał świeży – badania genetyczne (szpitalne) wykonane z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji
- b. Materiał archiwalny – badania genetyczne w trybie ambulatoryjnym wykonane z materiału archiwalnego (błoczki i preparaty cytologiczne) dostarczonego z innego ośrodka lub pobranego w ośrodku podczas innej hospitalizacji.

Od początku 2018 roku wprowadzono możliwość rozliczania diagnostycznych badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym, wykonanych z materiału archiwalnego pobranego również u innych świadczeniodawców (wykres nr 8).

Pomimo możliwości wykazania badań genetycznych z materiału archiwalnego w latach 2017-2019 nadal dominującym produktem rozliczeniowym w umowie w rodzaju leczenia szpitalne były badania genetyczne wykonane w oparciu o materiał pobierany w trakcie danej hospitalizacji (40%), a nie badania z materiału archiwalnego (29%).

Wykres nr 8.

Procentowy udział sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych w rozpoznaniu C56 w umowach NFZ w latach 2017-2019



Szczegółowa analiza liczba sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych z materiału archiwalnego i z materiału świeżego dla rozpoznania C56 w poszczególnych latach ramach umowy leczenia szpitalne przedstawia wykres nr 9.

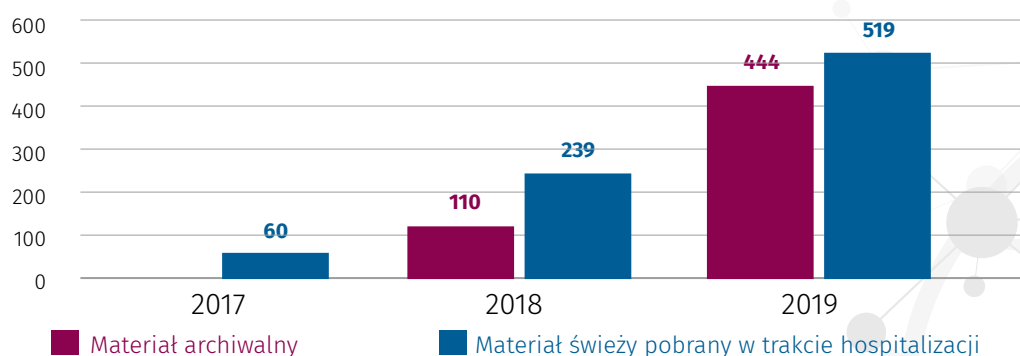
Badania genetyczne z materiału archiwalnego w podziale na produkty rozliczeniowe przedstawia wykres nr 10, tabela nr 6. Łącznie w 2018 zaawansowane badania genetyczne z materiału archiwalnego było zaledwie 105 badań, to już w 2019 liczba wykazanych badań genetycznych z materiału archiwalnego wzrosła do 423.

Rozliczanie badań genetycznych w chorobach nowotworowych zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego oraz leczenia szpitalnego – świadczenia wysokospecjalistyczne zostało przypisane wielu zakresom, zarówno zachowawczym jak i zabiegowym.

W okresie 2017-2019 badania genetyczne dla rozpoznania C56 sprawozdano w zakresach umowy leczenia szpitalnego przedstawionych w tabeli nr 7. Najwięcej badań genetycznych wykazano w zakresie ginekologii onkologicznej oraz onkologii.

Wykres nr 9.

Liczba sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla rozpoznania C56 Nowotwór złośliwy jajnika w latach 2017-2019 w ramach umowy leczenia szpitalnego wg rodzaju materiału



Wykres nr 10.

Liczba sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych z materiału archiwalnego dla rozpoznania C56 w latach 2018-2019 w ramach umowy leczenia szpitalnego

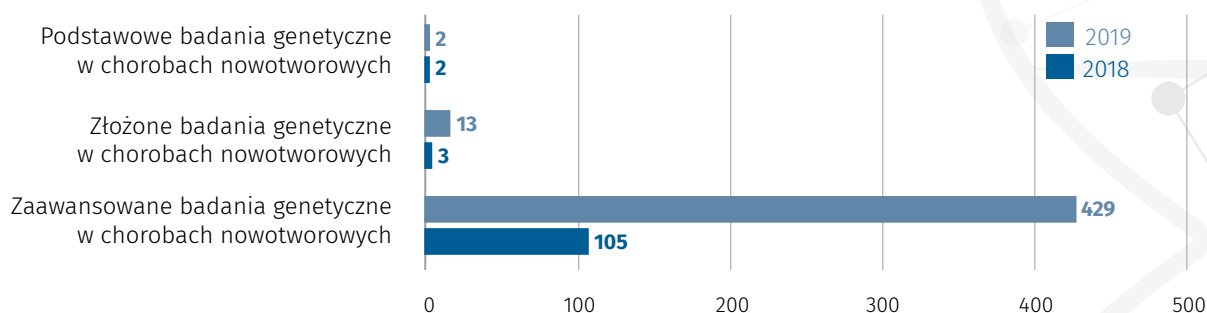


Tabela nr 6.

Liczba badań genetycznych dla rozpoznania ICD10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika zrealizowanych w latach 2017-2019

BADANIA GENETYCZNE	2017	2018	2019	razem
UMOWA LECZENIE SZPITALNE	60	349	963	1372
BADANIE GENTYCZNE ARCHIWALNE, w tym		110	444	554
ZAAWANSOWANE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH		105	429	534
ZŁOŻONE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH		3	13	16
PODSTAWOWE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH		2	2	4
BADANIE GENETYCZNE- materiał świeży	60	239	519	818
ZAAWANSOWANE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH	52	225	459	736
ZŁOŻONE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH		8	45	53
PODSTAWOWE BADANIE GENETYCZNE W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH	8	6	15	29
UMOWA ŚWIADCZENIA ODRĘBNI KONTRAKTOWANE	214	189	173	576
KOMPLEKSOWA DIAGNOSTYKA GENETYCZNA CHORÓB NOWOTWOROWYCH	214	189	173	576

Tabela nr 7.

Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych w rozpoznaniu C56 w poszczególnych zakresach umowy szpitalnej w latach 2017-2019

Rodzaje umów z NFZ	2017		2018		2019		RAZEM	
	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
UMOWA RODZAJU LECZENIE SZPITALNE, w tym:	60	131 739 zł	349	822 557 zł	963	2 247 348 zł	1372	3 201 644 zł
4460 ODDZIAŁ GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ	48	107 890 zł	244	584 388 zł	443	1 057 480 zł	735	1 749 758 zł
4240 ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY	8	14 115 zł	22	48 348 zł	196	467 251 zł	226	529 714 zł
4242 ODDZIAŁ ONKOLOGII KLINICZNEJ/CHEMIOTERAPII			37	85 338 zł	130	302 902 zł	167	388 240 zł
4450 ODDZIAŁ POŁOŻNICZO-GINEKOLOGICZNY	3	7 301 zł	25	54 513 zł	135	281 973 zł	163	343 787 zł
4452 ODDZIAŁ GINEKOLOGICZNY			14	34 070 zł	47	114 379 zł	61	148 450 zł
4540 ODDZIAŁ CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ	1	2 434 zł	6	14 602 zł	7	14 115 zł	14	31 150 zł
4272 ODDZIAŁ CHORÓB PŁUC					3	7 301 zł	3	7 301 zł
4070 ODDZIAŁ HEMATOLOGICZNY			1	1 298 zł	1	1 298 zł	2	2 596 zł
4071 ODDZIAŁ HEMATOLOGICZNY DLA DZIECI					1	649 zł	1	649 zł
UMOWA RODZAJU ŚWIADCZENIA ODRĘBNI KONTRAKTOWANE	214	110 638 zł	189	97 713 zł	173	89 441 zł	576	297 792 zł
Razem	274	242 377 zł	538	920 270 zł	1 136	2 336 789 zł	1 948	3 499 436 zł

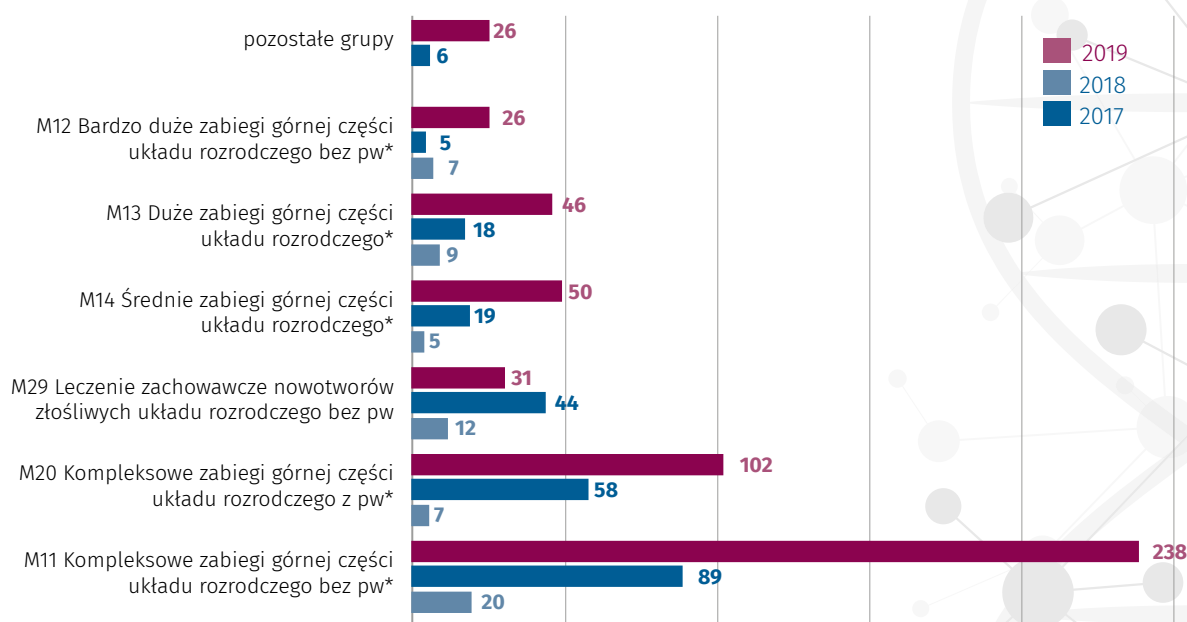
Warunkiem rozliczenia badań genetycznych w umowie szpitalnej w ramach hospitalizacji jest pobranie materiału diagnostycznego „świeżego” w trakcie hospitalizacji. W przypadku badań genetycznych wykonanych dla rozpoznania C56, najczęściej materiał został pozyskany w ramach grupy JGP: M11 kompleksowe zabiegi górnej części układu rozrodczego bez pw*

sowe zabiegi górnej części układu rozrodczego bez pw* (wykres nr 12).

Przeanalizowano również liczbę sprawozdanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych dla C56 w latach 2017-2019, wg wieku chorych.

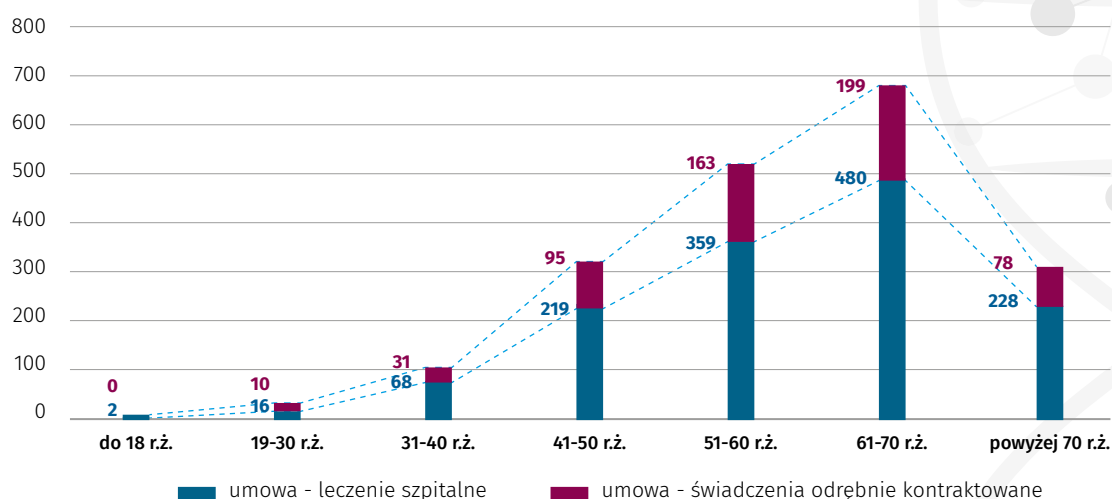
Wykres nr 11.

Liczba badań genetycznych dla rozpoznania C56 z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji zabiegowych rozliczonych wraz z grupą JGP w okresie 2017-2019



Wykres nr 12.

Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych dla C56 wg wieku pacjentów w latach 2017-2019



W rozpoznaniach C57 oraz C48 w okresie 2017-2019 sprawozdano i rozliczono odpowiednie dla C57 – Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych

tylko 35 badań genetycznych, a dla rozpoznania C48 – Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej 278 badań.

Tabela nr 8.

Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla ICD10: C57 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych

	2018	2019	RAZEM
Wartość sfinansowanych badań przez NFZ	10 900 zł	59 988 zł	70 888 zł
Liczba badań genetycznych C57	6	29	35

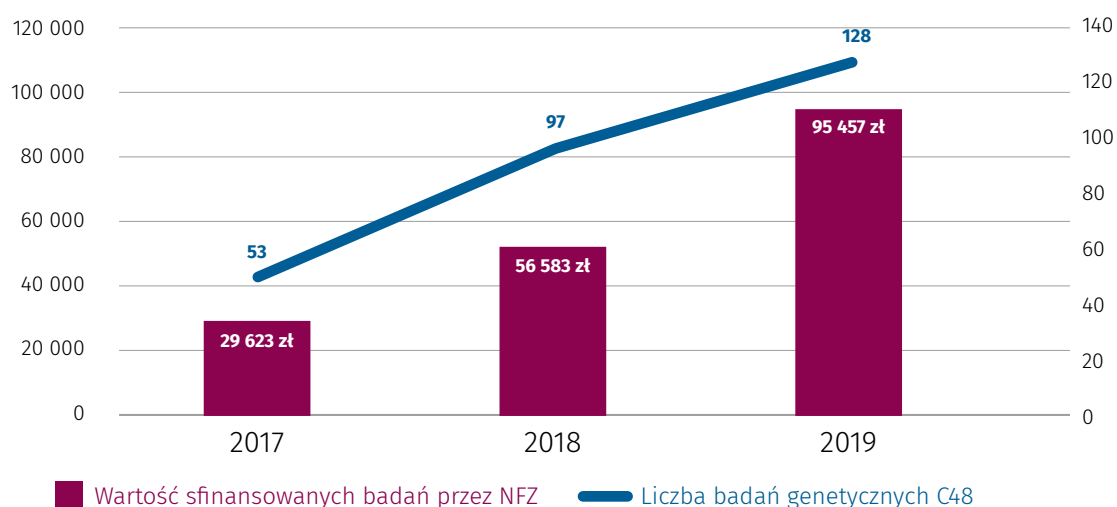
Tabela nr 9.

Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla ICD10: C48 - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

	2017	2018	2019	RAZEM
Wartość sfinansowanych badań przez NFZ	29 623 zł	56 583 zł	95 457 zł	181 662 zł
Liczba badań genetycznych C48	53	97	128	278

Wykres nr 13.

Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla ICD10: C48 - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej



10.

Podsumowanie

Prawidłowa diagnostyka nowotworu raka jajnika z użyciem nowoczesnych metod badawczych wymaga większego finansowania, poprawy jakości diagnostyki molekularnej, szerszego dostępu do leczenia celowanego, co się zdecydowanie może przełożyć się na skutki leczenia. Korzyścią dla pacjenta jest możliwość zastosowania lepszych opcji terapeutycznych. Dla systemu finansowania ochrony zdrowia – optymalne, oparte na faktach planowanie procesu terapeutycznego zmniejszy straty na przypadkowym, nieskutecznym stosowaniu drogich terapii, w tym przyniesie wymierne oszczędności w wydatkach na terapie lekowe ukierunkowane molekularnie (wyeliminowanie niewłaściwej kwalifikacji do leczenia). Ułatwiony dostęp do badań genetycznych powinien więc skutkować poprawą skuteczności leczenia, możliwością powrotu do zdrowia, aktywności zawodowej i społecznej pacjentów z chorobą nowotworową.

Przedstawiając niniejszy Raport mamy nadzieję, że pomoże on podmiotom leczniczym w jeszcze szerszym korzystaniu z możliwości dostępu do wysokiej jakości diagnostycznych badań genetycznych, a rozważne i precyzyjne stosowanie dostępnych obecnie narzędzi ich finansowania pozwoli na coraz skuteczniejsze leczenie pacjentów z chorobą nowotworową.

Spis tabel

Tabela nr 1. Łączna liczba sprawozdanych i sfinansowanych badań genetycznych dla rozpoznania C56 nowotwór złośliwy jajnika w latach 2017-2019

Tabela nr 2. Analiza badania genetyczne dla C56 sprawozdanych i sfinansowanych przez NFZ w ramach środków nielimitowanych (pakiet onkologiczny) i limitowanych

Tabela nr 3. Liczba badań genetycznych sprawozdanych dla rozpoznania C56 w latach 2017-2019 wg oddziałów wojewódzkich

Tabela nr 4. Liczba badań genetycznych dla rozpoznania ICD10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika zrealizowanych w latach 2017-2019 wg produktów rozliczeniowych

Tabela nr 5. Wartość badań genetycznych dla rozpoznania ICD10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika zrealizowanych w latach 2017-2019 wg produktów rozliczeniowych

Tabela nr 6. Liczba badań genetycznych dla rozpoznania ICD10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika zrealizowanych w latach 2017-2019 37

Tabela nr 7. Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych w rozpoznaniu C56 w poszczególnych zakresach umowy szpitalnej w latach 2017-2019

Tabela nr 8. Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla ICD10: C57 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych

Tabela nr 9. Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla ICD10: C48 - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

Spis wykresów

Wykres nr. 1 Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla rozpoznania ICD10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika w latach 2017-2019.

Wykres nr. 2 Liczba sprawozdanych badań genetycznych dla C56 podział wg umów

Wykres nr. 3 Wartość sprawozdanych badań genetycznych dla C56, podział wg umów

Wykres nr. 4 Liczba sprawozdanych badań genetycznych dla C56 w umowie lecznictwo szpitalne w latach 2017-2019

Wykres nr. 5 Wartość sprawozdanych badań genetycznych dla C56 w umowie lecznictwo szpitalne w latach 2017-2019 wg województw

Wykres nr. 6 Liczba sprawozdanych badań genetycznych dla C56 w umowie świadczenia odrębnie kontraktowane w latach 2017-2019

Wykres nr. 7 Wartość sprawozdanych badań genetycznych dla C56 w umowie świadczenia odrębnie kontraktowane w latach 2017-2019

Wykres nr. 8 Procentowy udział sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych w rozpoznaniu C56 w umowach NFZ w latach 2017-2019

Wykres nr. 9 Liczba sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla rozpoznania C56 Nowotwór złośliwy jajnika w latach 2017-2019 w ramach umowy leczenia szpitalne wg rodzaju materiału

Wykres nr. 10 Liczba sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych z materiału archiwalnego dla rozpoznania C56 w latach 2018-2019 w ramach umowy leczenia szpitalne

Wykres nr. 11 Liczba badań genetycznych dla rozpoznania C56 z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji zabiegowych rozliczonych wraz z grupą JGP w okresie 2017-2019

Wykres nr. 12 Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych dla C56 wg wieku pacjentów w latach 2017-2019

Wykres nr. 13 Liczba i wartość sprawozdanych i rozliczonych badań genetycznych dla ICD10: C48 - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

Spis rysunków

Rysunek 1. Zachorowania i zachorowalność na raka jajnika według wieku, Polska, 2015-2017

Rysunek 2. Zachorowalność i umieralność z powodu raka jajnika, Polska

Rysunek 3. Zachorowalność na nowotwory jajnika, Polska 2015-2017

Rysunek 4. Umieralność z powodu raka jajnika w wybranych krajach (współczynnik standaryzowany wg standardowej populacji świata - ASW)

Rysunek 5. Wskaźniki przeżyć względnych netto, rak jajnika (Concord-3)

Rysunek 6. Zachorowalność na nowotwory jajnika w Europie, 2020

Piśmiennictwo:

1. Rijavec, E.; Coco, S.; Genova, C.; Rossi, G.; Longo, L.; Grossi, F. Liquid Biopsy in Non-Small Cell Lung Cancer: Highlights and Challenges. *Cancers* 2019, 12, doi:10.3390/cancers12010017.
2. Parkinson, C.A.; Gale, D.; Piskorz, A.M.; Biggs, H.; Hodgkin, C.; Addley, H.; Freeman, S.; Moyle, P.; Sala, E.; Sayal, K.; et al. Exploratory Analysis of TP53 Mutations in Circulating Tumour DNA as Biomarkers of Treatment Response for Patients with Relapsed High-Grade Serous Ovarian Carcinoma: A Retrospective Study. *PLoS Med.* 2016, 13, e1002198, doi:10.1371/journal.pmed.1002198.
3. Kurnit, K.C.; Fleming, G.F.; Lengyel, E. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Obstet. Gynecol.* 2021, 137, 108–121, doi:10.1097/AOG.0000000000004173.
4. Liu, C.-L.; Yuan, R.-H.; Mao, T.-L. The Molecular Landscape Influencing Prognoses of Epithelial Ovarian Cancer. *Biomolecules* 2021, 11, 998, doi:10.3390/biom11070998.
5. Blecharz, P.; Knapp, P.; Markowska, J. Zasady leczenia chirurgicznego raka jajnika. In *Zarys ginekologii onkologicznej*; Termedia Wydawnictwa Medyczne: Poznań 2018, 2018; Vol. II ISBN 987-83-7988-253-3.
6. Basta, A.; Bidziński, M.; Bienkiewicz, A.; Blecharz, P.; Bodnar, L.; Jach, R.; Knapp, P.; Kojs, Z.; Kotarski, J.; Markowska, J.; et al. Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2017, 15, 5–23, doi:10.15557/CGO.2017.0001.
7. Vergote, I.; Tropé, C.G.; Amant, F.; Kristensen, G.B.; Ehlen, T.; Johnson, N.; Verheijen, R.H.M.; van der Burg, M.E.L.; Lacave, A.J.; Panici, P.B.; et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363, 943–953, doi:10.1056/NEJMoa0908806.
8. Kehoe, S.; Hook, J.; Nankivell, M.; Jayson, G.C.; Kitchener, H.; Lopes, T.; Luesley, D.; Perren, T.; Bannoo, S.; Mascarenhas, M.; et al. Primary Chemotherapy versus Primary Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (CHORUS): An Open-Label, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet Lond. Engl.* 2015, 386, 249–257, doi:10.1016/S0140-6736(14)62223-6.

9. du Bois, A.; Quinn, M.; Thigpen, T.; Vermorken, J.; Avall-Lundqvist, E.; Bookman, M.; Bowtell, D.; Brady, M.; Casado, A.; Cervantes, A.; et al. 2004 Consensus Statements on the Management of Ovarian Cancer: Final Document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCCC 2004). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2005, 16 Suppl 8, viii7–viii12, doi:10.1093/annonc/mdi961.
10. Monk, B.J.; Minion, L.E.; Coleman, R.L. Anti-Angiogenic Agents in Ovarian Cancer: Past, Present, and Future. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2016, 27 Suppl 1, i33–i39, doi:10.1093/annonc/mdw093.
11. Perren, T.J.; Swart, A.M.; Pfisterer, J.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; Kurzeder, C.; et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2484–2496, doi:10.1056/NEJMoa1103799.
12. Burger, R.A.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Monk, B.J.; Huang, H.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2473–2483, doi:10.1056/NEJMoa1104390.
13. Liu, J.F.; Konstantinopoulos, P.A.; Matulonis, U.A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: Current Status and Future Promise. *Gynecol. Oncol.* 2014, 133, 362–369, doi:10.1016/j.jygyno.2014.02.039.
14. Ledermann, J.A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2016, 27 Suppl 1, i40–i44, doi:10.1093/annonc/mdw094.
15. Moore, K.; Colombo, N.; Scambia, G.; Kim, B.-G.; Oaknin, A.; Friedlander, M.; Lisyanskaya, A.; Floquet, A.; Leary, A.; Sonke, G.S.; et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 2495–2505, doi:10.1056/NEJMoa1810858.
16. González-Martín, A.; Pothuri, B.; Vergote, I.; DePont Christensen, R.; Graybill, W.; Mirza, M.R.; McCormick, C.; Lorusso, D.; Hoskins, P.; Freyer, G.; et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2391–2402, doi:10.1056/NEJMoa1910962.
17. Ray-Coquard, I.; Pautier, P.; Pignata, S.; Pérol, D.; González-Martín, A.; Berger, R.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; Mäenpää, J.; et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2416–2428, doi:10.1056/NEJMoa1911361.
18. Luvero, D.; Milani, A.; Ledermann, J.A. Treatment Options in Recurrent Ovarian Cancer: Latest Evidence and Clinical Potential. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2014, 6, 229–239, doi:10.1177/1758834014544121.
19. Arora, T.; Mullangi, S.; Lekkala, M.R. Ovarian Cancer. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
20. Walsh, C. Targeted Therapy for Ovarian Cancer: The Rapidly Evolving Landscape of PARP Inhibitor Use. *Minerva Ginecol.* 2018, 70, 150–170, doi:10.23736/S0026-4784.17.04152-1.

21. Ledermann, J.; Harter, P.; Gourley, C.; Friedlander, M.; Vergote, I.; Rustin, G.; Scott, C.L.; Meier, W.; Shapira-Frommer, R.; Safr, T.; et al. Olaparib Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer: A Preplanned Retrospective Analysis of Outcomes by *BRCA* Status in a Randomised Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2014, 15, 852–861, doi:10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
22. Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E. Olaparib as Maintenance Treatment for Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019, 11, 1758835919849753, doi:10.1177/1758835919849753.
23. Poveda, A.; Floquet, A.; Ledermann, J.A.; Asher, R.; Penson, R.T.; Oza, A.M.; Korach, J.; Huzarski, T.; Pignata, S.; Friedlander, M.; et al. Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a *BRCA1/2* Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A Final Analysis of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2021, 22, 620–631, doi:10.1016/S1470-2045(21)00073-5.

ONCO/22/02/02_npr.



Publikacja zakupiona przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa
www.astrazeneca.pl.



C H O R O **B** A
R Y Z Y K O
M U T A **C** J A
Z B **A** D A J

Sprawdź, co jest ważne w profilaktyce
i leczeniu nowotworów.

Nowotwory, które zależą od mutacji
w genach **BRCA1** i/lub **BRCA2**
– **Kto jest w grupie ryzyka?**

– **Czy mutacja ma wpływ na leczenie?**

Wczesne przeprowadzenie badania genetycznego może ułatwić dobór
odpowiedniego leczenia, a także mieć wpływ na zaplanowanie działań
zmniejszających ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej.

Diagnostuj, aby leczyć.
Diagnostuj, aby zapobiegać.

ONCO/21/08/06_npr

