**Załącznik nr 2a**

**Opis „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika” na lata 2019-2021.**

**Celem zadania** jest zidentyfikowanie możliwie największej liczby osób z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub raka jajnika i objęcie ich opieką ukierunkowaną na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie, a także na aktywną prewencję zachorowań na te nowotwory.

**Opis:**

Celem zadania jest prewencja oraz znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i dzięki temu wyleczeń raka piersi i/lub jajnika w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na te nowotwory, poprzez:

1. Zidentyfikowanie - na podstawie ankiet wśród osób zdrowych i/lub dokładnych wywiadów rodzinnych chorych kobiet, u których prawdopodobieństwo zachorowania w ciągu życia na raka piersi i/lub jajnika wynosi ponad 30%.
2. Prowadzenie badań nosicielstwa mutacji genów *BRCA1, BRCA2*, *CHEK2 i PALB2.* Badania nosicielstwa mutacji w/w genów umożliwiają ustalenie lub wykluczenie wysokiego indywidualnego ryzyka wśród zdrowych krewnych nosicielek mutacji.
3. Objęcie kobiet z grupy wysokiego ryzyka stałą profilaktyczną opieką onkologiczną, programem corocznych badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi (samobadanie piersi, mammografia i USG, biopsja oraz - u nosicielek mutacji genu *BRCA1 i/lub BRCA2* badanie piersi metodą rezonansu magnetycznego) oraz raka jajnika i endometrium (USG ginekologiczne, oznaczanie CA-125).
4. Wyodrębnienie grupy kobiet najwyższego ryzyka, u których należy rozważyć opcje postępowania profilaktycznego – farmakologicznego lub chirurgicznego, na drodze starannej zespołowej/ etapowej konsultacji z udziałem lekarza specjalisty genetyka klinicznego, ginekologa-onkologa i/lub chirurga-onkologa/ chirurga plastycznego.

Rak piersi jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet pomiędzy 40 a 60 rokiem życia. Silne dziedziczne uwarunkowania są przyczyną około 15% zachorowań na raka piersi w Polsce. Pięciokrotnie lub nawet więcej razy zwiększone, w stosunku do populacyjnego, ryzyko zachorowania na ten nowotwór występuje w grupie około 500 000 – 800 000 kobiet w wieku 25-70 lat (nosicielki mutacji genów *BRCA1/2,* *PALB2, CHEK2* i rzadziej występujących mutacji innych genów, z historią BC w rodzinie). Silne dziedziczne predyspozycje do jego rozwoju są jedną z głównych przyczyn umieralności kobiet do 60 r.ż. Komponenta dziedziczna występuje we wszystkich zachorowaniach na raka piersi i raka jajnika, lecz poziomy względnego i bezwzględnego ryzyka zachorowań u nosicieli różnych typów mutacji genów predyspozycji do tych nowotworów (dotąd zidentyfikowanych prawdopodobnie tylko w części) są bardzo zróżnicowane.

Ponieważ dotąd została poznana tylko część genów predyspozycji - podstawą do rozpoznawania dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raki piersi i/lub jajnika jest najczęściej wywiad rodzinny. Podstawą do oszacowania poziomu ryzyka bezwzględnego i względnego jest liczba i wiek zachorowań na raki piersi i/lub raki jajnika wśród krewnych, a także wystąpienie synchronicznych, a zwłaszcza metachronicznych, drugich zachorowań na raka jajnika lub raka drugiej piersi u probantki lub krewnych, które wcześniej zachorowały na raka.

Molekularne badanie pod kątem nosicielstwa mutacji w obrębie genów silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów ma istotne znaczenie w identyfikowaniu kobiet o szczególnie wysokim ryzyku zachorowania.

Do grupy najwyższego ryzyka kwalifikowane są kobiety:

* z rodzin, w których wystąpiły 3 lub więcej zachorowania na raka piersi i/lub jajnika wśród krewnych I0 i II0 (włączając probantkę),
* u których – niezależnie od obciążenia rodzinnego - wykryto patogenną mutację w obrębie genów *BRCA1, BRCA2* lub *PALB2*.

Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub jajnika (co najmniej 4-5-krotnie wyższe niż w całej populacji) występuje także:

* w rodzinach, w których wystąpiły 2 zachorowania na te nowotwory u probanta lub wśród krewnych I0 i II0 (lub 2 zachorowania wśród krewnych II0 i III0 ze strony ojca) - w tym zwłaszcza, gdy przynajmniej u jednej chorej rozpoznano raka jajnika, a jedno zachorowanie wystąpiło przed 50 r.ż.,
* w rodzinach, w których rozpoznano obustronnego raka piersi (krewni I0 i II0),
* w rodzinach, w których stwierdzono raka piersi przed 40 r. ż. (krewni I0 i II0),
* w rodzinach, w których stwierdzono raka piersi u mężczyzny (krewni I0 i II0).

1. **Testy DNA**

**1.1. Podstawowe badania przesiewowe w kierunku 5 najczęstszych mutacji w populacji polskiej w genie *BRCA1***

Do badań w kierunku nosicielstwa pięciu najczęstszych mutacji w genie BRCA1 - 5382insC (c.5266dupC); C61G (c.181T>G); 4153delA (c.4035delA), 185delAG (c.66\_67delAG), 3819del 5 (c.3700\_3704 del GTAAA) kwalifikuje się:

* wszystkie chore na raka jajnika/jajowodu/otrzewnej,
* wszystkie chore, u których rozpoznano raka piersi
* krewnych I0 i II0 osób z rakiem piersi i/lub jajnika w przypadku, gdy mutacja markerowa nie została ustalona i brak możliwości rozpoczęcia diagnostyki od osoby chorej na raka,

**1.2**. **Podstawowe badania przesiewowe w kierunku 3 najczęstszych mutacji skracających białko w populacji polskiej w genie *CHEK2* (1100delC; IVS+1G>A; del 5395) oraz 2 mutacji w genie *PALB2* (c.509\_510 delGA; c.172\_175 delTTGT).**

Do badań kwalifikuje się:

- wszystkie chore z rakiem piersi;

- krewnych Io osób z rakiem piersi z rodzin spełniających kryteria wysokiego i najwyższego ryzyka raka piersi.

**II. Badanie w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA1, BRCA2* techniką sekwencjonowania nowej generacji (NGS)**

Aktualnie wysoki koszt tego badania uzasadnia włączenie do tego badania grupy osób o najwyższym prawdopodobieństwie wykrycia mutacji.

Jako punkt odcięcia należy przyjąć prawdopodobieństwo wykrycia mutacji *BRCA1, BRCA2* powyżej 15%.

**Kryteria kwalifikacji do NGS:**

Badanie wykonuje się **wyłącznie u chorych na raka piersi i/ lub jajnika, u których nie wykryto żadnej z ww. 5 mutacji genu *BRCA1*, pod warunkiem, że:**

* u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona krewnego I0i/lub II0, u którego rozpoznano raka piersi i/ lub raka jajnika, a przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50 rokiem życia (spełnione kryteria kliniczno-rodowodowe zespołu dziedzicznego raka piersi i/ lub raka jajnika),
* u chorej rozpoznano raka piersi przed 50 rokiem życia lub raka jajnika w dowolnym wieku i posiada ona krewnego I0 i/lub II0, u którego rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzny) i/lub raka jajnika,
* u tej samej chorej rozpoznano raka piersi i raka jajnika lub obustronnego raka piersi w tym ≥1 poniżej 50 r.ż.,
* u chorej rozpoznano raka jajnika i posiada ona przynajmniej jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50 rokiem życia lub u której rozpoznano raka jajnika.

1. **Badania krewnych w kierunku nosicielstwa zidentyfikowanej w rodzinie mutacji najwyższego/wysokiego ryzyka.**

**Plan działań**

Najlepsze możliwości identyfikowania rodzin wysokiego ryzyka stwarza systematyczne zbieranie wywiadów rodzinnych od kobiet w trakcie leczenia raka piersi i/lub raka jajnika. Jest to dodatkowo uzasadnione tym, że badania nosicielstwa mutacji genów *BRCA1*/*BRCA2* należy w miarę możliwości zaczynać od chorych probantek. Dlatego do programu powinny być włączone w pierwszej kolejności poradnie genetyczne współpracujące ze specjalistycznymi placówkami onkologicznymi, w których leczy się dużą liczbę chorych na raka piersi i raka jajnika.

Dodatkowe możliwości tworzy otwarte poradnictwo, współpraca z lekarzami rodzinnymi i innych specjalności oraz współpraca z placówkami realizującymi Program Profilaktyki Raka Piersi, finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Konieczne jest zapewnienie opieki nosicielkom mutacji z rodzin, w których wysokie ryzyko zachorowania potwierdzono w latach poprzednich realizacji „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”.

Do rejestru rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka, kwalifikuje lekarz poradni na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego (dane o wszystkich krewnych I0  – w tym tych, którzy nie zachorowali na nowotwory, wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów wśród tych krewnych; wiek zachorowań i typ/umiejscowienie nowotworów u wszystkich krewnych II0 i ewentualnie dalszych stopni).

Do badania nosicielstwa mutacji kieruje lekarz poradni. Badania w kierunku nosicielstwa mutacji wymagają pisemnej zgody probantek i zachowania zasad poufności.

Badania należy rozpocząć w miarę możliwości od probantki, u której rozpoznano raka piersi lub jajnika. W przypadku stwierdzenia nosicielstwa mutacji należy – za pośrednictwem probantki - stworzyć możliwość badania jej krewnych Io, IIo i ewentualnie dalszych stopni, kierując się danymi z wywiadu rodzinnego. Takie samo postępowanie obowiązuje, jeżeli nosicielstwo mutacji rozpoznano u zdrowej probantki.

Pozytywny wynik badania w kierunku nosicielstwa mutacji wymaga potwierdzenia z ponownie pobranej próbki krwi. Zaleca się podobne postępowanie w przypadku wyników negatywnych.

Do programu badań ukierunkowanych na wcześniejsze wykrycie raków piersi i jajnika – obok nosicielek mutacji i ich obciążonych krewnych - włącza się również probantki i ich krewnych z rodzin z obciążonym wywiadem, u których nie znaleziono mutacji. Krewni I0 probantek – nosicielek mutacji, którzy nie zdecydowali się na poddanie badaniom molekularnym, powinni być również włączeni do programu.

Nadzorem onkologicznym powinny być również objęte osoby z potwierdzoną mutacją z rodzin wysokiego ryzyka, wcześniej leczone z powodu raka piersi lub raka jajnika – ze względu na wysokie ryzyko zachorowania na drugi nowotwór (rak drugiej piersi, rak jajnika).

Obligatoryjnymi elementami programów opieki nad rodzinami najwyższego i wysokiego ryzyka są:

1. Samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce i jeden raz w roku badanie piersi przez lekarza.
2. Coroczne badanie mammograficzne od 35 r.ż. (lub od 30 r.ż. w rodzinach z rakami piersi zdiagnozowanymi przed 40 r.ż.) i/ lub USG piersi od 25-30 roku życia.
3. Coroczne badanie USG narządu rodnego i markera CA125 od 30-35 r.ż.
4. Dodatkowo u kobiet z mutacją *BRCA1/2 i PALB2* do 30 r.ż. obrazowe badanie piersi co 6 miesięcy: badanie rezonansu magnetycznego na przemian z badaniem USG.
5. Dodatkowo u kobiet z mutacją *BRCA1/2 i PALB2* po 30 r.ż. obrazowe badanie piersi co 6 miesięcy: badanie rezonansu magnetycznego na przemian z badaniem mammograficznym i/lub USG piersi.

W rodzinach najwyższego ryzyka, zwłaszcza tych, w których wystąpiły wcześniej zachorowania na raka jajnika i w przypadkach udokumentowanego nosicielstwa mutacji, należy przedstawić probantkom opcję prewencyjnej adneksektomii (ewentualnie także histerektomii) w miarę możliwości już pomiędzy 35-40 rokiem życia. Zabieg ten redukuje u nosicielek mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* o ponad 60% ryzyko zachorowania na raka piersi (w tym także ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi) i w przeważającej części przypadków zapobiega rozwojowi raka jajnika (wyjątkowo ten nowotwór może rozwinąć się z otrzewnej). Uzasadnieniem do histerekomii jest częste występowanie metachronicznych zachorowań na raka błony śluzowej trzonu macicy. Późniejsza adneksektomia, mniej skuteczna w zapobieganiu zachorowaniom na raka piersi, zapobiega jednak zachorowaniom na raka jajnika, rozpoznawanym u większości kobiet z rodzin obciążonych po 40 roku życia, a nierzadko nawet w 7 i 8 dekadzie życia.

U nosicielek mutacji *BRCA1/BRCA2* należy rozważyć opcje profilaktycznej obustronnej podskórnej mastektomii z jednoczesną rekonstrukcją piersi.

W ramach programu finansowane są:

1. Wprowadzenie do rejestru - zidentyfikowanie osób najwyższego/wysokiego ryzyka lub osoby spełniającej zalecane kryteria kwalifikacji do testów *BRCA1* i/lub *BRCA2*; *PALB2* i *CHEK2*, pełny opis obciążenia rodzinnego, koordynacja działań podczas identyfikacji nowych osób z grup wysokiego ryzyka (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego).
2. Koszt badania nosicielstwa mutacji genów BRCA1 i/lub BRCA2, CHEK2, PALB2.
3. Konsultacja lekarska – wydanie wyniku konsultacji genetycznej wraz z edukacją pacjentów.
4. Koszt poradnictwa genetycznego u pacjentów u których wykonano badanie NGS.
5. Koszt badania NGS u wytypowanych chorych z rakiem piersi/jajnika.
6. Koszt identyfikacji krytycznej mutacji u krewnych probanta.

Koszt opieki nad pacjentami:

1. Coroczna konsultacja lekarska, aktualizacja danych rodowodowo-klinicznych, zlecenie badań kontrolnych, badanie palpacyjne piersi przez lekarza, prowadzenie dokumentacji medycznej oraz koordynacja opieki (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego).
2. Coroczne badanie mammograficzne i/ lub USG piersi.
3. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) piersi pod kontrolą USG.
4. Biopsja gruboigłowa piersi pod kontrolą USG (u pacjentek ze zmianami w piersi typu BI-RADS 3,4,5).
5. Ocena receptorów ER, PR, HER2, Ki67 w przypadku diagnozy raka piersi w biopsji gruboigłowej.
6. Badanie USG przezpochwowe.
7. Badanie CA125 w surowicy krwi.
8. Coroczne USG tarczycy (u nosicielek mutacji genu *CHEK2* od 20.r.ż.).
9. Wizyta konsultacyjna - omówienie wyników badań kontrolnych.

Dodatkowe koszty opieki – nadzoru onkologicznego nad nosicielami mutacji.

1. Dodatkowa wizyta konsultacyjna lekarska - koordynacja opieki (w tym koszt pracy lekarza i personelu pomocniczego).
2. Interwałowe badanie piersi metodą rezonansu magnetycznego.
3. Interwałowe USG przezpochwowe.
4. Interwałowe badanie CA125 w surowicy krwi.
5. Interwałowe USG piersi (tylko u pacjentek ze zmianą opisaną w MRI piersi do dalszej diagnostyki).
6. Interwałowa biopsja piersi pod kontrolą USG (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa / biopsja gruboigłowa.
7. Badania immunohistochemiczne w przypadku diagnozy raka piersi w biopsji gruboigłowej.

**Maksymalne ceny jednostkowe proponowane przez Ministra Zdrowia dla poszczególnych zadań:**

|  |  |
| --- | --- |
| Nazwa | Maksymalna cena jednostkowa (w zł) |
| zidentyfikowanie jednej osoby z rodziny wysokiego ryzyka lub osoby spełniającej zalecane kryteria kwalifikacji do testu *BRCA1* i/lub *BRCA2, PALB2/CHEK2,* wprowadzenie do rejestru; koordynacja działań | 118,00 |
| koszty badania przesiewowego 5 mutacji BRCA1 lub badania celowanego innej mutacji markerowej | 270,00 |
| koszty badania przesiewowego 5 mutacji *CHEK2* i *PALB2* | 350,00 |
| koszt badania rodzinnej mutacji u krewnych probanta | 339,00 |
| wizyta lekarska z wydaniem wyniku konsultacji genetycznej wraz z edukacją pacjenta | 50,00 |
| koszt poradnictwa genetycznego u chorych, u których wykonano badanie NGS (*BRCA1* i *BRCA2*) - konsultacja genetyczna | 100,00 |
| koszty badania *BRCA1* i *BRCA2* NGS u ściśle określonych chorych na raka piersi i/ lub jajnika | 1 859,00 |
| coroczna konsultacja, skierowanie do badań kontrolnych; badanie piersi przez lekarza; koszt koordynacji opieki | 100,00 |
| mammografia i/lub USG piersi | 120,00 |
| BAC piersi pod kontrolą USG | 100,00 |
| biopsja gruboigłowa piersi pod kontrolą USG dla zmian BI-RADS 3,4,5 | 350,00 |
| ocena receptorów ER, PR, HER2 i Ki67 w przypadku diagnozy raka piersi w biopsji gruboigłowej | 300,00 |
| USG przezpochwowe | 115,00 |
| badanie CA125 w surowicy krwi | 30,00 |
| USG tarczycy u nosicielek mutacji *CHEK2* | 114,00 |
| BAC tarczycy pod kontrolą USG | 100,00 |
| wizyta konsultacyjna lekarska | 45,00 |
| interwałowe badanie piersi metodą rezonansu magnetycznego | 700,00 |
| dodatkowa wizyta konsultacyjna; koszt koordynacji opieki | 75,00 |
| interwałowe badanie USG przezpochwowe | 115,00 |
| interwałowe badanie CA125 w surowicy krwi | 30,00 |
| interwałowe usg piersi (tylko u pacjentek ze zmiana opisaną w MRI piersi do dalszej diagnostyki) | 114,00 |
| interwałowe BAC piersi pod kontrolą USG | 100,00 |
| interwałowa biopsja gruboigłowa piersi pod kontrolą USG dla zmian BI-RADS 3,4,5 | 350,00 |
| badania immunohistochemiczne (ER, PR, HER2 i Ki67) w przypadku diagnozy raka piersi w biopsji gruboigłowej | 300,00 |

**Placówki realizujące program zobowiązane są do przestrzegania następujących zasad:**

* informowania biorących udział w projekcie o celach programu,
* uzyskania świadomej zgody od osoby biorącej udział w programie (druk świadomej zgody i klauzuli informacyjnej zgodnie z załącznikiem nr 7 do ogłoszenia),
* załączenia zgody do karty pacjenta, w której znajduje się rodowód,
* badania genetyczne, finansowane w ramach niniejszego programu muszą być realizowane w laboratoriach posiadających uprawnienia do realizacji takich badań i zarejestrowanych w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych
* czas oczekiwania na wyniki badań NGS nie powinien przekraczać 8 tygodni
* sprawozdanie do rozliczenia kosztów z NGS musi zawierać opis wykrytej mutacji (wg HGVS, ClinVar);
* udzielenia pisemnej i ustnej porady genetycznej przez lekarza specjalistę genetyka klinicznego (lub przez lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji z zakresu genetyki klinicznej oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej), każdej osobie biorącej udział w programie; porada musi zawierać, poza danymi rodowodowymi i onkologicznymi pacjenta/osoby chorej na raka w rodzinie, opis rodowodu, interpretację wyniku badania genetycznego, poradę dla rodziny oraz wskazana powinna być współpracująca placówka onkologiczna, gdzie biorący udział w programie wykona badania profilaktyczne. Porada genetyczna dla nosicieli mutacji musi zostać opracowana przez specjalistę z zakresu genetyki klinicznej.
* prowadzenia przez lekarza specjalistę genetyka klinicznego lub lekarza specjalistę z zakresu onkologii (lub przez lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji w tej dziedzinie oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej), karty osoby biorącej udział w programie z wyznaczonymi terminami kontrolnych badań, odnotowywaniem wyników badań.

Warunki realizacji programu:

1. diagnostyka dziedzicznych predyspozycji:
   1. dostępność do lekarza, specjalisty z zakresu genetyki klinicznej dla osób ze stwierdzona mutacją - w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora,
   2. czas oczekiwania na konsultację u specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i do lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji z zakresu genetyki klinicznej oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej, nie dłuższy niż 3 miesiące,
   3. zapewnienie dostępu osobom biorącym udział w programie do wszystkich badań genetycznych przewidzianych w programie;
2. badania kontrolne:
   1. dostępność do lekarza specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i/lub onkologii (lub do lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej) w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora,
   2. czas oczekiwania na pierwszą konsultację i badania u lekarza specjalisty z zakresu genetyki klinicznej i/lub onkologii (lub lekarza, który ukończył pierwszy rok specjalizacji oraz uzyskał potwierdzenie przez kierownika specjalizacji wiedzy i umiejętności umożliwiających samodzielną pracę w poradni specjalistycznej), nie dłuższy niż 3 miesiące,
   3. zapewnienie stałej profilaktycznej opieki genetyczno-onkologicznej dla osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi i jajnika, a w tym prowadzenie dokumentacji w zakresie objętym programem,
   4. dostępność do kolejnych konsultacji i profilaktycznych badań genetyczno-onkologicznych zgodnie z harmonogramem programu (terminy kolejnych badań muszą być określone w karcie osoby biorącej udział w programie).

Placówka onkologiczna realizująca program musi być wyposażona w sprzęt do badań przewidzianych w ramach realizacji programu lub musi zapewnić dostępność do takich badań w granicach województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora (nie dotyczy badań genetycznych w przypadku gdy materiał do testu przesyłany jest do podwykonawcy, bez potrzeby kierowania osoby badanej poza teren województwa, właściwego dla danej siedziby Realizatora).