



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2025 r.



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Sonia Konicz

**Status deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z nowo
zdiagnozowanym rakiem jajnika w populacji polskiej**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor: prof. dr hab. Łukasz Szylberg

Promotor pomocniczy: dr n. med. i n. o zdr. Justyna Durślewicz

Bydgoszcz 2025 r.

Wykaz skrótów

Skrót	Rozwinięcie (angielski)	Rozwinięcie (polski)
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki
AOS	-	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ASCO	American Society of Clinical Oncology	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
BRCAm	<i>BRCA Mutated</i>	Mutacja w genach <i>BRCA</i>
BRCawt	<i>BRCA Wild Type</i>	Brak mutacji w genach <i>BRCA</i>
CNAs	<i>Copy Number Alterations</i>	Zmiany liczby kopii
DNA	<i>DeoxyriboNucleic Acid</i>	Kwas deoksyrybonukleinowy
DSB	<i>Double-Strand Break</i>	Dwuniciowe pęknięcie DNA
EOC	<i>Epithelial Ovarian Cancer</i>	Rak jajnika (złośliwy nowotwór nabłonkowy)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja Żywności i Leków (USA)
FFPE	<i>Formalin Fixed Paraffin Embedded</i>	Utrwalony w formalinie zatopiony w parafinie
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa
G	<i>Grading</i>	Stopień złośliwości nowotworów
GII	<i>Genomic Integrity Index</i>	Indeks integralności genomu
GIM	<i>Genomic Instability Metric</i>	Wskaźnik niestabilności genomowej
GIS	<i>Genomic Instability Score</i>	Status niestabilności genomowej
GSS	<i>Genomic Scar Score</i>	Wskaźnik blizny genomowej
HGSC	<i>High-Grade Serous Carcinoma</i>	Rak surowiczy o wysokim stopniu złośliwości
HR	<i>Hazard Ratio</i>	Współczynnik ryzyka
HRD	<i>Homologous Recombination Deficiency</i>	Deficyt rekombinacji homologicznej
HRP	<i>Homologous Recombination Proficiency</i>	Bez deficytu rekombinacji homologicznej

HRR	<i>Homologous Recombination Repair</i>	Naprawa poprzez rekombinację homologiczną
HRRm	<i>Homologous Recombination Repair Mutation</i>	Mutacja w genach szlaku naprawy rekombinacji homologicznej
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>	Łańcuchowa reakcja polimerazy
KRN	—	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDT	Laboratory Developed Test	Testy lokalnie opracowane przez laboratoria
LOH	<i>Loss of Heterozygosity</i>	Utrata heterozygotyczności
LST	<i>Large-Scale State Transitions</i>	Duże rearanżacje chromosomowe
MSI	<i>Microsatellite Instability</i>	Niestabilność mikrosatelitarna
mPFS	<i>Median Progression-Free Survival</i>	Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	Krajowa Sieć Kompleksowej Opieki Onkologicznej (USA)
ND	—	Niediagnostyczny
NFZ	—	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>	Sekwencjonowanie następnej generacji
NHEJ	<i>Non-Homologous End Joining</i>	Niehomologiczne łączenie końców
NPA	<i>Negative Percent Agreement</i>	Procent zgodności negatywnej
OPA	<i>Overall Percent Agreement</i>	Ogólny procent zgodności
OS	<i>Overall Survival</i>	Całkowity czas przeżycia
PARP	<i>Poly(ADP-ribose) Polymerase</i>	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
PARPi	<i>Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitor</i>	Inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy)
PFS	<i>Progression-Free Survival</i>	Czas przeżycia wolnego od progresji
PPA	<i>Positive Percent Agreement</i>	Procent zgodności pozytywnej
PTGC	—	Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka
PTGO	—	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

PTOK	—	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>	Kwas rybonukleinowy
RRSO	<i>Risk-Reducing Salpingo- Oophorectomy</i>	Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów (potocznie salpingoowariektomia) zmniejszające ryzyko zachorowania na nowotwór
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>	Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>	Polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SNVs	<i>Single Nucleotide Variants</i>	Warianty pojedynczego nukleotydu
SOK	—	Świadczenia odrębnie kontraktowane
TAI	<i>Telomeric Allelic Imbalance</i>	Telomerowa nierównowaga alleli
TMB	<i>Tumor Mutational Burden</i>	Obciążenie mutacyjne guza
USA	<i>United States of America</i>	Stany Zjednoczone Ameryki
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego
VUS	<i>Variant of Unknown Significance</i>	Wariant o nieznanym znaczeniu klinicznym
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Wstęp	8
1.1. Epidemiologia raka jajnika	8
1.2. Czynniki ryzyka rozwoju raka jajnika	12
1.3. Klasyfikacja raka jajnika	14
1.3.1. Klasyfikacja histopatologiczna	14
1.3.2. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	17
1.4. Podłoże genetyczne raka jajnika	19
1.4.1. Mutacje germinalne i somatyczne	19
1.4.2. Rola genów <i>BRCA</i> w patogenezie raka jajnika	19
1.4.3. Klasyfikacja wariantów genetycznych	21
1.4.4. Implikacje kliniczne i zalecenia praktyczne	22
1.5. Leczenie raka jajnika	25
1.6. Deficyt rekombinacji homologicznej	28
1.6.1. Częstość występowania HRD w raku jajnika	31
1.6.2. Badanie HRD jako czynnik predykcyjny	32
1.6.3. Badanie HRD w algorytmie diagnostycznym pacjentek z rakiem jajnika	34
1.6.4. Metody diagnostyczne HRD w raku jajnika	36
1.7. Finansowanie badań molekularnych w Polsce	40
2. Cel pracy	45
3. Materiały i metody	46
3.1. Materiał badawczy	46
3.1.1. Materiał wykorzystany do oceny wariantów w genach <i>BRCA</i>	47
3.1.2. Materiał do oceny statusu HRD	48
3.2. Kryteria włączenia pacjentek do badania HRD	48
3.3. Kryteria wyłączenia z badania HRD	49
3.4. Analiza statystyczna	49
4. Wyniki	51
4.1. Wyniki badania HRD w zależności od zastosowanej technologii	51
4.2. Częstość występowania statusu HRD u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej w Polsce, w zależności od regionu	53

4.3.	Częstość występowania wariantów patogennych bądź prawdopodobnie patogennych w genach <i>BRCA</i> u pacjentek z rakiem jajnika, w populacji polskiej, w zależności od regionu	55
4.4.	Częstość występowania wariantów patogennych bądź prawdopodobnie patogennych w genach <i>BRCA</i> u pacjentek z rakiem jajnika oraz statusu HRD u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej w Polsce, w zależności od regionu.....	57
4.5.	Wykonywanie diagnostyki w kierunku identyfikacji mutacji w genach <i>BRCA</i> u pacjentek z rakiem jajnika w Polsce, w zależności od regionu	58
4.6.	Wdrożenie diagnostyki w kierunku identyfikacji statusu HRD u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej w Polsce, w zależności od regionu	60
4.7.	Wdrożenie optymalnych schematów rozliczania diagnostyki w kierunku identyfikacji mutacji w genach <i>BRCA</i> u pacjentek z rakiem jajnika w Polsce	63
5.	Dyskusja.....	67
5.1.	Technologie diagnostyczne	67
5.2.	Epidemiologia HRD <i>BRCAwt</i> i <i>BRCAm</i> w Polsce.....	70
5.3.	Wdrożenie diagnostyki HRD i <i>BRCA</i> w Polsce	72
6.	Wnioski.....	76
7.	Streszczenie.....	77
8.	Summary	79
9.	Piśmiennictwo	81
10.	Spis rycin	92
11.	Spis tabel.....	94
12.	Zgoda Komisji Bioetycznej	96

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia raka jajnika

Rak jajnika jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów wśród nowotworów ginekologicznych na świecie. W 2022 roku na świecie odnotowano ponad 324 tysiące nowych zachorowań oraz blisko 207 tysięcy zgonów z nim związanych. Standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności wyniósł 6,7 na 100 000 kobiet, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 4,0 na 100 000.[1] Choroba najczęściej dotyczy kobiet po menopauzie, a zachorowalność wyraźnie wzrasta po 50. roku życia, osiągając szczyt w grupach wiekowych 55–74 lata. Mediana wieku rozpoznania w populacji światowej wynosi około 63 lata, a mediana wieku zgonu jest wyższa o kilka lat.[2]

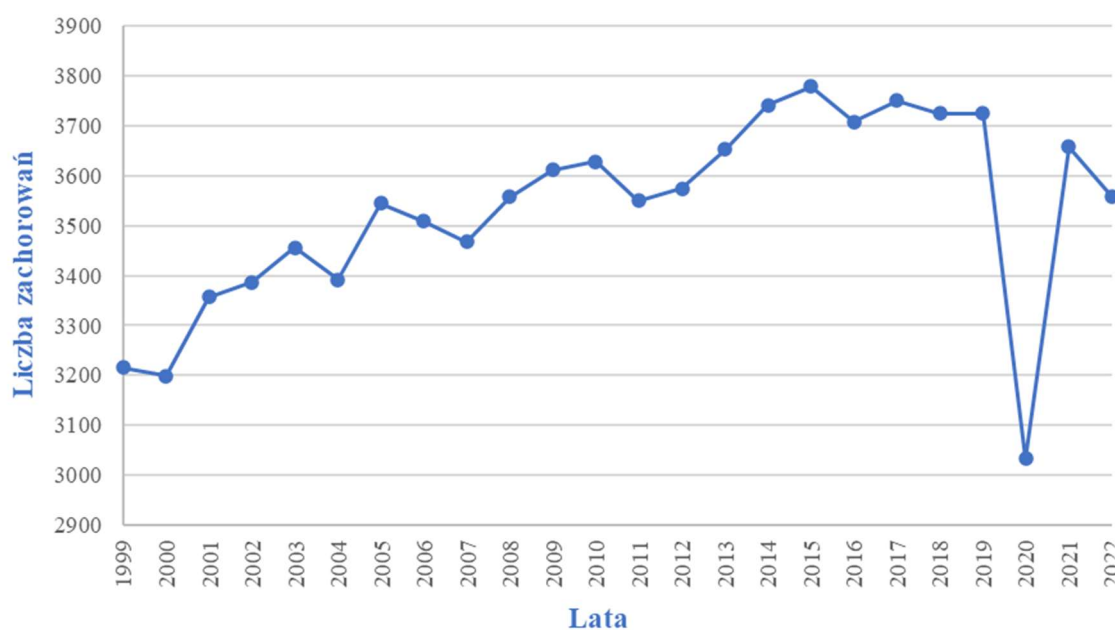
Stwierdza się znaczne zróżnicowanie występowania raka jajnika w zależności od regionu geograficznego. Najwyższą liczbę przypadków odnotowuje się w Azji, co wynika między innymi z liczebności populacji tego kontynentu. Najwyższe wskaźniki standaryzowane odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych, zwłaszcza w Europie i Ameryce Północnej. Niższe wartości występują w wielu państwach Afryki oraz części Azji. W obrębie Europy najwyższe wskaźniki zachorowalności obserwuje się w krajach północnych i wschodnich.[2,3]

Na ryzyko zachorowania wpływa pochodzenie etniczne. W Stanach Zjednoczonych Ameryki (ang. United States of America, USA) najwyższe wskaźniki zachorowalności obserwuje się u kobiet rasy białej. Natomiast u kobiet czarnoskórych choroba częściej jest rozpoznawana w późnych stadiach, a wyniki leczenia są gorsze, mimo że wskaźniki zachorowalności w tej grupie są niższe niż u kobiet białych. W USA w populacjach pochodzenia azjatyckiego i latynoskiego wskaźniki zachorowalności są jeszcze niższe niż u rasy czarnoskórej.[4,5]

Prognozy epidemiologiczne są niepokojące. Szacuje się, że do roku 2050 liczba nowych zachorowań na świecie może wzrosnąć o około 55%, a liczba zgonów – o blisko 70%. Tendencja ta jest związana zarówno ze starzeniem się populacji, jak i z rosnącą ekspozycją na czynniki ryzyka. Największy względny wzrost zachorowalności przewiduje się w krajach Afryki, gdzie obecnie odsetki te są jeszcze stosunkowo niskie. Z kolei największy przyrost liczbowy nowych przypadków prognozowany jest w Azji, głównie ze względu na dużą liczebność populacji oraz szybkie tempo starzenia się społeczeństwa.[6]

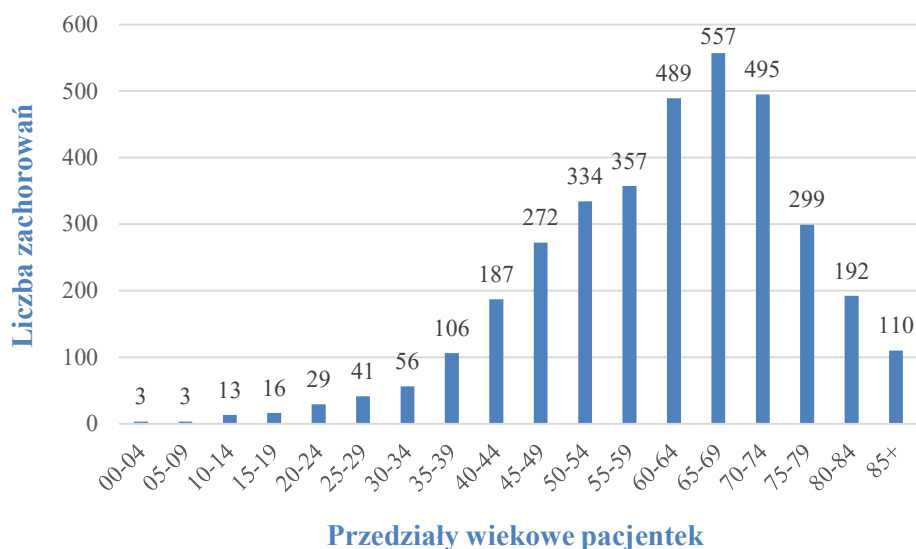
Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2022 roku w Polsce odnotowano ponad 3559 nowych zachorowań i 2880 przypadków zgonów z powodu raka jajnika.[7]

Rak jajnika pozostaje w Polsce jednym z najpoważniejszych problemów onkologii ginekologicznej. Od wielu lat liczba nowych przypadków utrzymuje się na wysokim poziomie. Analiza danych KRN z lat 1999–2022 pokazuje tendencję wzrostową w pierwszej dekadzie XXI wieku oraz okres stabilizacji w latach późniejszych (rycina 1). Spadek liczby zarejestrowanych przypadków w 2020 roku był prawdopodobnie efektem pandemii COVID-19, która ograniczyła dostęp do opieki zdrowotnej, w tym badań diagnostycznych, leczenia oraz wizyt kontrolnych. Potwierdzają to dane z 2021 roku, wskazujące na powrót liczby zachorowań do poziomu sprzed pandemii.

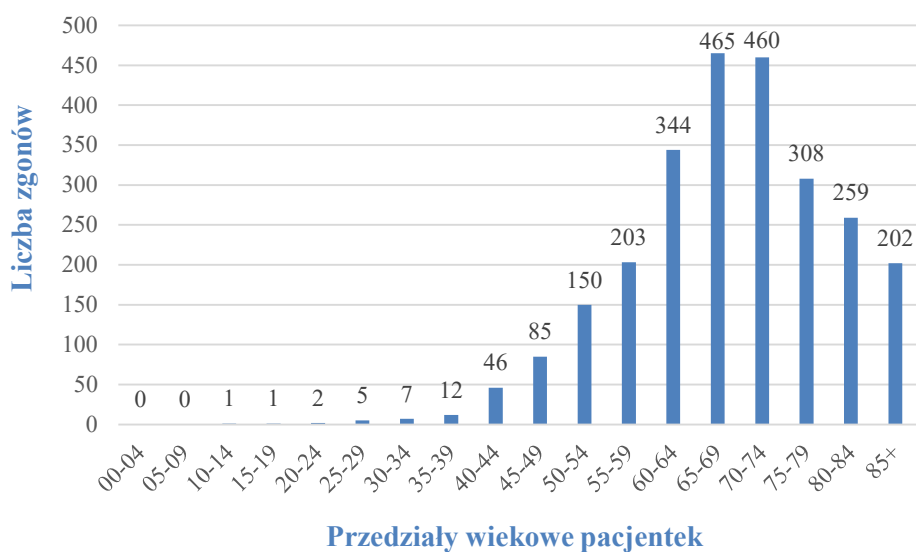


Rycina 1. Liczba nowych przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika w Polsce w latach 1999-2022. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]

Według danych KRN, w Polsce mediana wieku zachorowania wynosi 60–64 lata, a mediana wieku zgonu 65–69 lat. Zachorowalność wyraźnie rośnie po 50. roku życia, a największą liczbę przypadków notuje się w grupach powyżej 65. roku życia. Struktura wiekowa zachorowań i zgonów przedstawiona jest odpowiednio na rycinach 2 i 3.

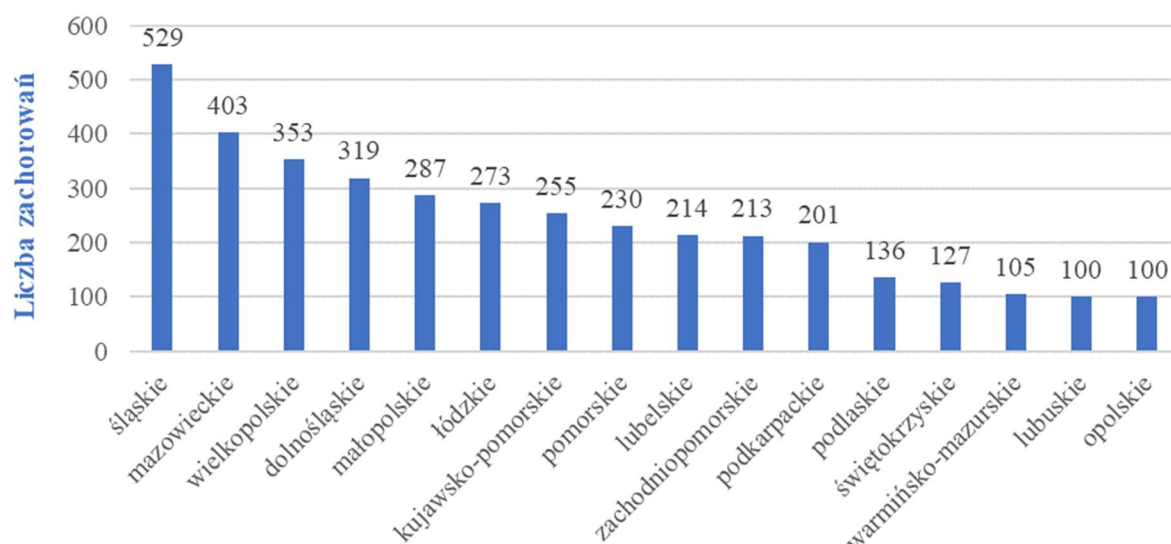


Rycina 2. Liczba nowych przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika w Polsce w 2022 roku, w podziale na wiek pacjentek. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]

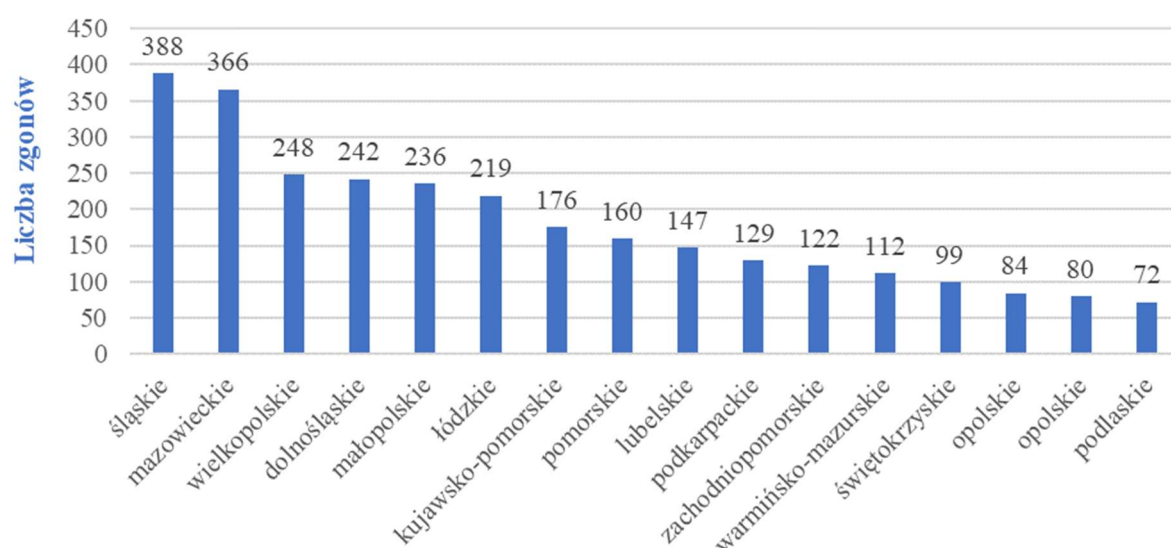


Rycina 3. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika w Polsce w 2022 roku, w podziale na wiek pacjentek. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]

Rozkład geograficzny zachorowań i zgonów w Polsce przedstawiają ryciny 4 i 5.



Rycina 4. Liczba nowych przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika w Polsce w 2022 roku z podziałem na województwa. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]



Rycina 5. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika w Polsce w 2022 roku z podziałem na województwa. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]

Brak skutecznego programu badań przesiewowych dla raka jajnika sprawia, że większość rozpoznań potwierdzona badaniem patomorfologicznym stawiana jest w stadium zaawansowanym. Badania wykorzystania w celach wczesnej diagnostyki wybranych markerów (np. CA-125, HE4) w połączeniu z innymi badaniami, tj. ultrasonografią dopochwową, nie wykazały wystarczającej skuteczności w populacji ogólnej. Mimo licznych prób, nadal ponad 60% przypadków diagnozuje się w III lub IV stadium zaawansowania

choroby, co znacząco obniża szanse na wyleczenie. Wczesne stadia są zazwyczaj bezobjawowe lub dają mało charakterystyczne dolegliwości, takie jak wzdęcia, uczucie pełności, bóle podbrzusza, niestrawność, które są często kojarzone z chorobami przewodu pokarmowego. Powoduje to opóźnienie w zgłoszeniu się pacjentki do lekarza specjalisty ginekologa i wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszych niecharakterystycznych objawów, do rozpoznania choroby.

1.2. Czynniki ryzyka rozwoju raka jajnika

Ryzyko zachorowania na raka jajnika jest determinowane przez wiele czynników, obejmujących zarówno te, które zwiększają, jak i te zmniejszające prawdopodobieństwo rozwoju choroby. Do czynników zwiększonego ryzyka należą m.in.: wiek, predyspozycje genetyczne, dodatni wywiad rodzinny w kierunku nowotworów, częstość owulacji, otyłość oraz dieta bogata w tłuszcze. Natomiast wśród czynników zmniejszających ryzyko wymienia się m.in. stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, przebyte ciążę oraz karmienie piersią.[8]

Istotnym czynnikiem ryzyka jest podłoże genetyczne. Wystąpienie choroby u matki, siostry lub córki znacząco zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania, a ryzyko wzrasta wraz z liczbą przypadków choroby u krewnych. Dotyczy to zarówno przypadków występowania nowotworu w rodzinie ze strony matki, jak i ojca, co wynika z autosomalnego dziedziczenia mutacji. Zachorowania w rodzinie na inne nowotwory, takie jak rak jelita grubego, prostaty, trzustki czy piersi, mogą wskazywać na obecność dziedzicznej mutacji w genie naprawy kwasów deoksyrybonukleinowych (ang. *Deoxyribonucleic Acid*, DNA), prowadzącej do zespołu rodzinnego występowania nowotworów. Szacuje się, że do 25% raków jajnika stanowią takie zespoły, z czego najczęstsze wynikają z mutacji germinalnych w genach *BRCA1* i *BRCA2*, pierwotnie opisane jako podłoże podatności rozwoju raka piersi. Ryzyko skumulowane w ciągu życia u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* wynosi 35–70%, podczas gdy w populacji ogólnej jest mniejsze niż 2%. Drugim najczęstszym zespołem dziedzicznym zwiększającym ryzyko raka jajnika jest zespół Lyncha, związany z mutacjami w genach naprawy błędnie sparowanych zasad DNA. To zaburzenie zwiększa także ryzyko rozwoju raka endometrium oraz nowotworów przewodu pokarmowego.[8]

Endometrioza jest uznawana za czynnik ryzyka rozwoju raka jajnika, szczególnie podtypów endometrioidnego i jasnokomórkowego. Najwyższe ryzyko obserwuje się u pacjentek z długoletnim, nieleczonym przebiegiem choroby. Prawdopodobny mechanizm obejmuje przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, uszkodzenia DNA oraz zaburzenia jego naprawy, tj. zjawiska nasilane przez powtarzające się krwawienia w obrębie ognisk endometriozy.[8,9]

Jedną z teorii rozwoju choroby zakłada, że ryzyko wystąpienia raka jajnika zależy od liczby i częstości owulacji w życiu kobiety. Częsta, nieprzerywana (np. okresem ciąży i karmienia) owulacja sprzyja procesom nowotworowym. W trakcie uwalniania komórki jajowej dochodzi do uszkodzenia nabłonka powierzchniowego, a często powtarzające się procesy jego naprawy mogą prowadzić do powstawania mutacji w DNA. Stosowanie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania na raka jajnika poprzez hamowanie owulacji. Ochrona jest większa przy dłuższym czasie stosowania i utrzymuje się przez wiele lat po odstawieniu preparatów. Podobny efekt ochronny stwierdzono w związku z ciążą, która redukuje liczbę cykli owulacyjnych. Kobiety rodzące przed 26. rokiem życia są obarczone mniejszym ryzykiem, a ochrona wzrasta wraz z liczbą donoszonych ciąż. Karmienie piersią, poprzez wydłużenie okresu braku owulacji, dodatkowo obniża ryzyko rozwoju choroby. Z kolei kobiety, które nigdy nie były w ciąży, urodziły przedwcześnie lub pierwszą donoszoną ciążę przebyły po 35. roku życia, są bardziej narażone na zachorowanie.[8]

Wyniki badań dotyczących wpływu otyłości na ryzyko raka jajnika są niejednoznaczne. Niemniej u kobiet z BMI ≥ 30 kg/m² obserwuje się prawdopodobnie wyższe ryzyko wystąpienia nowotworu, choć niekoniecznie w odniesieniu do jego najbardziej agresywnych postaci, takich jak rak surowiczy wysokiego stopnia. Wysokie spożycie tłuszczów w diecie, zwłaszcza tłuszczów zwierzęcych, może zwiększać ryzyko zachorowania, co wiąże się z wpływem na gospodarkę hormonalną, zwłaszcza poziom estrogenów. W badaniach wykazano, że większa podaż tłuszczów zwierzęcych koreluje ze wzrostem zachorowalności.[10,11]

Palenie papierosów nie zwiększa ogólnego ryzyka raka jajnika, jednak wiąże się ze zwiększoną częstością występowania podtypu śluzowego. W przypadku hormonalnej terapii zastępczej, stosowanej po menopauzie, zwłaszcza terapii skojarzonej estrogenowo-

progestagenowej przez okres powyżej pięciu lat, obserwuje się umiarkowany wzrost ryzyka raka jajnika, głównie typu surowiczego.[8,12,13]

W literaturze opisano także możliwy wpływ niektórych czynników środowiskowych i zawodowych, takich jak długotrwała ekspozycja na talk (stosowany w preparatach do higieny intymnej), azbest, pestycydy czy niektóre rozpuszczalniki organiczne. Chociaż wyniki badań są w tym zakresie niejednoznaczne, hipoteza ta pozostaje przedmiotem zainteresowania badań epidemiologicznych.[14]

1.3. Klasyfikacja raka jajnika

1.3.1. Klasyfikacja histopatologiczna

Nowotwory jajnika mogą rozwijać się z różnych typów komórek jajnika, m.in. z komórek nabłonka, komórek zarodkowych lub komórek zrębu. Dzieli się na zmiany łagodne, o granicznym potencjale złośliwości oraz złośliwe. Guzy łagodne charakteryzują się brakiem inwazji i bardzo dobrym rokowaniem. Guzy graniczne stanowią formę pośrednią, w której komórki wykazują atypię i podwyższony indeks proliferacyjny, ale bez jednoznacznych cech naciekania podścieliska. Guzy złośliwe mają zdolność naciekania oraz tworzenia przerzutów i to właśnie ich klasyfikacja histologiczna stanowi podstawę dalszego postępowania terapeutycznego.[4] W celu określenia typu histologicznego nowotworu wymagane jest wykonanie biopsji lub badanie materiału pooperacyjnego.[15] Większość, bo 85%-90% nowotworów jajnika to raki jajnika (ang. *epithelial ovarian cancer*, EOC).[2] Nowotwory te rozwijają się na powierzchni jajników, czyli w warstwie nabłonka. Współczesna klasyfikacja wyróżnia dwa główne typy EOC: typ I (wysokozróżnicowany, ang. *low grade*) i typ II (niskozróżnicowany, ang. *high grade*). Guzy typu I charakteryzują się większym podobieństwem komórek nowotworowych do prawidłowej tkanki, wolniejszym wzrostem, rzadszym występowaniem objawów we wczesnych stadiach i gorszą odpowiedzią na chemioterapię. Guzy typu II cechują się mniejszym podobieństwem do prawidłowej tkanki, szybkim wzrostem, większą tendencją do wczesnego tworzenia przerzutów oraz lepszą odpowiedzią na leczenie cytostatyczne. Do głównych podtypów histologicznych EOC zalicza się raka surowiczego, jasnokomórkowego, śluzowego i endometrioidnego.[16]

Raki surowicze stanowią zdecydowanie najczęstszy podtyp, odpowiadający za około 52% przypadków. Mogą występować w postaci nowotworów o niskim i wysokim stopniu

złośliwości. Raki surowicze typu high-grade zwykle są związane z gorszym rokowaniem. Ten typ stanowi około 70% wszystkich przypadków raka surowiczego. Autorzy niektórych badań sugerują, że raki jajnika wywodzą się z nieprawidłowych komórek jajowodu, ponieważ komórki nowotworowe w podtypie surowiczym wykazują podobieństwo do nabłonka jajowodu. [17]

Raki endometrioidne wykazują podobieństwo do komórek endometrium macicy. Zwykle rozwijają się w ogniskach endometriozy, stanu charakteryzującego się wzrostem utkania endometrium poza jamą macicy. Charakterystyczną cechą raków endometrioidnych jest wyraźne tworzenie struktur gruczołowych, przypominających gruczoły błony śluzowej endometrium. Guzy endometrioidne są często wykrywane we wczesnym stadium, mają niższy stopień złośliwości (zaliczane są do nowotworów typu I) i często wiążą się z korzystnym rokowaniem. Raki endometrioidne stanowią około 10% wszystkich nowotworów nabłonkowych jajnika. [18]

Rak jasnokomórkowy, podobnie jak rak endometrioidny, jest często związany z endometriozą. Rak ten jest zaliczany do typu I, charakteryzuje się wolniejszym wzrostem i gorszą odpowiedzią na chemioterapię. Raki jasnokomórkowe stanowią około 6% wszystkich nowotworów nabłonkowych jajnika. [19]

Rak śluzowy jest nowotworem typu I. Jego komórki wykazują podobieństwo do nabłonka gruczołów szyjki macicy. Podobnie jak w przypadku raków endometrioidnych, jego charakterystyczną cechą jest wyraźne tworzenie struktur gruczołowych. Cytoplazma komórek guza śluzowego zawiera znaczną ilość mucyny, białka znajdującego się w śluzie. Około 6% nowotworów nabłonkowych jajnika to raki śluzowe. [20]

Poza nowotworami pochodzenia nabłonkowego wyróżniamy guzy rozwijające się z komórek rozrodczych. Większość z nich ma charakter łagodny, jednak niektóre mogą wykazywać cechy złośliwości. Nowotwory germinalne dzielą się na kilka podtypów, z których najczęściej występują potworniaki, rozrodczaki oraz guz pęcherzyka żółtkowego. Nowotwory germinalne mogą być mieszanką więcej niż jednego podtypu, określane jako mieszany guz germinalny. [21]

Nowotwory podścieliskowe jajnika to rzadkie nowotwory, które rozwijają się z komórek strukturalnych zrębu jajnika. Najczęściej diagnozowane są u kobiet w wieku rozrodczym. Nieprawidłowe krwawienie z pochwy jest najczęstszym objawem guzów podścieliska, co wynika z ich zdolności do produkcji żeńskich hormonów płciowych, takich jak estrogen i progesteron. W tej grupie wyróżniamy nowotwory z komórek ziarnistych takich jak ziarniszczak, nowotwory grupy otoczkowiak-włókniak i guzy z komórek Sertolego i Leydiga. Nowotwory złośliwe podścieliska często są wykrywane we wczesnym stadium i mają dobre rokowanie (u ponad 75% pacjentek obserwuje się wieloletnie przeżycie).[22]

Nowotwory, takie jak pierwotne raki otrzewnej oraz raki jajowodu, są klinicznie ściśle powiązane z rakiem jajnika i podlegają zbliżonym metodom leczenia. Pierwotny rak surowiczy otrzewnej jest rzadkim nowotworem, a jego fenotyp jest blisko spokrewnionym z rakiem jajnika, który, jak wspomniano powyżej, wg jednej z teorii rozwoju, prawdopodobnie wywodzi się z komórek wyściełających wnętrze jajowodów. Podobnie jak rak jajnika, ma tendencję do rozprzestrzeniania się w obrębie nabłonka surowiczego, co często – przy znacznym zaawansowaniu choroby w chwili rozpoznania - utrudnia jednoznaczne określenie jego pierwotnej lokalizacji. Objawy pierwotnego raka surowiczego otrzewnej są podobne do objawów raka surowiczego jajnika. W obu nowotworach w badaniach laboratoryjnych stwierdza się u chorych we krwi podwyższony poziom markera nowotworowego CA-125. Chore z rozpoznaniem pierwotnego raka surowiczego otrzewnej zwykle otrzymują takie samo leczenie jak chore z rakiem surowiczym jajnika. W obu przypadkach rokowanie jest podobne.[23]

Stopień zróżnicowania raka jajnika, obok rozpoznania typu histologicznego, stanowi istotny parametr histopatologiczny, o znaczeniu prognostycznym i terapeutycznym. Ocena ta pozwala przewidzieć dynamikę przebiegu choroby. W codziennej praktyce stosuje się standaryzowane systemy klasyfikacji, spośród których najczęściej wykorzystywane są system Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) oraz dwupoziomowy system oparty na dualistycznym modelu kancerogenezy raka jajnika. System klasyfikacji WHO ocenia stopień złośliwości nowotworów (ang. *grading*, G) wg skali liczbowej od 1 do 3, na podstawie poziomu zróżnicowania komórek nowotworowych. Wyróżnia się także stopień GX, gdy ocena zróżnicowania nie jest możliwa. Dla raków jajnika poszczególne stopnie zostały zdefiniowane następująco: stopień G1, odpowiadający wysokiemu zróżnicowaniu i jedynie

nieznacznym cechom atypii; stopień G2, oznaczający średni poziom zróżnicowania z umiarkowanymi cechami atypii; oraz stopień G3, czyli niski poziom zróżnicowania, przy znacznych cechach atypii.

Alternatywą dla systemu WHO jest dwupoziomowy system klasyfikacji, oparty na dualistycznym modelu kancerogenezy. Model ten podkreśla znaczną heterogenność raka jajnika i zakłada istnienie dwóch odmiennych ścieżek rozwoju choroby, obejmujących nowotwory o niskim stopniu złośliwości (low-grade) oraz o wysokim stopniu złośliwości (high-grade), które różnią się zarówno obrazem histologicznym, jak i profilem genetycznym guza.[24,25] Wytyczne towarzystw, takich jak Krajowa Sieć Kompleksowego Leczenia Raka (ang. National Comprehensive Cancer Network, NCCN®) oraz Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology, ESMO), zalecają w praktyce klinicznej stosowanie zarówno klasyfikacji WHO, jak i systemu dwupoziomowego, traktując je jako narzędzia komplementarne w ocenie nowotworu i planowaniu leczenia.[25,26]

1.3.2. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Stopień zaawansowania klinicznego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej jest określany według systemu opracowanego przez Międzynarodową Federację Ginekologii i Położnictwa (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). Klasyfikacja ta w praktyce klinicznej jest niezbędna do zaplanowania leczenia chirurgicznego oraz terapii systemowej, a także do określenia rokowania. Pacjentki ze stopniem I choroby mają istotnie lepsze przeżycia pięcioletnie w porównaniu z chorymi w stopniu III lub IV, u których choroba ma charakter uogólniony już w momencie rozpoznania.[27]

Podstawą ustalenia stopnia FIGO jest ocena śródoperacyjna, badanie histopatologiczne materiału uzyskanego w trakcie zabiegu operacyjnego, a w przypadkach nieoperacyjnych – wyniki badań obrazowych i biopsji.[27,28]

Klasyfikacja obejmuje cztery główne stopnie:

- Stopień I – nowotwór ograniczony do jajników i/lub jajowodów:
 - IA – zajęcie jednego jajnika lub jednego jajowodu, bez obecności komórek nowotworowych na powierzchni narządu, bez pęknięcia torebki i bez obecności komórek nowotworowych w płynie otrzewnowym lub popłuczynach.

- IB – zajęcie obu jajników i/lub obu jajowodów, przy zachowaniu kryteriów jak w IA.
- IC – zajęcie jednego lub obu jajników/jajowodów z dodatkowymi cechami:
 - IC1 – pęknięcie torebki guza w trakcie zabiegu chirurgicznego.
 - IC2 – pęknięcie torebki przed operacją lub obecność komórek nowotworowych na powierzchni guza.
 - IC3 – obecność komórek nowotworowych w płynie otrzewnowym lub popłuczynach.
- Stopień II – nowotwór zajmuje jeden lub oba jajniki/jajowody z rozsiewem w obrębie miednicy:
 - IIA – zajęcie macicy i/lub jajowodów przeciwległych lub innych narządów miednicy mniejszej.
 - IIB – naciekanie innych struktur w obrębie miednicy (np. pęcherza moczowego, odbytnicy) bez przerzutów poza miednicę.
- Stopień III – nowotwór obejmuje jeden lub oba jajniki/jajowody lub pierwotny rak otrzewnej z potwierdzonym przerzutem do otrzewnej poza miednicą i/lub przerzutem do węzłów chłonnych zaotrzewnowych:
 - IIIA1 – przerzuty jedynie do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (bez makroskopowych ognisk w otrzewnej poza miednicą):
 - IIIA1(i) – przerzuty ≤ 10 mm.
 - IIIA1(ii) – przerzuty > 10 mm.
 - IIIA2 – mikroskopowe ogniska w otrzewnej poza miednicą z/bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych.
 - IIIB – makroskopowe ogniska w otrzewnej poza miednicą ≤ 2 cm średnicy, z/bez przerzutów do węzłów chłonnych.
 - IIIC – makroskopowe ogniska w otrzewnej poza miednicą > 2 cm średnicy, z/bez przerzutów do węzłów chłonnych.
- Stopień IV – obecność przerzutów odległych poza jamą brzuszną:
 - IVA – obecność komórek nowotworowych w płynie opłucnowym potwierdzona cytologicznie.
 - IVB – przerzuty do narządów mięszzowych (np. wątroby, płuc) lub do węzłów chłonnych pachowych, pachwinowych lub śródpiersiowych.

1.4. Podłoże genetyczne raka jajnika

1.4.1. Mutacje germinalne i somatyczne

Podłoże genetyczne raka jajnika jest złożone i obejmuje zarówno mutacje dziedziczne (germinalne), jak i nabyte (somatyczne), które odgrywają kluczową rolę w inicjacji oraz progresji nowotworu. Mutacje germinalne obecne są we wszystkich komórkach organizmu, dziedziczone w linii germinalnej i mogą być przekazywane potomstwu, co skutkuje rodzinnym występowaniem nowotworów. Z kolei mutacje somatyczne powstają *de novo* w trakcie życia osobniczego, ograniczają się wyłącznie do komórek nowotworowych i nie są przekazywane kolejnym pokoleniom.[29,30] Szacuje się, że około 10% przypadków raka jajnika wykazuje podłoże dziedziczne związane z mutacjami germinalnymi genów supresorowych *BRCA1* i *BRCA2*. [31] Jednak rak jajnika może także rozwinąć się w wyniku mutacji „sporadycznych” (nabytych), czyli niedziedzicznych, które występują nie tylko w genach *BRCA*. [32] Łagodne i graniczne guzy surowicze jajnika często charakteryzują się występowaniem mutacji w genach *KRAS* lub *BRAF*, bardzo rzadko *TP53*, natomiast niskozróżnicowane raki surowicze jajnika w większości posiadają mutacje w genie *TP53*. W nowotworach typu I odnotowuje się także występowanie mutacji w genach *PTEN*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, *ARID1A* i *PPP2R1A*. [32]

1.4.2. Rola genów *BRCA* w patogenezie raka jajnika

Geny *BRCA1* i *BRCA2* zostały odkryte odpowiednio w 1990 i 1994 roku, jednak swoją „sławę” zyskały w 2013 roku, kiedy to aktorka Hollywood Angelina Jolie publicznie ogłosiła, iż z uwagi na nosicielstwo mutacji w genie *BRCA*, zdecydowała się na zabieg profilaktycznej mastektomii. Obydwa geny *BRCA* biorą udział w procesie naprawy DNA, a mutacje w tych genach mogą zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi, raka jajnika, raka prostaty, czy raka trzustki. [33–36] Gen *BRCA1* zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 17 (17q21), natomiast gen *BRCA2* na długim ramieniu chromosomu 13 (13q12–13). [37] Warianty patogenne w genach *BRCA1* lub *BRCA2* stwierdza się u około 25% pacjentek z rakiem jajnika. Mogą one występować w różnych typach histologicznych tego nowotworu, jednak najczęściej obserwuje się je w rakach surowiczych. Diagnostyka w kierunku poszukiwania mutacji *BRCA1* i *BRCA2* u chorych z rakiem jajnika stanowi kluczowy element, zarówno właściwego planowania leczenia, jak i wdrażania profilaktyki onkologicznej w rodzinach obciążonych ryzykiem. [38,39]

W populacji polskiej obserwuje się występowanie tzw. „mutacji założycielskich”, głównie w genie *BRCA1*. Charakteryzują się stałą i dobrze opisaną lokalizacją w sekwencji genu, co umożliwia ich wykrywanie za pomocą testów celowanych, zwykle opartych na metodzie łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *Polymerase Chain Reaction*, PCR) lub sekwencjonowaniu Sangera. Należy jednak podkreślić, że ocena mutacji założycielskich nie jest równoznaczna z pełną analizą mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*. [29,30,38,40–42] Poza mutacjami założycielskimi, w genach *BRCA*, identyfikowane są także inne mutacje dziedziczne tzw. „unikatowe”, których lokalizacja w sekwencji genu nie jest znana. Poszukiwanie mutacji o nieznanej lokalizacji związane jest z koniecznością oceny pod tym kątem całej sekwencji genów *BRCA1* i *BRCA2*. Ocena występowania tego typu mutacji wymaga zastosowania technik sekwencjonowania z użyciem technologii sekwencjonowania następnej generacji (ang. *Next-Generation Sequencing*, NGS). [38,39]

Mutacje somatyczne mogą występować w dowolnych lokalizacjach, na całej długości sekwencji genów *BRCA1* lub *BRCA2*. Dlatego w celu ich identyfikacji rekomendowane jest zastosowanie sekwencjonowania NGS z materiału genetycznego, pochodzącego z komórek guza. [42]

Sekwencjonowanie DNA z komórek guza pozwala na wykrycie zarówno mutacji dziedzicznych (założycielskich oraz unikatowych), jak i mutacji somatycznych. [42] W przypadku stwierdzenia mutacji w tkance guza, w celu potwierdzenia jej dziedzicznego charakteru, należy wykonać dodatkowe badanie celowane w materiale z krwi obwodowej chorej. [42]

W komórkach znajdują się dwie kopie każdego z genów. Osoby, które odziedziczyły uszkodzoną (zmutowaną) jedną z kopii genu *BRCA1* lub *BRCA2*, mają zwiększone ryzyko zachorowania (predyspozycję) na nowotwory BRCA-zależne, między innymi na raka jajnika. W warunkach prawidłowych w chwili wystąpienia mutacji w genie, jego prawidłowa struktura jest odtwarzana z wykorzystaniem drugiej prawidłowej kopii. U osobników z wrodzoną mutacją genu, zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu (np. jajnika) związane jest z uszkodzeniem prawidłowej kopii genu *BRCA1* lub *BRCA2*, w rezultacie czego, w komórkach nie ma żadnej prawidłowej kopii genu *BRCA1* lub *BRCA2* i dochodzi do rozwoju nowotworu. Jeśli do rozwoju raka jajnika dochodzi z powodu mutacji somatycznych, kobieta rodzi się

z prawidłowymi obydwoma kopiami zarówno genu *BRCA1*, jak i *BRCA2*. Dopiero w trakcie procesu nowotworzenia dochodzi do uszkodzenia obu kopii genu *BRCA1* lub *BRCA2* w komórkach jajnika lub jajowodu.[43,44] Na poziomie molekularnym komórki BRCA-zależnego raka jajnika różnią się od komórek prawidłowych. W komórkach prawidłowych (zdrowych) obecność jednej funkcjonalnej kopii genu wystarcza do syntezy białka i prawidłowego przebiegu procesu naprawy DNA. W komórkach nowotworowych brak prawidłowych kopii genu *BRCA1* lub *BRCA2* uniemożliwia powstanie funkcjonalnego białka, co prowadzi do zaburzenia mechanizmów naprawy DNA.[45,46]

1.4.3. Klasyfikacja wariantów genetycznych

Zastosowanie technologii NGS w analizie genów *BRCA1* i *BRCA2* umożliwiło identyfikację odpowiednio ponad 1600 oraz 1800 odmiennych wariantów genetycznych.[47] Nie wszystkie z nich mają znaczenie kliniczne, dlatego kluczowa jest właściwa klasyfikacja zidentyfikowanych zmian. Proces ten powinien być prowadzony zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki (ang. American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG), odrębnie dla wariantów germinalnych i somatycznych.[48] Zgodnie ze Standardami Diagnostyki Genetycznej Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (PTGC), informacja o zastosowanych kryteriach klasyfikacji powinna znaleźć się w wyniku badania.

Z uwagi na rozbieżności w kategoryzacji wariantów somatycznych i germinalnych, Standardy PTGC wyraźnie zalecają, aby w wyniku badania znalazła się informacja o klasie, czyli znaczeniu klinicznym wariantu.[49] Możliwa jest interpretacja pięciostopniowa, jednak w praktyce często stosuje się uproszczoną klasyfikację trzystopniową (tabela 1).[50,51]

Tabela 1. Kryteria klasyfikacji wykrytych wariantów.[48,51]

Warianty patogenne	Warianty niepewne	Warianty niepatogenne
• Zdecydowanie patogenne • Prawdopodobnie patogenne	• Wariant o nieznanym znaczeniu klinicznym (ang. variant of unknown significance, VUS)	• Prawdopodobnie niepatogenne • Niepatogenne
Wpływ na postępowanie kliniczne	Nie ma zastosowania klinicznego (wymaga dodatkowej obserwacji)	Brak wpływu na postępowanie kliniczne
• Wykryto mutację patogenną związaną z chorobą • Stanowi podstawę do diagnostyki u krewnych • Może zostać wykorzystana do ustalenia postępowania klinicznego u pacjenta	• Wykryto wariant o nieznanym znaczeniu klinicznym • Brak dowodów na konieczność zmiany postępowania klinicznego u pacjenta lub zaproponowania wykonania badań u krewnych	• Wykryty wariant obecnie nie ma potwierdzenia znaczenia klinicznego • Obecnie bez znaczenia terapeutycznego, może mieć znaczenie w przyszłości

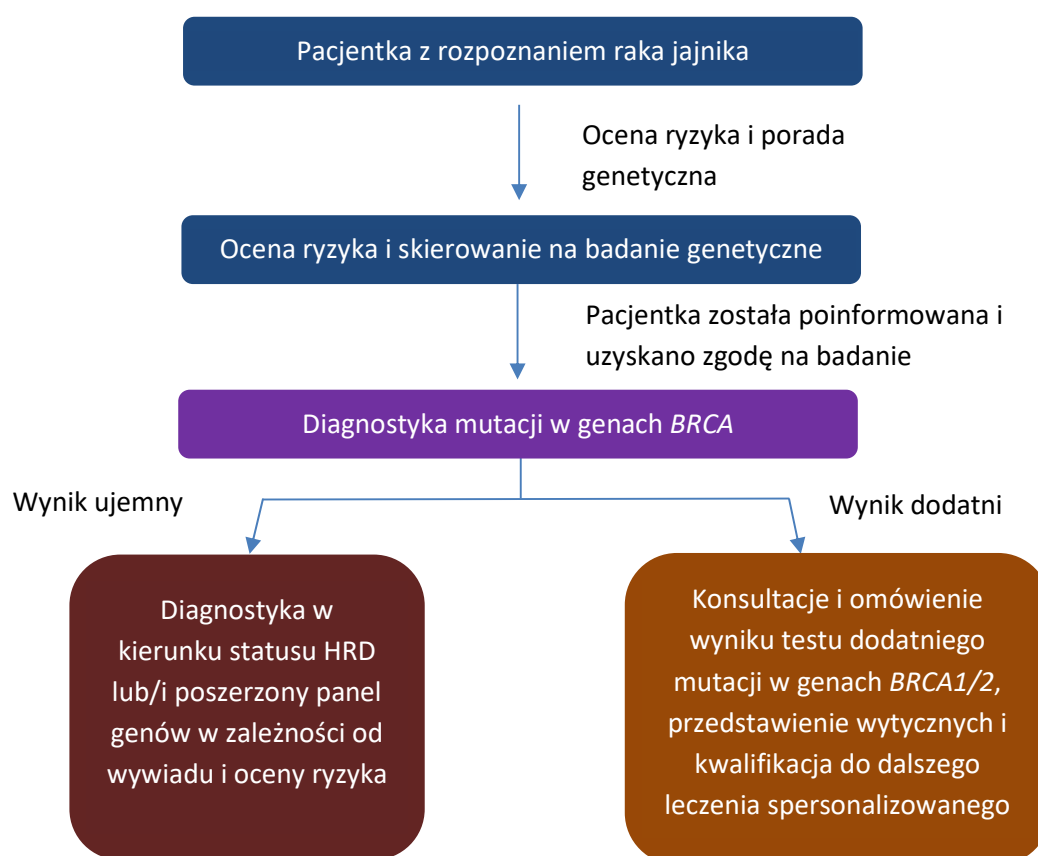
Wciąż nierozstrzygnięty pozostaje aspekt raportowania wariantów o nieznanym znaczeniu klinicznym (ang. *variant of uncertain significance*, VUS) w wynikach badań.[49] Zgodnie ze Standardami PTGC, decyzja o raportowaniu VUS należy do kierownika laboratorium, a w wyjątkowych sytuacjach może on zostać uwzględniony w wyniku na prośbę genetyka klinicznego.[49] Przypadkowo wykryte warianty, niezwiązane ze wskazaniem do badania, tzw. incidental findings, powinny być raportowane, zgodnie z rekomendacjami ACMG.[49,52]

1.4.4. Implikacje kliniczne i zalecenia praktyczne

Ze względu na wysoką częstość mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*, międzynarodowe towarzystwa i organizacje onkologiczne zalecają przeprowadzanie diagnostyki genetycznej u wszystkich chorych na raka jajnika.[38,39] Ponadto, w celu oceny potencjalnych korzyści z terapii inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. *Poly(ADP-ribose) Polymerase*, PARP) u chorych z rakiem surowiczym o wysokim stopniu złośliwości bez mutacji w genach *BRCA* (ang. *BRCA* wild type, *BRCAwt*), rekomenduje się wykonanie zwalidowanego testu deficytu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD).[38,41]

Pomimo tych zaleceń, badania pokazują, że wiele kobiet, spełniających kryteria do przeprowadzenia badań genetycznych, nie ma wykonywanych testów genetycznych. Analiza przeprowadzona w 2019 r. obejmująca 6001 pacjentek z rakiem jajnika w Stanach Zjednoczonych wykazała, że tylko 30,9% z nich miało wykonane badanie genetyczne, najczęściej dotyczące mutacji w genach *BRCA1/2*. [40] Do głównych barier, ograniczających dostęp do testów genetycznych, należą między innymi: ograniczone zasoby poradnictwa genetycznego, brak ustrukturyzowanych skierowań do poradnictwa genetycznego, brak dostępu do poradni oraz aspekty finansowe. [29,30]

Rekomendacje NCCN dotyczące przebiegu badań genetycznych u pacjentek z rakiem jajnika przedstawiono schematycznie na rycinie 6. [42]



Rycina 6. Schemat rekomendacji dotyczących badań genetycznych i poradnictwa genetycznego u pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, według NCCN.

W przypadku zidentyfikowania germinalnych wariantów patogennych bądź prawdopodobnie patogennych w genach *BRCA* należy chorą objąć poradnictwem genetycznym i rozważyć zastosowanie procedur zmniejszających ryzyko zachorowania na inne nowotwory. [30,40–42]

NCCN zaleca poradnictwo genetyczne po wykonaniu badania w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, w celu omówienia wyników badania. Dodatkowo rekomenduje się rozważenie obustronnego usunięcia jajników i jajowodów (potocznie salpingoowariektomia), zmniejszającego ryzyko zachorowania na nowotwór (ang. *risk-reducing salpingo-oophorectomy*, RRSO), zwykle w wieku 35–40 lat, jako procedury zmniejszającej ryzyko rozwoju choroby. ESMO również podkreśla konieczność wdrożenia poradnictwa genetycznego po wykonaniu badania, umożliwiającego właściwą interpretację jego wyników, a ponadto zaleca wykonanie RRSO u pacjentek z mutacją w genie *BRCA1* w wieku 35–40 lat oraz u pacjentek z mutacją w genie *BRCA2* w wieku 45–50 lat.[42] Zalecenia NCCN i ESMO, dotyczące zarządzania ryzykiem u pacjentek z rakiem jajnika, u których identyfikowano warianty germinalne w genach *BRCA* lub innych genach wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory, zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecenia NCCN i ESMO, dotyczące zarządzania ryzykiem u pacjentek z rakiem jajnika, u których zidentyfikowano warianty germinalne w genach *BRCA* lub innych genach wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory.[41-43]

Gen(y)	Zalecenia NCCN	Zalecenia ESMO
<i>BRCA1/2</i>	Postępuj zgodnie z zaleceniami dla mutacji w genach <i>BRCA</i> , w tym RRSO w wieku 35-40 lat	Rozważ RRSO w wieku 35-40 lat dla <i>BRCA1</i> oraz 40-45 lat dla <i>BRCA2</i>
<i>BRIP1</i>	Rozważ RRSO w wieku 45-50 lat	Rozważ RRSO u kobiet, które zakończyły rozrodczość (45-50 lat)
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Postępuj zgodnie z wytycznymi NCCN dla wysokiego ryzyka rodzinnego występowania raka jelita grubego	RRSO rekomendowane dla kobiet z <i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> oraz <i>MSH6</i>
<i>RAD51C</i> <i>RAD51D</i>	Rozważ RRSO w wieku 45-50 lat	RRSO rekomendowane u kobiet, które zakończyły rozrodczość (45-50 lat)

1.5. Leczenie raka jajnika

U większości chorych z rakiem jajnika rozpoznanie stawia się w stadium zaawansowanym.[53,54] Przez wiele lat standard postępowania obejmował optymalne leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię pierwszej linii, schematem paklitaksel z karboplatiną.[55] U około 70% pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, po zastosowaniu takiego schematu leczenia, stwierdzano nawrót choroby w ciągu 3 lat.[55] Po pierwszym nawrocie większość chorych otrzymywała wiele linii chemioterapii cytotoksycznej, co wiązało się z kumulacją toksyczności, skróceniem czasu trwania remisji oraz pogorszeniem jakości życia. Istniało Przy takim obrazie klinicznym, istniało duże niezaspokojone zapotrzebowanie na skuteczne i dobrze tolerowane leczenie podtrzymujące po zakończeniu chemioterapii, opartej na związkach platyny, które poprawiłoby wyniki kliniczne, prowadzące do długotrwałej remisji i potencjalnie poprawiło odsetek wyleczeń.[56,57]

Pojawienie się terapii celowanych, takich jak inhibitory polimerazy poli ADP-rybozy (ang. *Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitor*, PARPi) stworzyło nowe, obiecujące możliwości leczenia raka jajnika poprzez selektywne oddziaływanie na komórki nowotworowe z deficytem rekombinacji homologicznej. Od 2010 roku Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziła dwanaście nowych wskazań terapeutycznych w raku jajnika, z czego dziewięć dotyczyło PARPi, a trzy obejmowały schematy zawierające bewacyzumab, w leczeniu choroby w pierwszej linii oraz w nawrocie, zarówno pacjentek opornych, jak i wrażliwych na platynę.[58]

Współczesne możliwości leczenia raka jajnika obejmują skojarzenie metod chirurgicznych, systemowych oraz terapii ukierunkowanych molekularnie. Dobór strategii terapeutycznej uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjentki, wyników badań molekularnych oraz dotychczasowego leczenia. Postępowanie powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych, zgodnie z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych, co pozwala na optymalizację wyników terapii i poprawę rokowania.

- Leczenie chirurgiczne

Wytyczne polskie (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, PTOK) i europejskie (ESMO) wskazują operację cytoredukcyjną jako standard postępowania w chorobie zaawansowanej,

zwłaszcza w stopniu FIGO III i IV, jeśli stan pacjentki pozwala na uzyskanie kompletnej lub optymalnej cytoredukcji.[55,59]

Alternatywnie, u chorych z dużą masą guza, złym stanem ogólnym lub gdy cytoredukcja pierwotna jest mało prawdopodobna, stosuje się najpierw chemioterapię neoadjuwantową (3-4 cykle), a następnie zabieg operacyjny. Procedura powinna być wykonana przez doświadczonych chirurgów onkologicznych, w ośrodkach referencyjnych, co zmniejsza ryzyko powikłań i poprawia wyniki leczenia.[60]

- Chemioterapia

Po zabiegu cytoredukcyjnym pacjentki z rakiem jajnika otrzymują chemioterapię adjuwantową, w celu zwiększenia skuteczności leczenia oraz zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Podstawą leczenia systemowego jest połączenie platyny (najczęściej karboplatyna) oraz taksanu (zwykle paklitaksel).[61–63] Paklitaksel działa poprzez zahamowanie polimeryzacji mikrotubul i blokowanie mitozy, natomiast karboplatyna uszkadza DNA komórek nowotworowych. Zwykle stosuje się 6 cykli co 3 tygodnie (schemat 3/4-tygodniowy).[55]

- Leczenie ukierunkowane i podtrzymujące

W ostatnich latach dużym przełomem w leczeniu raka jajnika było wprowadzenie terapii podtrzymującej.[58] Aktualnie w praktyce klinicznej, w leczeniu podtrzymującym stosuje się głównie przeciwciało przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłónki naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) – bewacyzumab oraz inhibitory PARP.

Inhibitory PARP są klasą leków, które hamują działanie białek PARP, biorących udział w procesie naprawy DNA, doprowadzając do śmierci komórek nowotworowych poprzez syntetyczną letalność.[64] Wprowadzenie inhibitorów PARP do praktyki klinicznej poszerzyło możliwości terapeutyczne chorych z rakiem jajnika, szczególnie pacjentek z wariantami patogennymi w genach *BRCA* lub pacjentek z HRD, które charakteryzują się wrażliwością na platynę.[65] Obecnie trzy inhibitory PARP uzyskały zgodę FDA na leczenie pacjentek z rakiem jajnika. Olaparyb i niraparyb w monoterapii są dopuszczone do leczenia podtrzymującego po zastosowaniu chemioterapii (zarówno adjuwantowej, jak i w chorobie nawrotowej), natomiast rukaparyb jest zatwierdzony do leczenia podtrzymującego

w nawrotowym raku jajnika.[42,66] Dowody wskazują, że PARPi są skuteczne w leczeniu raka jajnika, szczególnie w wydłużaniu czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*, PFS) u chorych z nawrotowym rakiem jajnika, w porównaniu z placebo.[67,68]

Mimo iż PARPi, ze względu na swój mechanizm działania, wykazują większą skuteczność w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, u których zidentyfikowano zaburzenia na szlakach naprawy uszkodzeń DNA, w niektórych przypadkach zostały także zarejestrowane niezależnie od statusu molekularnego guza.[66–68] Przegląd dostępnych PARPi, ich wskazań klinicznych oraz możliwości refundacji w Polsce przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Zestawienia inhibitorów PARP, zarejestrowanych w Unii Europejskiej w leczeniu raka jajnika, z uwzględnieniem linii leczenia, statusu molekularnego oraz możliwości refundacyjnej w Polsce.[74–82]

PARPi	Linia leczenia	Status molekularny (nazwa badania)	Refundacja w Polsce
olaparyb	1. linia leczenia	<i>BRCAm</i> (SOLO-1, PAOLA-1)	TAK
		<i>BRCAw</i> t, HRD+ (PAOLA-1)	TAK
	2. i kolejne linie leczenia	<i>BRCAm</i> (SOLO-2)	TAK
		<i>BRCAw</i> t (STUDY-19)	TAK
niraparyb	1. linia leczenia	Niezależnie od statusu <i>BRCA</i> /HRD (PRIMA)	TAK
	2. i kolejne linie leczenia	Niezależnie od statusu <i>BRCA</i> /HRD (ENGOT-OV16/NOVA)	NIE
rukaparyb	1. linia leczenia	Niezależnie od statusu <i>BRCA</i> /HRD (ATHENA-MONO)	TAK
	2. i kolejne linie leczenia	Niezależnie od statusu <i>BRCA</i> /HRD (ARIEL2)	NIE

BRCAm - *BRCA* mutated, mutacja w genie *BRCA*; *BRCAw*t - *BRCA* Wild Type, typ dziki genu *BRCA* (brak mutacji)

Bewacyzumab to przeciwciało anty-VEGF, które podawane jest samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią, zwłaszcza u pacjentek z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi.[69] Bewacyzumab został zatwierdzony do leczenia raka jajnika w Stanach Zjednoczonych przez FDA w 2018 roku, w kombinacji z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel) i jako monoterapia podtrzymująca, u pacjentek z zaawansowanym (FIGO III–IV)

rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po pierwotnej cytoredukcyjnej. Badanie rejestracyjne: GOG-0218 (ClinicalTrials.gov NCT00262847), wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, dowiodło istotnego wydłużenia PFS dzięki zastosowaniu bewacyzumabu jako składowej leczenia pierwszoliniowego oraz leczenia w fazie podtrzymującej.[69]

Na przestrzeni ostatnich dwunastu miesięcy zostały zarejestrowane także nowe opcje: Mirvetuximab soravtansine — monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko receptorowi folianowemu alfa, zatwierdzone w Unii Europejskiej w listopadzie 2024 r. w nawrotowym raku jajnika oraz avutometinib + defactinib — nowa kombinacja leków w postaci kinaz tyrozynowych, dopuszczona przez FDA w maju 2025 u pacjentek nawrotowych, z niskozróżnicowanym rakiem surowiczym jajnika, u których zidentyfikowano mutacje w genie *KRAS*. [70–73]

- Immunoterapia

Oceniana w badaniach klinicznych, dotychczas nie stanowi standardu leczenia pacjentek z rakiem jajnika, ale prowadzone są liczne badania nad lekami immunokompetentnymi w monoterapii, jak i w różnych kombinacjach. [73–75]

1.6. Deficyt rekombinacji homologicznej

Deficyt rekombinacji homologicznej definiuje się jako utratę zdolności komórki do naprawy DNA z wykorzystaniem wysokoefektywnego mechanizmu, jakim jest rekombinacja homologiczna. [76] Szlak naprawy poprzez rekombinację homologiczną (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest szlakiem naprawy pęknięć dwuniciowych DNA (ang. *double-strand break*, DSB), o dużej dokładności, pomagającym w utrzymaniu integralności strukturalnej genomu. [77] Zaburzenia w szlaku HRR mogą prowadzić do niestabilności genomowej i ostatecznie również do HRD. HRD stanowi fenotyp komórek nowotworowych, możliwy do zidentyfikowania na podstawie obecności swoistych biomarkerów. [75,76,78]

Status niestabilności genomowej (ang. *Genomic Instability Status*, GIS) jest cechą większości komórek nowotworowych. Nasilenie zmian genomowych następuje podczas kolejnych podziałów komórkowych. [77,79] GIS obejmuje niewielkie zmiany w strukturze, takie jak zwiększona częstotliwość występowania mutacji punktowych, niestabilność

mikrosatelitarna (ang. *Microsatellite Instability*, MSI), a także znaczące zmiany strukturalne, takie jak zmiana liczby chromosomów lub zmiany w ich strukturze.[79]

W komórkach o fenotypie HRD, GIS rozwija się, gdy zaburzeniom ulegają mechanizmy odpowiedzi na uszkodzenia DNA, w szczególności szlaku HRR.[80,81] W przypadku braku funkcjonalnego mechanizmu naprawy poprzez rekombinację homologiczną, podwójne pęknięcia DNA w komórkach są naprawiane głównie poprzez niehomologiczne łączenie końców (ang. *non-homologous end-joining*, NHEJ).[76] Skutkuje to przyspieszonym nagromadzeniem zmian strukturalnych w genomie i w konsekwencji zwiększoną niestabilnością genomową.[76,82]

Liczne zmiany genomowe, zarówno dobrze poznane, jak i wciąż badane, mogą prowadzić do rozwoju fenotypu HRD w komórkach. Do najlepiej udokumentowanych przyczyn HRD należą[76,83]:

- mutacje w genach kodujących białka, biorące udział w szlaku HRR. Mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* są archetypową podstawą fenotypu HRD i niestabilności genomu;[84]
- zmiany epigenetyczne wpływające na ekspresję genów HRR.[76]

Telomerowa nierównowaga alleli (ang. *Telomeric Allelic Imbalance*, TAI), duże rearanżacje chromosomowe (ang. *Large-Scale State Transitions*, LST) oraz utrata heterozygotyczności (ang. *Loss of Heterozygosity*, LOH), stanowią przykłady biomarkerów niestabilności genomu, w szczególności niestabilności chromosomowej.[82] Poniższa tabela (tabela 4) definiuje każdy z tych biomarkerów oraz przedstawia uzasadnienie, dlaczego są one mierzone w celu określenia HRD.

Tabela 4. Definicje wybranych biomarkerów niestabilności genomowej i ich związek z HRD.[85]

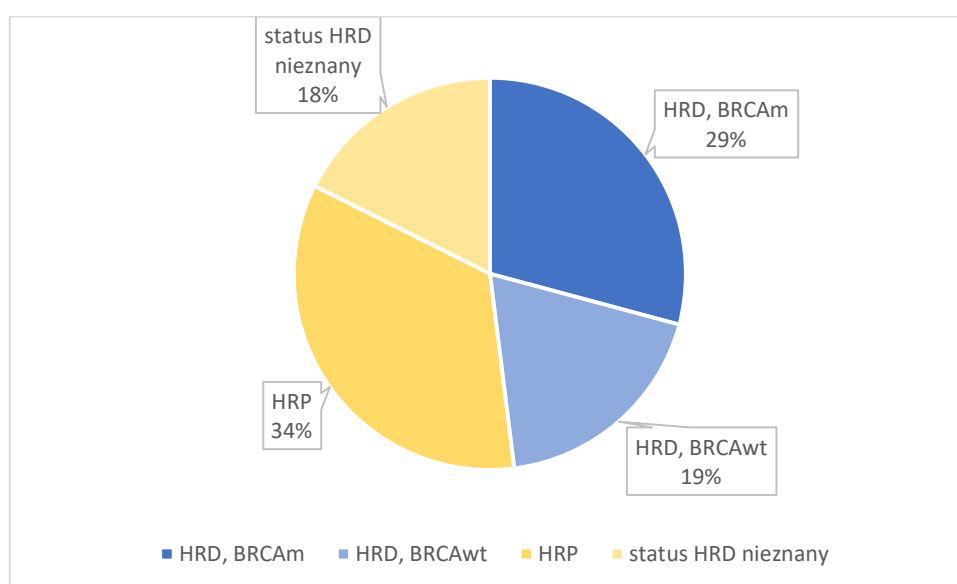
Biomarker niestabilności genomowej	Definicja	Zaburzenie w procesie HRD
Telomerowa nierównowaga alleli (TAI)	Liczba regionów wykazujących brak równowagi allelicznej, rozciągających się do subtelomeru, ale nieprzekraczających centromeru	HRD prowadzi do nieprawidłowych fuzji końców chromosomów, z powodu niewłaściwego łączenia, co może prowadzić do braku równowagi allelicznej po pęknięciu podczas mitozy
Utrata heterozygotyczności (LOH)	Delecja jednego z dwóch alleli tego samego genu (jedna z kopii heterozygotycznego regionu DNA zostaje utracona, a druga zostaje zachowana) Istnieją dwa rodzaje zaburzeń: • liczba kopii neutralna: zmiana w genie bez zmiany liczby kopii, • delecja: następuje utrata liczby kopii	HRD powoduje disomię lub LOH z powodu niedokładnej naprawy chromatyd siostrzanych
Duże rearanżacje chromosomowe (LST)	Duże uszkodzenia chromosomowe, liczące powyżej 10 mega baz	Duże rearanżacje chromosomowe powstają w komórkach z HRD z powodu niewłaściwej rekombinacji pomiędzy ramionami chromosomów

1.6.1. Częstość występowania HRD w raku jajnika

HRD może być spowodowany obecnością patogennych wariantów w genach uczestniczących w naprawie HRR.[85] Może on również wynikać ze zmian w ekspresji genów, związanych z metylacją promotora bądź z innych, dotychczas nieokreślonych mechanizmów.[76,85] Chociaż mutacje w genach szlaku HRR mogą prowadzić do HRD, jedynie mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* zostały jednoznacznie potwierdzone klinicznie jako biomarkery predykcyjne odpowiedzi na leczenie.[86]

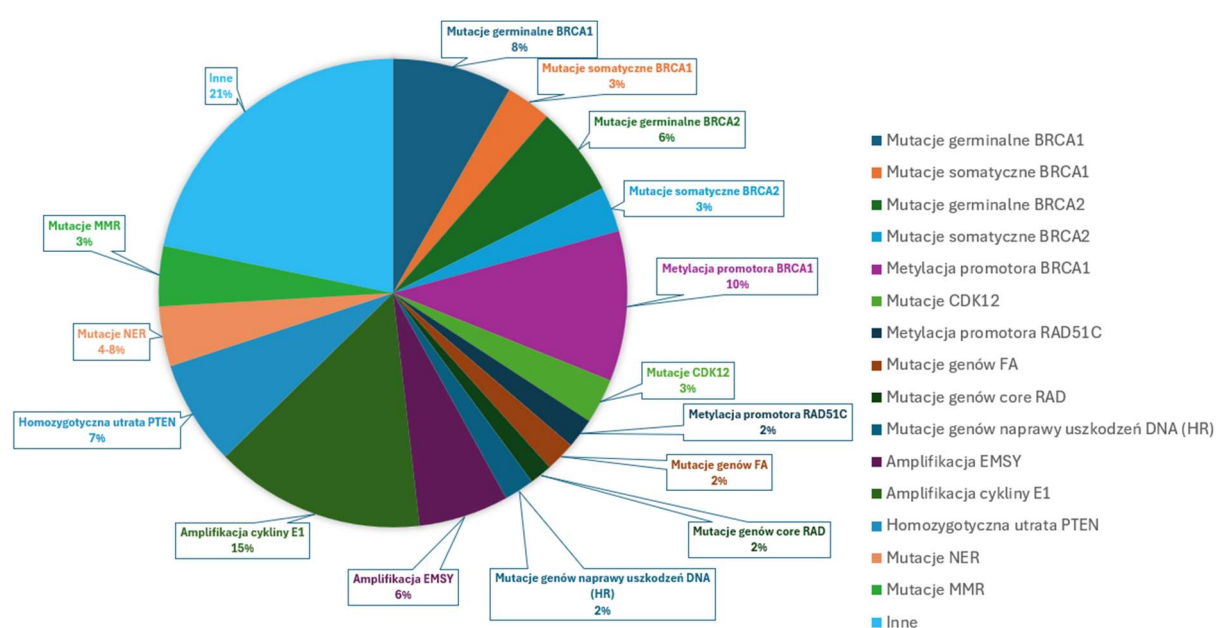
Około 50% kobiet chorych na raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości (high-grade) ma nowotwór HRD-dodatni, potwierdzony testem niestabilności genomowej. W tej grupie 29% pacjentek ma zidentyfikowany wariant patogenny w genach *BRCA*, a 31% – wariant patogenny w innych genach szlaku HRR, wykryty za pomocą testu panelowego (rycina 7).[86,87]

U kobiet chorych na surowiczego nabłonkowego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, około 50% ma zmiany w genach naprawy rekombinacji homologicznej, z czego około 20–25% ma mutację linii zarodkowej w *BRCA1* lub *BRCA2*. [76,88]



Rycina 7. Status HRD w populacji pacjentek w badaniu PAOLA-1, oceniony za pomocą testu Myriad myChoice® CDx i 13-genowego panelu mutacji w genach szlaku naprawy rekombinacji homologicznej (ang. Homologous Recombination Repair Mutation, HRRm).[89]

Około 70% raków jajnika to nowotwory surowicze o wysokim stopniu złośliwości. Mimo iż warianty patogenne najczęściej identyfikuje się w przypadku raków surowiczych o wysokim stopniu złośliwości, wykazano, że warianty patogenne występują również w przypadku innych typów histologicznych, w tym raków jasnokomórkowych, endometrioidnych czy mięsaków. Różne warianty patogenne, identyfikowane w surowiczym nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości i częstość ich występowania, zostały przedstawione na rycinie 8.



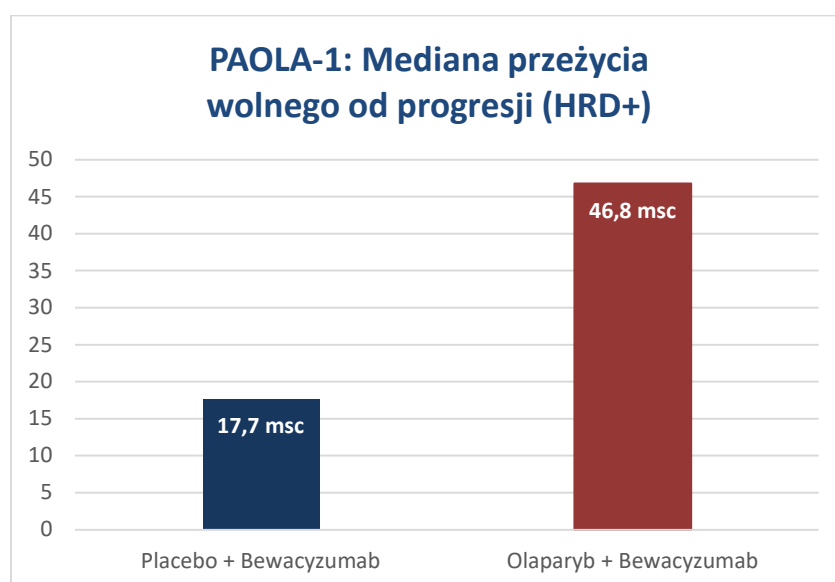
Rycina 8. HRD w surowiczym nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości.[76]

1.6.2. Badanie HRD jako czynnik predykcyjny

Około 50% kobiet z surowiczym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości wykazuje HRD w materiale guza i w tej populacji pacjentek wykazano klinicznie znaczące korzyści ze stosowania inhibitorów PARP w dwóch badaniach klinicznych III fazy, PAOLA-1 i PRIMA.[76,86,89,90] Badania niestabilności genomu mogą zidentyfikować około 19% więcej kobiet z nowotworami HRD niż badanie tylko pod kątem identyfikacji mutacji w genach *BRCA*. [76,87]

W badaniu PAOLA-1 dane wykazały korzyść we wcześniej określonej podgrupie z dodatnim wynikiem badania HRD (około 50% pacjentek). Olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem, zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu o 67%.[86] W pierwotnej analizie PFS współczynnik ryzyka (ang.

hazard ratio, HR) wyniósł 0,33 (95% CI 0,25–0,45), a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. median Progression-Free Survival, mPFS) wyniosła 37,2 miesiąca w porównaniu z 17,7 miesiąca, co oznacza poprawę mPFS o 19,7 miesiąca w przypadku dodania do bewacyzumabu olaparybu, w porównaniu z placebo.[87] Chociaż mediana całkowitego czasu przeżycia (ang. *Overall Survival*, OS) była podobna w obu ramionach badania, w całej populacji kwalifikującej się do leczenia (HR=0,92; 95% CI: 0,76–1,12; p=0,4118), olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem, zapewnił klinicznie znaczącą poprawę OS u pacjentek z dodatnim wynikiem badania HRD (HR 0,62; 95% CI: 0,45–0,85). W końcowej analizie OS, mPFS wyniosło prawie cztery lata w grupie otrzymującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z dodatnim wynikiem HRD (mPFS wynoszące 46,8 miesiąca w grupie olaparyb i bewacyzumab w porównaniu z 17,6 miesiąca w grupie otrzymującej placebo i bewacyzumab; rycina 9).[90]



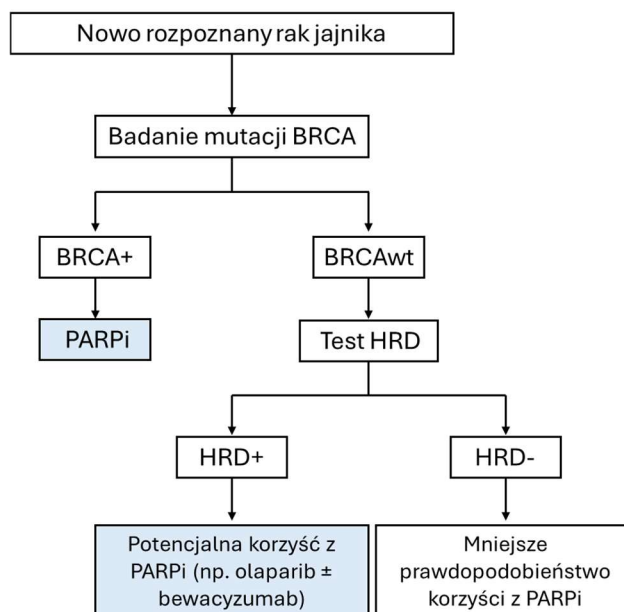
Rycina 9. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu PAOLA-1 u pacjentek z HRD.[90]

Leczenie olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazało również korzyści dla pacjentek z dodatnim wynikiem HRD, u których nie zidentyfikowano wariantów patogennych bądź prawdopodobnie patogennych w genach *BRCA* (wcześniej określona podgrupa). Olaparyb w porównaniu z placebo, w skojarzeniu z bewacyzumabem, zmniejszył ryzyko progresji lub zgonu o 57%. HR wyniósł 0,43 (95% CI 0,28–0,66), przy mPFS wynoszącym 28,1 miesiąca w porównaniu z 16,6 miesiąca w przypadku olaparybu w porównaniu z placebo, w skojarzeniu z bewacyzumabem.[86]

Badanie PRIMA wykazało istotne wydłużenie PFS w podgrupie HRD-dodatniej, leczonej inhibitorem PARP. W populacji pacjentek z HRD po 13,8 miesiąca obserwacji mPFS wyniosła odpowiednio 21,9 w porównaniu z 10,4 miesiąca w przypadku leczenia podtrzymującego niraparybem w porównaniu z placebo (HR 0,43; 95% CI: 0,31–0,59; $p < 0,001$). Zaobserwowano także trend w kierunku korzyści w zakresie OS w podgrupie z pozytywnym wynikiem HRD, w przypadku leczenia podtrzymującego niraparybem w porównaniu z placebo (HR 0,61; 95% CI: 0,27–1,39), jednak dane nie są jeszcze wystarczająco wiarygodne i kompletne do ostatecznej oceny.[89,90]

1.6.3. Badanie HRD w algorytmie diagnostycznym pacjentek z rakiem jajnik

Międzynarodowe wytyczne w tym ESMO, Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. American Society of Clinical Oncology, ASCO) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (ang. Society of Gynecologic Oncology, SGO), przedstawiają rekomendacje dotyczące roli badań biomarkerów w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w raku jajnika. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, przed włączeniem leczenia pierwszego rzutu, w ramach terapii podtrzymującej, uzasadnione jest zastosowanie zwalidowanego testu HRD w celu określenia potencjalnych korzyści ze stosowania inhibitorów PARP u pacjentek z rakiem surowiczym o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade serous carcinoma*, HGSC) bez mutacji w genach *BRCA* (*BRCAwt*).[38,42,76,90–92] Algorytm diagnostyczny u pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika oraz rola badań *BRCA* i HRD w kwalifikacji do PARPi zostały przedstawione na rycinie 10.



Rycina 10. Algorytm diagnostyczny u pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika; rola badań BRCA i HRD w kwalifikacji do terapii inhibitorami PARP.

Wytyczne rekomendują zastosowanie zwalidowanego testu niestabilności genomowej u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika w celu:

- określenia potencjalnych korzyści ze stosowania PARPi w leczeniu HGSC, u pacjentek *BRCAwt* oraz
- identyfikacji podgrupy pacjentek *BRCAwt*, które z najmniejszym prawdopodobieństwem odniosą korzyść z terapii PARPi.[38]

Klinicznie potwierdzone testy niestabilności genomu są ważnym elementem w procesie oceny statusu HRD, szczególnie przed zakończeniem chemioterapii w pierwszej linii leczenia.[92]

W przypadku pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika zaleca się rutynowe badanie pod kątem mutacji w genach *BRCA*, w celu identyfikacji pacjentek, które powinny otrzymać leczenie PARPi.[38,92] Szczegółowe rekomendacje międzynarodowych towarzystw, dotyczące oceny biomarkerów predykcyjnych PARPi, przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Międzynarodowe wytyczne dotyczące oceny biomarkerów predykcyjnych PARPi w raku jajnika. [38,42,75,90,92]

Test	Walidacja kliniczna predykcji odpowiedzi na PARPi			
	NCCN	ESMO	ASCO	SGO
Mutacje w genach <i>BRCA</i>	TAK	TAK	TAK	TAK
HRD	TAK Może dostarczyć informacji o korzyściach z zastosowania PARPi	TAK Może dostarczyć informacji o korzyściach z zastosowania PARPi	TAK Może dostarczyć informacji o korzyściach terapii PARPi, szczególnie u pacjentek <i>BRCAwł</i>	TAK, może dostarczyć informacji na temat skuteczności terapii
Panel HRR (ocena mutacji w genach innych niż <i>BRCA</i>)	Brak informacji	Brak informacji	TAK Może dostarczyć informacji o wrażliwości na platynę, PARPi lub cząsteczek w fazie badań	Brak informacji

1.6.4. Metody diagnostyczne HRD w raku jajnika

Materiał nowotworu można poddać badaniu w celu identyfikacji statusu HRD, stosując dwie główne strategie: analizę materiału pod kątem przyczyn powstania lub skutków deficytu. Poszukiwanie przyczyn polega na badaniu DNA nowotworowego, uzyskanego z guza lub z krwi obwodowej, w kierunku identyfikacji wariantów w genach szlaku HRR. Poszukiwanie skutków polega natomiast na ocenie tzw. „skazy genomowej” w DNA nowotworowym, pobranym z guza, która odzwierciedla konsekwencje HRD.[76,85,93]

Dostępne na rynku testy HRD zwykle umożliwiają jednoczasową identyfikację wariantów patogennych w genach *BRCA* oraz fenotypowej obecności niestabilności genomu.[94] Szczegółowe sposoby identyfikacji HRD u pacjentek z rakiem jajnika przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Sposoby identyfikacji HRD u pacjentek z rakiem jajnika.[75,86,89,94]

	Metodyka testu			Przybliżony odsetek pacjentek z rakiem jajnika u których zidentyfikowano HRD
Poszukiwanie przyczyny	Mutacje germinalne	Krew pełna* i/lub tkanka guza	Test <i>BRCAm</i>	~13–18%
			Test <i>HRRm</i>	~23%
	Mutacje germinalne i somatyczne	Materiał guza	Test <i>BRCAm</i>	~20–25%
			Test <i>HRRm</i>	~32%
Poszukiwanie efektu	HRD	Materiał guza	Test niestabilności genomowej	~50%

*możliwe także wykonanie badania z płwociny, śliny lub wymazu z policzka

Pierwsze dwa, opracowane komercyjnie, testy niestabilności genomu, zatwierdzone przez FDA, to test Myriad myChoice® CDx i test FoundationFocus™ CDxBRCA-LOH.[94,95] W badaniach PAOLA-1 i PRIMA próbki z guzów badano, najnowszą wówczas, wersją testu Myriad myChoice® CDx.[86,89,90] W badaniach pacjentki zostały zakwalifikowane do grupy HRD-dodatniej na podstawie obecności wariantu patogennego bądź prawdopodobnie patogennego w genach *BRCA* i/lub wyniku GIS ≥ 42 (wartość odcięcia ustalona przez Myriad jako próg dla wyniku HRD-dodatniego). [86]

Test Myriad MyChoice® CDx ocenia GIS na podstawie algorytmu analizy trzech sygnatur niestabilności: TAI, LST i LOH. Dodatkowo ocenia także warianty, w tym duże rearanżacje, w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Test jest wykorzystywany na platformach do sekwencjonowania Illumina HiSeq, co znacząco ogranicza możliwości jego wdrożenia.[94]

Test FoundationFocus™ CDx BRCA-LOH ocenia GIS tylko na podstawie LOH, jednocześnie określając warianty patogenny w genach *BRCA*. Na rynku dostępne są także inne komercyjne rozwiązania do oceny HRD, w tym wskaźnika GIS, a także liczne testy indywidualnie opracowane przez laboratoria (ang. *Laboratory Developed Test*, LDT). Za „złoty standard” w ocenie statusu HRD u pacjentek z rakiem jajnika uznaje się wciąż test Myriad MyChoice® CDx.[94]

Podobnie jak test Myriad myChoice® CDx, Illumina TruSight™ Oncology 500 HRD wykorzystuje algorytm mierzący GIS w oparciu o LOH, TAI i LST.[96] Test AmoyDx® HRD Focus

Panel ocenia GIS za pomocą wskaźnika blizn genomowych (ang. *Genomic Scar Score*, GSS), obliczanego na podstawie różnych typów zmian liczby kopii chromosomów. Analiza wykonywana jest z zastosowaniem zoptymalizowanych sond SNP (ang. *single nucleotide polymorphism*; polimorfizm pojedynczego nukleotydu), równomiernie rozmieszczonych w całym genomie.[97] Rozwiązanie SOPHiA DDM™ Dx Homologous Recombination Deficiency Solution mierzy GIS za pomocą indeksu integralności genomu (ang. *Genomic Integrity Index*, GII), który wykorzystuje opatentowaną metodę głębokiego uczenia się, która jako dane wejściowe przyjmuje profil niskoprzepustowego sekwencjonowania całego genomu (low pass WGS), mierzony w każdej próbce.[98] Natomiast test OncoScan CNV FFPE opiera się na obliczeniu wyniku HRD głównie w oparciu o liczbę dużych rearanżacji chromosomowych - LST (określoną przez algorytm Szpitala Uniwersyteckiego w Genewie (HUG)). Test Ion Torrent™ OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus, który oblicza wskaźnik niestabilności genomowej (ang. *Genomic Instability Metric*, GIM) poprzez badanie sumarycznej nierównowagi zmiany liczby kopii, przy użyciu segmentacji genomu, z uwzględnieniem wielu typów nieprawidłowości dotyczących liczby kopii.[99]

Ze względu na różnorodność dostępnych technologii do oceny statusu HRD, w ostatnich latach zostały wykonane liczne badania porównawcze dostępnych testów ze „złotym standardem”, czyli testem Myriad MyChoice® CDx.[100,101]

FoundationFocus™ CDx bazuje na technologii NGS i wykrywa substytucje, insercje i delecje (indels) oraz zmiany liczby kopii (ang. *copy number alterations*, CNAs) w 324 genach (w tym także *BRCA1* i *BRCA2*), wybrane rearanżacje, a także sygnatury genomowe, takie jak MSI, obciążenie mutacyjne guza (ang. *tumor mutational burden*, TMB) i LOH.[102,103] FoundationFocus™ CDx jest zatwierdzony przez FDA w ocenie predykcji do leczenia rukabarybem u pacjentek z rakiem jajnika. Dane dotyczące zgodności analitycznej przedstawiono na podstawie badania 148 próbek guza – materiału tkankowego, pobranego od pacjentek z rakiem jajnika raka, utrwalonych w formalinie zatopionych w parafinie (ang. *formalin fixed paraffin embedded*, FFPE), testowanych za pomocą FoundationOne® CDx, i Myriad myChoice® CDx. Dane zgodności pomiędzy testami przedstawiały się następująco: procent zgodności pozytywnej (ang. *positive percent agreement*, PPA) - 67.6%; procent zgodności negatywnej (ang. *negative percent agreement*, NPA) - 85.7%; ogólny procent zgodności (ang. *overall percent agreement*, OPA) - 77.0%.[104]

Illumina TruSight™ Oncology 500 HRD bazuje na technologii NGS, a sekwencjonowanie wykonywane jest na aparacie Illumina NextSeq. Test identyfikuje insercje i delecje (indels), zmiany punktowe – warianty pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide variants*, SNVs) i zmiany liczby kopii (CNAs) w 523 genach (w tym także *BRCA1* i *BRCA2*), jak również duże rearanżacje w obrębie genów *BRCA*. TruSight™ Oncology 500 wykrywa biomarkery specyficzne dla immunoterapii - TMB i MSI w DNA. W kwasach rybonukleinowych (ang. *ribonucleic acid*, RNA) natomiast wykrywa fuzje i warianty splicingowe.[96] Zgodność analityczną ustalono na podstawie wyników analizy 198 próbek guza (FFPE), pobranych od pacjentek z rakiem jajnika, zbadanych za pomocą testu TruSight™ Oncology 500 HRD i porównanych z wynikami testu Myriad myChoice® CDx. Dane zgodności pomiędzy testami przedstawiały się następująco: PPA: 95.2%; NPA: 96.8%; OPA: 96.0%.[101,105]

AmoyDx® HRD Focus Panel bazuje na technologii NGS, można wykonać go na sekwenatorze Illumina NextSeq i obejmuje zarówno insercje i delecje (indels) oraz zmiany punktowe (SNVs) w całych regionach kodujących, a także w obszarach granicznych ekson-intron, genów *BRCA1* i *BRCA2*. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* nie są raportowane.[97] Zgodność analityczną ustalono na podstawie wyników analizy 98 próbek guza (FFPE), pobranych od pacjentek z rakiem jajnika, zbadanych za pomocą testu AmoyDx® HRD Focus Panel i porównanych z wynikami testu Myriad myChoice® CDx. Dane zgodności pomiędzy testami przedstawiały się następująco: PPA: 88.00%; NPA: 75.00%; OPA: 81.6%.[101,104,105]

SOPHiA DDM™ Dx Homologous Recombination Deficiency Solution bazuje na technologii NGS na sekwenatorze Illumina NextSeq i identyfikuje warianty patogenne (insercje i delecje (indels), SNPs oraz amplifikacje) w 28 genach mechanizmu HRR, w tym także *BRCA1* i *BRCA2*¹³. [98] Zgodność analityczną ustalono na podstawie porównania wyników Indeksu Integralności Genomowej (GII) dla testu SOPHiA DDM™ Dx HRD Solution oraz GIS dla testu Myriad myChoice® CDx, wykonanych na 139 próbkach guza (FFPE), pobranych od pacjentek z rakiem jajnika.[101,105] Dane zgodności pomiędzy testami przedstawiały się następująco: PPA: : 91.7%; NPA: 95.5%; OPA: 94.5%. Dodatkowo w trakcie certyfikacji IVDD porównano dane z analizy 110 próbek guza dla parametrów statusu HRD testu SOPHiA DDM™ (GII + *BRCA*) i testu Myriad myChoice® CDx. Dane zgodności dla tego porównania wynosiły: PPA: 95.8%; NPA: 93.6%; OPA: 94.7%.[98,106]

Ion Torrent™ Oncomine™ Comprehensive Assay Plus bazuje na technologii NGS, z wykorzystaniem systemu Ion GeneStudio™ S5 Prime. Test identyfikuje warianty w obrębie ponad 517 pojedynczych genów (w tym także *BRCA1* i *BRCA2*), w tym insercje i delecje (indels), zmiany punktowe (SNVs), fuzje, zmiany splicingowe, zmiany liczby kopii (CNAs), jak również duże rearanżacje w obrębie genów *BRCA*. Oncomine™ Comprehensive Assay Plus identyfikuje także sygnatury genomowe, takie jak TMB, MSI i LOH w DNA oraz fuzje i warianty splicingowe w RNA.[99] W badaniu porównującym wartości GIM Oncomine™ Comprehensive Assay Plus z wartościami GIS testem Myriad myChoice® CDx na 88 próbkach guza (FFPE), pobranych od pacjentek z rakiem jajnika, uzyskano korelację na poziomie 67%. Jednak analiza statusów HRD dla obu testów, przeprowadzona na 93 próbkach guza (FFPE), pobranych od pacjentek z rakiem jajnika wykazała korelację na poziomie 90,7%.[100]

1.7. Finansowanie badań molekularnych w Polsce

Badania genetyczne, z użyciem nowoczesnych metod biologii molekularnej, mają kluczowe znaczenie w rozwoju medycyny personalizowanej. Badanie wykonane w odpowiedniej technologii i w odpowiednim czasie dostarczą onkologom klinicznym cennych informacji, które przekładają się na efekty leczenia pacjentów onkologicznych. W Polsce badania genetyczne są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego od 2017 roku. Przed wprowadzeniem finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia, koszty badań były głównie pokrywane przez firmy farmaceutyczne bądź opłacane bezpośrednio przez chorych ze środków prywatnych. Część chorych, z wysokim ryzykiem rodzinnym, miała wykonywane badania w poradni genetycznej.[107]

Aktualnie w Polsce badania genetyczne w chorobach nowotworowych mogą być finansowane w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych, w umowach zawieranych z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ):

- umowa w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne – w ramach trzech produktów rozliczeniowych do sumowania:
 - *podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych* (5.53.01.0005001) - 649 pkt,
 - *złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych* (5.53.01.0005002) - 1298 pkt,

➤ *zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych* (5.53.01.0005003) - 2434 pkt,

w 15 zakresach świadczeń w ramach hospitalizacji lub trybu ambulatoryjnego;

- umowy w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane (SOK) — badanie w trybie hospitalizacji lub trybie ambulatoryjnym można rozliczyć w ramach produktu *kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* (5.10.00.000041) - 534 pkt;
- umowy w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) - za pomocą produktu rozliczeniowego *wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE)* (5.03.00.000021) - 300 pkt;
- programy lekowe — dopuszczalne jest rozliczenie badań genetycznych w trakcie kwalifikacji do programów lekowych z zakresu hematologii i onkologii jako tak zwany *ryczałt diagnostyczny*;
- programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka (od września 2022 program finansowany jest przez NFZ), w ramach którego wybrani świadczeniodawcy mogą realizować badania genetyczne w ramach programów profilaktycznych, dotyczących ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika.[107]

Obecnie w Polsce w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych nie można rozliczyć badania HRD, niezbędnego do kwalifikacji pacjentek z rakiem jajnika do programu lekowego B.50. (leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)). Ze względu na technologiczne aspekty badania, konieczność zastosowania wysokoprzepustowych sekwenatorów genomowych oraz analizy wielu danych, koszt takiego badania jest wyższy niż badania *BRCA* i obecnie kształtuje się na poziomie 8.000-10.000 zł za jedno badanie, co niestety znacznie przekracza aktualny próg finansowania badań genetycznych przez NFZ.[107]

Z uwagi na ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną i rekomendacje w kwestii technologii wykonywanych badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*, w raku jajnika, optymalnym modelem jest rozliczanie badań genetycznych w ramach umowy na leczenie szpitalne, wykorzystując produkt „*Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych*” (kod 5.53.01.0005003). Świadczenie to jest wycenione na 2 434 pkt, co

pozwała na sfinansowanie badania identyfikacji mutacji w genach *BRCA1/2* metodą NGS. Jednak, aby badanie to rozliczyć w ramach produktu „Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych” muszą zostać spełnione liczne warunki:

- posiadanie kontraktu z NFZ na udzielanie świadczeń zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego w przynajmniej jednym z wymienionych zakresów z katalogu 1c (m.in. chirurgia onkologiczna, ginekologia onkologiczna, onkologia kliniczna, położnictwo i ginekologia);
- produkt rozliczeniowy obejmuje co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej, zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia;
- badanie wykonane jest u pacjenta z rozpoznaniem nowotworu złośliwego zgodnie z listą nowotworów wymienionych w Załączniku nr 7 do Zarządzenia;
- wykonanie badania genetycznego jest zgodne z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych, rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe;
- badanie wykonane jest w laboratorium diagnostycznym zarejestrowanym w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych (własnym lub w ramach umowy z podwykonawcą), które spełnia kryteria określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r., zmieniającym rozporządzenie w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych oraz w „Wytycznych dla laboratoriów genetycznych nowotworów litych” Komisji ds. Standaryzacji Badań Molekularnych w Onkologii przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie Genetyki Klinicznej;
- badanie rozlicza się w dacie hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania lub w dacie wystawienia skierowania (w przypadku materiału archiwalnego), jednak nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku;
- badanie w trybie ambulatoryjnym rozliczane z produktem *badanie archiwalne* (5.52.01.0001511);
- produktu nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041 — kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych z zakresu badania genetycznego z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie;

- produktu nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002.[107]

Badania genetyczne w raku jajnika, przed 2017 rokiem, często wykonywano w ramach programu profilaktycznego w poradni genetycznej. Z uwagi na zawartości w rozliczaniu produktu *zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych* (5.53.01.0005003) w ramach umowy na leczenie szpitalne, wciąż część jednostek korzysta ze ścieżki diagnostycznej przez poradnię genetyczną u pacjentek z rakiem jajnika.[107]

Początkowo program ten finansowany był przez Ministerstwo Zdrowia, jednak od września 2022 świadczeniobiorcą został NFZ. W ramach programu "Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika" badania genetyczne są wykonywane dwuetapowo:

- badania w kierunku wykrycia najczęstszych w polskiej populacji mutacji w genach *BRCA1* (c.5266dupC; c.181T>G; c.4035delA; c.66_67delAG; c.3700_3704 del GTAAA), *PALB2* (c.509_510 delGA; c. 172_175 del TTGT), *CHEK2* (1100del C; IVS+1G>A; del 5395; I157T), wykonywanego metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA), do którego kwalifikują się:
 - chora z rozpoznanym rakiem piersi lub rakiem jajnika;
 - krewni pierwszego lub drugiego stopnia osoby z rozpoznanym rakiem piersi lub rakiem jajnika, w przypadku, gdy mutacja markerowa nie została ustalona i nie ma możliwości rozpoczęcia diagnostyki od osoby chorej na raka;
- badania w kierunku wykrycia nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1*, *PALB2*, *CHEK2* (w przypadku niewykrycia uprzednio żadnej z najczęstszych w polskiej populacji mutacji w wyżej wymienionych genach) oraz *BRCA2*, wykonywanego metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki NGS, do którego kwalifikują się:
 - chora z rozpoznanym rakiem jajnika bez wykrytej mutacji konstytucyjnej wysokiego ryzyka lub
 - chory (mężczyzna) z rozpoznanym rakiem piersi, lub
 - chora w wieku 45 lat lub poniżej 45 lat z rozpoznanym rakiem piersi, niezależnie od historii rodzinnej, lub

- chora z rozpoznaniem rakiem piersi o potrójnie negatywnym statusie receptorowym (triple negative), lub
- chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca minimum 1 krewnego pierwszego lub drugiego stopnia, u którego rozpoznano raka piersi (raka piersi u mężczyzny), lub minimum 1 krewną pierwszego stopnia lub drugiego stopnia, u której rozpoznano raka jajnika, lub
- chora z rozpoznaniem, jednocześnie lub sekwencyjnie, rakiem piersi i rakiem jajnika lub obustronnym rakiem piersi, lub
- chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca minimum 1 krewną pierwszego lub drugiego stopnia, u której rozpoznano raka piersi, w tym co najmniej 1 rozpoznanie postawiono poniżej 50 roku życia, lub
- chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca 2 krewnie pierwszego lub drugiego stopnia po stronie matki lub po stronie ojca, u których rozpoznano raka piersi – niezależnie od wieku w momencie rozpoznania;
- badania w kierunku wykrycia nosicielstwa konkretnej, zidentyfikowanej w rodzinie mutacji, wykonywanego metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA), do którego kwalifikują się krewni pierwszego lub drugiego stopnia osoby z rozpoznaniem rakiem piersi lub rakiem jajnika, u której wykryto nosicielstwo mutacji w jednym z genów: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*. [107]

Produkty *kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* (5.10.00.000041) i *wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE)* (5.03.00.000021), z uwagi na swoją niską wycenę, znajdują zastosowanie w diagnostyce raka jajnika stosunkowo rzadko. [107]

2. Cel pracy

HRD jest istotnym biomarkerem wpływającym na przebieg leczenia pacjentek z rakiem jajnika, szczególnie w kontekście terapii inhibitorami PARP. Wraz z rosnącym znaczeniem diagnostyki HRD kluczowe staje się określenie skuteczności różnych metod identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich oraz analiza częstości występowania HRD w populacji polskiej. Różnice w dostępności i wykorzystaniu testów diagnostycznych w różnych regionach kraju mogą wpływać na możliwości terapeutyczne i wyniki leczenia.

W związku z tym niniejsza praca ma na celu:

Cele główne:

1. Ocena częstości identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich z nowo rozpoznanym rakiem jajnika w zależności od zastosowanego testu/technologii.
2. Analiza częstości identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich z nowo rozpoznanym rakiem jajnika w populacji polskiej.
3. Ocena wzajemnej korelacji pomiędzy odsetkiem identyfikacji wariantów patogennych bądź prawdopodobnie patogennych w genach *BRCA1/2* a odsetkiem występowania deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z rakiem jajnika w populacji polskiej, w zależności od regionu.

Cele dodatkowe:

- Analiza częstości wykonywania badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* w odniesieniu do liczby zachorowań oraz liczby rozliczonych z NFZ świadczeń w poszczególnych województwach.
- Analiza wykonywania badania HRD u pacjentek z nowo zdiagnozowanym niskozróżnicowanym rakiem jajnika w poszczególnych województwach.

3. Materiały i metody

3.1. Materiał badawczy

Analizowane dane, dotyczące badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* i statusu HRD, pochodzą z bazy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. Dla celów analizy dane były zanonimizowane, a analiza miała charakter retrospektywny. Analiza nie miała wpływu na decyzje dotyczące postępowania terapeutycznego, a tym samym nie nosiła znamion eksperymentu medycznego. AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. wyraziła zgodę na wykorzystanie danych do badania. Badania, których wyniki są opracowywane w niniejszej rozprawie zostały wykonane zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami organizacyjnymi, tj. zostały one wykonywane na podstawie skierowania lekarskiego oraz po uzyskaniu odpowiedniej zgody chorej.

Analizowane dane statystyczne, dotyczące badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, pochodzą z jednolitej bazy danych, zebranych z czternastu polskich laboratoriów genetycznych. Laboratoria zostały uznane za równorzędne, a dane były sprawozdane w jednolity sposób. Laboratorium mogło funkcjonować w strukturze szpitala bądź pełnić rolę podwykonawcy, do którego materiał był wysyłany. Raporty statystyczne były przekazywane przez laboratoria w interwałach kwartalnych i analizowane pod kątem liczby wykonanych testów, odsetka materiałów niediagnostycznych oraz liczby badań, w których zidentyfikowano patogenny wariant w genach *BRCA* (wyników pozytywnych). Badania były wykonywane w ramach rutynowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

W ramach prowadzonych badań analizowano także dane statystyczne dotyczące badań w kierunku identyfikacji statusu HRD. Badania HRD były realizowane w ramach „Programu wsparcia diagnostyki”, prowadzonego przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.. Program adresowany był do placówek zajmujących się leczeniem pacjentek z rakiem jajnika, miał charakter nieodpłatny i obejmował zarówno edukację w zakresie standardów ścieżki diagnostycznej, jak i finansowanie badań sygnatur genomowych HRD. Badania były wykonywane w jednym z czterech laboratoriów, na terenie Polski, wskazanych przez AstraZeneca. Lekarz, kierujący na badanie, mógł samodzielnie dokonać wyboru, w którym laboratorium wykona oznaczenie.

Dane pochodziły z raportów statystycznych z czterech laboratoriów genetycznych. Laboratoria zostały uznane za równorzędne, a dane były sprawozdane w jednolity sposób. Raporty były dostarczane przez laboratoria w cyklach miesięcznych i analizowane pod kątem liczby wykonanych badań, liczby materiałów niediagnostycznych oraz liczby wyników pozytywnych (materiały dla których uzyskano dodatni status deficytu rekombinacji homologicznej).

Analizowane dane statystyczne obejmowały również:

- raporty Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2022 roku, publikowane na stronie <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>, a także
- raporty NFZ, dotyczące badań genetycznych, wykonywanych u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, rozliczonych przez NFZ w 2023 roku, opublikowane w raporcie „Wykorzystanie diagnostyki molekularnej u pacjentów z nowotworami BRCA-zależnymi” Modern Healthcare Institute, w 2024 roku.

3.1.1. Materiał wykorzystany do oceny wariantów w genach BRCA

Badania przeprowadzono w grupie chorych z rozpoznaniem raka jajnika, jajowodu oraz otrzewnej. Do analiz włączono pacjentki, u których rozpoznano różne typy histologiczne raków jajnika/otrzewnej/jajowodu oraz różne stopnie zaawansowania choroby, niezależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego. Uwzględniono zarówno pacjentki nowo zdiagnozowane, jak i chore z nawrotem.

Materiał badawczy stanowiły próbki tkankowe FFPE, pobrane z guza lub przerzutu. Uzyskano je zarówno z biopsji gruboigłowych, jak i w trakcie zabiegów operacyjnych. Wszystkie materiały tkankowe były oceniane przez lekarza patomorfologa i kwalifikowane do badania NGS. Do przeprowadzenia analiz stosowano testy różnych producentów, na różnych platformach do sekwencjonowania, przy czym szczegółowe informacje na temat ich charakteru nie były zawarte w raportach statystycznych. Dane zestawiano osobno dla każdego laboratorium, jak również sumarycznie dla całej Polski. Dodatkowo przeprowadzano analizę porównawczą raportów z poszczególnych laboratoriów w odniesieniu do średniej krajowej, dla odsetka wyników pozytywnych, w każdym kwartale. Dokumentacja obejmowała wyłącznie

zestawienie badań wykonanych w 2023 roku. W tym okresie przeprowadzono łącznie 3125 badań, a raporty zawierały dane dotyczące liczby wszystkich wykonanych analiz wraz z wyszczególnieniem wyników pozytywnych, negatywnych oraz niediagnostycznych. Badania nie były wykonywane wielokrotnie u jednej pacjentki, a tym samym liczba wykonanych testów jest tożsama z liczbą analizowanych chorych.

3.1.2. Materiał do oceny statusu HRD

Badania przeprowadzono w grupie pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika (FIGO III-IV, high-grade), jajowodu oraz pierwotnym rakiem otrzewnej *BRCAt*. Materiał badawczy stanowiły próbki tkankowe (FFPE), pobrane z pierwotnego ogniska guza lub przerzutu. Uzyskano je zarówno z biopsji gruboigłowych, jak i materiału z zabiegów operacyjnych. Wszystkie materiały tkankowe były oceniane przez lekarza patomorfologa i kwalifikowane do badania NGS, a minimalna zawartość komórek nowotworowych, wymagana do kwalifikacji, wynosiła 20%. Raporty zawierały dane dotyczące liczby wszystkich wykonanych analiz wraz z wyszczególnieniem wyników pozytywnych, negatywnych oraz niediagnostycznych. Dane opracowywano zarówno osobno dla każdego laboratorium, jak i sumarycznie dla całej Polski. Dodatkowo przeprowadzano porównania kwartalne w odniesieniu do średniej krajowej oraz analizy wyników w układzie miesiąc do miesiąca i kwartał do kwartału.

Dokumentacja obejmowała zestawienie badań wykonanych w okresie listopad 2022 – lipiec 2024. W tym czasie przeprowadzono łącznie 1865 badań, przy zastosowaniu trzech różnych testów diagnostycznych. Badania nie były wykonywane wielokrotnie u jednej pacjentki, a tym samym liczba wykonanych testów jest tożsama z liczbą analizowanych chorych.

Badana populacja została podzielona na trzy podgrupy, w zależności od rodzaju testu HRD:

- AmoyDx® HRD Focus Panel, Amoy Diagnostics (n = 1425),
- TruSight™ Oncology 500 HRD, Illumina (n = 196),
- Oncomine™ Comprehensive Assay Plus, Thermo Fisher Scientific (n = 244).

3.2. Kryteria włączenia pacjentek do badania HRD

Do badania HRD, w ramach „Programu wsparcia diagnostyki” zostały włączone pacjentki:

- nowo zdiagnozowane, z histologicznym rozpoznaniem zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- u których wykonano diagnostykę w kierunku identyfikacji wariantów patogennych w genach *BRCA1/2* i nie wykryto mutacji (*BRCAwt*);
- a także ze względu na polskie uregulowania, związane z refundacją leków, badanie HRD, które jest badaniem predykcyjnym do leczenia PARPi, mogło zostać wykonane u pacjentek, które spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego B50.[108]

Wszystkie wymienione kryteria musiały zostać spełnione łącznie, co oznacza, że niespełnienie choćby jednego z nich skutkowało wykluczeniem danego przypadku z dalszej analizy.

3.3. Kryteria wyłączenia z badania HRD

Z badania HRD, w ramach „Programu wsparcia diagnostyki” zostały wyłączone pacjentki:

- u których rozpoznano inny nowotwór niż zaawansowany (w stopniu III-IV wg FIGO) rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, bądź potwierdzono, że nie jest to nowotwór pierwotny;
- u których we wcześniejszych badaniach wykryto wariant patogenny bądź prawdopodobnie patogenny w genie *BRCA1* lub *BRCA2*;
- które nie kwalifikowały się do leczenia inhibitorami PARP, według kryteriów kwalifikujących do programu B50;
- których materiał tkankowy, przesłany do badania, nie zawierał wystarczającej ilości komórek nowotworowych, bądź materiał genetyczny wyizolowany z bloczka parafinowego, ze względu na silną degradację nie kwalifikował się do badania NGS HRD.

3.4. Analiza statystyczna

Dane zostały poddane analizie opisowej. Dla wszystkich zmiennych jakościowych obliczono liczby bezwzględne oraz wartości procentowe. Odsetki wyników HRD, HRP oraz ND obliczano osobno dla każdego rodzaju testu HRD oraz dla całej populacji. Porównania pomiędzy różnymi testami HRD oraz pomiędzy województwami wykonywano na podstawie

różnic w proporcjach. Do oceny istotności statystycznej zastosowano test chi-kwadrat (χ^2) lub dokładny test Fishera w przypadku małych liczebności. Wyniki przedstawiono w formie tabel i rycin obrazujących rozkład wyników.

W analizie HRD do każdej z podgrup obliczono liczbę wyników z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD), liczbę wyników bez deficytu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Proficiency*, HRP) oraz liczbę wyników niediagnostycznych (ND). Na podstawie tych danych wyznaczono odsetek wyników niediagnostycznych (ND%) obliczany jako stosunek liczby wyników niediagnostycznych do liczby wszystkich wyników HRD.

Do analiz epidemiologicznych, dla każdego z województw, obliczono odsetki pacjentek HRD% (liczba wyników HRD w populacji *BRCAwt* / (liczba wyników diagnostycznych - liczba wyników niediagnostycznych) $\times$ 100) oraz odsetki pacjentek ze zidentyfikowanymi wariantami patogennymi/prawdopodobnie patogennymi w genach *BRCA* (*BRCAm%*). Średnie dla całej populacji wartości odsetków porównywano z wartościami uzyskanymi w poszczególnych województwach.

W celu dokonania analizy częstości wykonywania diagnostyki zaburzeń molekularnych u chorych z rakiem jajnika/jajowodu/otrzewnej w poszczególnych województwach zestawiono dane z KRN, NFZ oraz bazy danych, zawierających raporty z laboratoriów genetycznych. Dla każdego województwa obliczano odsetek pacjentek, u których wykonano badania *BRCA* w stosunku do liczby zachorowań na raka jajnika oraz liczby wykonanych testów HRD do populacji, która to badanie powinna mieć wykonane (70% pacjentek *BRCAwt*).

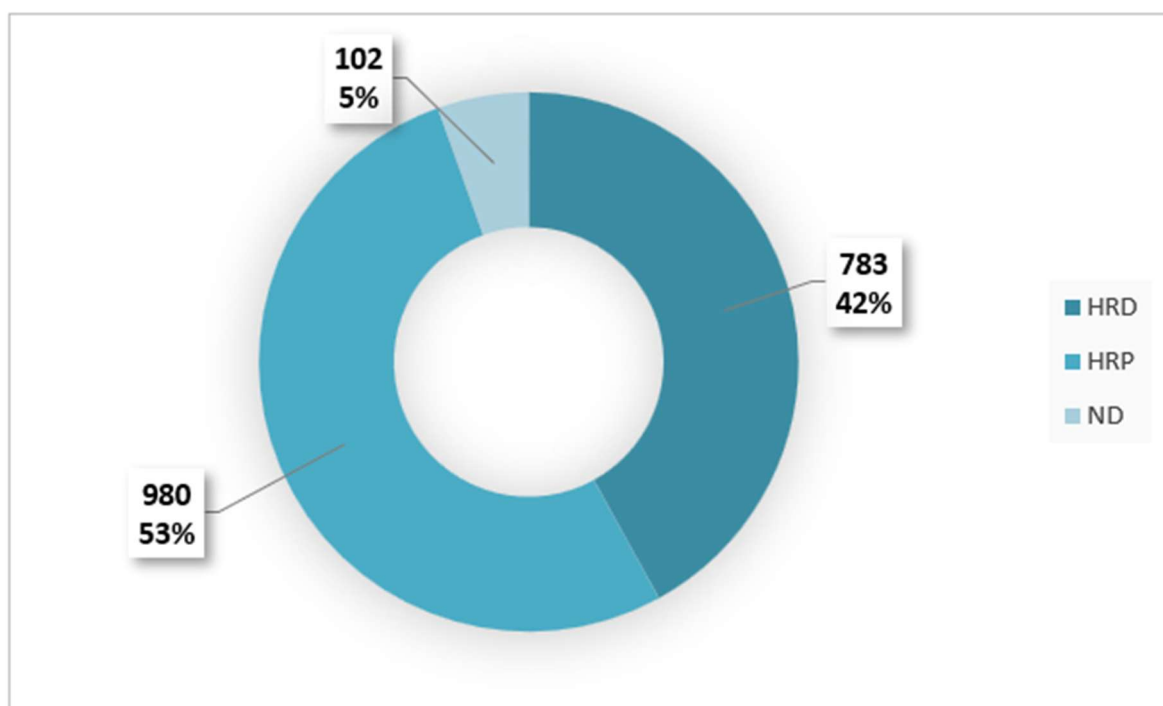
Do analiz statystycznych użyto arkusza kalkulacyjnego programu Microsoft Excel, w wersji Microsoft Office 16.

4. Wyniki

4.1. Wyniki badania HRD w zależności od zastosowanej technologii

W ramach badania dokonano analizy 1865 badań HRD. Badania zostały wykonane z materiału tkankowego, pochodzącego od pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie zidentyfikowano mutacji w genach *BRCA1/2*. Badania wykonane były w okresie od listopada 2022 do lipca 2024.

W badanej grupie zidentyfikowano 783 pacjentek z HRD, 980 pacjentek z HRP, a w 102 przypadkach stwierdzono, że materiały były niediagnostyczne (rycina 11, tabela 7).

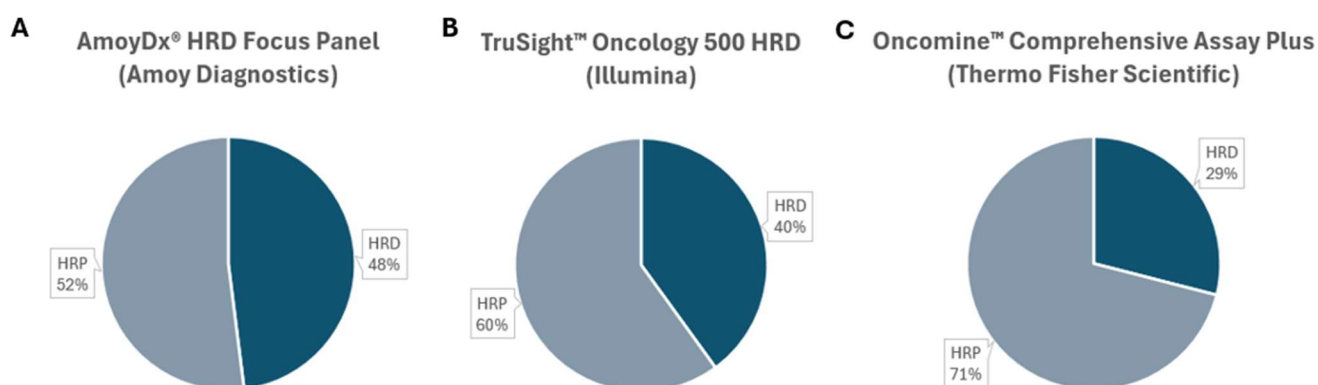


Rycina 11. Odsetek wyników z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD), wyników bez deficytu (HRP) oraz wyników niediagnostycznych (ND) w całej grupie badanej, niezależnie od zastosowanego testu.

Tabela 7. Liczba wyników z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD), wyników bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP), wyników niediagnostycznych (ND), w zależności od zastosowanego testu.

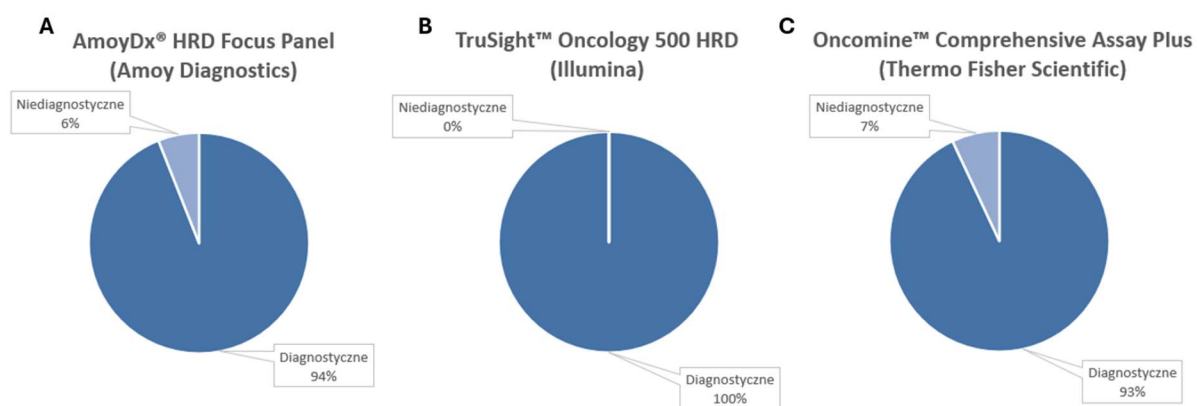
Zastosowany test	Liczebność podgrupy	Liczba wyników HRD	Liczba wyników HRP	Liczba wyników niediagnostycznych
AmoyDx® HRD Focus Panel, Amoy Diagnostics	1425	640	701	84
TruSight™ Oncology 500 HRD, Illumina	196	78	118	0
Oncomine™ Comprehensive Assay Plus, Thermo Fisher Scientific	244	65	161	18

W materiale opracowanym różnymi testami, na podstawie danych z tabeli 7, stwierdzono odmienne odsetki pacjentek, zidentyfikowanych jako HRD i HRP. Odsetki te przedstawiono na rycinie 12.



Rycina 12. Odsetki pacjentek ze zidentyfikowanych statusem deficytu rekombinacji homologicznej (HRD), i bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP), w zależności od zastosowanego testu. A) AmoyDx® HRD Focus Panel, Amoy Diagnostics, B) TruSight™ Oncology 500 HRD, Illumina, C) Oncomine™ Comprehensive Assay Plus, Thermo Fisher Scientific.

W podgrupie, w której badania wykonano przy zastosowaniu testu TruSight™ Oncology 500 HRD, nie zanotowano żadnego wyniku niediagnostycznego. Natomiast odsetek wyników niediagnostycznych dla pozostałych dwóch testów był zbliżony (rycina 13.).



Rycina 13. Odsetki wyników niediagnostycznych, w zależności od zastosowanego testu. A) AmoyDx® HRD Focus Panel, Amoy Diagnostics, B) TruSight™ Oncology 500 HRD, Illumina, C) Oncomine™ Comprehensive Assay Plus, Thermo Fisher Scientific.

4.2. Częstość występowania statusu HRD u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej w Polsce, w zależności od regionu

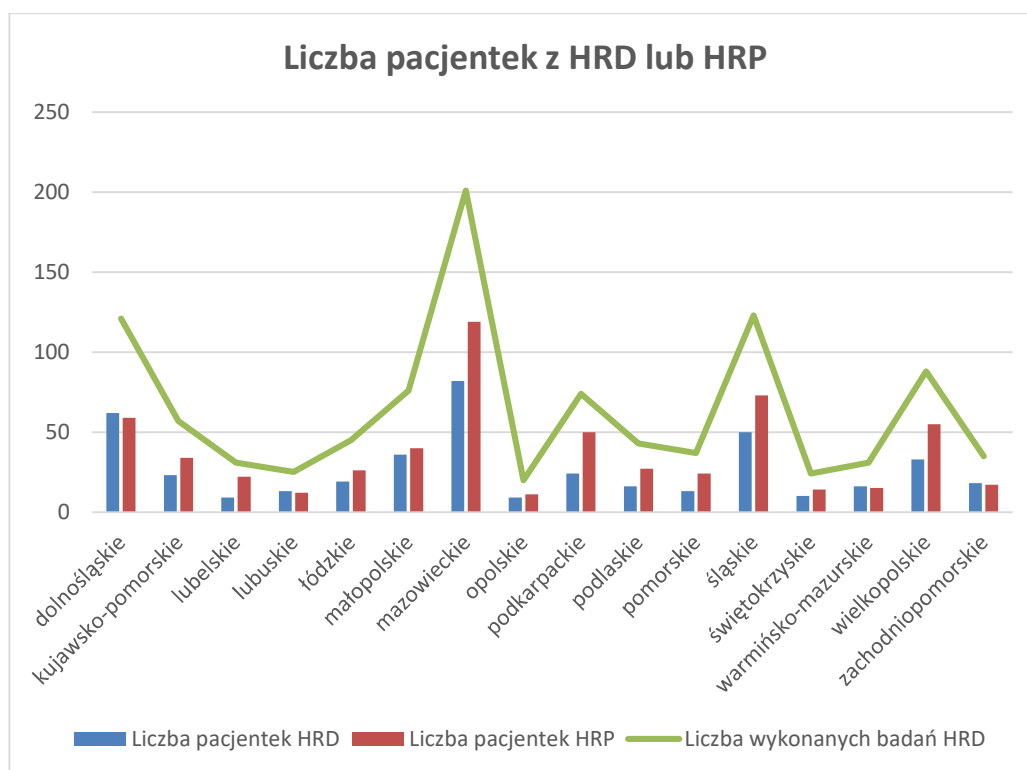
W ramach badania dokonano analizy 1031 diagnostycznych badań deficytu rekombinacji homologicznej (HRD). Badania wykonane były w 2023 roku. W badanej grupie zidentyfikowano 433 pacjentek z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD) i 598 pacjentek bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP).

Badana grupa została podzielona na szesnaście podgrup, na podstawie lokalizacji placówek, z których zlecono test HRD, odpowiadających poszczególnym województwom. Dla każdej z podgrup została policzona liczba pacjentek, u których zidentyfikowano status HRD lub HRP (tabela 8).

Tabela 8. Liczba wykonanych badań HRD, liczba pacjentek, u których zidentyfikowano status deficytu rekombinacji homologicznej (HRD) i bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP) w poszczególnych województwach, w populacji *BRCAwt*.

Województwo	Liczba wykonanych badań HRD	Liczba pacjentek HRD	Liczba pacjentek HRP
dolnośląskie	121	62	59
kujawsko-pomorskie	57	23	34
lubelskie	31	9	22
lubuskie	25	13	12
łódzkie	45	19	26
małopolskie	76	36	40
mazowieckie	201	82	119
opolskie	20	9	11
podkarpackie	74	24	50
podlaskie	43	16	27
pomorskie	37	13	24
śląskie	123	50	73
świętokrzyskie	24	10	14
warmińsko-mazurskie	31	16	15
wielkopolskie	88	33	55
zachodniopomorskie	35	18	17

Dla każdej z podgrup zostały obliczone odsetki pacjentek *BRCAwt* z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD%), które wahały się od 29% do 52% w zależności od województwa (rycina 14.). Średnia krajowa odsetka wyników pozytywnych wynosiła w tej populacji 42%.



Rycina 14. Odsetki pacjentek ze zidentyfikowanym statusem deficytu rekombinacji homologicznej (HRD) i bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP), w populacji *BRCAwt*, w zależności od województwa.

4.3. Częstość występowania wariantów patogennych bądź prawdopodobnie patogennych w genach *BRCA* u pacjentek z rakiem jajnika, w populacji polskiej, w zależności od regionu

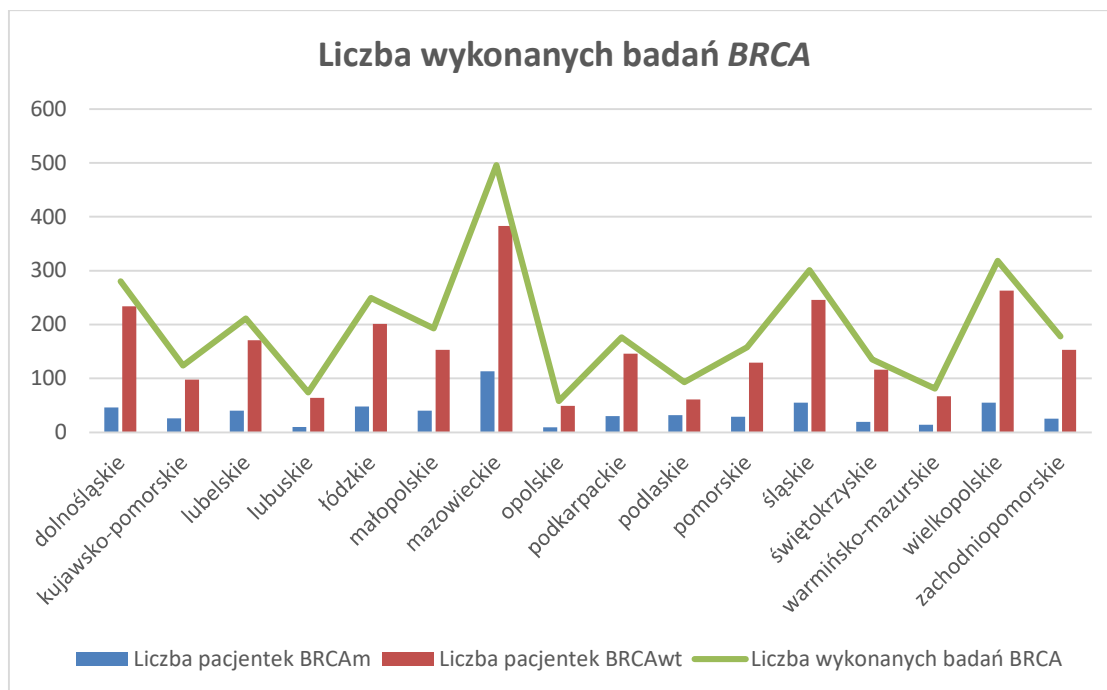
W ramach badania dokonano analizy 3125 badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, zebranych z czternastu polskich laboratoriów genetycznych. Dane obejmują badania wykonane metodą sekwencjonowania następnej generacji u pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, w 2023 roku.

Badana grupa została podzielona na szesnaście podgrup na podstawie lokalizacji placówek, z których zlecono badanie w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, odpowiadających poszczególnym województwom. Dla każdej z podgrup została policzona liczba pacjentek, u których zidentyfikowano wariant patogenny bądź prawdopodobnie patogenny w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (*BRCAm*) lub nie zidentyfikowano takiego wariantu w genach *BRCA* (*BRCAwt*) (tabela 9.).

Tabela 9. Liczba wykonanych badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, w podziale na liczbę pacjentek, u których zidentyfikowano wariant patogenny bądź prawdopodobnie patogenny w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (*BRCAm*) i liczbę pacjentek, u których nie wykryto mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (*BRCAwt*), w poszczególnych województwach.

Województwo	Liczba wykonanych badań <i>BRCA</i>	Liczba pacjentek <i>BRCAm</i>	Liczba pacjentek <i>BRCAwt</i>
dolnośląskie	280	46	234
kujawsko-pomorskie	124	26	98
lubelskie	211	40	171
lubuskie	74	10	64
łódzkie	249	48	201
małopolskie	193	40	153
mazowieckie	496	113	383
opolskie	58	9	49
podkarpackie	176	30	146
podlaskie	93	32	61
pomorskie	158	29	129
śląskie	301	55	246
świętokrzyskie	135	19	116
warmińsko-mazurskie	81	14	67
wielkopolskie	318	55	263
zachodniopomorskie	178	25	153

Dla każdej z podgrup zostały obliczone odsetki pacjentek ze zidentyfikowanym wariantem patogenny bądź prawdopodobnie patogennym w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (*BRCAm*), które wahały się od 14% do 34% w zależności od województwa (rycina 15.). Średnia krajowa odsetka wyników pozytywnych wynosiła w tej populacji 19%.



Rycina 15. Odsetki pacjentek ze zidentyfikowanym wariantem patogennym bądź prawdopodobnie patogennym w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (*BRCAm*) i bez mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (*BRCAwt*), w poszczególnych województwach.

4.4. Częstość występowania wariantów patogennych bądź prawdopodobnie patogennych w genach *BRCA* u pacjentek z rakiem jajnika oraz statusu HRD u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej w Polsce, w zależności od regionu

Dla każdej z podgrup – każdego województwa zestawiono obliczone odsetki pacjentek ze zidentyfikowanym wariantem patogennym bądź prawdopodobnie patogennym w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (% *BRCAm*) i odsetki pacjentek ze zidentyfikowanym statusem deficytu rekombinacji homologicznej, bez mutacji w genach *BRCA* (% HRD, *BRCAwt*) (tabela 10.).

Tabela 10. Zestawienie odsetków pacjentek ze zidentyfikowanym wariantem patogennym bądź prawdopodobnie patogennym w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (% *BRCAm*) i odsetków pacjentek ze zidentyfikowanych statusem deficytu rekombinacji homologicznej, bez mutacji w genach *BRCA* (% HRD, *BRCawt*), w poszczególnych województwach i w całej Polsce.

Województwo	% <i>BRCAm</i>	% HRD, <i>BRCawt</i>
dolnośląskie	16%	51%
kujawsko-pomorskie	21%	40%
lubelskie	19%	29%
lubuskie	14%	52%
łódzkie	19%	42%
małopolskie	21%	47%
mazowieckie	23%	41%
opolskie	16%	45%
podkarpackie	17%	32%
podlaskie	34%	37%
pomorskie	18%	35%
śląskie	18%	41%
świętokrzyskie	14%	42%
warmińsko-mazurskie	17%	52%
wielkopolskie	17%	38%
zachodniopomorskie	14%	51%
cała Polska	19%	42%

4.5. Wykonywanie diagnostyki w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* u pacjentek z rakiem jajnika w Polsce, w zależności od regionu

W ramach badania dokonano analizy liczby zachorowań na raka jajnika w Polsce na podstawie danych z raportu KRN. Najświeższe dane w tym raporcie pochodzą z 2022 roku. Badana grupa została podzielona na szesnaście podgrup, na podstawie lokalizacji miejsca zamieszkania pacjentek (kodu pocztowego), u których rozpoznano raka jajnika w Polsce w 2022 roku. Dane te zestawiono z 3125 badaniami w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, zebranych z czternastu polskich laboratoriów genetycznych, wykonanych w 2023 roku,

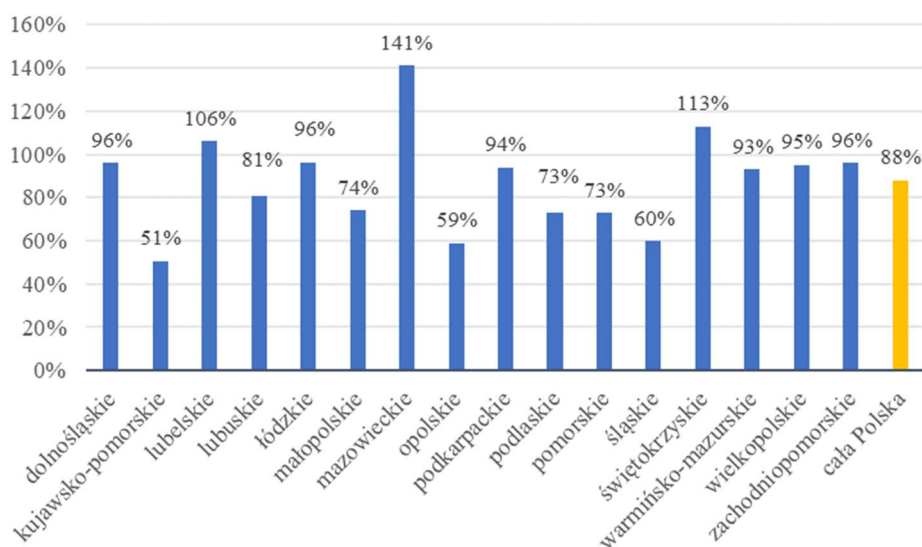
także w podziale na szesnaście województw, na podstawie lokalizacji placówek, z których badanie w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* zostało zlecone (tabela 11.).

Tabela 11. Zestawienie liczby zachorowań na raka jajnika w 2022 wg KRN i liczby wykonanych badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, u pacjentek z rakiem jajnika, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.

Województwo	Liczba zachorowań na raka jajnika w 2022 roku	Liczba wykonanych badań <i>BRCA</i>
dolnośląskie	292	280
kujawsko-pomorskie	245	124
lubelskie	199	211
lubuskie	91	74
łódzkie	260	249
małopolskie	261	193
mazowieckie	352	496
opolskie	98	58
podkarpackie	187	176
podlaskie	128	93
pomorskie	216	158
śląskie	505	301
świętokrzyskie	120	135
warmińsko-mazurskie	87	81
wielkopolskie	333	318
zachodniopomorskie	185	178
cała Polska	3559	3125

Dla każdej z podgrup zostały obliczone odsetki pacjentek, u których wykonano badanie w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, zakładając, że wszystkie badania zostały wykonane u pacjentek nowo rozpoznanych. Odsetki wahały się od 51% do 141% w zależności od województwa. Dla trzech województw (mazowieckie, świętokrzyskie, lubelskie) odsetki te wynosiły powyżej 100%. Wiąże się to z różnicami w raportowaniu pomiędzy KRN (wskazane miejsce zamieszkania pacjentki) a laboratoriami genetycznymi (wskazane miejsce szpitala zlecającego badanie). Pacjent ma prawo wyboru placówki medycznej z umową z NFZ na terenie całego kraju, więc dopuszczalne są wyniki powyżej 100% dla poszczególnych

województw. Średnia krajowa odsetka pacjentek, u których zlecono badanie wynosiła w tej populacji 88% (rycina 16.).



Rycina 16. Odsetki pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika, u których wykonano badanie w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* w 2023, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.

4.6. Wdrożenie diagnostyki w kierunku identyfikacji statusu HRD u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej w Polsce, w zależności od regionu

W ramach badania dokonano analizy 2534 badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, zebranych z czternastu polskich laboratoriów genetycznych, u pacjentek, u których nie zidentyfikowano wariantu patogenicznego bądź prawdopodobnie patogenicznego w genach *BRCA* (*BRCAwt*) w 2023 roku. Dane te zestawiono z 1031 badaniami w kierunku identyfikacji deficytu rekombinacji homologicznej (HRD), wykonanymi w 2023 roku, z materiału tkankowego, pochodzącego od pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie zidentyfikowano mutacji w genach *BRCA1/2*. Badana grupa została podzielona na szesnaście województw, na podstawie lokalizacji placówek, z których badania zostały zlecone.

Z uwagi na:

- wskazanie do badania HRD jedynie u pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem

jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie zidentyfikowano mutacji w genach *BRCA1/2*,

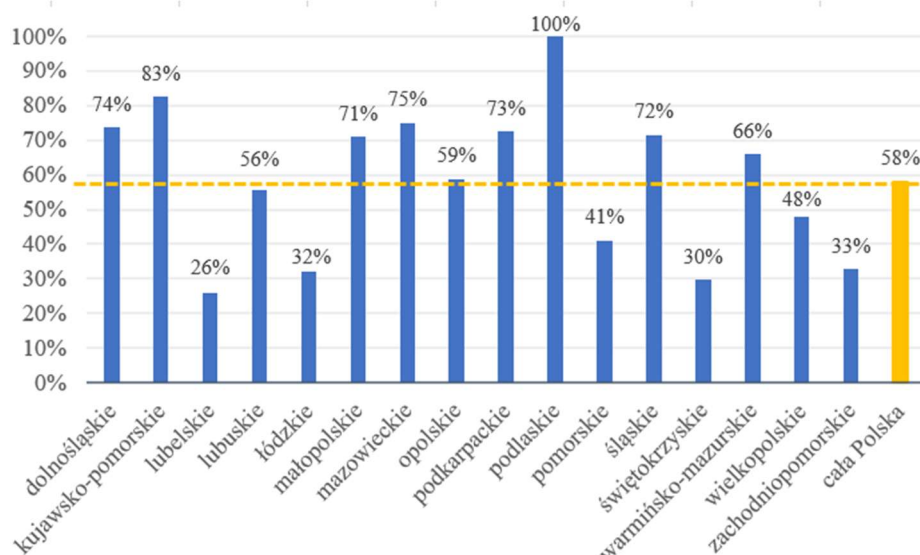
- dane literaturowe, które mówią, że 70% nowo rozpoznanych raków jajnika to raki zaawansowane (w stopniu III-IV wg FIGO) o wysokim stopniu złośliwości, a raki jajowodu i otrzewnej należą do mniejszości,

dla każdej z podgrup zostały obliczone liczby pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, u których nie zidentyfikowano wariantu patogenicznego bądź prawdopodobnie patogenicznego w genach *BRCA* (*BRCAwt*) (tabela 12.).

Tabela 12. Zestawienie liczby pacjentek z rakiem jajnika, u których wykonano badanie genów *BRCA*, u których nie zidentyfikowano wariantu patogennego bądź prawdopodobnie patogennego w genach *BRCA* (*BRCAwt*) w 2023 roku, liczby pacjentek *BRCAwt* z nowo rozpoznanym zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości oraz liczby badań w kierunku identyfikacji deficytu rekombinacji homologicznej (HRD), wykonanych w 2023 roku, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.

Województwo	Liczba pacjentek <i>BRCAwt</i>	Liczba pacjentek <i>BRCAwt</i> hg FIGO III-IV	Liczba wykonanych badań HRD
dolnośląskie	234	164	121
kujawsko-pomorskie	98	69	57
lubelskie	171	120	31
lubuskie	64	45	25
łódzkie	201	141	45
małopolskie	153	107	76
mazowieckie	383	268	201
opolskie	49	34	20
podkarpackie	146	102	74
podlaskie	61	43	43
pomorskie	129	90	37
śląskie	246	172	123
świętokrzyskie	116	81	24
warmińsko-mazurskie	67	47	31
wielkopolskie	263	184	88
zachodniopomorskie	153	107	35
cała Polska	2534	1774	1031

Dla każdej z podgrup zostały obliczone odsetki pacjentek, u których wykonano badanie w kierunku identyfikacji statusu HRD, zakładając, że wszystkie badania w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, zostały wykonane u chorych nowo rozpoznanych. Odsetki wahały się od 26% do 100% w zależności od województwa. Średnia krajowa odsetka pacjentek *BRCAwt*, u których wykonano badanie HRD wynosiła w tej populacji 58% (rycina 17.).



Rycina 17. Odsetki pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie zidentyfikowano wariantu patogennego bądź prawdopodobnie patogennego w genach *BRCA* (*BRCAwt*), u których wykonano badanie w kierunku identyfikacji deficytu rekombinacji homologicznej HRD w 2023, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.

4.7. Wdrożenie optymalnych schematów rozliczania diagnostyki w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* u pacjentek z rakiem jajnika w Polsce

W ramach badania dokonano analizy liczby badań genetycznych rozliczonych w Polsce z Narodowym Funduszem Zdrowia w 2023 roku, w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspecjalistyczne, tj.

- 5.53.01.0005001 – Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych,
- 5.53.01.0005002 – Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych,
- 5.53.01.0005003 – Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych,

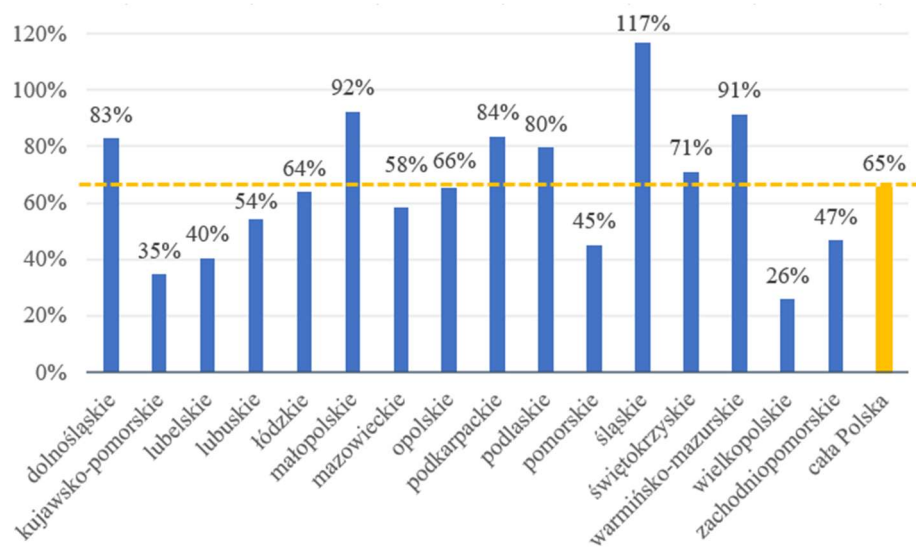
u pacjentek z rakiem jajnika, na podstawie danych z NFZ, opublikowanych w raporcie „Wykorzystanie diagnostyki molekularnej u pacjentów z nowotworami *BRCA*-zależnymi” *Modern Healthcare Institute*, w 2024 roku. Badana grupa została podzielona na szesnaście województw, na podstawie lokalizacji placówek, w których badanie genetyczne zostało rozliczone. Na potrzeby badania założono, że każda chora miała rozliczone tylko jedno badanie genów *BRCA* w danym roku, a tym samym przyjęto, iż liczba rozliczonych badań jest równa liczbie zdiagnozowanych pacjentek.

Dane te zestawiono z 3125 badaniami w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, u pacjentek z rakiem jajnika, zebranych z czternastu polskich laboratoriów genetycznych, wykonanych w 2023 roku, także w podziale na szesnaście województw, na podstawie lokalizacji placówek, z których badanie w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* zostało zlecone (tabela 13.).

Tabela 13. Zestawienie liczby badań genetycznych rozliczonych z Narodowym Funduszem Zdrowia w 2023 roku, w rozpoznaniu raka jajnika, w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne oraz liczby badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, u pacjentek z rakiem jajnika, zebranych z czternastu polskich laboratoriów genetycznych, wykonanych w 2023 roku.

Województwo	Liczba wykonanych badań <i>BRCA</i>	Liczba rozliczonych badań <i>BRCA</i>
dolnośląskie	280	232
kujawsko-pomorskie	124	43
lubelskie	211	85
lubuskie	74	40
łódzkie	249	159
małopolskie	193	178
mazowieckie	496	290
opolskie	58	38
podkarpackie	176	147
podlaskie	93	74
pomorskie	158	71
śląskie	301	351
świętokrzyskie	135	96
warmińsko-mazurskie	81	74
wielkopolskie	318	82
zachodniopomorskie	178	83
cała Polska	3125	2043

Dla każdej z podgrup zostały obliczone odsetki badań rozliczonych (łącznie 3 produktów rozliczeniowych, w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne), w stosunku do badań wykonanych w laboratoriach, w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*, w 2023 roku. Odsetki wahały się od 26% do 117% w zależności od województwa. Dla województwo śląskiego, dla którego obliczony odsetek wynosił ponad 100%, w niniejszym badaniu nie uwzględniono danych z jednego z dużych laboratoriów na tym terenie. Średnia krajowa odsetka badań rozliczonych w stosunku do wykonanych w 2023 roku wynosiła 65% (rycina 18.).



Rycina 18. Odsetki badań rozliczonych w stosunku do wykonanych badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* w 2023, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.

5. Dyskusja

Rak jajnika bywa określany mianem „cichego zabójcy”, ponieważ jego objawy są zazwyczaj niespecyficzne i często błędnie kojarzone z dolegliwościami ze strony układu pokarmowego. W konsekwencji, pomimo postępu w diagnostyce, choroba jest najczęściej rozpoznawana dopiero w stadium zaawansowanym. Dane epidemiologiczne wskazują na systematyczny wzrost liczby zachorowań. W Polsce, według KRN w 2022 roku odnotowano ponad 3500 nowych przypadków raka jajnika oraz blisko 2900 zgonów spowodowanych tą chorobą.[1]

Najnowsze metody leczenia, dynamiczny rozwój medycyny personalizowanej oraz badania kliniczne, prowadzone nad nowymi terapiami na dużą skalę, dają nadzieję na poprawę wyników leczenia raka jajnika. Pierwszym szeroko stosowanym biomarkerem w tej chorobie były mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Wykrycie wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych w tych genach umożliwia nie tylko zastosowanie terapii celowanej z użyciem PARPi, lecz także wdrożenie zabiegów profilaktycznych zmniejszających ryzyko rozwoju raka piersi u pacjentek oraz objęcie opieką i poradnictwem genetycznym członków ich rodzin. Od niedawna w praktyce klinicznej pojawiła się również możliwość leczenia spersonalizowanego u pacjentek z rakiem jajnika bez mutacji w genach *BRCA*, u których stwierdzono HRD.[41]

5.1. Technologie diagnostyczne

Diagnostyka statusu HRD opiera się na badaniu przyczyny (mutacji w genach) i efektu wystąpienia deficytu w naprawie podwójnych pęknięć DNA, w procesie rekombinacji homologicznej. Badanie wymaga wielkoskalowego sekwencjonowania następnej generacji, wysokoprzepustowych sekwenatorów i doświadczonego personelu. Mimo iż diagnostyka HRD rutynowo wykonywana jest na świecie dopiero od kilku lat, na rynku dostępne są już różne testy, których konstrukcja opiera się na sprawdzaniu różnych sygnatur genomowych, jak również definiuje inne punkty odcięcia dla kwalifikacji nowotworu jako HRD-dodatniego.[41]

Pionierskim testem, używanym w badaniach klinicznych PAOLA-1 i PRIMA, zatwierdzonym przez FDA jest test Myriad MyChoice CDx. Test ten ocenia GIS na podstawie algorytmu analizy trzech sygnatur niestabilności genomowej: TAI, LST i LOH. Dodatkowo ocenia także warianty w genach *BRCA1* i *BRCA2*. [95]

Drugim testem, który został zatwierdzony przez FDA do oceny deficytu rekombinacji homologicznej, był test FoundationFocus™ CDx, stosowany w badaniu klinicznym z rukaparybem. Test FoundationFocus™ CDx analizuje zaburzenia w ponad 300 genach, w tym w genach *BRCA*, jednak status HRD określa jedynie na podstawie LOH, co ogranicza możliwość identyfikacji wszystkich pacjentek z deficytem rekombinacji homologicznej. Za „złoty standard” w ocenie deficytu rekombinacji homologicznej został uznany test Myriad MyChoice CDx. Rekomendacje ESMO wskazują, iż mutacje w genach *BRCA* i status tzw. „blizny genomowej” wykazują wysoki stopień klinicznej użyteczności w predykcji odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Te same wytyczne wskazują na brak takich dowodów dla LOH.[38,109]

Aktualnie na całym świecie dostępne są liczne testy, które znalazły zastosowania w ocenie deficytu rekombinacji homologicznej. Najbardziej zbliżonym do testu Myriad MyChoice CDx jest test Illumina TruSight™ Oncology 500 HRD, stosowany także w Polsce. Podobnie, jak test Myriad, wykorzystuje on te same parametry w ocenie statusu HRD, lecz dodatkowo obejmuje analizę zaburzeń w ponad 500 genach oraz sygnatur genomowych, takich jak TMB i MSI.[96]

Testem, który zyskał dużą popularność na świecie, głównie ze względu na konkurencyjną cenę, jest test SOPHiA DDM™ Dx Homologous Recombination Deficiency Solution, który oceniając status HRD bazuje na fenotypie - identyfikuje warianty w 28 genach procesu naprawy rekombinacji homologicznej, w tym *BRCA*.[98] Mimo zupełnie odmiennego mechanizmu oceny HRD jego parametry korelacji z testem Myriad MyChoice CDx są bardzo wysokie: PPA: 91.7%; NPA: 95.5%; OPA: 94.5%.[106] Rozwiązanie to jednak nie znalazło do tej pory zastosowania w warunkach polskich.

Testem, którym jest najczęściej wykorzystywany w Polsce jest test AmoyDx® HRD Focus Panel, który ocenia współczynnik blizny genomowej GSS, na podstawie różnych zmian liczby kopii w chromosomach.[97] Test ten także wykazał dużą zgodność z testem Myriad MyChoice CDx.

Kolejnym testem, używanym w Polsce, do oceny statusu HRD, jest test Ion Torrent™ Oncomine™ Comprehensive Assay Plus, który oblicza miarę niestabilności genomowej GIM poprzez badanie sumarycznej nierównowagi zmiany liczby kopii, przy użyciu segmentacji

genomu, z uwzględnieniem wielu typów zaburzeń liczby kopii.[99] GIM wykazał stosunkowo niewielką korelację z GIS, obliczanym przy użyciu testu Myriad MyChoice CDx - 67%.[86]

Poszczególne technologie wykorzystywane w testach obejmują odmienne rozwiązania do oceny statusu deficytu rekombinacji homologicznej, a tym samym identyfikują odmienne grupy pacjentek jako HRD-dodatnie. Różnice te widoczne są także w niniejszej analizie, wykonanej na grupie 1865 badań deficytu rekombinacji homologicznej, wykonanych w polskich laboratoriach. W badanej grupie zidentyfikowano 783 pacjentek z HRD, 980 pacjentek z HRP, a 102 materiały były zaraportowane jako niediagnostyczne. W całej badanej grupie, odejmując testy niediagnostyczne, uzyskano średnio 44% chorych z obecnością HRD. Wynik ten znacząco przewyższa dane literaturowe, które wskazują, iż w populacji chorych na surowiczego nabłonkowego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości *BRCAwt*, odsetek ten wynosi 25-30%.[76] Opisane różnice mogą być związane z kryteriami włączenia do badania HRD w ramach Programu wsparcia pacjentek, z którego pochodzą dane analizowane w niniejszym badaniu. Z uwagi na fakt, iż badanie było wykonywane tylko w grupie pacjentek z rakiem jajnika w stopniu III-IV wg FIGO o wysokim stopniu złośliwości, może to wskazywać, iż w tej selekcjonowanej populacji odsetek wyników HRD *BRCAwt* jest wyższy niż w populacji wszystkich chorych.

Odsetki wyników HRD *BRCAwt* w badanej grupie znacząco różnią się, gdy przeanalizujemy je w zależności od zastosowanego testu i wynoszą od 29% do 48%. Największy odsetek pacjentek HRD *BRCAwt* można zaobserwować w grupie, u której do badania HRD zastosowano test AmoyDx® HRD Focus Panel – 48%, najmniejszy, w podgrupie, w której użyto test Oncomine™ Comprehensive Assay Plus – 29%. Natomiast dla testu TruSight™ Oncology 500 HRD, który jest najbardziej zbliżony w swym algorytmie oceny do „złotego standardu”, odnotowano 40% wyników HRD. Może to więc wskazywać na specyficzną charakterystykę populacji polskiej z rozpoznaniem tego typu raka jajnika w wyselekcjonowanej populacji.

Każdy, z zastosowanych w analizie, testów różni się technologią i algorytmem oceny deficytu rekombinacji homologicznej, nie dziwi więc, iż testy identyfikują różne odsetki pacjentek jako HRD i HRP, pomiędzy podgrupami. Zastanawiająca jednak jest skala rozbieżności, w szczególności, gdy weźmiemy pod uwagę, iż badanie HRD, jest badaniem predykcyjnym, pozwalającym zakwalifikować pacjentki do terapii ukierunkowanej

molekularnie. Oznacza to, że niemal połowa pacjentek z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem jajnika (stopień III–IV wg FIGO) typu „*high grade*”, u których nie stwierdzono mutacji w genach *BRCA1/2*, może zostać zakwalifikowana do terapii, według schematu PAOLA-1, pod warunkiem zastosowania w diagnostyce deficytu rekombinacji homologicznej testu AmoyDx® HRD Focus Panel. Jednak 19% z nich może nie mieć takiej możliwości, jeśli do badania HRD zastosowano test Oncomine™ Comprehensive Assay Plus.

Wysoki odsetek wyników pozytywnych – 48% dla testu AmoyDx® HRD Focus Panel mógłby wskazywać na identyfikację zbyt dużej grupy pacjentek z deficytem rekombinacji homologicznej i sugerować wyniki fałszywie pozytywne w tej grupie badanych. Z licznych analiz [110] wynika, że pacjentki HRP, niezależnie od zastosowanej technologii do badania HRD, nie wykazywały znaczących korzyści z zastosowania inhibitorów PARP. Gdyby testy HRD identyfikowały fałszywie pozytywne pacjentki, przy tak dużej populacji przebadanej w ciągu prawie dwóch lat, grupa chorych, charakteryzujących się wyjątkowo szybkim postępem choroby (tzw. fast progressors), zapewne została by zauważona przez klinicystów. Jednak dotychczas nie ma na to dowodów potwierdzonych danymi, a zagadnienie to nie było przedmiotem niniejszej analizy.

5.2. Epidemiologia HRD *BRCAwt* i *BRCAm* w Polsce

Różnice w odsetku wyników pozytywnych odnotowano także w analizie podgrup 1031 diagnostycznych badań HRD, wykonanych w Polsce w 2023 roku. Wyniki te wskazały, iż w zależności od województw, w badanych podgrupach zidentyfikowano od 29% do 52% pacjentek HRD *BRCAwt*. Średnia krajowa odsetka wyników pozytywnych wynosiła w tej populacji 42%.

Analizując dane dla każdej z podgrup, w zależności od regionu, można zauważyć najniższe odsetki pacjentek HRD *BRCAwt* w województwach przy wschodniej granicy Polski: podlaskie 37%, lubelskie 29%, podkarpackie 32%, najwyższe natomiast po przeciwległej stronie – przy granicy zachodniej: zachodniopomorskie 51%, lubuskie 52%, dolnośląskie 51%. Może wskazywać to na endemiczność populacji polskiej pod kątem występowania deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z rakiem jajnika. Uwzględniając rozkład podgrup oraz uwarunkowania historyczne Polski, odnoszące się do populacji zamieszkującej te dwa obszary,

można domniemywać, że mechanizmy naprawy DNA w grupie *BRCAwt* mogą znacząco się różnić.

Mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* są archetypową podstawą fenotypu HRD i niestabilności genomu.[84] Około 29% kobiet chorych na raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości (high-grade) ma zidentyfikowany wariant patogeny w genach *BRCA*. W polskiej populacji przez dekady obserwowano występowanie tzw. „mutacji założycielskich”, zlokalizowanych głównie w genie *BRCA1*. [111–114] Powstały one u wspólnego przodka i zostały rozpowszechnione w kolejnych pokoleniach.[111] Jednak w ostatnich latach pojawia się coraz więcej publikacji wskazujących, że przez zmianę sytuacji politycznej i gospodarczej Polski obserwujemy zwiększenie różnorodności genetycznej w populacji polskiej i efekt „założyciela” mógł stracić na znaczeniu, przynajmniej w niektórych regionach kraju.[115–117]

W ramach niniejszego badania dokonano analizy 3125 badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*. Dane obejmują badania wykonane metodą sekwencjonowania następnej generacji u pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, przeprowadzone w 2023 roku w Polsce. W analizowanej populacji odsetek pacjentek ze zidentyfikowanym wariantem patogenym bądź prawdopodobnie patogenym w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (*BRCAm*) wynosił 19% w skali kraju. Wynik ten jest istotnie niższy niż w publikacjach zagranicznych, gdzie wynosi około 25%.[118] Jedna z prac obejmująca 333 przypadki raka jajnika w populacji polskiej wskazuje, że u 21% pacjentek zidentyfikowano warianty patogenne lub prawdopodobnie patogenne w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. [119]

Analiza danych w 16 województwach wykazała, że odsetek wyników pozytywnych wahał się od 14% do 34%. Najniższe obserwowane były w województwach: świętokrzyskim – 14%, lubuskim – 14%, zachodniopomorskim – 14%, dolnośląskim - 16%, opolskim – 16%. Najwyższe w: podlaskim – 34%, mazowieckim – 23%, małopolskim – 21%.

Nakładając na to dane z odsetkiem pacjentek HRD *BRCAwt* można zaobserwować korelację pomiędzy niskim odsetkiem pacjentek *BRCAm* i wysokim odsetkiem pacjentek HRD *BRCAwt* w województwach: zachodniopomorskim (14% *BRCAm*, 51% HRD *BRCAwt*), lubuskim (14% *BRCAm*, 52% HRD *BRCAwt*), dolnośląskim (16% *BRCAm*, 51% HRD *BRCAwt*). Sumując dane dla tych województw możemy wskazać odsetek pacjentek z rakiem jajnika z HRD na poziomie 65-67%. Dla całego kraju ten wynik wynosi 61% (19% *BRCAm*, 42% HRD *BRCAwt*),

co wciąż wskazuje na znacznie wyższą, niż w innych krajach, liczbę pacjentek HRD, niezależnie od statusu mutacji w genach *BRCA*.

5.3. Wdrożenie diagnostyki HRD i *BRCA* w Polsce

Zgodnie z Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) dotyczącymi diagnostyki i leczenia raka jajnika, wszystkie chore na ten nowotwór, z uwagi na istotną rolę profilaktyki i leczenia, powinny zostać skierowane na konsultację genetyczną oraz badanie w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2*. [120] Mimo iż rekomendacje światowe, europejskie i polskie od wielu lat wskazują na konieczność wykonywania badania genetycznego u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, niestety w Polsce wciąż nie jest to wykonywane rutynowo. [107]

W niniejszym badaniu porównano dane dotyczące zachorowania na raka jajnika w Polsce w 2022 roku, na podstawie raportu KRN, z ilością badań wykonanych w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA1/2* metodą sekwencjonowania następnej generacji w 2023 roku. Przyjmując, że liczba zachorowań na raka jajnika w 2023 roku była taka sama jak w 2022 oraz że wszystkie badania zraportowane przez laboratoria dotyczyły nowo zdiagnozowanych pacjentek, można oszacować, że w 2023 roku 88% chorych na raka jajnika miało wykonane badanie w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2*. Nie wiemy jednak czy wszystkie badania zostały wykonane u pacjentek diagnozowanych *de novo*.

Analizując dane według województw w sposób analogiczny do przedstawionego powyżej, odsetek pacjentek, u których wykonano badanie w kierunku mutacji w genach *BRCA*, wahał się od 51% do 141% w zależności od regionu. Województwa, w których wskaźniki przekraczały 100% — mazowieckie (141%), świętokrzyskie (113%) i lubelskie (106%) — posiadają placówki wyspecjalizowane w diagnostyce i leczeniu raka jajnika, które opiekują się pacjentkami również spoza swojego regionu. Trudno jednoznacznie wskazać, czy migrują do nich pacjentki z innych województw z nowo rozpoznaną chorobą, czy też z chorobą nawrotową, jednak bez wykonanej wcześniej diagnostyki genetycznej. Na mapie Polski są także województwa, w których wciąż nie wszystkie pacjentki z rakiem jajnika mają wykonywane badania genetyczne. O ile niski odsetek w województwach kujawsko-pomorskim i śląskim można uzasadnić brakiem kompletnych danych z dwóch dużych laboratoriów na tych terenach, to zastanawiające jest, że w województwie opolskim jedynie 59% pacjentek ma wykonywane

takie badania. Potencjalnym wyjaśnieniem mogłaby być migracja do ośrodków w ościennych województwach, jednak na żadnym sąsiadującym terenie nie obserwuje się wskaźników ponad 100%. Można zaobserwować także 3 duże województwa – małopolskie, podlaskie i pomorskie, w których nieco ponad 70% pacjentek z rakiem jajnika miało wykonane badania w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*. Wskazuje to na zasadność tworzenia tzw. „unitów narządowych”, czy też centrów doskonałości, które oferują kompleksową opiekę nad pacjentami, w tym wypadku z rakiem jajnika, włączając w to badania genetyczne.

Badanie w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* u pacjentek z rakiem jajnika, podobnie jak wiele innych badań genetycznych w onkologii, jest w Polsce finansowane ze środków publicznych. Dostęp do finansowania realizowany jest w ramach produktów rozliczeniowych zawartych w umowach z NFZ, w tym w ramach:

- umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne – w ramach trzech produktów rozliczeniowych do sumowania (5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002, 5.53.01.0005003),
- umów w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane (5.10.00.000041),
- umów w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (5.03.00.000021),
- programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka.[107]

Z uwagi na ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną oraz rekomendacje dotyczące technologii badań w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* w raku jajnika (tj. sekwencjonowanie następnej generacji), optymalnym modelem jest finansowanie tych badań w ramach umowy na leczenie szpitalne, przy wykorzystaniu produktu „Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych” (kod 5.53.01.0005003). Świadczenie to jest wycenione na 2 434 punktów, co pozwala na sfinansowanie badania identyfikacji mutacji w genach *BRCA1/2* metodą NGS z materiału archiwalnego. Z uwagi na zawiłości systemu rozliczeń i liczne warunki, które placówka medyczna musi spełnić, aby sfinansować takie badanie ze środków publicznych, część ze szpitali korzysta z suboptymalnych ścieżek diagnostycznych lub dokonuje zaniechania rozliczenia świadczenia i koszt badania staje się kosztem szpitala. Dzięki raportowi „Wykorzystanie diagnostyki molekularnej u pacjentów z nowotworami *BRCA*-zależnymi” *Modern Healthcare Institute*, z 2024 roku, dostępne są publiczne dane, przedstawiające ilości

badzeń genetycznych, rozliczonych w Polsce z NFZ w 2023 roku, w wybranych nowotworach, w tym także z wyodrębnieniem raka jajnika.[121]

Porównując dane, opublikowane w raporcie, dotyczące badań genetycznych, rozliczonych w Polsce przez NFZ w 2023 roku, w ramach umowy na leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w rozpoznaniu raka jajnika, z danymi dotyczącymi liczby badań *BRCA*, wykonanych u pacjentek z rakiem jajnika w 2023 roku w czternastu polskich laboratoriach genetycznych, wynika, że tylko 65% z tych badań zostało rozliczonych w ramach tej umowy. Szpitale z siedmiu województw rozliczyły więcej badań w opisany sposób niż średnia krajowa. Wskaźnik powyżej 100% dla województwa śląskiego nie oznacza, że do NFZ zaraportowano więcej badań niż ich faktycznie wykonano. Rozbieżność wynika z braku danych, dotyczących liczby badań *BRCA* wykonanych u pacjentek z rakiem jajnika przez jedno z dużych laboratoriów w tym regionie, które nie zostały uwzględnione w niniejszym badaniu. Mimo iż finansowanie badań genetycznych w ramach umowy z rodzaju leczenie szpitalne zostało wprowadzone w Polsce w 2017 roku, wciąż w 2023 roku na terenie pięciu województw mniej niż 50% badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* zostało rozliczonych w ramach tej umowy. Co prawda, przez uwarunkowania systemu rozliczeń, niektóre badania mogą być rozliczane z przesunięciem czasowym, jednak badanie mutacji w genach *BRCA* jest wykonywane od lat, więc kumulatywnie takie zdarzenia nie powinny być obserwowane tylko w jednym roku. Pozytywnym jest fakt, iż badania genetyczne w raku jajnika, mimo iż nie zawsze są rozliczane przez szpital i generują wówczas koszt dla placówki, są wykonywane u dużej liczby chorych. Średnio jest to w Polsce 88%.

W ramach koszyka świadczeń gwarantowanych wciąż nie jest rozliczane badanie HRD, niezbędnego do kwalifikacji pacjentek z rakiem jajnika do programu lekowego B.50.[108] Ze względu na technologiczne aspekty badania, koszt badania HRD jest wyższy niż badania *BRCA* i obecnie kształtuje się na poziomie 8000-10000 zł za jedno oznaczenie, co znacznie przekracza aktualny próg finansowania badań genetycznych przez NFZ (2434 pkt). Zgodnie z rekomendacjami ESMO, badanie HRD należy wykonać u pacjentek z rakiem jajnika w celu świadomego wyboru optymalnej metody leczenia.[29,38,55] Według wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka jajnika, badanie HRD powinno być wykonane u pacjentek, u których nie wykryto wariantu patogennego bądź prawdopodobnie patogennego w genach *BRCA1/2*. [42] W Polsce pacjentki z rakiem jajnika

mogą pokryć koszt badania HRD z własnych środków bądź w uzasadnionych przypadkach klinicysta może zlecić badanie w ramach programów pomostowych, finansowanych przez firmy farmaceutyczne.

Przyjmując, że wszystkie badania w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2*, uwzględnione w niniejszej analizie, wykonano u nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika, w 2023 roku wydano 2534 wyników *BRCA*wt. Według danych literaturowych, 70% nowo rozpoznanych raków jajnika to nowotwory zaawansowane (stopień III–IV wg FIGO) o wysokim stopniu złośliwości, a raki jajowodu i otrzewnej stanowią mniejszość. W związku z tym, za populację docelową do badania HRD w 2023 roku w Polsce należy przyjąć 1774 pacjentki. Badań HRD w tym okresie wykonano 1031, co wskazuje na wdrożenie schematu diagnostycznego HRD na poziomie 58%. Wzorcowo prezentuje się województwo podlaskie, które wykonało badania u 100% pacjentek. Jednak aż 6 z 16 województw nie zaimplementowało dwuetapowej ścieżki diagnostycznej, z włączeniem badania HRD, u ponad połowy pacjentek. Wydawać by się mogło, iż jednoznaczne rekomendacje towarzystw naukowych do wykonywania badania HRD u pacjentek z rakiem jajnika oraz brak konieczności raportowania badania w zawiłych procesach finansowych do NFZ powinny być czynnikami wspierającymi szybki rozwój tej diagnostyki. Jednak niniejsza analiza wykazuje, że mimo dostępności nowoczesnych terapii w ramach programów lekowych, brak mechanizmów finansowania świadczeń diagnostycznych ze środków publicznych może spowalniać lub ograniczać stosowanie terapii celowanych.

6. Wnioski

W odniesieniu do celu głównego 1:

- I. Stwierdzono istotne zróżnicowanie skuteczności identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej, co potwierdza kluczowe znaczenie doboru odpowiedniej technologii w praktyce.
- II. Wykazano, że testy ograniczone do oceny statusu HRD oraz mutacji w genach *BRCA1/2* charakteryzują się wyższą skutecznością identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich w porównaniu z testami opartymi na rozszerzonych panelach genowych.

W odniesieniu do celu głównego 2:

- III. Stwierdzono, że częstość występowania HRD w populacji polskiej przewyższa wartości podawane w większości publikacji międzynarodowych.
- IV. Zaobserwowano znaczące zróżnicowanie regionalne w częstości występowania HRD oraz wariantów patogennych w genach *BRCA1/2*, co wskazuje na heterogenność genetyczną populacji.

W odniesieniu do celu głównego 3:

- V. Potwierdzono występowanie odwrotnej zależności pomiędzy częstością HRD bez mutacji *BRCA1/2* a częstością mutacji w genach *BRCA1/2*, co może odzwierciedlać odmienne mechanizmy zaburzeń rekombinacji homologicznej, obserwowane w różnych regionach Polski.

W odniesieniu do celów dodatkowych:

- VI. Stwierdzono, że odsetek pacjentek kierowanych na badania w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA* jest niższy niż zalecany w obowiązujących wytycznych.
- VII. Wdrożenie diagnostyki HRD w praktyce klinicznej jest ograniczone, pomimo jednoznacznych zaleceń jej wykonywania w określonej grupie pacjentek.
- VIII. Brak finansowania badań HRD ze środków publicznych oraz złożone procedury rozliczania badań genetycznych stanowią istotną barierę w ich powszechnym zastosowaniu.

7. Streszczenie

Deficyt rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) jest istotnym biomarkerem, determinującym skuteczność leczenia inhibitorami PARP u pacjentek z rakiem jajnika. Wraz z rosnącym znaczeniem medycyny personalizowanej, kluczowe staje się poznanie częstości występowania HRD w populacji polskiej, ocena skuteczności stosowanych metod diagnostycznych oraz analiza regionalnych różnic we wdrażaniu badań *BRCA* i HRD. Brak jednolitych mechanizmów finansowania oraz odmienne strategie diagnostyczne mogą prowadzić do ograniczeń w dostępie do terapii celowanych i wpływać na wyniki leczenia.

Celem niniejszej pracy była ocena częstości identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich z nowo rozpoznanym rakiem jajnika w zależności od zastosowanej technologii testowej, analiza rozpowszechnienia HRD w populacji polskiej oraz określenie zależności pomiędzy występowaniem mutacji w genach *BRCA1/2* a statusem HRD w poszczególnych regionach kraju. Materiał badawczy obejmował 1865 badań HRD wykonanych w latach 2022–2024 w czterech laboratoriach genetycznych w Polsce oraz 3125 badań *BRCA* zrealizowanych w 2023 roku w czternastu laboratoriach. Do oceny HRD wykorzystano trzy testy: AmoyDx® HRD Focus Panel, TruSight™ Oncology 500 HRD oraz OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus. Analizie poddano odsetki wyników HRD, HRP i niediagnostycznych, a także częstość występowania mutacji w genach *BRCA* i wdrożenie badań genetycznych w poszczególnych województwach. Dane regionalne porównano z danymi z KRN oraz raportami NFZ na temat ilości testów zrefundowanych w 2023 roku ze środków publicznych.

W analizowanej populacji *BRCAwt* status HRD stwierdzono u 44% pacjentek, przy czym odsetek wyników pozytywnych różnił się w zależności od testu i wynosił 48% dla AmoyDx®, 40% dla TruSight™ i 29% dla OncoPrint™. Częstość występowania HRD w Polsce okazała się wyższa niż podawana w większości badań międzynarodowych, gdzie w populacji *BRCAwt* odsetek ten wynosi około 25–30%. Stwierdzono także istotne zróżnicowanie regionalne – w zależności od województwa, odsetek wyników HRD *BRCAwt* wahał się od 29% do 52%. W populacji polskiej częstość występowania mutacji w genach *BRCA1/2* wynosiła średnio 19% i mieściła się w przedziale od 14% do 34% w poszczególnych regionach. Łącznie, odsetek

pacjentek kwalifikujących się do leczenia inhibitorami PARP (*BRCAm* lub HRD *BRCAwt*) wyniósł 61%.

Analiza wdrożenia diagnostyki wykazała, że w 2023 roku badania w kierunku mutacji *BRCA* wykonano u około 88% pacjentek z rakiem jajnika, natomiast badania HRD zrealizowano u 58% pacjentek spełniających kryteria kwalifikacji do badania. Mimo jednoznacznych, obowiązujących od lat, zaleceń krajowych i międzynarodowych, diagnostyka *BRCA* i HRD nie jest w Polsce wdrażana w sposób jednolity. Brak refundacji badań HRD ze środków publicznych oraz skomplikowane procedury rozliczeniowe badań *BRCA* stanowią istotną barierę w upowszechnieniu nowoczesnej diagnostyki molekularnej.

Uzyskane wyniki wskazują, że diagnostyka HRD i *BRCA* w Polsce ma kluczowe znaczenie dla kwalifikacji pacjentek z rakiem jajnika do terapii celowanych. Jednocześnie wykazano duże zróżnicowanie zarówno w skuteczności identyfikacji HRD w zależności od zastosowanego testu, jak i w dostępności do badań pomiędzy regionami. Wyniki te podkreślają konieczność standaryzacji metod diagnostycznych oraz zapewnienia stabilnych mechanizmów finansowania, aby wszystkie pacjentki mogły w równym stopniu korzystać z potencjału terapii personalizowanych.

8. Summary

Homologous recombination deficiency (HRD) is an important biomarker determining the effectiveness of PARP inhibitor therapy in patients with ovarian cancer. With the growing importance of personalized medicine, it becomes crucial to assess the prevalence of HRD in the Polish population, evaluate the effectiveness of different diagnostic methods, and analyze regional disparities in the implementation of *BRCA* and HRD testing. The lack of uniform reimbursement mechanisms and heterogeneous diagnostic strategies may limit access to targeted therapies and affect treatment outcomes.

The aim of this study was to evaluate the frequency of HRD-positive ovarian cancer patients depending on the diagnostic technology applied, to assess the prevalence of HRD in the Polish population, and to investigate the correlation between *BRCA1/2* mutation status and HRD frequency across different regions of the country. The study material consisted of 1,865 HRD tests performed between 2022 and 2024 in four genetic laboratories in Poland and 3,125 *BRCA* tests carried out in 2023 in fourteen laboratories. HRD was assessed using three technologies: AmoyDx® HRD Focus Panel, TruSight™ Oncology 500 HRD, and Oncomine™ Comprehensive Assay Plus. For each test, the proportion of HRD, HRP, and non-diagnostic results was calculated. Regional data were compared with *BRCA* mutation prevalence, national cancer registry data, and National Health Fund reports on reimbursed procedures.

In the entire study population, HRD was identified in 44% of *BRCAwt* patients, with significant differences depending on the test used: 48% for AmoyDx®, 40% for TruSight™, and 29% for Oncomine™. The prevalence of HRD in Poland was higher than that reported in most international studies, where in the *BRCAwt* population HRD rates are estimated at 25–30%. Marked regional differences were also observed: the proportion of HRD *BRCAwt* patients ranged from 29% to 52% depending on the province. The prevalence of pathogenic or likely pathogenic *BRCA1/2* variants was 19% overall, with a range of 14–34% across regions. Combined, the proportion of patients eligible for PARP inhibitor therapy (*BRCAm* or HRD *BRCAwt*) in Poland reached 61%.

The analysis of diagnostic implementation showed that in 2023, *BRCA* testing was performed in approximately 88% of diagnosed ovarian cancer patients, whereas HRD testing was carried out in 58% of those who met the criteria. Despite unquestionable, long-standing

national and international recommendations, *BRCA* and HRD diagnostics are not implemented uniformly in Poland. The absence of reimbursement for HRD testing and complex billing procedures for *BRCA* testing constitute significant barriers to the broader application of molecular diagnostics.

The results indicate that *BRCA* and HRD testing in Poland plays a crucial role in the qualification of ovarian cancer patients for targeted therapies. At the same time, significant variability was demonstrated both in the effectiveness of HRD detection depending on the diagnostic test used and in regional access to testing. These findings highlight the urgent need for the standardization of diagnostic methods and the establishment of sustainable reimbursement mechanisms to ensure equitable access to personalized cancer therapy for all patients.

9. Piśmiennictwo

1. World Cancer Research Fund. Ovarian cancer statistics. [dostęp: 13 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/ovarian-cancer-statistics/>]
2. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023;72(2):338–44.
3. Zhang Y, Luo G, Li M, Guo P, Xiao Y, Ji H, et al. Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: age, period and birth cohort analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–14.
4. Mei S, Chelmow D, Geysi K, Barkley J, Barrows E, Brooks R, et al. Health disparities in ovarian cancer: report from the Ovarian Cancer Evidence Review Conference. *Obstet Gynecol*. 2023;142(1):196–204.
5. Phung MT, Pearce CL, Meza R, Jeon J. Trends of ovarian cancer incidence by histotype and race/ethnicity in the United States 1992–2019. *Cancer Res Commun*. 2023;3(1):1–8.
6. World Ovarian Cancer Coalition. Ovarian cancer key stats. [dostęp: 13 sierpnia 2025]. [Internet: <https://worldovariancancercoalition.org/about-ovarian-cancer/key-stats/>]
7. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty [dostęp: 13 sierpnia 2025]. [Internet: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>]
8. Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopauzalny*. 2023;22(2):93–100.
9. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1617–26.
10. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA1 and 2 genes. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723.
11. Blank MM, Wentzensen N, Murphy MA, Hollenbeck A, Park Y. Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer*. 2012;106(3):596–602.
12. Qiu W, Lu H, Qi Y, Wang X. Dietary fat intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget*. 2016;7(24):37390–9.
13. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1122–9.

14. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015;385(9980):1835–42.
15. Harris HR, Davis CP, Terry KL. Epidemiologic methods to advance our understanding of ovarian cancer risk. *J Clin Oncol*. 2024;42(22):2619–21.
16. Arora T, Mullangi S, Vadakekut ES, Lekkala MR. Epithelial ovarian cancer. *StatPearls*. [dostęp: 13 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>]
17. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):280–304.
18. Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC, Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(11):668–79.
19. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Esposito G, Parazzini F, Vercellini P. Histologic subtypes in endometriosis-associated ovarian cancer and ovarian cancer arising in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci*. 2024;31(6):1642–50.
20. Rosso R, Turinetto M, Borella F, Chopin N, Meeus P, Lainè A, et al. Ovarian clear cell carcinoma: open questions on the management and treatment algorithm. *Oncologist*. 2025;30(1):1–10.
21. Maiorano MFP, Maiorano BA, Cormio G, Loizzi V. Mucinous ovarian carcinoma: integrating molecular stratification into surgical and therapeutic management. *Biomedicines*. 2025;13(5):1198.
22. Gică N, Peltecu G, Chirculescu R, Gică C, Stoicea MC, Serbanica AN, et al. Ovarian germ cell tumors: pictorial essay. *Diagnostics*. 2022;12(9):2050.
23. Trecourt A, Donzel M, Alsadoun N, Allias F, Devouassoux-Shisheboran M. Relevance of molecular pathology for the diagnosis of sex cord–stromal tumors of the ovary: a narrative review. *Cancers*. 2023;15(24):5864.
24. American Cancer Society. Ovarian cancer diagnosis & stages: how to detect ovarian cancer. [dostęp: 13 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging.html>]
25. Target Ovarian Cancer. Stages and grades of ovarian cancer. [dostęp: 13 sierpnia 2025]. [Internet: <https://targetovariancancer.org.uk/about-ovarian-cancer/what-ovarian-cancer/stages-and-grades-ovarian-cancer>]
26. Kurman RJ, Shih IM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733–43.

27. Grisham RN, Slomovitz BM, Andrews N, Banerjee S, Brown J, Carey MS, et al. Low-grade serous ovarian cancer: expert consensus report on the state of the science. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(9):1331–44.
28. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(S1):61–85.
29. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v103–10.
30. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4(1):1–9.
31. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*. 2011;31(3):625–46.
32. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1511–8.
33. Prakash R, Zhang Y, Feng W, Jasin M. Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(4):a016600.
34. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:747318.
35. European Society for Medical Oncology. Olaparib outperforms enzalutamide or abiraterone acetate in men with mCRPC and HRR alterations. [dostęp: 12 sierpnia 2024]. [Internet: <https://www.esmo.org/oncology-news/olaparib-outperforms-enzalutamide-or-abiraterone-acetate-in-men-with-mcrpc-and-hrr-alterations>]
36. Ghiorzo P. Genetic predisposition to pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10778–89.
37. Olivier RI, van Beurden M. Role of BRCA1/BRCA2 in ovarian, fallopian tube, and peritoneal papillary serous carcinoma. In: Hayat MA, editor. *Handbook of immunohistochemistry and in situ hybridization of human carcinomas*. Vol. 4. Burlington: Academic Press; 2006. p. 347–56.
38. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1606–22.

39. Lu KH, Wood ME, Daniels M, Burke C, Ford J, Kauff ND, et al. American Society of Clinical Oncology expert statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):833–40.
40. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1305–15.
41. Vergote I, González-Martín A, Ray-Coquard I, Harter P, Colombo N, Pujol P, et al. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(3):276–87.
42. NCCN Guidelines. Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer – guidelines detail [dostęp: 15 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>]
43. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789–92.
44. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66–71.
45. Wang B, Hurov K, Hofmann K, Elledge SJ. NBA1, a new player in the BRCA1 A complex, is required for DNA damage resistance and checkpoint control. *Genes Dev*. 2009;23(6):729–39.
46. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004;95(11):866–71.
47. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(12):937–48.
48. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation. *J Mol Diagn*. 2017;19(1):4–23.
49. Kowalik A. Zmiany somatyczne w nowotworach litych dzieci i dorosłych: standardy diagnostyki genetycznej. Warszawa: Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka; 2024.
50. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–23.

51. Gradishar W, Johnson K, Brown K, Mundt E, Manley S. Clinical variant classification: a comparison of public databases and a commercial testing laboratory. *Oncologist*. 2017;22(7):797–803.
52. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013;15(7):565–74.
53. The ASCO Post. Paradigm shift with PARP inhibitors in ovarian cancer. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://ascopost.com/issues/october-25-2019/paradigm-shift-with-parp-inhibitors-in-ovarian-cancer/>]
54. Rauh-Hain JA, Krivak TC, del Carmen MG, Olawaiye AB. Ovarian cancer screening and early detection in the general population. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(1):15–21.
55. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl 6):vi24–32.
56. Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of recurrence of ovarian cancer on quality of life and outlook for the future. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(6):1134–40.
57. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605–12.
58. Arora S, Narayan P, Ison G, Berman T, Suzman DL, Wedam S, et al. U.S. FDA drug approvals for gynecological malignancies: a decade in review. *Clin Cancer Res*. 2022;28(6):1058–71.
59. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Aktualne zalecenia i standardy. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>]
60. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12–39.
61. du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):928–38.
62. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(1):1–6.

63. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3194–200.
64. Sun G, Liu Y. Efficacy and safety of PARP inhibitor maintenance therapy for ovarian cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2024;15:1460285.
65. Purwar R, Ranjan R, Pal M, Upadhyay SK, Kumar T, Pandey M. Role of PARP inhibitors beyond BRCA mutation and platinum sensitivity in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of hazard ratios from randomized clinical trials. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):175.
66. Baradács I, Teutsch B, Váradi A, Bilá A, Vincze Á, Hegyi P, et al. PARP inhibitor era in ovarian cancer treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):131.
67. Mengato D, Cancanelli L, Di Spazio L, Rivano M, Chiumente M, Messori A. Indirect comparison of three PARP inhibitors (olaparib, niraparib, and rucaparib) as maintenance treatment in ovarian carcinoma patients responding to platinum therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2022;60(8):370–2.
68. Wang H, Wu M, Liu H, Zhou H, Zhao Y, Geng Y, et al. Comparison of the efficacy and safety of PARP inhibitors as a monotherapy for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a network meta-analysis. *Front Oncol*. 2021;11:789632.
69. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473–83.
70. European Medicines Agency. Elahere. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elahere>]
71. Gonzalez-Ochoa E, Veneziani AC, Oza AM. Mirvetuximab soravtansine in platinum-resistant ovarian cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2023;17:11795549231187264.
72. U.S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2025. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025>]
73. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4015–22.
74. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in

platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):1034–46.

75. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):620–31.

76. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D’Andrea AD. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discov.* 2015;5(11):1137–54.

77. Wright WD, Shah SS, Heyer WD. Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks. *J Biol Chem.* 2018;293(27):10524–35.

78. Moore KN, Pothuri B, Monk B, Coleman RL. PARP inhibition in recurrent ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2020;18(10):647–55.

79. Wei D, Dai YY. Genomic instability and cancer. *J Carcinog Mutagen.* 2014;5(2):1–6.

80. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: important differences with common interests. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(5):372–8.

81. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature.* 2012;481(7381):287–94.

82. Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt ANJ. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):211.

83. Rigakos G, Razis E. BRCAness: finding the Achilles heel in ovarian cancer. *Oncologist.* 2012;17(7):956–62.

84. den Brok WD, Schrader KA, Sun S, Tinker AV, Zhao EY, Aparicio S, et al. Homologous recombination deficiency in breast cancer: a clinical review. *JCO Precis Oncol.* 2017;1:1–13.

85. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):704–13.

86. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416–28.

87. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and

survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014;20(3):764–75.

88. Manchana T, Phoolcharoen N, Tantbirojn P. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers. Gynecol Oncol Rep. 2019;29:102–5.

89. Pujade-Lauraine E, Brown J, Barnicle A, Wessen J, Lao-Sirieix P, Criscione SW, et al. Homologous recombination repair gene mutations to predict olaparib plus bevacizumab efficacy in the first-line ovarian cancer PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. JCO Precis Oncol. 2023;7:e2200258.

90. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Christensen RD, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391–402.

91. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2020;38(30):3468–93.

92. Vergote I, González-Martín A, Ray-Coquard I, Harter P, Colombo N, Pujol P, et al. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. Ann Oncol. 2022;33(3):276–87.

93. El-Deiry WS, Goldberg RM, Lenz H, Shields AF, Gibney GT, Tan AR, et al. The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(4):305–43.

94. Myriad Genetics. myChoice CDx® technical information. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://myriad.com>]

95. Myriad Genetics. Myriad receives FDA approval of myChoice CDx® as companion diagnostic for Lynparza™ (olaparib) in patients with advanced ovarian cancer. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://investor.myriad.com/news-releases>]

96. Illumina. TruSight Oncology 500 reference guide (1000000067621). 2022. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.illumina.com/company/legal.html>]

97. AmoyDx. HRD Focus Panel – instructions for use. 2024.

98. SOPHiA GENETICS. Downloads. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.sophiagenetics.com/downloads/>]

99. Thermo Fisher Scientific. Oncomine Comprehensive Assay v3 user guide (Pub.No. MAN0015885 C.0).

100. Roma C, Esposito Abate R, Sacco A, Califano D, Arenare L, Bergantino F, et al. Harmonization of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer: results from the MITO16A/MaNGO-OV2 trial. *Eur J Cancer*. 2024;206:114127.
101. Wehn AK, Qiu P, Lunceford J, Yarunin A, Cristescu R, Liu L, et al. Concordance between an FDA-approved companion diagnostic and an alternative assay kit for assessing homologous recombination deficiency in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2024;184:67–73.
102. AstraZeneca. Lynparza 100 mg film-coated tablets – summary of product characteristics (SmPC). [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9204/smpc>]
103. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne® CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264138.
104. Weichert W, Lukashchuk N, Yarunin A, Riva L, Easter A, Bannister H, et al. An evaluation of the performance of molecular assays to identify homologous recombination deficiency-positive tumours in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(Suppl 5):S366–7.
105. Weichert W, Qiu P, Lunceford J, Wehn A, Yarunin A, Cristescu R, et al. Assessing homologous recombination deficiency (HRD) in ovarian cancer: optimizing concordance of the regulatory-approved companion diagnostic and a next-generation sequencing assay kit. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):e17571.
106. Buisson A, Saintigny P, Pujade-Lauraine E, Montoto-Grillot C, Vacirca D, Barberis M, et al. A deep learning solution for detection of homologous recombination deficiency in ovarian cancer using low pass whole-genome sequencing: evaluation of the analytical performance. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):e17599.
107. Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A, Kowalik A, Seliga K, Bidziński M, et al. Molecular diagnostics of cancers – practical approach. *Nowotwory J Oncol*. 2023;73(3):174–86.
108. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. [dostęp: 18 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r>]
109. U.S. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA). [dostęp: 25 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?ID=412918>]

110. Batalini F, DaSilva LL, Campoverde L, Comini ACM, Carvalho BM, Nogueira W, et al. Comparison of PARPi efficacy according to homologous recombination deficiency biomarkers in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Clin Oncol*. 2023;12(3):21.
111. Ratajska M, Brozek I, Senkus-Konefka E, Jassem J, Stepnowska M, Palomba G, et al. BRCA1 and BRCA2 point mutations and large rearrangements in breast and ovarian cancer families in Northern Poland. *Oncol Rep*. 2008;19(1):263–8.
112. Górski B, Byrski T, Huzarski T, Jakubowska A, Menkiszak J, Gronwald J, et al. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1963–8.
113. Grzybowska E, Zientek H, Jasińska A, Rusin M, Kozłowski P, Sobczak K, et al. High frequency of recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Polish families with breast and ovarian cancer. *Hum Mutat*. 2000;16(6):482–90.
114. Górski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Grzybowska E, et al. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int J Cancer*. 2004;110(5):683–6.
115. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1480–90.
116. Kowalik A, Siołek M, Kopczyński J, Krawiec K, Kalisz J, Zięba S, et al. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: a single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201086.
117. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, Kuźniacka A, Brozek I, Sniadecki M, et al. Spectrum and prevalence of pathogenic variants in ovarian cancer susceptibility genes in a group of 333 patients. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):442.
118. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, DeFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654–63.
119. Ratajska M, Koczkowska M, Żuk M, Gorczyński A, Kuźniacka A, Stukan M, et al. Detection of BRCA1/2 mutations in circulating tumor DNA from patients with ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(60):101325–32.
120. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Bodnar L, Jach R, et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Ginekol Onkol*. 2015;13(1):9–25.

121. Jakubiak K. Wykorzystanie diagnostyki molekularnej u pacjentów z nowotworami BRCA-zależnymi. Warszawa: Modern Healthcare Institute; 2024. [dostęp: 29 sierpnia 2025]. [Internet: <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2024/09/raport-BRCA-2024-www-FINAL.pdf>]

10. Spis rycin

Rycina 1. Liczba nowych przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika w Polsce w latach 1999-2022. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]	9
Rycina 2. Liczba nowych przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika w Polsce w 2022 roku, w podziale na wiek pacjentek. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]	10
Rycina 3. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika w Polsce w 2022 roku, w podziale na wiek pacjentek. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]	10
Rycina 4. Liczba nowych przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika w Polsce w 2022 roku z podziałem na województwa. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]	11
Rycina 5. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika w Polsce w 2022 roku z podziałem na województwa. Dane statystyczne pochodzą z Raportu Krajowego Rejestru Nowotworów.[8]	11
Rycina 6. Schemat rekomendacji dotyczących badań genetycznych i poradnictwa genetycznego u pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, według NCCN.....	23
Rycina 7. Status HRD w populacji pacjentek w badaniu PAOLA-1, oceniony za pomocą testu Myriad myChoice® CDx i 13-genowego panelu mutacji w genach szlaku naprawy rekombinacji homologicznej (ang. Homologous Recombination Repair Mutation, HRRm).[89]	31
Rycina 8. HRD w surowiczym nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości.[76]	32
Rycina 9. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu PAOLA-1 u pacjentek z HRD.[90].....	33
Rycina 10. Algorytm diagnostyczny u pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika; rola badań BRCA i HRD w kwalifikacji do terapii inhibitorami PARP.....	35
Rycina 11. Odsetek wyników z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD), wyników bez deficytu (HRP) oraz wyników niediagnostycznych (ND) w całej grupie badanej, niezależnie od zastosowanego testu.....	51
Rycina 12. Odsetki pacjentek ze zidentyfikowanych statusem deficytu rekombinacji homologicznej (HRD), i bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP), w zależności od	

zastosowanego testu. A) AmoyDx® HRD Focus Panel, Amoy Diagnostics, B) TruSight™ Oncology 500 HRD, Illumina, C) Oncomine™ Comprehensive Assay Plus, Thermo Fisher Scientific.....	52
Rycina 13. Odsetki wyników niediagnostycznych, w zależności od zastosowanego testu. A) AmoyDx® HRD Focus Panel, Amoy Diagnostics, B) TruSight™ Oncology 500 HRD, Illumina, C) Oncomine™ Comprehensive Assay Plus, Thermo Fisher Scientific.....	53
Rycina 14. Odsetki pacjentek ze zidentyfikowanym statusem deficytu rekombinacji homologicznej (HRD) i bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP), w populacji BRCAwt, w zależności od województwa.	55
Rycina 15. Odsetki pacjentek ze zidentyfikowanym wariantem patogennym bądź prawdopodobnie patogennym w genach BRCA1 lub BRCA2 (BRCAm) i bez mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 (BRCAwt), w poszczególnych województwach.	57
Rycina 16. Odsetki pacjentek z nowo rozpoznanym raka jajnika, u których wykonano badanie w kierunku identyfikacji mutacji w genach BRCA w 2023, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.....	60
Rycina 17. Odsetki pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie zidentyfikowano wariantu patogennego bądź prawdopodobnie patogennego w genach BRCA (BRCAwt), u których wykonano badanie w kierunku identyfikacji deficytu rekombinacji homologicznej HRD w 2023, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.....	63
Rycina 18. Odsetki badań rozliczonych w stosunku do wykonanych badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach BRCA w 2023, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.....	66

11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria klasyfikacji wykrytych wariantów.[48,51].....	22
Tabela 2. Zalecenia NCCN i ESMO, dotyczące zarządzania ryzykiem u pacjentek z rakiem jajnika, u których zidentyfikowano warianty germinalne w genach BRCA lub innych genach wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory.[41-43]	24
Tabela 3. Zestawienia inhibitorów PARP, zarejestrowanych w Unii Europejskiej w leczeniu raka jajnika, z uwzględnieniem linii leczenia, statusu molekularnego oraz możliwości refundacyjne w Polsce.[74–82]	27
Tabela 4. Definicje wybranych biomarkerów niestabilności genomowej i ich związek z HRD.[85].....	30
Tabela 5. Międzynarodowe wytyczne dotyczące oceny biomarkerów predykcyjnych PARPi w raku jajnika. [38,42,75,90,92].....	36
Tabela 6. Sposoby identyfikacji HRD u pacjentek z rakiem jajnika.[75,86,89,94]	37
Tabela 7. Liczba wyników z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD), wyników bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP), wyników niediagnostycznych (ND), w zależności od zastosowanego testu.....	52
Tabela 8. Liczba wykonanych badań HRD, liczba pacjentek, u których zidentyfikowano status deficytu rekombinacji homologicznej (HRD) i bez deficytu rekombinacji homologicznej (HRP) w poszczególnych województwach, w populacji BRCAwt.	54
Tabela 9. Liczba wykonanych badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach BRCA, w podziale na liczbę pacjentek, u których zidentyfikowano wariant patogeny bądź prawdopodobnie patogeny w genach BRCA1 lub BRCA2 (BRCAm) i liczbę pacjentek, u których nie wykryto mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 (BRCAwt), w poszczególnych województwach.	56
Tabela 10. Zestawienie odsetków pacjentek ze zidentyfikowanym wariantem patogeny bądź prawdopodobnie patogennym w genach BRCA1 lub BRCA2 (% BRCAm) i odsetków pacjentek ze zidentyfikowanym statusem deficytu rekombinacji homologicznej, bez mutacji w genach BRCA (% HRD, BRCAwt), w poszczególnych województwach i w całej Polsce.....	58
Tabela 11. Zestawienie liczby zachorowań na raka jajnika w 2022 wg KRN i liczby wykonanych badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach BRCA, u pacjentek z rakiem jajnika, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.	59

Tabela 12. Zestawienie liczby pacjentek z rakiem jajnika, u których wykonano badanie genów BRCA, u których nie zidentyfikowano wariantu patogennego bądź prawdopodobnie patogennego w genach BRCA (BRCAwt) w 2023 roku, liczby pacjentek BRCAwt z nowo rozpoznanym zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości oraz liczby badań w kierunku identyfikacji deficytu rekombinacji homologicznej (HRD), wykonanych w 2023 roku, w poszczególnych województwach i w całej Polsce.....62

Tabela 13. Zestawienie liczby badań genetycznych rozliczonych z Narodowym Funduszem Zdrowia w 2023 roku, w rozpoznaniu raka jajnika, w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne oraz liczby badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach BRCA, u pacjentek z rakiem jajnika, zebranych z czternastu polskich laboratoriów genetycznych, wykonanych w 2023 roku.....65

12. Zgoda Komisji Bioetycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz,
tel.: (052) 585-35-63, e-mail: komisja.bioetyczna@cm.umk.pl

KB 216/2025

Bydgoszcz, 23.04.2025 r.

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152, wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26.01.2023 r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz. U. 2023 poz. 218) oraz Zarządzenia nr 173 Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 30.09.2024 r. w sprawie powołania Komisji Bioetycznej oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i ICH GCP.

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

na posiedzeniu w dniu 23.04.2025 r. przeanalizował wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. n. med.. Łukasz Szylberg
Katedra Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy

z zespołem w składzie:

- prof. dr hab. n. med.. Łukasz Szylberg, dr Justyna Durślewicz, mgr inż. Sonia Konicz

w sprawie badania:

„Status deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika w populacji polskiej.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Opinia obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.01.2022 r. do 31.12.2024 r.

Opinia obowiązuje od daty podjęcia uchwały (23.04.2025 r.) do końca 2025 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii.

Prof. dr hab. med. Grzegorz Grześk


Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. n. med.. Łukasz Szylberg
Katedra Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy