Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii oraz uwzględnienie różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi

– Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Raport analityczny

Nr: WS.420.14.2024

Data ukończenia: 23.10.2024

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).*

Zakres wyłączenia jawności:

Podstawa prawna wyłączenia jawności: *art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)[2)].*

Organ dokonujący wyłączenia jawności: *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*

Zakres wyłączenia jawności: *dane osobowe.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: *art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*

Organ dokonujący wyłączenia jawności: *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *osoba fizyczna.*

[1)] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

[2)] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

AHS	ang. *Alberta Health Services*
AI	inhibitory aromatazy (ang. *aromatase inhibitors)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	ang. *American Society of Clinical Oncology*
ASRO	ang. *American Society for Radiation Oncology*
ATM	zmutowana ataksja teleangiektazja (ang. *ataxia telangiectasia mutated*)
BARD1	ang. *BRCA1 associated RING domain 1*
BIA	analiza wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis)*
BCS	chirurga oszczędzająca pierś (ang. *breast-conserving surgery*)
BDI	Skala Depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory)*
BRCA1/BRCA2	ang. *breast cancer gene ½*
BRRM	obustronna mastektomia redukująca ryzyko (ang. *bilateral risk-reducing mastectomy*)
BSI	Krótka Skala Objawów Klinicznych (ang. *The Brief Symptom Inventory – Depression Subscale)*
CBA	analiza kosztów-korzyści (ang. *cost-benefit analysis*)
CCA	analiza konsekwencji kosztów (ang. *cost consequences analysis*)
CDC	ang. *Center for Disease Control and Prevention*
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. *cost effectiveness analysis*)
CEAR	rejestr analiz kosztów-efektywności (ang. *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health*)
CHEK2	kinaza punktu kontrolnego 2 (ang. *CHEKpoint Kinase 2*)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*)
CPA	leki zapobiegające nowotworom (ang. *cancer prevention agents*)
CPT	ang. *Current Procedural Terminology*
CRRM	kontralateralna mastektomia redukująca ryzyko (ang. *contralateral risk-reducing mastectomy*)
CTFPHC	ang. *Canadian Task Force for Preventive Health Care*
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. *cost utility analysis*)
DALY	utracone lata życia skorygowane o niesprawność (ang. *disability adjusted life years*)
DBR	odroczona w czasie/opóźniona rekonstrukcja piersi (ang. *delayed breast reconstruction*)
DCIS	rak przewodowy *in situ* (ang. *ductal carcinoma in situ*)
DHAC	ang. *Department of Health and Aged Care*
DIEP	płat oparty na naczyniach odchodzących od tętnicy nadbrzusznej dolnej głębokiej (ang. *deep inferior epigastric perforator)*
DiLO	Diagnostyka i Leczenie Onkologiczne
Dz. U.	Dziennik Ustaw
EBM	medycyna oparta na faktach (ang. *Evidence Based Medicine*)
ESMO	ang. *European Society for Medical Oncology*
EUSOMA	ang. *European Society of Breats Cancer Specialists*
EUR	Euro
GBD	ang. *global burden of disease*
GRADE	ang. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*
HAS	fr. *Haute Autorité de santé*
HR	hazard względny
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
IBR	natychmiastowa rekonstrukcja piersi (ang. *immediate breast reconstruction*)
ICD-O	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób onkologicznych (ang. *International Classification of Diseases for Oncology*)
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)

IQR	przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)
ICSI	ang. *Institute for Clinical Systems Improvement*
IGAP	dolny płat tętnicy pośladkowej (ang. *inferior gluteal artery perforator)*
INCa	fr. *l'Institut national du cancer*
JBI	ang. *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist*
JGP	jednorodna grupa pacjentów
KCE	ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*
KK	Konsultant krajowy
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej
LCIS	rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*)
LFS	Zespół Li-Fraumeni (ang. *Li-Fraumeni Syndrome)*
MMG	mammografia (ang. *mammography)*
MRI	rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NHMRC	ang. *National Health and Medical Research Council*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. *National Health Service*
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence*
NOS	ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*
NSM	mastektomia z zaoszczędzeniem kompleksu otoczka-brodawka (ang. *nipple-sparing mastectomy*)
NVPC	ang. *The Netherlands Society of Plastic and Reconstructive Surgery*
OR	iloraz szans
PALB2	produkt genu PALB2 (ang. *partner and localizer of BRCA2*)
PAP	płat skórno-mięśniowy z mięśnia smukłego pobranego z wewnętrznej części uda (ang. *profunda artery perforator flap)*
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcomes and study*
PMRT	radioterapia po mastektomii piersi (ang. *post-mastectomy radiation therapy*)
pn.	pod nazwą
PTEN	homolog fosfatazy i tensyny (ang. *Phosphatase and Tensin Homolog)*
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	długość życia skorygowana o jego jakość (ang. *quality-adjusted life year*)
QH	ang. *Queensland Health*
RCMH	ang. *Regulation of the Czech Ministry of Health*
RR	ryzyko względne
RRM	mastektomia redukująca ryzyko (ang. *risk-reducing mastectomy*)
RRBNSM	obustronna mastektomia redukująca ryzyko z zaoszczędzeniem kompleksu brodawka-otoczka
RRSO	profilaktyczna salpingooforektomia (ang. *risk-reducing salpingo-oophorectomy)*
SEOM	ang. *The Spanish Society of Medical Oncology*
SERM	selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor modulators*)
SGAP	płat perforatora tętnicy pośladkowej górnej (ang. *superior gluteal artery perforator flap)*
SSM	mastektomia z zaoszczędzeniem skóry (ang. *skin-sparing mastectomy*)
SSO	ang. *Society of Surgical Oncology*
TM	terapeutyczna mastektomia piersi (ang. *therapeutic mastectomy*)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu: wielkości guza pierwotnego: T – ang. *tumor,* stan regionalnych węzłów chłonnych (N – ang. *nodus*) oraz brak lub obecność przerzutów odległych (M – ang. *metastases*)
TP53	białko nowotworowe p53 (ang. *Tumor Protein p53*)
TRAM	płat mięśniowo-skórny poprzecznego mięśnia prostego brzucha (ang. *transverse rectus myocutaneous)*
TUG	płat skóry, tłuszczu lub mięśnia w kształcie półksiężyca pochodzący z poprzecznego górnego płata mięśnia gracilis (ang. *transverse upper gracilis flap)*

UE	Unia Europejska
UICC	ang. *Union for International Cancer Control*
USG	badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasonography*)
USPSTF	ang. *U.S. Preventive Services Task Force*
VTE	choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
YLD	lata przeżyte z niepełnosprawnością (ang. *years lived with disability*)
YLL	utracone lata życia (ang. *years of life lost*)

Spis treści

Wykaz skrótów **3**
Spis treści **6**
1. Podstawowe informacje o zleceniu **9**
2. Streszczenie wykonawcze **10**
3. Przedmiot zlecenia **34**
4. Analiza problemu decyzyjnego **36**
4.1. Problem zdrowotny 36
4.1.1. Definicja problemu zdrowotnego 36
4.1.2. Etiologia i czynniki ryzyka 36
4.1.3. Klasyfikacja 41
4.1.4. Rozpoznanie i ocena ryzyka wystąpienia 43
4.1.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 45
4.1.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą 46
4.1.7. Leczenie 47
4.2. Wytyczne praktyki klinicznej 50
4.2.1. Metodyka 50
4.2.2. Opis 51
4.2.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej 63
4.3. Oceniana technologia medyczna 68
4.3.1. Opis ocenianej technologii medycznej 68
4.3.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej wg KŚOZ 71
4.3.3. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce 75
4.3.4. Przegląd zagranicznych rekomendacji refundacyjnych 77
4.4. Wybór populacji docelowej 83
4.5. Alternatywne technologie medyczne 85
5. Analiza kliniczna **86**
5.1. Metodyka 86
5.2. Charakterystyka badań włączonych 89
5.2.1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe 89
5.2.2. Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi 103
5.3. Analiza skuteczności 130
5.3.1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe 130
5.3.2. Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi 133

5.4. Analiza bezpieczeństwa ... 136
5.4.1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe ... 136
5.4.2. Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi ... 137
5.5. Badania w toku ... 141
5.5.1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe ... 141
5.5.2. Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi ... 141
5.6. Rejestry kliniczne ... 143
5.7. Podsumowanie ... 144
5.8. Ograniczenia ... 154
6. Opinie ekspertów klinicznych ... 157
6.1. Informacje ogólne ... 157
6.2. Treść opinii ekspertów klinicznych ... 157
6.3. Podsumowanie ... 164
7. Przegląd rozwiązań międzynarodowych ... 166
7.1. Metodyka ... 166
7.2. Opis ... 166
7.3. Podsumowanie ... 167
8. Analiza ekonomiczna ... 169
8.1. Metodyka ... 169
8.2. Wyniki ... 170
8.3. Podsumowanie ... 187
9. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego ... 190
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 190
9.1.1. Leczenie szpitalne ... 190
9.1.2. Wyroby medyczne ... 206
9.2. Opinia Prezesa NFZ ... 209
9.3. Analiza wpływu na budżet ... 210
9.3.1. Metodyka ... 210
9.3.2. Założenia analizy ... 210
9.3.3. Liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji – scenariusz „istniejący” i scenariusz „nowy” 214
9.3.4. Wyniki analizy ... 215
9.3.5. Ograniczenia analizy ... 216
9.3.6. Podsumowanie ... 217
10. Proponowane warunki realizacji świadczenia ... 219
11. Podsumowanie i kluczowe wnioski ... 222
12. Piśmiennictwo ... 236

13. Spis tabel 243

14. Załączniki 248

Załącznik 1. Wykaz kategorii rekomendacji wraz z siłą dowodów uwzględniony w wytycznych praktyki klinicznej 248

Załącznik 2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych 250

Załącznik 3. Diagram selekcji badań pierwotnych i wtórnych 261

Załącznik 4. Strategie wyszukiwania badań ekonomicznych 264

Załącznik 5. Diagram selekcji badań ekonomicznych 273

Załącznik 6. Opinie ekspertów klinicznych 275

Załącznik 7. Dodatkowe informacje na temat świadczeń obejmujących mastektomię terapeutyczną i przeprowadzanej w jej wyniku rekonstrukcji piersi 277

Załącznik 8. Szczegółowe tabele dotyczące liczby unikalnych pacjentów, hospitalizacji oraz kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika 282

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia pisma do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

Zlecenie Ministra Zdrowia z 24 lipca 2024 r. DLG.742.3.2024.MGL

Pełna nazwa zlecenia:

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego pod nazwą Profilaktyczna mastektomia wskazanego w lp. 46 w załącznika nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.) oraz uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią.

Zgodnie z przesłanym zleceniem przez Ministra Zdrowia na podstawie art. 31f ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. z 2024 r. poz. 146) zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie oceny zasadności rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii jak i uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią (jednoczasowo albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi) wraz z określeniem nowych minimalnych warunków jego realizacji.

Tryb zlecenia:

☐ zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)

☒ usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)

☐ realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

☐ podstawowej opieki zdrowotnej

☐ ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

☒ leczenia szpitalnego

☐ opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień

☐ rehabilitacji leczniczej

☐ świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej

☐ leczenia stomatologicznego

☐ lecznictwa uzdrowiskowego

☐ ratownictwa medycznego

☐ opieki paliatywnej i hospicyjnej

☐ świadczeń wysokospecjalistycznych

☐ programów zdrowotnych

Wnioskodawca:

Minister Zdrowia

2. Streszczenie wykonawcze

Cel opracowania analitycznego

Celem opracowania analitycznego jest ocena zasadności rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia wskazanego w lp. 46 załącznika nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.) oraz uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią (jednoczasowo albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi) oraz określenia nowych minimalnych warunków jego realizacji.

Powyższa zmiana ma celu poszerzenie katalogu opcji postępowania profilaktycznego u świadczeniobiorców z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi.

Analiza problemu decyzyjnego

Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwór piersi (ang. *breast cancer*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Rak przewodowy (ang. *ductal carcinoma*) jest najczęstszym rodzajem raka piersi, który zaczyna się w wyściółce przewodów mlecznych. Innym rodzajem raka piersi jest rak zrazikowy (ang. *lobular carcinoma*), który zaczyna się w zrazikach (gruczołach mlecznych) piersi.

Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia jest determinowana przez czynniki genetyczne, środowiskowe, żywieniowe, hormonalne i dziedziczne. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet, natomiast u mężczyzn stanowi około 1% zachorowań na ten typ nowotworu.

Prawdopodobieństwo raka piersi wynosi 2,4% dla kobiet w wieku 50-59 lat, 3,5% w wieku 60-69 lat i 7,0% dla kobiet powyżej 70 lat. Ryzyko jest dwukrotnie wyższe, jeśli kobieta ma krewnego I stopnia z rakiem piersi, a trzykrotnie wyższe przy dwóch takich krewnych lub gdy diagnoza u krewnego nastąpiła przed 30. rokiem życia. U kobiet, które przeżyły raka piersi, ryzyko nowotworu w drugiej piersi rośnie o 0,5% rocznie.

Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi wiąże się z występowaniem mutacji genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworu. W zależności od stopnia, w jakim dana mutacja prowadzi do wystąpienia choroby, mówimy o wysokiej lub umiarkowanej penetracji mierzonej odsetkiem zachorowań u nosicieli danej mutacji. **Do genów supresorowych, których mutacje związane są z wysoką penetracją, należą** m.in. BRCA1 i BRCA2, **TP53** (zespół Li–Fraumeni), CDH1, **PTEN** (zespół Cowdena), **PALB2**. Do genów, których mutacje wiążą się z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi należą: ATM, NBN, NF1, **CHEK2** i STK11.

- Kobiety, które są nosicielkami mutacji **TP53**, mają bardzo wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, sięgające 85%; mediana wieku zachorowania wynosi 34 lata;
- Zespoły kliniczne związane z patogennymi mutacjami genu **PTEN**, takie jak zespół Cowdena zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi, które sięga nawet 80%;
- Mutacja w obrębie genu **PALB2** jest związana z 33% do 53% ryzykiem zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia. U tych pacjentek występuje bardzo wysokie ryzyko raka piersi o złym rokowaniu; 10-letnie przeżycie wśród nosicielek patogennej mutacji genu PALB2 z rakiem piersi wynosi 48%;

- Szacuje się, że skumulowane ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia u kobiet z patogenną mutacją genu **CHEK2** i rodzinnym rakiem piersi wynosi od około 28% do 37% i jest wyższe u kobiet z silniejszą historią rodzinną raka piersi niż u kobiet bez tej historii.
- Skumulowane ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia u osób z wariantem **ATM** wynosi 6% w wieku 50 lat i 33% w wieku 80 lat; rokowanie jest korzystne.

Rozpoznanie i ocena ryzyka wystąpienia

Rozpoznanie i ocena ryzyka raka piersi obejmują czynniki ryzyka, badania przesiewowe i diagnostykę obrazową. Najskuteczniejszą metodą wczesnego wykrywania raka piersi są przesiewowe badania mammograficzne (ang. *mammography,* MMG), które w prawidłowo zaplanowanym i prowadzonym programie zmniejszają umieralność związaną z rakiem piersi.

W ramach Narodowej Strategii Onkologicznej przyjętej na lata 2020–2030, program profilaktyki raka piersi skierowany jest do kobiet w wieku 45-74 lat i polega na wykonaniu MMG w interwale raz na dwa lata, w ramach programu zdrowotnego finansowanego ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W ramach aktualnie finansowanego świadczenia ze środków publicznych pt. **Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi** (lub raka jajnika) przeprowadzane są badania genetyczne w kierunku wykrycia patogennych mutacji w genach: BRCA1, BRCA2, **PALB2, CHEK2** lub innej konkretnej zidentyfikowanej w rodzinie mutacji. Do ww. świadczenia kwalifikowane są osoby, u których na podstawie wywiadu rodzinnego oraz wstępnej oceny ryzyka podejrzewa się występowanie dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na raka piersi lub raka jajnika.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny

Rak piersi zwykle wykrywany jest podczas rutynowych badań przesiewowych, w pozostałych przypadkach jest wykrywany jako wyczuwalny palpacyjnie guz w piersi. Wcześnie wykryty rak piersi w stadium przedinwazyjnym rak przewodowy *in situ* (ang. *ductal carcinoma in situ,* DCIS) lub rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ,* LCIS) jest chorobą praktycznie całkowicie wyleczalną. Także rak inwazyjny (ang. *carcinoma invasivum*) jest chorobą, w której rokowanie może być dobre, zwłaszcza w przypadku braku przerzutów do węzłów chłonnych.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet i drugą najczęstszą przyczyną śmierci z powodu raka wśród kobiet na świecie. W 2021 r. na całym świecie odnotowano 2,12 mln przypadków zachorowań, 674 000 zgonów i 20,6 mln DALY z powodu raka piersi. Zgodnie z danymi *Global Burden of Disease* (GBD) w latach 2018–2021 na świecie nowotwór złośliwy piersi był przyczyną ok. 8,5 zgonów na 100 tys. osób, zapadalność wynosiła ok. 26,5, a chorobowość utrzymywała się na poziomie ok. 260,0 przypadków na 100 tys. osób. Analogiczne dane dla Polski i innych państw Europy Środkowej były znacząco wyższe, co wskazuje na istotne obciążenie populacji tych krajów nowotworem złośliwym piersi. Dla porównania w Polsce, w latach 2018–2021 nowotwór złośliwy piersi był przyczyną ok. 22 zgonów/100 tys. osób. Zapadalność w tym okresie oscylowała wokół wartości 55/100 tys. natomiast chorobowość wynosiła powyżej 500/100 tys. osób. Według szacunkowych danych dotyczących globalnego obciążenia chorobami, najmniejsze ograniczenie jakości życia w przypadku złośliwego nowotworu piersi występuje po mastektomii. Ograniczenie zwiększa się w fazach aktywnej choroby i jej leczenia, osiągając największą wartość w fazie terminalnej choroby.

Leczenie

Wśród kobiet z najwyższym i wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi stosuje się intensywne programy badań przesiewowych, w których szczególną rolę odgrywa badanie MRI. Leki zapobiegające nowotworom (ang. *cancer prevention agents,* CPA) są obiecującym podejściem do zmniejszenia obciążenia rakiem piersi. Obecnie dostępne są dwa główne rodzaje CPA: selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *Selective Estrogen Receptor Modulators,* SERM) takie

jak tamoksyfen i raloksyfen oraz inhibitory aromatazy (ang. *aromatase inhibitors,* AI), takie jak eksemestan, letrozol i anastrozol. Obustronna profilaktyczna amputacja piersi zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o ponad 90%. Ablacja jajników i ooforektomia są związane ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi u kobiet o średnim ryzyku i u kobiet o zwiększonym ryzyku w wyniku napromieniowania klatki piersiowej.

Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej, leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi obejmuje leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz okołooperacyjne leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia). Schemat postępowania zależny jest m. in. od stopnia zaawansowania zdiagnozowanego nowotworu piersi. W leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi u większości stosuje się wstępne leczenie systemowe, a następnie chirurgię w połączeniu z radioterapią. Natomiast leczenie raka piersi w stopniu IV jest leczeniem o charakterze paliatywnym.

Interwencja wnioskowana

Oceniane świadczenie zdrowotne stanowi: „profilaktyczna mastektomia z uwzględnieniem różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (jednoczasowo albo dwuetapowo – tj. w późniejszym terminie albo bez rekonstrukcji piersi)".

Profilaktyczna mastektomia

Profilaktyczna mastektomia (ang. *prophylactic mastectomy*) czyli zapobiegawcza amputacja jednej lub obydwu piersi jest najbardziej radykalną formą profilaktyki raka piersi. Zakres całkowitego wycięcia gruczołu piersiowego w trakcie profilaktycznej mastektomii, a także rodzaj przeprowadzanej rekonstrukcji piersi zasadniczo nie odbiega od przypadków operowanych z powodu nowotworu piersi. Z uwagi na brak techniki operacyjnej dającej pewność usunięcia całej tkanki gruczołowej, pomimo jej przeprowadzenia, istnieje niewielkie ryzyko zachorowania na nowotwór piersi. Stąd też zamiast powszechnie funkcjonującego pojęcia mastektomii profilaktycznej, bardziej adekwatnym i postulowanym pojęciem jest **mastektomia redukująca ryzyko (ang. *risk-reducing mastectomy,* RRM)[1].** W zależności od zakresu, którego dotyczy mastektomia, można wyróżnić: **obustronną mastektomię redukującą ryzyko** (zabieg chirurgiczny polegający na usunięciu obu piersi, redukujący ryzyko zachorowania na nowotwór piersi (ang. *bilateral risk-reducing mastectomy,* BRRM) oraz **kontralateralną mastektomię redukującą ryzyko** (ang. *contralateral risk-reducing mastectomy,* CRRM), polegającą na usunięciu kontralateralnej (przeciwnej) niezajętej nowotworem piersi, u pacjentek z jednostronnym nowotworem piersi. Ryzyko wystąpienia kontralateralnego nowotworu piersi u kobiety z nowotworem piersi w wywiadzie jest szacowane na poziomie 4% w okresie10 lat.

Rekonstrukcja piersi

Rekonstrukcja piersi po mastektomii odgrywa kluczową rolę w poprawie jakości życia pacjentek i łagodzeniu traumy psychologicznej związanej z nowotworem piersi lub ryzykiem wystąpienia nowotworu piersi, a także stała się częścią kompleksowego leczenia i zapobiegania nowotworom piersi. Zabieg profilaktycznej mastektomii można przeprowadzić zarówno bez rekonstrukcji, z natychmiastową rekonstrukcją (ang. *immediate breast reconstruction; IBR*) lub odroczoną w czasie/opóźnioną rekonstrukcją piersi (ang. *delayed breast reconstruction; DBR*). IBR ma miejsce w trakcie tego samego zabiegu operacyjnego co mastektomia, a DBR jest wykonywana od kilku miesięcy do kilku lat po mastektomii. Można wyróżnić dwie metody rekonstrukcji piersi tj.: **jednoetapową** (IBR za pomocą stałego implantu piersi) oraz **dwuetapową** (obejmuje dwa oddzielne etapy chirurgiczne, w pierwszym etapie po mastektomii chirurg umieszcza pod skórą i mięśniem piersiowym specjalny ekspander tkankowy, który stopniowo jest wypełniany płynem, aby rozciągnąć skórę i mięśnie, tworząc przestrzeń na dla przyszłego implantu, w drugim etapie ekspander tkankowy

[1] *W niniejszej analizie sformułowaniem profilaktyczna mastektomia oraz mastektomia redukująca ryzyko posługiwano się wymiennie.*

jest zastępowany stałym implantem piersiowy). Są dostępne różne techniki rekonstrukcji piersi tj.: **rekonstrukcja piersi za pomocą implantu** (technika z wykorzystaniem ekspanderoprotezy, z ostateczną protezą lub ekspanderem), oraz **rekonstrukcja autologiczna**, która polega na przywróceniu kształtu i objętości gruczołu piersiowego za pomocą wolnych płatów tkankowych. Technika rekonstrukcji powinna być zindywidualizowana i uzależniona od warunków anatomicznych i preferencji pacjentki. Nie ma danych naukowych, które potwierdzałyby zdecydowaną wyższość konkretnej procedury. Operacja rekonstrukcji piersi jest bezpieczną procedurą z onkologicznego punktu widzenia, niezależnie od zastosowania autologicznej lub opartej na implantach metody rekonstrukcji i niezależnie od natychmiastowego lub opóźnionego czasu wykonania procedury.

Opis świadczenia opieki zdrowotnej wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ)

KŚOZ zawiera propozycje zmiany warunków realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia wskazanego w lp. 46 załącznika nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.).

(A) Profilaktyczna mastektomia u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu

Proponowana zmiana dotyczy **rozszerzenia kryteriów kwalifikacji** do profilaktycznej mastektomii jak i **uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia** w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią (jednoczasowo albo dwuetapowo – tj. w późniejszym terminie albo bez rekonstrukcji piersi) wraz z określeniem nowych minimalnych warunków jego realizacji.

Zgodnie z KŚOZ nowe kryteria kwalifikacji powinny uwzględniać świadczeniobiorców z potwierdzoną patogenną mutacją genową PALB2, TP53 lub PTEN niezależnie od wywiadu rodzinnego natomiast w przypadku patogennej mutacji CHEK2 przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia.

Eksperci kliniczni zgadzają się co do zasadności rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN. Eksperci są zgodni w kwestii nierozszerzania kryteriów kwalifikacji o patogenną mutację w genie ATM (mutacja wspomniana w KŚOZ). Prezes NFZ pozytywnie zaopiniował rozszerzenie wskazań do profilaktycznej mastektomii poprzez wprowadzenie nowych patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN.

(B) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Nowy proponowany wariant realizacji świadczenia powinien uwzględniać trzy opcje świadczenia tj. profilaktyczną mastektomię (jednostronną lub obustronną) z jednoczasową rekonstrukcją piersi (jednostronną lub obustronną) (aktualnie dostępna opcja) oraz dodatkowo procedurę profilaktycznej mastektomii z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi albo sam zabieg profilaktycznej mastektomii (zabieg jednostronny lub obustronny) bez wykonania rekonstrukcji piersi. Zaproponowana zmiana zakresu świadczenia jest podyktowana faktem, że nie wszyscy świadczeniobiorcy decydują się na jednoczasową rekonstrukcję piersi lub podejmują decyzję o rezygnacji z rekonstrukcji. Tym samym, zmiana umożliwi świadczeniobiorcom dokonanie odpowiedniego wyboru według własnych preferencji.

Wcześniejsze postępowanie administracyjne

Profilaktyczna mastektomia stanowiła przedmiot oceny AOTMiT w 2018 r. w populacji u kobiet z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi. Na podstawie raportu analitycznego Agencji, **Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko**, **a Prezes Agencji pozytywną rekomendację** uznając tym samym za zasadne zakwalifikowanie omawianego świadczenia zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego pod

warunkiem doprecyzowania opisu świadczenia. Świadczenie opieki zdrowotnej pn. **Profilaktyczna mastektomia** zostało wprowadzone do koszyka świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego Rozporządzeniem Ministra Zdrowia dnia 9 stycznia 2019 r. w populacji kobiet z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi z:

- potwierdzoną mutacja BRCA 1/2 (ICD-10: Z15.01) lub
- obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub
- 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką) (ICD-10: Z15.01) lub
- krewne I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi (ICD-10: Z15.01) lub
- choroba proliferacyjna piersi przebiegająca z atypią komórkową.

Świadczenie obejmuje następujące elementy: procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny), procedurę rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny), znieczulenie do zabiegu, opiekę przed- i pooperacyjną.

Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT, kwalifikacja do świadczenia jest prowadzona przez zespół wielodyscyplinarny w skład, którego wchodzą psycholog, lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej, lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej, chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej. Zapewnia się rehabilitację po zabiegu do 14 dni lub maksymalnie do 90 dni od zabiegu oraz śródoperacyjne badania histopatologiczne. Kwalifikacja uwzględnia MRI piersi wykonane nie wcześniej niż 12 miesięcy przed kwalifikacją do zabiegu.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W wyniku wyszukiwania, zidentyfikowano 8 rekomendacji refundacyjnych / decyzji finansowych odnoszących się m.in. do profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi oraz dotyczących kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii pacjentów z potwierdzonymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN.

- Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne / decyzje finansowe dotyczące profilaktycznej mastektomii były pozytywne. Decyzje miały na celu m.in. wspieranie dostępu do różnych technik operacji rekonstrukcji piersi u pacjentek po profilaktycznej mastektomii tj.: przeszczep autologicznej tkanki tłuszczowej, DIEP, PAP, TMG czy rekonstrukcja piersi z wkładką syntetyczną (QH 2024a, QH 2024b, DHAC 2023, HAS 2020, RCMH 2024).
- W Australii dokument wydany przez departament *Queensland Health* w 2024 wskazuje, że DBR jest klinicznie wskazana w ciągu 365 dni, w przypadku etapowych rekonstrukcji wszystkie zabiegi powinny być wykonywane w możliwie najkrótszym czasie (QH 2024a, QH 2024b).
- W rekomendacjach odnoszących się do mutacji, które stanowią podstawę wskazania do RRM, uwzględniano kobiety z grupy wysokiego ryzyka nosicielstwa mutacji m.in. PALB2, TP53 oraz PTEN (NHS 2023, NHS 2018, AETNA 2024). Rekomendacje nie uwzględniają pacjentów z mutacją genetyczną genu CHEK2, jedynie amerykańska firma ubezpieczeniowa AETNA zaznacza, że profilaktyczna mastektomia u kobiet z mutacją genu CHEK2 jest wskazaniem eksperymentalnym o niepotwierdzonej skuteczności (AETNA 2024).

Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono 11 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących interwencji profilaktycznych /zmniejszających ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii, z uwzględnieniem pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN i ATM (NCCN 2024a, NICE 2023, NCCN 2024b, ESMO 2023, ASCO&ASRO&SSO 2020, PTOK 2020, SEOM 2019, Wright 2017, KCE 2015, AHS 2017, NVPC 2018).

(A) Profilaktyczna mastektomia m.in. u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu

- Wytyczne europejskie ESMO 2023, kanadyjskie Wright 2017 wskazują, że u wszystkich nosicielek wariantu patogennego wysokiego ryzyka, CRRM zmniejsza częstość występowania kontralateralnego raka piersi bez udowodnionego wpływu na całkowite przeżycie.
- Zalecanym postępowaniem u kobiet z wysokim lub podwyższonym ryzykiem związanym m. in. z występowaniem mutacji w genach i/lub obciążeniem rodzinnym jest RRM. Odnalezione wytyczne różnią się pod względem wskazań do stosowania RRM w kontekście obecności patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów genetycznych w genach podatności na raka piersi (PALB2, PTEN, CHEK2 i TP53).
- Wszystkie wytyczne formułują zalecenia jako „należy rozważyć" – co oznacza, że należy wziąć pod uwagę inne czynniki takie jak indywidualną historię raka piersi w wywiadzie, obciążenie rodzinne, bilans korzyści i potencjalnych szkód oraz preferencje pacjenta.
    - Amerykańskie wytyczne (NCCN 2024a, 2024b) zalecają rozważenie RRM u pacjentek z patogennymi mutacjami lub zespołem Cowdena związanym z mutacjami **PTEN.** Brytyjskie wytyczne (NICE 2023) zalecają rozważenie BRRM u kobiet bez historii raka piersi z wysokim ryzykiem, w tym z mutacją **PTEN,** natomiast hiszpańskie wytyczne (SEOM 2019) nie potwierdzają korzyści z BRRM. Europejskie i kanadyjskie wytyczne (ESMO 2023, Wright 2017) sugerują rozważenie RRM lub CRRM (u kobiet we wczesnym stadium raka piersi) wśród pacjentek z patogenną mutacją w genie **PTEN,** biorąc pod uwagę ryzyko, korzyści i preferencje pacjentki.
    - Należy omówić możliwość wykonania RRM u pacjentek ze stwierdzoną mutacją w genie **PALB2** (NCCN 2024b) uwzględniając również historię rodzinną pacjentki (ESMO 2023) prognozę choroby, ryzyka i korzyści oraz preferencji pacjenta (ESMO 2023). Kanadyjskie wytyczne również wskazują, że CRRM można rozważyć u kobiet z wczesnym stadium raka piersi i mutacją w genie **PALB2** (Wright 2017). Wg hiszpańskich wytycznych (SEOM 2019) brakuje danych potwierdzających korzyści z zastosowania BRRM w populacji pacjentów będących nosicielami mutacji **PALB2**.
    - Hiszpańskie (SEOM 2019) i amerykańskie wytyczne (NCCN 2024b) wskazują na brak wystarczających danych naukowych dla zalecenia RRM u pacjentów z mutacją genową **CHEK2**. Kanadyjskie i belgijskie wytyczne wskazują, że CRRM można rozważyć u kobiet z wczesnym stadium raka piersi i mutacją w genie **CHEK2**, rozpatrując sytuację pacjentki indywidualnie (Wright 2017, KCE 2015).
    - U pacjentek z mutacją **TP53** należy omówić możliwość wykonania RRM, biorąc pod uwagę historię rodzinną, ryzyko raka resztkowego, wiek i przewidywaną długość życia (NCCN 2024a, NCCN 2024b, ESMO 2023). Wytyczne brytyjskie zalecają BRRM u kobiet z wysokim ryzykiem, w tym z mutacją **TP53**. U pacjentek z rakiem piersi i mutacją **TP53** należy (NICE 2023) lub można (Wright 2017) rozważyć CRRM.
    - Amerykańskie (NCCN 2024b) oraz hiszpańskie wytyczne (SEOM 2019) wskazują na brak wystarczających anych naukowych na zalecanie RRM u pacjentek z mutacjami genów o umiarkowanym ryzyku raka piersi, w tym mutacji **ATM.**

(B) Rekonstrukcja piersi po profilaktycznej mastektomii

- Trzy odnalezione dokumenty odnosiły się bezpośrednio do rekonstrukcji piersi po RRM (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018).
    - Kobiety z rakiem piersi lub będące w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi powinny uzyskać wystandaryzowaną informację na temat rekonstrukcji piersi już w początkowym etapie podejmowania decyzji o mastektomii (AHS 2017).

- IBR jest uznawana za bezpieczną i powinna być proponowana pacjentkom, także po profilaktycznej mastektomii (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018). Podobnie u pacjentek z nowotworem piersi, u których wykonano terapeutyczną mastektomię, które nie wymagają lub prawdopodobnie nie będą wymagać radioterapii po mastektomii, także należy rozważyć IBR (AHS 2017).
- Ryzyko powikłań pooperacyjnych może być wyższe w przypadku DBR w porównaniu do ryzyka przy IBR wykonanej po mastektomii profilaktycznej (NVPC 2018, w oparciu o dane bardzo niskiej pewności).
- Pacjentki powinny być świadome, że rekonstrukcja piersi jest złożonym, poważnym, wieloetapowym zabiegiem chirurgicznym, który wiąże się z wystąpieniem powikłań. Przed zabiegiem chirurgicznym należy ocenić oczekiwania pacjentek, aby zoptymalizować opiekę.

Alternatywne technologie medyczne

(A) Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe mutacje genowe

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi m.in. aktualnego postępowania profilaktycznego wśród pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi w związku z nosicielstwem mutacji w genach o wysokiej lub umiarkowanej penetracji, u kobiet, które nie wyrażają zgody na przeprowadzenie RRM lub gdy wykonanie zabiegu nie jest możliwe zalecane są intensywne badania przesiewowe które obejmują **nadzór MMG** oraz **MRI** (częstotliwość wykonywania badań jest uzależniona od wieku i czynników ryzyka tj. obciążenie rodzinne i nosicielstwo mutacji). Dostępną opcje stanowi także chemoprewencja – u kobiet bez historii raka piersi obejmująca leki takie jak tamoksyfen, anastrazol, raloksyfen, eksemestan. Jako aktualne postępowanie profilaktyczne w Polsce ww. populacji, Konsultant krajowy (KK) w dziedzinie chirurgii onkologicznej wskazał aktywny nadzór profilaktyczny polegający na corocznym badaniu MRI piersi. Ponadto drugi ekspert doprecyzował, że pacjentki z mutacją PALB2 mogą korzystać z corocznego badania MRI piersi, USG piersi i MMG, natomiast dla mutacji pozostałych genów aktualne postępowanie jest uzależnione od wywiadu rodzinnego.

Za adekwatny komparator dla ocenianego świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia (w zakresie dotyczącym rozszerzenia kryteriów kwalifikacji o nowe mutacje genowe PALB2, CHEK2, TP53, PTEN), należy uznać **aktywny nadzór profilaktyczny** z wykorzystaniem nowoczesnych metod obrazowania zmian gruczołu piersiowego **(MMG oraz MRI),** czyli działania ukierunkowane na zdiagnozowanie nowych przypadków raka piersi w jak najwcześniejszym stadium zaawansowania klinicznego.

(B) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Wytyczne kliniczne wskazują na **IBR** jako metodę, bezpieczną, która powinna być proponowana pacjentkom (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018). U pacjentek po profilaktycznej mastektomii należy rozważyć wykonanie **jednoczasowej rekonstrukcji** (NVPC 2018, AHS 2017). KK w dziedzinie chirurgii onkologicznej potwierdził, że większość pacjentek poddanych profilaktycznej mastektomii decyduje się na **jednoczasową rekonstrukcję piersi**, zabieg bez wykonania rekonstrukcji może dotyczyć około 10-20% pacjentek. Inny ekspert potwierdził, że według publikacji naukowych opcją z wyboru stanowi zabieg **jednoczasowej mastektomii z rekonstrukcją piersi**, ze względu na brak istotnych różnic w częstości powikłań pooperacyjnych, lepszy efekt kosmetyczny oraz wyższy poziom tolerancji pacjentek.

W związku z powyższym za adekwatny komparator dla wnioskowanego świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia (w zakresie rozszerzenia wariantów realizacji świadczenia o procedurę rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie lub bez wykonania rekonstrukcji) należy uznać **wariant profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi.**

Wybór populacji docelowej

Opis populacji

Wnioskowaną populację stanowią świadczeniobiorcy będący nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN związanych z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. Mutacja genetyczna ATM wspomniana w KŚOZ, nie jest wskazywana w wytycznych klinicznych dotyczących profilaktycznej mastektomii, a także przez ekspertów klinicznych jako podstawa do przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii z uwagi na umiarkowanie podwyższone ryzyko wystąpienia raka piersi i korzystne rokowanie. W związku z powyższym **nowe proponowane kryteria kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii obejmują poszerzenie wyłącznie o pacjentki z potwierdzoną mutacją genów PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN.**

Zgodnie z zapisem KŚOZ, wytycznymi praktyki klinicznej popartymi opinią ekspertów nowe proponowane kryteria kwalifikacji powinny uwzględniać świadczeniobiorców z potwierdzonymi patogennymi mutacjami genowymi o wysokim stopniu penetracji tj.: PALB2, TP53 oraz PTEN niezależnie od wywiadu rodzinnego oraz z patogenną mutacją o umiarkowanym stopniu penetracji CHEK2 przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia. Dalsze analizy (kliniczna, ekonomiczna, rozwiązania międzynarodowe oraz wpływu na budżet płatnika publicznego) obejmowały wyżej zdefiniowaną populację.

W ramach analizowanego zlecenia w kontekście rozszerzenia wariantów realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia, **populację docelową stanowią także świadczeniobiorcy, u których profilaktyczna mastektomia zostanie przeprowadzona w nowym wariancie, czyli z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie albo bez wykonania rekonstrukcji.**

Oszacowanie wielkości populacji

Populację docelową oszacowano na podstawie prognozy wykonanej w oparciu o informacje pochodzące z danych sprawozdawczych NFZ z lat 2020–2023, Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej i opinii ekspertów klinicznych.

Szacunkową liczbę pacjentów określono z uwzględnieniem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o patogenne mutacje genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN oraz różnych wariantów jej realizacji w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (jednoczasowo albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi). Oszacowano również prognozowaną populację w przypadku braku wprowadzenia wskazanych powyżej zmian.

W obu przypadkach szacunki wykonano dla 3-letniego horyzontu czasowego.

W przypadku utrzymania obecnie obowiązujących regulacji dotyczących kryteriów kwalifikacji i sposobu realizacji profilaktycznej mastektomii szacunkowa liczba pacjentów wynosi:

- w 1. roku: 573 pacjentów,
- w 2. roku analizy: 608 pacjentów,
- w 3. roku analizy: 642 pacjentów.

W przypadku wprowadzenia ww. zmian szacunkowa liczba pacjentów wzrośnie do:

- w 1. roku: 878 pacjentów,
- w 2. roku analizy: 913 pacjentów,
- w 3. roku analizy: 947 pacjentów.

Analiza kliniczna

Metodyka

W celu odnalezienia aktualnych danych naukowych dotyczących profilaktycznej mastektomii/mastektomii redukującej ryzyko (RRM) u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM oraz zastosowania opóźnionej rekonstrukcji piersi

u pacjentów po profilaktycznej mastektomii w dniach 19.08-20.08.2024 r. dokonano systematycznego przeszukania baz Medline *via* PubMed, Cochrane i Embase. Wyszukiwanie przeprowadzono wg przejętych kryteriów włączenia i wykluczenia zgodnie ze schematem PICOS. Nie zastosowano limitów dotyczących daty publikacji. Do analizy włączono 12 badań pierwotnych, szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Zakres	Typ badań	Liczba badań
Wyszukiwanie podstawowe		
(A) Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe	Badania pierwotne	**8**
(B) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji)	Badania pierwotne	**4**

Ze względu na małą liczbę badań pierwotnych włączonych do analizy, a także niską jakość danych raportowanych w badaniach pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo odroczonej w czasie/opóźnionej rekonstrukcji piersi (DBR) wykonywanej po mastektomii redukującej ryzyko, podjęto decyzję o przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania w ww. bazach naukowych w dniu 10.09.2024 r., w celu identyfikacji przeglądów systematycznych oceniających DBR po terapeutycznej mastektomii wśród pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem piersi. Mając na uwadze, że zakres całkowitego wycięcia gruczołu piersiowego w trakcie RRM, oraz rodzaj przeprowadzanej rekonstrukcji piersi zasadniczo nie odbiega od przypadków operowanych z powodu nowotworu piersi, do dodatkowej analizy włączono 6 przeglądów systematycznych zidentyfikowanych w ramach dodatkowego wyszukiwania.

Zakres	Typ badań	Liczba badań
Dodatkowe wyszukiwanie		
Dodatkowa analiza – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub bez rekonstrukcji piersi	Przeglądy systematyczne	**6**

(A) Profilaktyczna mastektomia u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu

Włączono 8 publikacji, w tym 6 badań typu seria przypadków (Garmendia 2024, Boyraz 2024, Sandoval 2022, Grobmyer 2019, Masanam 2022, Siegel 2022), 1 badanie kohortowe (Thompson 2023) oraz 1 badanie kliniczno-kontrolne (Bergstrom 2021). Spośród włączonych badań 7 było o kierunku retrospektywnym i 1 prospektywnym. Liczba pacjentów będących nosicielami poszczególnych patogennych mutacji genowych włączonych do badań wynosiła: PTEN: 4 pacjentów, PALB: 38 pacjentów, CHEK: 177 pacjentów, TP53: 295 pacjentów, ATM: 29 pacjentów, populacja mieszana (brak możliwości wyodrębnienia liczby pacjentów będących nosicielami poszczególnych mutacji): 772 pacjentów. Średni okres obserwacji w badaniach wynosił od 15,4 mies. (Masanam 2022) do <10 lat (Siegel 2022).

Ocenę jakości dwóch badań (Bergstrom 2021, Thompson 2023) przeprowadzono za pomocą skali NOS (ang. *New – Ottawa Quality Assessment Scale).* Jakość badania Bergstrom 2021 określono jako umiarkowaną w związku z m.in. prawdopodobnym błędem selekcji oraz występowaniem czynnika zakłócającego w zakresie różnic w charakterystyce pomiędzy porównywanymi grupami. Jakość badania Thompson 2023 oceniona została jako niska z uwagi na występowanie różnic między kohortami oraz retrospektywny charakter badania.

Analizie poddano wyłącznie wyniki, które były raportowane dla pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM i były związane z wykonaniem CRRM i BRRM. W badaniach nie raportowano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa związanego z ocenianą interwencją.

Badania pierwotne – analiza skuteczności

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

- Wśród pacjentów **bez raka piersi i z potwierdzoną mutacją genu TP53 po BRRM** (N=15) **nie odnotowano zgonu** (okres obserwacji: mediana 6 lat) (Siegel 2022);
- Wśród pacjentów **z rakiem piersi i potwierdzoną mutacją genu TP53 po CRRM** przeżycie całkowite odnotowano u **88,7%** (63/71 pacjentek) (okres obserwacji: 6,4 lat) (Siegel 2022);

Przeżycie wolne od nawrotów (ang. *recurrence-free survival*)

- Wśród pacjentów **z rakiem piersi i mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2** (CRRM wykonano u 66% (36/74) z tych pacjentów) brak nawrotu nowotworu odnotowano u 86,9% (64/74 pacjentów) (okres obserwacji: 24 mies.) (Bergstrom 2021);
- Wśród pacjentów **z rakiem piersi i bez mutacji genu** (CRRM wykonano u 33% (23/71) z tych pacjentów) brak nawrotów odnotowano u 89,8% (64/74) pacjentów (okres obserwacji: 24 mies.) (Bergstrom 2021);

Czas do wystąpienia nawrotu (ang. *time to recurrence*)

- Pomiędzy pacjentami **z rakiem piersi**, u których **wykonano CRRM** (w tej grupie 61% (36/59) pacjentów z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2) a **pacjentami z rakiem piersi**, u których **nie wykonano CRRM** (29% (19/65) pacjentów z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w czasie do wystąpienia nawrotu, p=0,632 (Bergstrom 2021).

Nawrót raka piersi (ang. *recurrence*)

- Zarówno wśród pacjentów **z rakiem piersi i mutacją genu PALB2** (N=5), u których **wykonano CRRM** (N=3) oraz u których **nie wykonano CRRM i zastosowano jedynie obserwację** (N=2) **nie odnotowano nawrotu** raka piersi (średni okres obserwacji: 15,4 mies.) (Masanam 2022);
- Wśród pacjentów **z rakiem piersi,** u których wykonano **CRRM** (61% (36/59) stanowili pacjenci z potwierdzoną mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2), nawrót raka nastąpił u **15%** (9/59) pacjentów, natomiast u pacjentów **z rakiem piersi bez wykonanego CRRM** (29% (19/65) grupy stanowili pacjenci z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB), nawrót raka piersi nastąpił u 14% (9/65) pacjentów (mediana okresu obserwacji: 38,6 mies.) (Bergstrom 2021);
- Wśród pacjentów **z rakiem piersi i mutacją genu** ATM/CHEK2/PALB2 (u 66% (36/77) z tych pacjentów wykonano CRRM) **nawrót** raka piersi wystąpił **u 23%** (17/74) pacjentów, natomiast wśród pacjentów bez mutacji genu (u 33% (23/71) z tych pacjentów wykonano CRRM) nawrót wystąpił u 10% (7/71) pacjentów (mediana okresu obserwacji: 38,6 mies.) (Bergstrom 2021).

Zachorowanie na raka piersi po CRRM/BRRM (ang. *developed breast cancer*)

- Wśród pacjentów **z rakiem piersi i potwierdzoną mutacją CHEK2** (N=29), **TP53** (N=117) u których przeprowadzono **CRRM**, odnotowano wyłącznie 1 przypadek zachorowania na raka piersi u pacjenta z mutacją TP53 (raportowanego w 1 badaniu (1/46 pacjentów w badaniu). Natomiast u pacjentek **z rakiem piersi i mutacją TP53 u których nie wykonano CRRM w ciągu roku od momentu diagnozy, kontralateralny nowotwór piersi wystąpił u 49% (25/51) pacjentek** (okres obserwacji, zakres 5,69 – 6 lat) (Garmendia 2024, Sandoval 2022, Siegel 2022);
- Wśród pacjentów **bez raka piersi z potwierdzoną mutacją CHEK2** (N=10), **TP53** (N=18), **PTEN** (N=2), ATM (N=2), u których przeprowadzono **BRRM**, **nie wykryto żadnego przypadku zachorowania na raka piersi w tkance resztkowej** (okres obserwacji, zakres: 30 mies. – 6 lat) (Garmendia 2024, Siegel 2022, Grobmyer 2019).

Wykrycie nowotworu w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM (ang. *occult atypical lesions in prophylactic mastectomy specimens*)

- Wśród pacjentów **bez raka piersi z mutacją genu TP53** (15), **PALB2** (9), **PTEN** (2) lub obciążeniem rodzinnym, w materiale pobranym podczas **BRRM** raka przewodowego *in situ* lub utajone zmiany atypowe wykryto u odpowiednio u **13,3% (2/15) pacjentów z mutacją genu TP53, od 11,1% (1/9) do 55,6% (5/9) pacjentów z mutacją genu PALB2** lub obciążeniem rodzinnym oraz u **2/2 pacjentów z mutacją PTEN** lub obciążeniem rodzinnym (Boyraz 2024, Siegel 2022).

  Wśród pacjentów **z rakiem piersi z mutacją TP53**, wykryto raka przewodowego *in situ* w materiale pobranym podczas **CRRM** w ciągu roku od diagnozy oraz powyżej roku od diagnozy, odpowiednio u **1,7% (3/36 pacjentów) oraz 29% (2/7 pacjentów)** (Siegel 2022).
- Wśród **pacjentów z rakiem piersi i mutacją genową o wysokiej penetracji** (**PALB2,** CDH1, **TP53, PTEN**), w materiale pobranym podczas CRRM, odnotowano wyższy odsetek raka piersi o typie inwazyjnym (rak przewodowy *in situ* lub naciekający rak piersi) niż w materiale pobranym od pacjentów o **umiarkowanej penetracji** (w tym **CHEK2**, ATM, inne), odpowiednio **18,8%** (3/16) oraz **2,9%** (1/34) pacjentek (Thompson 2023).

Wyniki dotyczące skuteczności profilaktycznej mastektomii przedstawione w podziale na poszczególne patogenne mutacje genowe potwierdzają, że przeprowadzenie BRRM/CRRM powoduje zmniejszenie zachorowania na raka piersi. Przeżycie całkowite u pacjentów z mutacją TP53, u których przeprowadzono BRRM/CRRM, wynosiło 89%-100%. Ponadto odsetki pacjentów, u których w materiale tkankowym pobranym podczas BRRM/CRRM wykryto raka przewodowego *in situ* potwierdzają, że u pacjentów z obecnymi mutacjami w genach TP53, PALB2, CHEK2, PTEN lub ATM istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zachorowania na raka piersi, co podkreśla duże znaczenie redukującej ryzyko mastektomii, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności profilaktycznej mastektomii w zależności od patogennej mutacji genu TP53, PALB2, CHEK2, PTEN, ATM

Rodzaj mutacji	N	Rodzaj mastektomii	Przeżycie całkowite	Zachorowanie na raka piersi		Nawrót raka piersi	Wykrycie DCIS w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM	
TP53	295	BRRM	15/15 (100%)	0/15 (0%)	0/3 (0%)	-	2/15 (13%)	
		CRRM	63/71 (89%)	1/46 (2%)	0/71 (0%)	-	3/56[a] (2%)	2/7[b] (29%)
		brak CRRM	-	25/51 (49%)		-	-	
PALB2	38	BRRM	-	-		-	3/9 (33%)[c]	
		CRRM	-	-		0/3 (0%)	-	
		brak CRRM	-	-		0/2 (0%)	-	
CHEK2	177	BRRM	-	0/10 (0%)		-	-	
		CRRM	-	0/29 (0%)		-	-	
PTEN	4	BRRM	-	0/2 (0%)		-	2/2 (100%)[c]	
		CRRM	-	-		-	-	
ATM*	29	BRRM	-	0/2 (0%)		-	-	
		CRRM	-	-		-	-	

[Opracowanie własne AOTMiT]

*DCIS – rak przewodowy in situ; * Pacjenci mieli również istotne obciążenie rodzinne w kierunku raka piersi; [a] CRRM w ciągu 1 roku od diagnozy; [b] CRRM powyżej 1 roku od diagnozy, [c] Pacjenci z mutacją genu lub z obciążeniem rodzinnym występowania raka piersi w rodzinie*

Badania pierwotne – analiza bezpieczeństwa

W badaniach dotyczących wykonania bilateralnej i kontralateralnej redukującej ryzyko profilaktycznej mastektomii, u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2/CHEK2/TP53, PTEN/ATM nie analizowano punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa.

Badania w toku

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych (Clinical Trials oraz EudraCT) nie zidentyfikowano badań w toku, oceniających skuteczność profilaktycznej mastektomii wśród pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM.

Rejestry kliniczne

W wyniku przeszukania rejestrów klinicznych nie zidentyfikowano danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania profilaktycznej mastektomii wśród pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genowych.

(B) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji)

Badania pierwotne – charakterystyka

Włączono 4 publikacje (Kalmar 2024, Orr 2019, Chang 2015, Barton 2005) oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo wykonania obustronnej lub jednostronnej opóźnionej rekonstrukcji piersi w populacji dorosłych pacjentek z/bez raka piersi (3 badania) oraz bez raka piersi (1 badanie) po mastektomii. Wszystkie włączone publikacje opisują badania obserwacyjne retrospektywne.

Łączna liczba pacjentek poddanych jednostronnej/obustronnej DBR we wszystkich włączonych badaniach wynosiła 7227 (Barton 2005, Chang 2015, Orr 2019 oraz Kalmar 2024).

Średni okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił od 50 mies. (Chang 2015) do 7,4 lat po wykonaniu zabiegu BRRM (Barton 2005). W 2 badaniach (Kalmar 2024, Orr 2019) nie przedstawiono okresu obserwacji.

Ocenę wiarygodności trzech badań (Chang 2015, Orr 2019, Kalmar 2024) przeprowadzono za pomocą skali NOS (kwestionariusz dla badań kohortowych). Określona jako niska wiarygodność metodologiczna badań wynikała przede wszystkim z występowania dużych różnic między kohortami (czynniki zakłócające) oraz retrospektywnego charakteru badań.

W analizowanych badaniach zastosowano następujące interwencje i komparatory:

Badanie	Interwencja	Komparator	Technika rekonstrukcji
Kalmar 2024 Orr 2019	Mastektomia (RRM/TM) wraz z obustronną lub jednostronną DBR z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu wolnej tkanki	Mastektomia (RRM/TM) wraz z obustronną lub jednostronną IBR	Autologiczny przeszczep tkanki metodą wolnego płata
Chang 2015	Mastektomia (RRM/TM) wraz z obustronną DBR lub mastektomia (RRM, TM) wraz z DBR po jednej stronie i IBR po drugiej stronie. Zabieg rekonstrukcji z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu wolnej tkanki	Mastektomia (RRM/TM) wraz z obustronną IBR	
Barton 2005	Obustronna podskórna lub bardziej rozległa mastektomia (BRRM) wraz z opóźnioną (DBR_1) przeprowadzoną w ciągu 2 dni po BRRM lub w ciągu ≥3 dni (DBR_2) po BRRM. Przy zabiegu rekonstrukcji wykorzystano zarówno autologiczny przeszczep tkanki jak i protezę/implant.	BRRM bez rekonstrukcji piersi	Autologiczny przeszczep tkanki oraz proteza/implant

Badania pierwotne – analiza skuteczności

Niepowodzenie rekonstrukcji (ang. *graft/prosthesis/flap failure*) – definiowane jako niepowodzenie przeszczepu/protezy/płata

- Wśród pacjentek **z/bez raka piersi** po mastektomii (RRM/TM) i **po jednostronnej/obustronnej rekonstrukcji piersi** odnotowano **niski odsetek pacjentek z niepowodzeniem po rekonstrukcji** piersi, **niezależnie od czasu jej wykonania** (jednoczasowa/opóźniona), wynoszący <1% (Orr 2019);

Niepowodzenie rekonstrukcji (ang. *flap failure rate*) – definiowane jako reoperacja z powodu zakrzepu tętniczego, niewydolności tętniczej, zakrzepu żylnego, niewydolności żylnej lub martwicy skóry

- Wśród pacjentek **z/bez** raka piersi po **mastektomii** (RRM/TM) i po jednostronnej/obustronnej **DBR** jak i jednostronnej / obustronnej **IBR** odnotowano niski odsetek pacjentek z niepowodzeniem po rekonstrukcji wynoszący **<2%**. Różnice pomiędzy wystąpieniem niepowodzenia rekonstrukcji w grupie pacjentek **poddanych DBR w porównaniu z grupą IBR były nieistotne statystycznie**; p=0,92 (odpowiednio: 1,3% pacjentów (70/5337) vs 1,3% pacjentów (59/4451) (Kalmar 2024);
- Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji pomiędzy grupą po jednostronnej DBR, a grupą u których wykonano jednostronną IBR **(1,1%)** vs **(1,2%)**; p=0,701; (Kalmar 2024);
- Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji pomiędzy grupą po obustronnej DBR, a grupą u których wykonano obustronną IBR **(1,7%)** vs (**1,4%);** p=0,516; (Kalmar 2024);

Reoperacja (ang. *return to the operating room*)

- Wśród pacjentek **z/bez raka piersi** po mastektomii (**TM/RRM)** i po jednostronnej / obustronnej **IBR odnotowano wyższy odsetek pacjentów** (jednostronna: 11,7% (165/1416), obustronna: 16,4% (186/1132)), u których konieczna była reoperacja **w porównaniu z** pacjentkami, u których wykonano **jednostronną / obustronną DBR** (jednostronna: 9,6% (109/1131), obustronna: 14,1% (64/454)). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ryzyku wystąpienia reoperacji pomiędzy grupą pacjentek poddanych obustronnej IBR, a grupą poddaną obustronnej DBR (RR=1,22 (95% CI: 0,83; 1,79) oraz pomiędzy grupą pacjentek poddanych jednostronnej IBR a grupą poddaną jednostronnej DBR (RR=1,14 (95% CI: 0,82; 1,58)) (Orr 2019);

Ponowna hospitalizacja (ang. *readmission*)

- Wśród pacjentek **z/bez raka piersi** po **mastektomii (RRM/TM)** i po rekonstrukcji piersi konieczność ponownej hospitalizacji w ciągu 30 dni od pierwotnego zabiegu odnotowano **nieznacznie częściej w grupie pacjentek poddanych IBR** (obustronna: 6,9% (78/1132), jednostronna: 6,0% (83/1410)) **w porównaniu z** grupą pacjentek poddanych **DBR** (obustronna: 6,1% (27/453), jednostronna: 5,2% (57/1121)) (Orr 2019).

Badania pierwotne – analiza bezpieczeństwa

Zgony

- Wśród pacjentek **bez raka piersi** po **obustronnej RRM** i po **obustronnej rekonstrukcji piersi nie odnotowano zgonów** (0/269 pacjentek) w średnim okresie obserwacji wynoszącym 7,4 lat (Barton 2005);

Powikłania po rekonstrukcji piersi

- Wśród pacjentek **bez raka piersi po obustronnej RRM** odnotowano **istotnie statystycznie ponad 3-krotnie wyższe ryzyko** wystąpienia powikłań w grupie pacjentów poddanych

opóźnionej rekonstrukcji wykonanej ≥3 dni po BRRM (DBR_2) **w porównaniu z** pacjentami, u których **nie wykonano rekonstrukcji** piersi (OR=3,71 (95% CI: 1,39-9,90)) (Barton 2005);

- **Powikłania występowały częściej** w grupie pacjentek u których wykonano **opóźnioną rekonstrukcją ≥3 dni** (DBR_2) **po BRRM** (80,6% (29/36) w porównaniu z opóźnioną rekonstrukcją piersi w ciągu 2 dni (DBR_1) od wykonania BRRM (64,0% (114/178)), jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (okres rejestrowania powikłań: 1 rok po zabiegu chirurgicznym) (Barton 2005);

Miejscowe i ogólnoustrojowe powikłania (ang. *local and systemic complications*)

- Wśród pacjentek **bez raka piersi po obustronnej RRM**, czas przeprowadzenia rekonstrukcji nie wiązał się z istotną różnicą w częstości występowania ogólnoustrojowych powikłań. Powikłania miejscowe wystąpiły wśród **29%-35%** pacjentek, u których **wykonano opóźnioną rekonstrukcję** (DBR_1 oraz DBR_2) **w porównaniu** z powikłaniami, które wystąpiły u **16% pacjentek bez rekonstrukcji** (okres rejestrowania powikłań: 1 rok po zabiegu chirurgicznym) (Barton 2005);

Poszczególne powikłania po rekonstrukcji piersi

- Wśród pacjentek **z/bez raka piersi** po **mastektomii (RRM/TM)**, po **obustronnej DBR (N=93) lub obustronnej IBR (N=283)** odnotowano występowanie powikłań tj.: martwica tkanki tłuszczowej przeszczepionego płata, surowiczak przeszczepionego płata, rozejście się rany, krwiak przeszczepionego płata, zakażenie przeszczepionego płata. Powikłania częściej występowały w grupie pacjentek po DBR (zakres: 2,2%-7,5%) niż w grupie pacjentek po IBR (zakres: 1,4%-5,7%) (Chang 2015);
- **Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy** w częstości występowania **powikłań krwotocznych** zarówno między grupą obustronnej IBR a obustronną DBR (**p=0,56)**, ani pomiędzy grupą jednostronnej DBR i jednostronną IBR (**p=0,96)** (Orr 2019);
- Najniższy odsetek pacjentek z zakażeniem miejsca operowanego wystąpił w grupie obustronnej IBR (2,6%) w porównaniu z obustronną DBR (5,3%) oraz jednostronnej DBR (5,6%) i jednostronnej IBR (5,1%) (Orr 2019).

Badania w toku

Odnaleziono 2 badania w toku. Do jednego z badań kohortowego, obecnie trwa rekrutacja (NCT04714463), natomiast drugie badanie, zostało wycofane (NCT03261323). Oba badania włączały pacjentki z rakiem piersi lub ryzykiem raka piersi, u których przeprowadzono opóźnioną rekonstrukcję piersi po wykonaniu u nich profilaktycznej mastektomii.

Rejestry kliniczne

W wyniku przeszukania rejestrów klinicznych nie zidentyfikowano danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa wykonania rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii (niezależnie od terminu realizacji rekonstrukcji piersi).

DODATKOWA ANALIZA

Przeglądy systematyczne – charakterystyka – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii

Włączono 6 przeglądów systematycznych (Ahmed 2024, Padmalatha 2021, Hershenhouse 2021, O'Donnel 2021, Shen 2020 oraz Matar 2022), w których oceniono skuteczność i/lub bezpieczeństwo zabiegu rekonstrukcji piersi wykonanego po terapeutycznej mastektomii (ang. *therapeutic mastectomy*, TM), z uwzględnieniem jej czasu wykonania (DBR w porównaniu z IBR). Dodatkowo w dwóch przeglądach raportowano wyniki obejmujące porównanie DBR z brakiem rekonstrukcji.

We wszystkich włączonych do analizy przeglądach systematycznych **populację stanowili pacjenci z nowotworem piersi poddani zabiegowi terapeutycznej mastektomii**, **u których wykonano opóźnioną rekonstrukcję piersi (DBR) lub natychmiastową (IBR) lub nie wykonano rekonstrukcji piersi**.

Liczebność populacji włączonej do przeglądów systematycznych była zróżnicowana i wahała się od 1 700 (Padmalatha 2021) do ponad 265 tys. pacjentów (Shen 2020).

Do przeglądów włączano zróżnicowaną liczbę badań (w zakresie 9–51), a zdecydowaną większość z nich stanowiły badania obserwacyjne o kierunku retrospektywnym. We wszystkich włączonych do analizy przeglądach przeprowadzono metaanalizę danych, w tym w dwóch wykonano metaanalizę sieciową (O'Donnell 2021, Shen 2020).

Jakość metodologiczną wszystkich analizowanych przeglądów oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 jako krytycznie niską. Ocena ta wynikała najczęściej z: braku informacji o protokole przeglądu (Ahmed 2024, Padmalatha 2021, Hershenhouse 2021, Shen 2020, Matar 2022), braku strategii wyszukiwania (Ahmed 2024, Padmalatha 2021, Hershenhouse 2021, Shen 2020, Matar 2022), braku przedstawienia listy badań wykluczonych (Ahmed 2024, Padmalatha 2021, Hershenhouse 2021, O'Donnell 2021, Shen 2020, Matar 2022), a także braku zastosowania odpowiednich metod statystycznych do łącznia wyników (Ahmed 2024, Shen 2020, Matar 2022).

Przeglądy systematyczne – analiza skuteczności

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

- Wyniki metaanalizy sieciowej z jednego przeglądu systematycznego (Shen 2020) wskazują, że w grupie **pacjentów z rakiem piersi,** u których wykonano **DBR po TM** (N=5 500) odnotowano **istotnie statystycznie** większą szansę przeżycia całkowitego **w porównaniu z grupą pacjentów,** u których wykonano IBR w czasie TM (N=58 418) (OR=2,35 (95%CrI: 1,00; 5,94), p<0,05) **lub w porównaniu z brakiem rekonstrukcji piersi** (N=201 604) po TM (OR=4,12 (95%CrI:1,80; 10,01), p<0,05).

Przerzuty odległe (ang. *distant metastases*)

- Wyniki tradycyjnej metaanalizy z jednego przeglądu systematycznego (Shen 2020) wykazały, że wśród pacjentów z **rakiem piersi,** u których **nie wykonano rekonstrukcji piersi po TM** występuje **istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów** odległych w porównaniu z grupą pacjentów, u których wykonano **DBR po TM** (OR=1,34 (95%CI: 1,07; 1,68), p<0,05). Wynik ten nie został potwierdzony w metaanalizie sieciowej oraz w analizie wrażliwości (uwzględniającej wiek pacjenta).

Nawrót miejscowy (ang. *local recurrence*)

- Wyniki metaanalizy sieciowej oraz tradycyjnej pochodzące z jednego przeglądu systematycznego (Shen 2020) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) w częstości występowania nawrotów miejscowych wśród pacjentów z rakiem piersi poddanych DBR po TM (metaanaliza sieciowa: N=5 500, tradycyjna: N=bd) w porównaniu z pacjentami, u których wykonano IBR w czasie TM (metaanaliza sieciowa: N=58 418, tradycyjna: bd) oraz w porównaniu z pacjentami z brakiem rekonstrukcji po TM (metaanaliza sieciowa: N=201 604, tradycyjna: N=bd).

Niepowodzenie rekonstrukcji/utrata przeszczepionego płata (ang. *reconstructive failure/flap loss*)

- Wyniki metaanaliz z dwóch przeglądów systematycznych (Hershenhouse 2021, O'Donnell 2021) nie wykazały istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji wśród pacjentów z rakiem piersi poddanych DBR po TM w porównaniu z pacjentami, u których wykonano IBR w czasie TM.

Reoperacja (ang. *return to the operating room*)

- Wyniki metaanalizy 17 badań pochodzące z jednego przeglądu systematycznego (Matar 2022) nie wykazały istotnych statystycznie różnic (p=0,78) w częstości wystąpienia reoperacji wśród pacjentów z rakiem piersi poddanych DBR po TM/RRM (N=5 091) w porównaniu z pacjentami, u których wykonano IBR w czasie TM/RRM (N=6 387).

Długość pobytu w szpitalu po operacji (ang. *length of hospital stay*)

- Wyniki metaanalizy 4 badań pochodzące z jednego przeglądu systematycznego (Matar 2022) nie wykazały istotnych statystycznie różnic (p=0,35) w średniej długości pobytu pacjentów w szpitalu po operacji w grupie pacjentów z rakiem piersi poddanych DBR po TM/RRM (N=3 602) w porównaniu z grupą pacjentów poddanych IBR w czasie TM/RRM (N=1 578).

Występowanie depresji (ang. *depression*)

- Wyniki metaanalizy 3 badań pochodzące z jednego przeglądu systematycznego (Padmalatha 2021) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania depresji u pacjentów z rakiem piersi poddanych DBR po TM (N=173) w porównaniu z pacjentami po IBR w czasie TM (N=206) oraz w porównaniu z brakiem rekonstrukcji piersi po TM (N=263).

Przeglądy systematyczne – analiza bezpieczeństwa

Powikłania po rekonstrukcji piersi (ang. *complications*)

- W 4 przeglądach systematycznych raportowano wyniki dla występowania powikłań po rekonstrukcji piersi. Wyniki metaanaliz z przeglądu systematycznego Shen 2020 (metaanaliza sieciowa 17 badań oraz tradycyjna 16 badań) wykazały, że **u pacjentów z rakiem piersi przeprowadzenie DBR po TM istotnie statystycznie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w porównaniu z przeprowadzeniem IBR w czasie TM** (metaanaliza sieciowa: OR=0,71 (95%CrI: 0,52; 1,00), p<0,05, metaanaliza tradycyjna: OR=0,75 (95%CI: 0,62; 0,90); p<0,05). Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie z przeglądu Matar 2022 (29 badań) przeprowadzonej wśród pacjentek z rakiem piersi po TM/RRM u których wykonano DBR lub IBR (IBR vs DBR: OR=1,30 (95%CI 1,03; 1,65), p=0,03). Natomiast w pozostałych przeglądach systematycznych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania powikłań w analizowanych grupach (O'Donnell 2021, Hershenhouse 2021).

Poszczególne powikłania po rekonstrukcji piersi

- Wśród pacjentów z rakiem piersi **poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z** pacjentami, u których wykonano **IBR w czasie TM/RRM** odnotowano **istotne statystycznie różnice** w zakresie częstości występowania: **krwiaka lub surowiczaka** (IBR vs DBR: OR=2,01 95%CI: 1,27; 3,17), p=0,003; Matar 2022 oraz (DBR vs IBR: 10,57% vs 2,69%; p=0,042; Hershenhouse 2021), **choroby zakrzepowo zatorowej** (DBR vs IBR: 2% vs 4%; p<0,05; Ahmed 2024), **przykurczu** (IBR vs DBR: OR=121,03 (95%CrI: 19,24; 761,56); O'Donnel 2021).
- U pacjentów poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z pacjentami poddanymi IBR w czasie TM/RRM oraz w porównaniu z pacjentami nie poddanymi zabiegowi rekonstrukcji piersi nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania: zakażenia miejsca operowanego (O'Donnell 2021, Shen 2020), zakażenia (Hershenhouse 2021, Matar 2022), obrzęku limfatycznego (Shen 2020), martwicy tkanki tłuszczowej (Hershenhouse 2021, Matar 2022), martwicy skóry (Matar 2022), krwiaka (Hershenhouse 2021), zakrzepicy naczyń (Hershenhouse 2021), rozejścia się rany (Matar 2022).

Opinie ekspertów klinicznych

W ramach analizy wysłano prośbę o wypełnienie formularza opinii łącznie do 7 ekspertów klinicznych, w tym do dwóch KK w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz genetyki klinicznej, otrzymano 2 odpowiedzi. O opinie zwrócono się także do fundacji i stowarzyszeń pacjentów, uzyskano 2 odpowiedzi w tym jedną odmowną.

- Eksperci kliniczni oraz osoba reprezentująca fundacje pacjentów **uznali za zasadne uwzględnienie nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii tj.: bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny).** Eksperci uznali, że w każdym z wnioskowanych wariantów uzyskuje się efekt oczekiwany – redukcję ryzyka raka piersi, a dostęp do różnych wariantów świadczenia jest zgodny z międzynarodowymi standardami opieki medycznej.
- Eksperci kliniczni oraz przedstawiciel fundacji pacjentów **uznali za zasadne rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentki z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN.** Zgadzają się również, że pacjentki powinny mieć możliwość wykonania profilaktycznej mastektomii w przypadku potwierdzonych patogennych mutacji genowych **PALB2, TP53 oraz PTEN**, **niezależnie od wywiadu rodzinnego**. W przypadku nosicielek patogennej mutacji **CHEK2** (mutacje skracające białko charakterystyczne dla populacji polskiej: del5395, IVS2+1G>A, IIOOdelC) eksperci kliniczni wskazują dodatkowo na **kryterium występowania przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia.**
- Eksperci podkreślają, że u pacjentek po zabiegu profilaktycznym będzie możliwe zmniejszenie częstości kontrolnych badań obrazowych lub nawet całkowita rezygnacja z nich. Ostrożność onkologiczna u pacjentek z patogennymi mutacjami skłania do częstszego niż wśród ogółu populacji zlecania interwałowych badań USG piersi po nieprawidłowym wyniku MRI piersi oraz biopsji mammotomicznych i tumorektomii. Jednorazowy koszt zabiegu mastektomii jest wysoki, jednak nie przewyższa nakładów potrzebnych na coroczne badanie MRI, USG piersi oraz MMG. Zabieg profilaktyczny z dużym prawdopodobieństwem pozwoli uniknąć kosztownego leczenia onkologicznego oraz będzie miał znaczenia w kontekście kosztów pośrednich tj.: absencja chorobowa, niezdolność do pracy, renty, przedwczesne zgony oraz sieroctwa.
- Opinie wszystkich ekspertów klinicznych są zgodne w kwestii **nieposzerzania kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentki z potwierdzoną mutacją genu ATM**, ponieważ u tych pacjentek ryzyko raka piersi jest tylko umiarkowanie podwyższone (około 33%) a rokowanie korzystne. Ewentualną decyzję o zabiegu profilaktycznym należy oprzeć w całości o historię rodzinną.

Przegląd rozwiązań międzynarodowych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu rozwiązań międzynarodowych przedstawiono informacje dotyczące trzech państw tj.: Francji, Australii i Nowej Zelandii w zakresie stosowania profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii. We wszystkich ww. krajach wydano dokumenty, które mają na celu wsparcie kobiet w procesie podejmowania decyzji o wykonaniu mastektomii, w tym profilaktycznej, oraz rekonstrukcji piersi, jak również wsparcie lekarzy w procesie podejmowania decyzji. Dokumenty mają na celu zapewnienie równego dostępu do świadczeń oraz spójnego podejścia w procesie decyzyjnym, uwzględniając kryteria kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii.

- We Francji **BRRM jest możliwa od 30 r. ż.,** dotyczy przede wszystkim osób, u których zidentyfikowano mutację w genach predysponujących do wystąpienia nowotworu. CRRM jest możliwa u kobiet ze zdiagnozowanym rakiem inwazyjnym oraz genem predysponującym do wystąpienia nowotworu, w takiej sytuacji dopuszczalny jest również zabieg na prośbę pacjentki.
- W Australii RRM może być stosowana wyłącznie, jeśli występują wskazania kliniczne u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworu, w tym występowaniem mutacji w genach predysponujących do raka piersi oraz wysokim ryzykiem wystąpienia raka w drugiej piersi (u pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem w jednej piersi). Decyzje o wykonaniu

zabiegu rekonstrukcji piersi w przypadku pacjentek z jednostronnym rakiem piersi, które poddały się BRRM, są podejmowane w oparciu o opinię zespołu multidyscyplinarnego.

- W Nowej Zelandii wykonanie mastektomii kontralateralnej jest możliwe przy potwierdzonym wysokim obciążeniu rodzinnym lub genetycznym rakiem piersi. Decyzja o wykonaniu CRRM i rekonstrukcji piersi jest podejmowana indywidualnie przez lekarzy w miarę dostępności zasobów.

Analiza ekonomiczna

Ocena opłacalności zastosowania diagnostyki w kierunku występowania patogennych mutacji w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN u pacjentów kwalifikowanych do profilaktycznej mastektomii

W ramach przeprowadzonej analizy zidentyfikowano trzy publikacje. We wszystkich badaniach populację wyjściową modelu stanowiły zdrowe kobiety w wieku 30 (Manganda 2018, Wei 2024), 40 (Li 2017), 50 (Li 2017) lat lub więcej. Prezentowane modele oceniały zastosowanie diagnostyki genetycznej i profilaktyki u pacjentek:

- z wysokim ryzykiem wystąpienia dziedzicznego raka piersi (Li 2017) / spełniających kryteria kliniczne kwalifikujące do oceny występowania dziedzicznego raka piersi i/lub jajnika (Manhanda 2018),
- z populacji ogólnej (Manhanda 2018),
- z patogennymi mutacjami w genach BRCA1, BRCA2, **PALB2,** RAD51C, RAD51D lub BRIP1 (Wei 2024).

W poszczególnych badaniach szacowano efektywność kosztową:

- strategii profilaktyki raka piersi i raka jajnika obejmujących zastosowanie zabiegu operacyjnego (RRM i/lub profilaktyczna salpingooforektomia (ang. *risk-reducing salpingo-oophorectomy*, RRSO) oraz opcjonalnie wzmożonego nadzoru/chemoprewencji w porównaniu do strategii referencyjnej opierającej się na zastosowaniu chemoprewencji w połączeniu ze wzmożonym nadzorem (u nosicielek patogennych wariantów w genach BRCA1/2, PALB2, RAD51C/ RAD51D) lub braku operacji (u nosicielek mutacji w genie BRIP1) (Wei 2024),
- strategii profilaktyki raka piersi i raka jajnika obejmujących:
    - standardową procedurę oceny ryzyka (kryteria kliniczne, historia rodzinna) oraz badania genetyczne genów BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, **PALB2** (strategia A),
    - procedurę kwalifikacji przesiewowej z populacji ogólnej oraz badania genetyczne genów BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, **PALB2** (strategia B)

  w porównaniu do standardowej procedury oceny ryzyka wystąpienia raka piersi i/lub raka jajnika (kryteria kliniczne, historia rodzinna – szacowane prawdopodobieństwo mutacji BRCA1/BRCA2 ≥10%) wraz z badaniami genetycznymi w kierunku wystąpienia mutacji w genach BRCA1/BRCA2 (Manhanda 2018),
- strategii oceny ryzyka występowania dziedzicznego raka piersi obejmującej badania genetyczne z zastosowaniem panelu 7-genowego (BRCA1, BRCA2 oraz w genach **TP53, PTEN**, CDH1, STK11, **PALB2**) w porównaniu do strategii oceny występowania patogennych wariantów w genach BRCA1/BRCA2 (Li 2017).

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu przeprowadzono analizę CUA, przy czym w badaniu Li 2017 autorzy publikacji odnoszą się głównie do wyników opartych na ocenie szacowanej długości życia (analiza CEA).

Wyniki odnalezionych badań wskazują, że:

- U zdrowych pacjentek będących nosicielkami patogennej mutacji w genie **PALB2** przeprowadzenie **RRM w wieku 40 lat** wiązało się z dodatkowym kosztem **2 219 GBP** na każdy zyskany rok życia skorygowany o jakość (QALY) w porównaniu do zastosowania **wzmożonego nadzoru połączonego z chemoprewencją od 30. roku życia**. Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy połączeniu **RRM (w 40. roku życia) oraz RRSO (w 45. roku życia)** wyniosło **2 381 GBP** (oba wyniki poniżej przyjętego progu opłacalności: 20 tys. GBP/QALY) (Wei 2024).
- W badaniu na populacji pacjentek w wieku 30 lat i więcej, spełniających kryteria kliniczne oceniającym opłacalność zastosowania strategii opartej na ocenie genów BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, **PALB2** w porównaniu do strategii referencyjnej (ocena genów BRCA1 oraz BRCA2) szacowany wskaźnik użyteczności kosztowej wyniósł odpowiednio **7 630 GBP/QALY** oraz **49 282 USD/QALY** (wyniki poniżej przyjętego progu opłacalności: 30 tys. GBP/QALY oraz 100 tys. USD/QALY), przy czym Analitycy Agencji zwracają uwagę na możliwość popełnienia przez autorów błędu obliczeniowego (obie strategie zasadniczo nie różnią się pod względem ponoszonych kosztów i uzyskiwanych efektów, tj. ponoszone koszty: 1 586,38 GBP oraz 1 586,11 GBP; uzyskiwane efekty dla obu strategii: 23,6909 QALY) (Manhanda 2018).
- W analizie na populacji pacjentek w wieku 30 lat i więcej (populacja ogólna bez uwzględniania kryteriów klinicznych) porównującej zastosowanie strategii opartej na ocenie genów BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, **PALB2** ze strategią opartą na ocenie genów BRCA1 oraz BRCA2 (strategia referencyjna) wskaźnik użyteczności kosztowej wyniósł odpowiednio **21 600 GBP/QALY** oraz **54 770 USD/QALY** (wyniki poniżej przyjętego progu opłacalności: 30 tys. GBP/QALY oraz 100 tys. USD/QALY) (Manhanda 2018).
- U pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia dziedzicznego raka piersi wykorzystanie panelu 7-genowego (BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CDH1, STK11, **PALB2**) w porównaniu do oceny genów BRCA1/2 (strategia referencyjna) wiązało się z dodatkowym kosztem na każdy zyskany rok życia a wskaźnik ICER w kohortach 40 oraz 50 lat wyniósł odpowiednio **23 735 USD/LYG** oraz **42 067 USD/LYG** (przy założonym progu opłacalności wynoszącym 100 tys. USD/LYG). Analogiczne wyniki uwzględniające jakość życia wyniosły odpowiednio: **48 328 USD/QALY** i **69 920 UDS/QALY** (Li 2017).

Ocena opłacalności zastosowania profilaktycznej mastektomii lub odjęcia piersi z opóźnioną rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub dwustronny)

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono badań w przedmiotowym temacie. W publikacji Schrauder 2019 (retrospektywna analiza kosztów) oceniającej średnie koszty na pacjenta ponoszone w systemie niemieckim wskazano, że:

- zastosowanie mastektomii redukującej ryzyko z **opóźnioną rekonstrukcją piersi z użyciem implantu** wiązało się z wyższym średnim kosztem w porównaniu do **rekonstrukcji jednoczasowej** tą samą metodą a różnica ta wynosiła 2 797 EUR (13 206 EUR vs 10 409 EUR),
- zastosowanie mastektomii redukującej ryzyko z **opóźnioną rekonstrukcją piersi płatem DIEP** wiązało się z nieznacznie wyższym średnim kosztem w porównaniu do **rekonstrukcji jednoczasowej** tą samą metodą a różnica ta wyniosła 729 EUR.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie profilaktyczna mastektomia jest świadczeniem gwarantowanym finansowanym ze środków publicznych w Polsce. Przedmiotowe świadczenie zostało ujęte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) w katalogu świadczeń wymagających spełnienia dodatkowych warunków. Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcom z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem

zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u których wykluczono nowotwór złośliwy piersi i którzy spełniają co najmniej jeden z dodatkowych warunków (należą do nich m.in. potwierdzona obecność mutacji BRCA1/BRCA2 lub obciążający wywiad rodzinny).

Zgodnie z ww. rozporządzeniem profilaktyczna mastektomia obejmuje procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) w połączeniu z procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny). Skutkuje to brakiem możliwości dostosowania sposobu realizacji świadczenia, np. w związku z obrazem klinicznym lub preferencjami pacjenta/pacjentki (w zakresie terminu wykonania rekonstrukcji piersi lub rezygnacji z jej przeprowadzenia). Ponadto, aktualne kryteria kwalifikacji do świadczenia dotyczące mutacji genów nie obejmują innych mutacji niż BRCA1/BRCA2.

Zgodnie z zarządzeniem nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.) obecnie świadczenie Profilaktyczna mastektomia rozliczane jest w oparciu o dwa produkty rozliczeniowe (5.51.01.0009052 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej oraz 5.51.01.0009053 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera) finansowane w ramach grup JGP J01G oraz J01H.

W latach 2019–2023 ww. produkty rozliczono łącznie w przypadku 1 501 pacjentek (1 568 hospitalizacji), z czego zdecydowana większość została ujęta w produkcie rozliczeniowym 5.51.01.0009053 (grupa JGP J01H) – 1 492 pacjentki i 1 558 hospitalizacji. Łączna wartość zrealizowanych świadczeń w latach 2019–2023 wyniosła 20 893 230 zł, a wartość świadczeń rozliczonych – 28 406 318 zł.

Dane sprawozdawcze NFZ wskazują, że w analizowanym okresie zarówno liczba pacjentek, liczba hospitalizacji, jak i wartość świadczeń rozliczonych wzrasta.

Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjentkę w ramach produktu jednostkowego 5.51.01.0009053 (grupa JGP J01H) stale rosła w latach 2019–2023 (w 2019 r. nie rozliczono żadnego świadczenia, w pozostałych latach średnia wartość wzrosła z 12 790 zł w 2020 r. do 22 868 zł w 2023 r.). Z uwagi na niską liczebność populacji (łącznie 10 pacjentek w latach 2022–2023) nie jest możliwe określenie trendu dla wartości rozliczanych świadczeń w ramach produktu jednostkowego 5.51.01.0009052 (Grupa JGP J01G).

Mastektomia jest także finansowana w ramach grup JGP J04G, J04H i J02, jednak jej rozliczenie w ramach tych grup wymaga rozpoznania nowotworu złośliwego lub innych chorób w obrębie piersi (nie jest więc zabiegiem mającym charakter profilaktyczny).

Ze środków publicznych finansowane są także specjalistyczne wyroby medyczne wykorzystywane w okresie rekonwalescencji po przeprowadzeniu mastektomii, w tym zabiegu redukującego ryzyko. Zaliczają się do nich m.in. specjalistyczna bielizna czy protezy piersi. Ponadto finansowane są także wyroby medyczne (proteza piersi, biustonosze pooperacyjne lub do protez piersi) objęte refundacją po operacyjnym leczeniu nowotworów piersi, wad rozwojowych czy urazów.

Opinia Prezesa NFZ

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ liczba i wartość świadczeń rozliczonych dla produktów 5.51.01.0009052 (grupa JGP J01G) i 5.51.01.0009053 (grupa JGP J01H) wyniosła:

- w 2022 r. 486 świadczeń w kwocie 9 284 547,42 zł,
- w 2023 r. 518 świadczeń w kwocie 11 556 671,58 zł,
- w 2024 r. (dane dla I półrocza) 282 świadczenia w kwocie 6 212 581,94 zł.

Wartość świadczeń rozliczonych w ramach produktu 5.51.01.0009053 stanowiła ok. 98,2% wszystkich świadczeń rozliczonych dla obu produktów rozliczeniowych.

W opinii wskazano, że koszt jednego świadczenia uzależniony jest od grupy JGP, ceny za punkt w zależności od rodzaju umowy, zakresu świadczeń i odpowiednich współczynników, które mogą mieć zastosowanie w ramach świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia. **Koszt zabiegu jednostronnego wynosił od 18 470 zł do 36 940 zł, a dla zabiegu obustronnego od 28 443,80 zł do 56 889 zł.** Wskazano także, że szacunkowa ocena skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w przypadku zmiany warunków zakwalifikowania realizacji ww. świadczenia gwarantowanego polegającej na rozszerzeniu wskazań do zabiegu o kolejne mutacje jest trudna do oszacowania. **Zakres potencjalnego wzrostu kosztów dla płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem wskazań do zabiegu o kolejne mutacje oszacowano w wysokości od 6,7 mln do 10,6 mln zł.** Natomiast odnosząc się do zmiany warunków wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią szacunkowo skutek finansowy może wzrosnąć do 12,1 mln zł m.in. z uwagi na dwa pobyty pacjenta w szpitalu w przypadku rekonstrukcji opóźnionej.

Analiza wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025–2027). W jej ramach porównano scenariusz „istniejący" zakładający realizację świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia zgodnie z obowiązującymi warunkami kwalifikacji oraz scenariusz „nowy" zakładający rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia o pacjentki o potwierdzonej obecności mutacji w genach PALB2, CHEK2, TP53 lub PTEN oraz możliwość przeprowadzenia opóźnionej rekonstrukcji piersi lub całkowitej rezygnacji z tego zabiegu. W ramach obu scenariuszy dokonano oszacowania kosztów w 3 wariantach: podstawowym, uwzględniającym najbardziej prawdopodobne wartości parametrów wykorzystanych w analizie oraz minimalnym i maksymalnym, w których uwzględniono zakres wartości odzwierciedlający niepewność oszacowania dla najważniejszych parametrów.

- Szacowana liczba hospitalizacji w latach 2025–2027 wynosi:
  - scenariusz „istniejący":
    - wariant minimalny: 478 (1. rok), 510 (2. rok), 541 (3. rok); 1 529 (łącznie),
    - wariant podstawowy: 598 (1. rok), 637 (2. rok), 676 (3. rok); 1 911 (łącznie),
    - wariant maksymalny: 717 (1. rok), 764 (2. rok), 811 (3. rok); 2 292 (łącznie),
  - scenariusz „nowy":
    - wariant minimalny: 726 (1. rok), 760 (2. rok), 790 (3. rok); 2 276 (łącznie),
    - wariant podstawowy: 910 (1. rok), 949 (2. rok), 988 (3. rok); 2 847 (łącznie),
    - wariant maksymalny: 1 092 (1. rok), 1 140 (2. rok), 1 189 (3. rok), 3 421 (łącznie).
- Koszty scenariusza „istniejącego" oraz „nowego" oszacowane zgodnie z przyjętą w analizie metodyką w latach 2025–2027 wynoszą:
  - scenariusz „istniejący":
    - wariant minimalny: 10 538 198 zł (1. rok), 11 238 946 zł (2. rok), 11 921 225 zł (3. rok); 33 698 369 zł (łącznie),
    - **wariant podstawowy: 13 181 982 zł (1. rok), 14 031 968 zł (2. rok), 14 881 953 zł (3. rok); 42 095 903 zł (łącznie),**
    - wariant maksymalny: 15 817 270 zł (1. rok), 16 844 936 zł (2. rok), 17 872 603 zł (3. rok); 50 534 809 zł (łącznie),
  - scenariusz „nowy":
    - wariant minimalny: 15 244 439 zł (1. rok), 15 941 683 zł (2. rok), 16 554 919 zł (3. rok); 47 741 040 zł (łącznie),
    - **wariant podstawowy: 19 803 186 zł (1. rok), 20 618 874 zł (2. rok), 21 472 920 zł (3. rok); 61 894 981 zł (łącznie),**

- wariant maksymalny: 24 204 298 zł (1. rok), 25 242 351 zł (2. rok), 26 308 847 zł (3. rok); 75 755 496 zł (łącznie).

Wprowadzenie ocenianych zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego.

Koszt inkrementalny w latach 2025–2027 wariantu podstawowego wynosi odpowiednio:

- **1. rok: 6 621 204 zł,**
- **2. rok: 6 586 907 zł,**
- **3. rok: 6 590 967 zł,**
- **łącznie: 19 799 078 zł.**

Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości zarówno w wariancie minimalnym, jak i maksymalnym również wskazują, że wprowadzenie ocenianych zmian w rozporządzeniu MZ wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w każdym roku analizy. Koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio:

- wariant minimalny:
  - 1. rok: 4 706 241 zł,
  - 2. rok: 4 702 737 zł,
  - 3. rok: 4 633 693 zł,
  - łącznie: 14 042 671 zł.
- wariant maksymalny:
  - 1. rok: 8 387 028 zł,
  - 2. rok: 8 397 414 zł,
  - 3. rok: 8 436 245 zł,
  - łącznie: 25 220 687 zł.

Proponowane warunki realizacji świadczenia

Proponowany projekt zmian warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej pn. Profilaktyczna mastektomia lp. 46 załącznika nr 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.) opracowano w oparciu o KŚOZ, przeprowadzoną analizę wytycznych praktyki klinicznej oraz pozyskane opinie ekspertów klinicznych. Proponowany projekt zmiany (tekst podkreślony) będzie obejmował następujące elementy:

Warunki kwalifikacji do świadczenia

Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcy z wysokim lub z bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi w narządzie kwalifikowanym do profilaktycznej mastektomii i który spełnia co najmniej jeden z poniższych warunków:

1) potwierdzona obecność mutacji w przynajmniej jednym z następujących genów: BRCA1/BRCA2, PALB2, TP53, PTEN;
2) potwierdzona obecność mutacji CHEK2 i obciążający wywiad rodzinny: jedno zachorowanie u krewnych I lub II stopnia;
3) obciążający wywiad rodzinny: dwa zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 rokiem życia lub trzy zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką);
4) obciążający wywiad rodzinny: rozpoznanie u krewnych I stopnia metachronicznego lub synchronicznego zachorowania na nowotwór złośliwy piersi;
5) potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową

Zakres świadczenia

Świadczenie obejmuje:

1) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wraz z jednoczasową procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) **albo**
2) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi **albo**
3) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wraz z procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wykonaną w późniejszym terminie;
4) znieczulenie do zabiegu;
5) opiekę przed- i pooperacyjną.

Organizacja udzielania świadczenia

1) Do świadczenia kwalifikuje wielodyscyplinarny zespół, w skład którego wchodzi psycholog, lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej, lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej oraz lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej lub lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii plastycznej. Zespół ten przeprowadza rozmowę ze świadczeniobiorcą podlegającym kwalifikacji do zabiegu.
2) W procesie kwalifikacji bierze się pod uwagę badanie rezonansu magnetycznego piersi wykonane nie wcześniej niż 12 miesięcy przed kwalifikacją do zabiegu.
3) Wynik badania genetycznego stwierdzającego obecność mutacji patogennej BRCA1/BRCA2, PALB2, CHEK2, TP53, PTEN będącego podstawą do kwalifikacji świadczeniodawca potwierdza w badaniu materiału biologicznego z drugiego niezależnego pobrania.

Rozpatrując kwestie zmiany warunków realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia, NFZ zwrócił uwagę na wątpliwość czy zapis *„Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcy (…), u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi (…)”* odnosi się tylko do wykluczenia piersi, która ma zostać usunięta w ramach profilaktycznej mastektomii, czy też aktywny proces nowotworowy jest przeciwskazaniem do profilaktycznej mastektomii drugiej piersi, bez względu na stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Z drugiej strony zapis uwzględniony w zakresie świadczenia – *„zabieg jednostronny”* może wskazywać, że do profilaktycznej mastektomii mogą kwalifikować się pacjentki, które w przeszłości miały przeprowadzoną mastektomię drugiej piersi z powodu choroby nowotworowej.

Agencja za NFZ proponuje dodanie zapisu precyzującego warunki kwalifikacji do świadczenia: *„Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcy (…), u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi w narządzie kwalifikowanym do profilaktycznej mastektomii (…)”.*

Podsumowanie i kluczowe wnioski

- Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do świadczenia opieki zdrowotnej pn. Profilaktyczna mastektomia w kontekście uwzględnienia świadczeniobiorców z potwierdzonymi patogennymi mutacjami genowymi PALB2, TP53 oraz PTEN niezależnie od wywiadu rodzinnego oraz z patogenną mutacją CHEK2 przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia, znajduje uzasadnienie w przeprowadzonej analizie wytycznych praktyki klinicznej, pozyskanych opiniach ekspertów, KŚOZ a także opinii Prezesa NFZ.
- Nosicielki patogennej mutacji genów o wysokiej penetracji TP53, PTEN oraz PALB2, mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi wynoszące odpowiednio 85%, 80% i 50%. W przypadku nosicielek patogennej mutacji genu o umiarkowanej penetracji – genu CHEK2, przy współistnieniu przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia ryzyko zachorowania na raka piersi jest pięciokrotnie wyższe.
- Poszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii oraz wprowadzenie nowych wariantów świadczenia odnoszących się do czasu wykonania rekonstrukcji piersi może stanowić dodatkową opcję postępowania u świadczeniobiorców z wysokim ryzykiem zachorowania raka piersi obok ścisłego nadzoru profilaktycznego opartego na wykonywaniu badań obrazowych (MRI, MMG). Jednakże należy podkreślić, że celem profilaktycznej mastektomii jest redukcja ryzyka zachorowania na raka piersi, a celem nadzoru profilaktycznego opartego na badaniach obrazowych jest jedynie wykrycie nowych przypadków raka piersi w możliwie jak najwcześniejszym stadium zaawansowania

klinicznego. Ostateczna decyzja w zakresie optymalnego postępowania leży po stronie lekarza oraz pacjenta, uwzględniając jego wartości i preferencje.

- Uwzględnienie nowych wariantów realizacji świadczenia opieki zdrowotnej pn. Profilaktyczna mastektomia tj.: bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny), pozwala na wybór optymalnej metody postępowania u świadczeniobiorcy uwzględniając jego oczekiwania i preferencje. Jednocześnie zebrane dane naukowe wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa interwencji. W każdym z wnioskowanych wariantów uzyskuje się efekt oczekiwany – redukcję ryzyka raka piersi, a dostęp do różnych wariantów świadczenia jest zgodny z międzynarodowymi standardami opieki medycznej. Ponadto decyzja o wykonaniu profilaktycznej mastektomii u nosicielek patogennych mutacji genowych nie powinna być uzależniona od decyzji pacjentki o jednoczasowym przeprowadzeniu rekonstrukcji piersi.
- Należy podchodzić do wnioskowania na temat skuteczności RRM u pacjentów z mutacjami genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM z ostrożnością uwzględniając ograniczenia analizy wynikające z małej liczby dostępnych badań, głównie o charakterze serii przypadków lub badań obserwacyjnych z grupą kontrolną o niskiej jakości.
- Eksperci wskazują, że koszt związany z przeprowadzeniem zabiegu mastektomii nie przewyższa nakładów potrzebnych na coroczne badanie MRI, USG piersi oraz MMG wśród pacjentek z grupy ryzyka. Zabieg profilaktyczny pozwala uniknąć kosztownego leczenia onkologicznego oraz ma znaczenie w kontekście kosztów pośrednich związanych z absencjami chorobowymi, niezdolnością do pracy, rentami, przedwczesnymi zgonami oraz sieroctwem.
- Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne / decyzje finansowe dotyczące profilaktycznej mastektomii były pozytywne i miały na celu zwiększenie dostępu do różnych technik operacji rekonstrukcji piersi po RRM, gwarantując tym samym możliwość wyboru techniki operacyjnej zgodnej z preferencjami pacjentek. Ponadto w rekomendacjach uwzględniano kobiety z grupy wysokiego ryzyka nosicielstwa patogennej mutacji genu m.in. PALB2, TP53 oraz PTEN u których należy/można rozważyć RRM na podstawie prognozy choroby, ryzyka i korzyści oraz preferencji pacjenta.
- Analiza wpływu na budżet wskazuje, że uwzględnienie nowych wariantów realizacji świadczenia opieki zdrowotnej pn. Profilaktyczna mastektomia związane będzie ze wzrostem kosztów inkrementalnych.
- Analizę wpływu na budżet przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, ale konsekwencje finansowe będą obejmować dłuższy horyzont czasowy i potencjalnie wiązać się z niższymi kosztami w zakresie m.in. mniejszej liczby badań kontrolnych (brak ścisłego nadzoru) oraz kosztów leczenia raka piersi w przyszłości w związku ze znaczną redukcją ryzyka jego wystąpienia po profilaktycznej mastektomii.
- Eksperci wskazują, że kobiety rozważają obecnie RRM z uwagi na obciążenie genetyczne i rodzinne z dużym prawdopodobieństwem i tak przejdą operację mastektomii tylko, że terapeutyczną poprzedzoną kosztownym procesem kwalifikacji i uzupełnioną leczeniem onkologicznym, a także związaną z większym urazem tkankowym.
- RRM pozwala na zapewnienie dostępu do alternatywnej metody redukującej ryzyka wystąpienia raka piersi u pacjentów obciążonych świadomością możliwości wystąpienia u nich choroby nowotworowej.

3. Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31f ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. z 2024 r. poz.146), pismem znak: DLG.742.3.2024.MGL, z dnia 24 lipca 2024 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji dotyczącej zasadności rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii oraz uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią (jednoczasowo albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi) oraz określenia nowych minimalnych warunków jego realizacji.

Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) opracowaną przez ekspertów w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz genetyki wniosek dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia wskazanego w lp. 46 załącznika nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.).

Cele szczegółowe obejmują analizę problemu decyzyjnego, dostępnych dowodów naukowych, rozwiązań organizacyjnych w innych krajach, rekomendacji refundacyjnych oraz opinii ekspertów w przedmiotowym zakresie, a także oszacowanie wpływu finansowania wnioskowanego świadczenia na budżet płatnika publicznego. Ponadto w oparciu o KŚOZ oraz opinie eksperckie opracowano minimalne warunki realizacji świadczenia.

Termin realizacji zlecenia wyznaczono na 31 października 2024 r.

W 2018 r. w AOTMiT, na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak: IK.1217338.KoM, z dnia 6 lutego 2018 r.) z art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.) zostało przygotowane opracowanie analityczne pn.: „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi nr: OT.430.1.2018”. Na podstawie opracowania analitycznego zostało wydane pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywna rekomendacji Prezesa AOTMiT.

W rekomendacji nr 72/2018 z dnia 30 lipca 2018 r. Prezes AOTMiT za stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 74/2018 wskazał na zasadność zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z gr. bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Świadczenie pod nazwą „Profilaktyczna mastektomia” zostało wprowadzone do koszyka świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego Rozporządzeniem Ministra Zdrowia dnia 9 stycznia 2019 r. obejmujące analogiczne kryteria jak zdefiniowana populacja docelowa w raporcie analitycznym z 2018 r, tj. kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi (szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji do ocenianego świadczenia przedstawiono w rozdziale 4.3.3).

Szczegółowe informacje dotyczące korespondencji z interesariuszami przedstawiono w tabeli poniżej.

Historia korespondencji i spotkań z interesariuszami

Data	Przedmiot korespondencji
Spotkania i korespondencja z interesariuszami	
24.07.2024 r.	Wraz z przesłanym zleceniem przez Ministra Zdrowia na podstawie art. 31f ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. z 2024 r. poz. 146) została przesłana korespondencja prowadzona przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) z interesariuszami tj. NFZ oraz Konsultanci krajowi w dziedzinie chirurgii onkologicznej i genetyki. Szczegóły dotyczące przesłanej korespondencji przedstawiono poniżej. W dniu 16.08.2023 r. [redacted] skierował wniosek do Prezesa NFZ o objęcie refundacją profilaktycznej mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją piersi u wszystkich pacjentek z mutacją w genie PALB2, niezależnie od wywiadu rodzinnego. W dniu 29.11.2023 r. [redacted] przesłał prośbę do MZ w sprawie wniosku o refundację profilaktycznej mastektomii z jednoczesną rekonstrukcją piersi u wszystkich nosicielek mutacji w genie PALB2. W załączeniu profesor przesłał skan wniosku poparty opinią ówczesnego KK prof. dr hab. A. Latos-Bieleńskiej, w której KK wskazała, że wniosek o objęcie refundacją profilaktycznej mastektomii

Data	Przedmiot korespondencji
	z jednoczasową rekonstrukcją piersi u wszystkich pacjentek z mutacją w genie PALB2, niezależnie od wywiadu rodzinnego uważa za zasadny zgodnie z aktualną wiedzą oraz w oparciu o przeprowadzone przez [redacted] badania opublikowane w czasopiśmie Lancet, a także w oparciu o wyniki prac innych autorów oraz międzynarodowe rekomendacje. KK w dziedzinie chirurgii onkologicznej prof. dr hab. Wojciech Zegarski zwrócił się do MZ (brak daty) z wyjaśnieniem, że zabieg profilaktycznej mastektomii bez wykonania jednoczasowej rekonstrukcji wyniosłości piersi (implantami bądź tkankami własnymi) jest rzeczywiście pominięty w aktualnym katalogu procedur chirurgicznych. KK wskazał, że zabieg jest niezbędny w celu rozliczenia wykonania omawianego zabiegu – w przypadku rezygnacji pacjentki w pierwszym etapie leczenia z rekonstrukcji piersi. W opinii KK wycena tego nowego świadczenia gwarantowanego powinna odpowiadać wysokości wyceny mastektomii prostej BNO (bliżej nie określona) – stosowanej w leczeniu zmian z rozpoznaniem C50. W dniu 07.06.2024 r. [redacted] przesłał pismo do Ministerstwa Zdrowi w którym opisał zasadność profilaktycznej mastektomii w poszczególnych grupach pacjentek oraz oszacował liczbę dodatkowych zabiegów w przypadku zmiany Rozporządzenia. W dniu 12.07.2024 r. NFZ w odpowiedzi na pismo z 11 lipca 2024 r. (znak pisma: DLG.742.3.2024.MGL) w którym przekazał uwagi dotyczące projektu KŚOZ.
06.08.2024 r.	Agencja wystosowała pisma do 7 ekspertów klinicznych (w tym do dwóch KK) oraz do przedstawicieli 4 stowarzyszeń/fundacji pacjentów (znak sprawy: WS.420.14.2024.MK) z prośbą o ocenę zasadności rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii oraz uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia oraz określenie nowych, minimalnych warunków jego realizacji. O opinię ekspercką zwrócono się do następujących osób: prof. dr hab. Wojciecha Zegarskiego (KK z dziedziny chirurgii onkologicznej), prof. dr hab. Anny Marii Latos-Bieleńskiej (KK z dziedziny genetyki klinicznej), [redacted] (Federacja Stowarzyszeń Amazonki), [redacted] (Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych), [redacted] (Alivia Onkofundacja), [redacted] (Fundacja Oncocafe). Do dnia 29.08.2024 r. otrzymano 3 opinie eksperckie od następujących ekspertów: prof. dr hab. Wojciecha Zegarskiego, [redacted] oraz [redacted] Federacji Stowarzyszeń Amazonki – [redacted]. Ponadto odmowną opinię przesłała [redacted] fundacji Alivia Onkofundacja – [redacted]
28.08.2024 r.	Agencja wystosowała pisma do Prezesa NFZ Pana dr Filipa Nowaka (znak pisma: WS.420.14.2024.MK) z prośbą o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych – zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 7 ustawy wraz z podaniem metodyki tych oszacowań.
25.09.2024 r.	Agencja otrzymała odpowiedź od Prezesa NFZ (znak sprawy: NFZ-DSOZ-WLS.421.10.2024.315193.MP) dotyczącą oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zmiany warunków realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia wskazanego w lp. 46 załącznik nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia.
16.10.2024 r.	Agencja wystosowała do Ministra Zdrowia pismo (znak WS.420.14.2024.2.MKo) z prośbą o rozważenie zmiany podstawy prawnej zlecenia z uwagi na charakter zlecenia. Do dnia 22.10.2024 r. nie otrzymano pisemnej odpowiedzi.

4. Analiza problemu decyzyjnego

4.1. Problem zdrowotny

Zakres zlecenia (A) Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii (uwzględnienie patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN)

ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Z15 Genetyczna podatność na choroby

Z15.0 Genetyczna podatność na nowotwory złośliwe

Z15.01 Genetyczna podatność na nowotwory złośliwe piersi

Zakres zlecenia (B) Uwzględnienie różnych wariantów realizacji świadczenia – profilaktyczna mastektomia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (jednoczasowo albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi)

ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Z40 Chirurgia profilaktyczna

Z40.0 Chirurgia profilaktyczna czynników ryzyka związanych z nowotworami złośliwymi

4.1.1. Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwór piersi (ang. *breast cancer*) zwany potocznie rakiem piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Najczęstszym rodzajem raka piersi jest rak przewodowy (ang*. ductal carcinoma*), który zaczyna się w wyściółce przewodów mlecznych (cienkich rurek, które transportują mleko ze zrazików piersi do brodawki). Innym rodzajem raka piersi jest rak zrazikowy (ang. *lobular carcinoma*), który zaczyna się w zrazikach (gruczołach mlecznych) piersi. Inwazyjny rak piersi to rak piersi, który rozprzestrzenił się z miejsca, w którym się rozpoczął w przewodach mlecznych lub zrazikach, do otaczającej go zdrowej tkanki. Rak piersi występuje zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, chociaż u mężczyzn występuje nieporównywalnie rzadko[2,3].

4.1.2. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia raka piersi jest przypisywana złożonej interakcji między różnymi modyfikowalnymi i niemodyfikowalnymi czynnikami. Etiologia jest determinowana przez czynniki genetyczne, środowiskowe, żywieniowe, hormonalne i dziedziczne, które przyczyniają się do rozwoju nowotworu[4].

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia nowotworu piersi należą płeć żeńska, starszy wiek oraz czynniki dziedziczne oraz czynniki genetyczne. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet, u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten typ nowotworu. Większość przypadków raka piersi diagnozuje się u kobiet po 50. roku życia, a ryzyko zachorowania na raka piersi

[2] *Wysocki, W. (2023). Rak piersi - objawy, leczenie, rokowanie. Pozyskano z: https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/162061,rak-piersi-objawy-leczenie-rokowanie, dostęp z 07.08.2024 r.*

[3] *National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. Pozyskano z: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/breast-cancer, dostęp z 07.08.2024 r.*

[4] *Admoun, C., Mayrovitz, H.N. (2022). The Etiology of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; Aug 6. Chapter 2.*

wzrasta wraz z wiekiem. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi u kobiety wynosi 2,4% w wieku od 50 do 59 lat, 3,5% w wieku od 60 do 69 lat i 7,0% w wieku 70 lat i starszych[5,6].

Występowanie raka piersi w rodzinie jest silnym i niezmiennym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi. Badania pokazują, że ryzyko zachorowania na raka piersi jest dwukrotnie wyższe wśród kobiet, które mają krewnego I stopnia (matka, siostra i córka) z historią raka piersi i wzrasta trzykrotnie, jeśli kobieta miała dwóch dotkniętych chorobą krewnych I stopnia. Kobieta, która ma dwoje krewnych I stopnia z rakiem piersi, ma trzykrotnie większe ryzyko niż kobieta bez rodzinnej historii raka piersi[7]. Osobista historia raka piersi wiąże się ze zwiększonym, ale nadal niskim ryzykiem rozwoju raka piersi w przeciwległej piersi. Szacuje się, że średnie ryzyko rozwoju raka piersi w przeciwległej piersi u kobiet, które przeżyły raka piersi, wzrasta o 0,5% każdego roku po pierwotnej diagnozie raka[8]. Wiek w momencie diagnozy u krewnego I stopnia również wpływa na ryzyko raka piersi. Kobiety mają trzykrotnie wyższe ryzyko, jeśli krewny I stopnia został zdiagnozowany przed ukończeniem 30. roku życia, a jeśli chory krewny został zdiagnozowany po ukończeniu 60. roku życia ryzyko jest 1,5-krotnie wyższe[9].

Istotny związek między dodatnim wywiadem rodzinnym, a zwiększonym ryzykiem raka piersi wiąże się z występowaniem nieprawidłowości genetycznych. Ryzyko zachorowania zależy od stopnia penetracji zmutowanego genu, mierzonego odsetkiem zachorowań u nosicieli tej mutacji. Na tej podstawie wyróżnia się zespoły o najwyższej, wysokiej i umiarkowanej predyspozycji genetycznej do zachorowania na raka piersi[10].

Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji tj.: *BRCA1* i *BRCA2*. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, co odpowiada ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56–84%[11]. Wyniki prospektywnego badania kohortowego, wśród nosicielek genu *BRCA1* (N=6036) i *BRCA2* (N=3820) potwierdziły skumulowane ryzyko zachorowania na raka piersi na poziomie 72% u nosicielek mutacji *BRCA1* i 69% u nosicielek mutacji *BRCA2*[12].

Do innych genów supresorowych, których mutacje związane są z wysoką penetracją, należą m.in. **TP53** (zespół Li–Fraumeni), CDH1, **PTEN** (zespół Cowdena), **PALB2**. Do genów, których mutacje wiążą się

[5] *Admoun, C., Mayrovitz, H.N. (2022). The Etiology of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; Aug 6. Chapter 2.*

[6] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

[7] *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet (London, England), 358(9291), 1389–1399. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06524-2.*

[8] *Davies, K. R., Cantor, S. B., & Brewster, A. M. (2015). Better contralateral breast cancer risk estimation and alternative options to contralateral prophylactic mastectomy. International journal of women's health, 7, 181–187. https://doi.org/10.2147/IJWH.S52380.*

[9] *Chlebowski, R.T. (2024). Factors that modify breast cancer risk in women. UpToDate. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women, dostęp z 14.08.2024 r.*

[10] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

[11] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

[12] *Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., Jervis, S., van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F., Antoniou, A. C., BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog, L., Evans, D. G., Barrowdale, D., Frost, D., … Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA, 317(23), 2402–2416. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112.*

ze zwiększonym/umiarkowanym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą także **ATM**, NBN, NF1, **CHEK2** *i STK11*[13].

Poniżej opisano wyłącznie mutacje w genach będących przedmiotem niniejszego zlecenia.

TP53

Zespół Li-Fraumeni jest związany z wariantami patogennymi linii zarodkowej w genie białka nowotworowego p53 (ang. *Tumor Protein p53*, TP53), a nosiciele są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju wielu pierwotnych nowotworów w dzieciństwie lub wczesnej dorosłości. Kobiety, które są nosicielkami mutacji TP53, mają bardzo wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, sięgające 85% w wieku 60 lat[14]. Większość nowotworów piersi wywołanych mutacją *TP53* ma wczesny początek, a mediana wieku diagnozy wynosi 34 lata[15]. Około 5–8% kobiet zgłaszających się z rakiem piersi przed 30 rokiem życia ma mutację genu TP53[16]. Częstość występowania mutacji TP53 w populacji ogólnej jest nieznana i została oszacowana na poziomie od 1 /5 000 osób[17] do 1 / 20 000 osób[18]. Całkowite ryzyko zachorowania na raka w ciągu całego życia u osób z mutacjami TP53 jest bardzo wysokie, oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia bez raka u kobiet będących nosicielkami mutacji TP53 wynosi odpowiednio 65,2% w wieku 30 lat, 33,0% w wieku 45 lat oraz 2,9% w wieku 60 lat[19].

PTEN

Homolog fosfatazy i tensyny – gen PTEN (ang. *Phosphatase and Tensin Homolog*, PTEN) jest jednym z najczęściej zmutowanych genów supresorowych w nowotworach złośliwych. W przeglądzie systematycznym (włączono 7 badań, łącznie poddano analizie 773 pacjentek z rakiem piersi) mutacje genu PTEN wykryto u 6,73% badanych pacjentek[20]. Szacuje się, że ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet z mutacją PTEN wynosi od 25 do 50%, choć niektóre badania wykazały, że ryzyko to jest wyższe i wynosi od 67 do 85%. Mutacje germinalne PTEN powodują zespół Cowdena, który charakteryzuje się wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. W rodzinach z zespołem Cowdena około 80% ma mutacje zarodkowe PTEN, a kobiety z zespołem Cowdena są w około 25-50% narażone na ryzyko rozwoju raka piersi przez całe życie[21]. Większość nowotworów diagnozuje się u kobiet przed menopauzą. W populacji 727 091 pacjentów mutacja PTEN została wykryta u 0,027% pacjentów i była

[13] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

[14] *Mai, P. L., Best, A. F., Peters, J. A., DeCastro, R. M., Khincha, P. P., Loud, J. T., Bremer, R. C., Rosenberg, P. S., & Savage, S. A. (2016). Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. Cancer, 122(23), 3673–3681. https://doi.org/10.1002/cncr.30248.*

[15] *Schon, K., & Tischkowitz, M. (2018). Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. Breast cancer research and treatment, 167(2), 417–423. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4531-y.*

[16] *McCuaig, J. M., Armel, S. R., Novokmet, A., Ginsburg, O. M., Demsky, R., Narod, S. A., & Malkin, D. (2012). Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time?. Familial cancer, 11(4), 607–613. https://doi.org/10.1007/s10689-012-9557-z.*

[17] *Lalloo, F., Varley, J., Ellis, D., Moran, A., O'Dair, L., Pharoah, P., Evans, D. G., & Early Onset Breast Cancer Study Group. (2003). Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. Lancet (London, England), 361(9363), 1101–1102. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12856-5.*

[18] *Gonzalez, K. D., Noltner, K. A., Buzin, C. H., Gu, D., Wen-Fong, C. Y., Nguyen, V. Q., Han, J. H., Lowstuter, K., Longmate, J., Sommer, S. S., & Weitzel, J. N. (2009). Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 27(8), 1250–1256. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6959.*

[19] *Wu, C. C., Krahe, R., Lozano, G., Zhang, B., Wilson, C. D., Jo, E. J., Amos, C. I., Shete, S., & Strong, L. C. (2011). Joint effects of germ-line TP53 mutation, MDM2 SNP309, and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome. Human genetics, 129(6), 663–673. https://doi.org/10.1007/s00439-011-0957-1.*

[20] *Kołomańska, M. M., Nawacki, Ł., Madej, Ł., Matykiewicz, J., Kubala-Kukuś, A., & Głuszek, S. (2022). PTEN gene mutations in malignant tumours – a systematic review and clinical implications for tumour treatment. Medical Studies/Studia Medyczne, 38(4), 336-350. https://doi.org/10.5114/ms.2022.122392.*

[21] *Yari, K., Hakimi, A., Mohammadi, M., Ammari-Allahyari, M., Salari, N., & Ghasemi, H. (2024). The Association of PTEN Gene Mutations with the Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Biochemical genetics, 62(3), 1617–1635. https://doi.org/10.1007/s10528-023-10464-z.*

związana z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi (OR=7,88 (95% CI: 5,57 – 11,6), p=4,2×10[32])[22].

PALB2

PALB2 (ang. *Partner And Localizer of BRCA2*) jest genem niedokrwistości Fanconiego i jest również uważany za gen podatności na raka piersi o wysokiej penetracji[23]. Gen PALB2 jest nazywany partnerem i lokalizatorem BRCA2, koduje białko, które wiąże się i kolokalizuje z BRCA2 w ogniskach jądrowych i prawdopodobnie umożliwia stabilną lokalizację wewnątrzjądrową i akumulację BRCA2[24]. Badania pacjentów z rakiem piersi wykazały, że od 0,4% do 3% posiada PALB2[25]. Mutacja w obrębie genu PALB2 jest związana z 33% do 53% ryzykiem zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia[26,27,28]. W polskim badaniu pacjentek z rakiem piersi, kontralateralny rak piersi wystąpił u 10% nosicielek PALB2. Badanie to wykazało również, że 10-letnie przeżycie wśród nosicieli PALB2 z rakiem piersi wynosiło 48%, w porównaniu do 75% u osób niebędących nosicielami (p<0.001)[29]. Biorąc pod uwagę zakres ryzyka i fakt, że górny zakres ryzyka może pokrywać się z ryzykiem BRCA2, PALB2 jest uważany za gen o średnim lub wysokim ryzyku związanym z dziedzicznym rakiem piersi. Ryzyko raka piersi związane z patogennym wariantem PALB2 wydaje się zależne od historii rodzinnej raka piersi i innych, jak dotąd niezidentyfikowanych czynników środowiskowych i stylu życia[30].

CHEK2

Kinaza punktu kontrolnego 2 – gen CHEK2 (ang. *CHEKpoint Kinase 2*, CHEK2) jest kolejnym zidentyfikowanym genem o umiarkowanie zwiększonej podatności na raka piersi. U pacjentek z rakiem piersi częstość występowania wariantu CHEK2 wynosi około 1% do 2%. Szacuje się, że skumulowane ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia u kobiet z CHEK2 i rodzinnym rakiem piersi

---

[22] *Cummings, S., Alfonso, A., Hughes, E., Kucera, M., Mabey, B., Singh, N., & Eng, C. (2023). Cancer Risk Associated With PTEN Pathogenic Variants Identified Using Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. JCO precision oncology, 7, e2200415. https://doi.org/10.1200/PO.22.00415.*

[23] *Daly, M. B., Pal, T., Maxwell, K. N., Churpek, J., Kohlmann, W., AlHilli, Z., Arun, B., Buys, S. S., Cheng, H., Domchek, S. M., Friedman, S., Giri, V., Goggins, M., Hagemann, A., Hendrix, A., Hutton, M. L., Karlan, B. Y., Kassem, N., Khan, S., Khoury, K., … Darlow, S. D. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 21(10), 1000–1010. https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051.*

[24] *National Library od Medicine. (2023). PALB2 partner and localizer of BRCA2 [Homo sapiens (human)]. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79728, dostęp z 08.08.2024 r.*

[25] *Daly, M. B., Pal, T., Maxwell, K. N., Churpek, J., Kohlmann, W., AlHilli, Z., Arun, B., Buys, S. S., Cheng, H., Domchek, S. M., Friedman, S., Giri, V., Goggins, M., Hagemann, A., Hendrix, A., Hutton, M. L., Karlan, B. Y., Kassem, N., Khan, S., Khoury, K., … Darlow, S. D. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 21(10), 1000–1010. https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051*.

[26] *Antoniou, A. C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkäs, K., Roberts, J., Lee, A., Subramanian, D., De Leeneer, K., Fostira, F., Tomiak, E., Neuhausen, S. L., Teo, Z. L., Khan, S., Aittomäki, K., Moilanen, J. S., Turnbull, C., Seal, S., Mannermaa, A., Kallioniemi, A., … Tischkowitz, M. (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. The New England journal of medicine, 371(6), 497–506. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382*.

[27] *Yang, X., Leslie, G., Doroszuk, A., Schneider, S., Allen, J., Decker, B., Dunning, A. M., Redman, J., Scarth, J., Plaskocinska, I., Luccarini, C., Shah, M., Pooley, K., Dorling, L., Lee, A., Adank, M. A., Adlard, J., Aittomäki, K., Andrulis, I. L., Ang, P., … Tischkowitz, M. (2020). Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 38(7), 674–685.*

[28] *Hu, C., Polley, E. C., Yadav, S., Lilyquist, J., Shimelis, H., Na, J., Hart, S. N., Goldgar, D. E., Shah, S., Pesaran, T., Dolinsky, J. S., LaDuca, H., & Couch, F. J. (2020). The Contribution of Germline Predisposition Gene Mutations to Clinical Subtypes of Invasive Breast Cancer From a Clinical Genetic Testing Cohort. Journal of the National Cancer Institute, 112(12), 1231–1241. https://doi.org/10.1093/jnci/djaa023.*

[29] *Cybulski, C., Kluźniak, W., Huzarski, T., Wokołorczyk, D., Kashyap, A., Jakubowska, A., Szwiec, M., Byrski, T., Dębniak, T., Górski, B., Sopik, V., Akbari, M. R., Sun, P., Gronwald, J., Narod, S. A., Lubiński, J., & Polish Hereditary Breast Cancer Consortium (2015). Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. The Lancet. Oncology, 16(6), 638–644. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70142-7.*

[30] *Peshkin, B. N., Isaacs, C. (2023). Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. UpToDate. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes, dostęp z 14.08.2024 r.*

wynosi od około 28% do 37% i jest wyższe u kobiet z silniejszą historią rodzinną raka piersi niż u kobiet bez tej historii[31]. U nosicielek CHEK2 bez chorego krewnego, ryzyko zachorowania na raka piersi wynosi około 20%[32]. Zidentyfikowano kilka wariantów CHEK2, w tym jeden polimorfizm (1100delC), który wydaje się związany z allelem podatności na raka piersi o niskiej lub umiarkowanej penetracji[33].

ATM

Zmutowana ataksja teleangiektazja – gen ATM (ang. *Ataxia Telangiectasia Mutated*) (gen podatności na zespół ataksji teleangiektazji) charakteryzuje się umiarkowaną penetracją. Monoalleliczni nosiciele patogennych wariantów ATM (tj. heterozygoty) mają w przybliżeniu dwukrotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi niż osoby niebędące nosicielami, przy skumulowanym ryzyku raka piersi w ciągu całego życia wynoszącym około 15% do 40%. Rzadkie warianty patogenne w genie ATM mogą być związane ze znacznie wyższym ryzykiem raka piersi, dlatego ocena ryzyka oparta na genotypie może być ważna. Metaanaliza obejmująca 19 badań wykazała, że skumulowane ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia u osób z wariantem ATM P/LP wynosi 6% w wieku 50 lat i 33% w wieku 80 lat[34,35].

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie ryzyka wystąpienia raka piersi w zależności od potwierdzonego testem diagnostycznym wariantu genu[36].

Tabela 2. Ryzyko wystąpienia raka piersi w zależności od wariantu genu

Gen / Parametr	BRCA1	BRCA2	TP53	PTEN	PALB2	CHEK2	ATM
Stopień penetracji[1] genu	Wysoki	Wysoki	**Wysoki**	**Wysoki**	**Wysoki**	**Zwiększony**	**Zwiększony**
Ryzyko wystąpienia raka piersi (ryzyko absolutne)	>60%	>60%	**>60%**	**40-60%**	**41-60%**	**15-40%**	**15-40%**
Siła dowodów naukowych	*Bardzo silne*	*Bardzo silne*	***Silne***	***Silne***	***Silne***	***Silne***	***Silne***

[1]Penetracja genu – cecha genotypu odnosząca się do prawdopodobieństwa wystąpienia stanu klinicznego w przypadku obecności określonego genotypu.

[Opracowanie własne AOTMiT]

Do pozostałych czynników ryzyka wystąpienia nowotworu piersi należą *menarche* we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, zwłaszcza zawierająca skojarzenie estrogenu

[31] Daly, M. B., Pal, T., Maxwell, K. N., Churpek, J., Kohlmann, W., AlHilli, Z., Arun, B., Buys, S. S., Cheng, H., Domchek, S. M., Friedman, S., Giri, V., Goggins, M., Hagemann, A., Hendrix, A., Hutton, M. L., Karlan, B. Y., Kassem, N., Khan, S., Khoury, K., … Darlow, S. D. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 21(10), 1000–1010. https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051.

[32] Apostolou, P., & Papasotiriou, I. (2017). Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. Breast cancer (Dove Medical Press), 9, 331–335. https://doi.org/10.2147/BCTT.S111394.

[33] Peshkin, B. N., Isaacs, C. (2023). Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. UpToDate. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes, dostęp z 14.08.2024 r.

[34] Peshkin, B. N., Isaacs, C. (2023). Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. UpToDate. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes, dostęp z 14.08.2024 r.

[35] Daly, M. B., Pal, T., Maxwell, K. N., Churpek, J., Kohlmann, W., AlHilli, Z., Arun, B., Buys, S. S., Cheng, H., Domchek, S. M., Friedman, S., Giri, V., Goggins, M., Hagemann, A., Hendrix, A., Hutton, M. L., Karlan, B. Y., Kassem, N., Khan, S., Khoury, K., … Darlow, S. D. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 21(10), 1000–1010. https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051.

[36] Daly, M. B., Pal, T., Maxwell, K. N., Churpek, J., Kohlmann, W., AlHilli, Z., Arun, B., Buys, S. S., Cheng, H., Domchek, S. M., Friedman, S., Giri, V., Goggins, M., Hagemann, A., Hendrix, A., Hutton, M. L., Karlan, B. Y., Kassem, N., Khan, S., Khoury, K., … Darlow, S. D. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 21(10), 1000–1010. https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051.

i gestagenu, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. rokiem życia) i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa)[37].

4.1.3. **Klasyfikacja**

Aktualna klasyfikacja nowotworów piersi opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2019 r. (5 edycja) uwzględnia podział inwazyjnych nowotworów piersi według ich podtypów morfologicznych[38], szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi wg WHO

Kategoria zmiany	Jednostka chorobowa (kody ICD-O)[1]
Łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursory	• Zwykła hiperplazja przewodowa • Zmiany walcowatokomórkowe, włącznie z płaską atypią nabłonkową • Atypowa hiperplazja przewodowa
Gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające	• Gruczolistość stwardniająca • Gruczolak apokrynowy • Gruczolistość mikrogruczołowa • Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca
Gruczolaki	• Gruczolak cewkowy NOS • Gruczolak mleczny • Gruczolak przewodowy NOS
Guzy nabłonkowo-mięśniowo-nabłonkowe	• Gruczolak wielopostaciowy • Adenomyoepithelioma NOS • Adenomyoepithelioma z rakiem • Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy
Nowotwory brodawkowate	• Brodawczak wewnątrzprzewodowy • Rak przewodowy *in situ*, brodawkowy • Otorebkowany rak brodawkowy • Otorebkowany rak brodawkowy z naciekaniem • Lity rak brodawkowy *in situ* • Lity rak brodawkowy z naciekaniem • Wewnątrzprzewodowy rak gruczołowy brodawkowy z naciekaniem
Nienaciekająca neoplazja zrazikowa	• Atypowa hiperplazja zrazikowa • Rak zrazikowy *in situ* NOS (**ICD-O: 8520/2**) o Klasyczny rak zrazikowy *in situ* ▪ Typ A ▪ Typ B o Florid lobular carcinoma *in situ* o Rak zrazikowy *in situ*, pleomorficzny **(ICD-O: 8519/2)**
Rak przewodowy *in situ* (DCIS)	• Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS **(ICD-O: 8500/2)** o DCIS z niskim stopniem jądrowym o DCIS ze średnim stopniem jądrowym o DCIS z wysokim stopniem jądrowym
Naciekający rak piersi	• Rak naciekający przewodu NOS **(ICD-O: 8500/3)** • Rak onkocytarny • Rak bogatotłuszczowy • Rak bogatoglikogenowy • Rak łojowy • Rak zrazikowy NOS **(ICD-O: 8520/3)** • Rak cewkowy **(ICD-O: 8211/3)** • Rak sitowaty NOS • Gruczolakorak śluzowy (ICD-O: 8480/3)

[37] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

[38] *Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., van Diest, P., White, V. A., Lokuhetty, D., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology, 77(2), 181–185. https://doi.org/10.1111/his.14091.*

Kategoria zmiany	Jednostka chorobowa (kody ICD-O)[1]
	• Torbielakogruczolakorak śluzowy NOS • Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi **(ICD-O: 8507/3)** • Gruczolakorak apokrynowy **(ICD-O: 8401/3)** • Rak metaplastyczny NOS **(ICD-O: 8575/3)**
Nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego	• Rak gruczołowy • Rak gruczołowo-torbielowaty **(ICD-O: 8200/3)** • Klasyczny rak gruczołowo-torbielowaty • Rak gruczołowo-torbielowaty litobazaloidalny • Gruczolakorak torbielowaty z transformacją o wysokim stopniu złośliwości • Rak wydzielniczy • Rak mukoepidermalny • Gruczolakorak polimorficzny (złośliwy *tumor mixtus*) • Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją
Nowotwory neuroendokrynne	• Nowotwór neuroendokrynny NOS **(ICD-O: 8240/3)** • Nowotwór neuroendokrynny, stopień 1 **(ICD-O: 8240/3)** • Nowotwór neuroendokrynny, stopień 2 **(ICD-O: 8249/3)** • Rak neuroendokrynny NOS **(ICD-O: 8246/3)** • Rak neuroendokrynny, drobnokomórkowy **(ICD-O: 8041/3)** • Rak neuroendokrynny, wielkokomórkowy **(ICD-O: 8013/3)**
Nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki (*hamartoma*) piersi	• Błędniak (hamartoma) • Gruczolakowłókniak NOS **(ICD-O: 9010/0)** • Guz liściasty NOS **(ICD-O: 9020/1)** • Periductal stromal tumor • Guz liściasty łagodny **(ICD-O: 9020/0)** • Guz liściasty graniczny **(ICD-O: 9020/1)** • Guz liściasty złośliwy **(ICD-O: 9020/3)**
Nowotwory brodawki piersiowej	• Syringoma NOS • Gruczolak brodawki piersiowej • Choroba Pageta **(ICD-O: 8540/3)**
Nowotwory mezenchymalne piersi	• Nowotwory naczyniowe • Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne • Nowotwory osłonek nerwów obwodowych • Nowotwory mięśni gładkich • Nowotwory komórek tłuszczowych • Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworowopodobne
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	• Chłoniak MALT • Chłoniak grudkowy NOS • Chłoniak rozlany z dużych komórek B NOS • Chłoniak Burkitta NOS/ostra białaczka typu Burkitta • Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek związany z implantem piersi
Nowotwory piersi u mężczyzn	• *Gynecomastia* • *Florid gynecomastia* • *Fibrous gynecomastia* • Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS • Rak przewodowy *in situ* • Rak zrazikowy *in situ* • Choroba Pageta brodawki piersiowej • Naciekający rak przewodowy NOS

[1] Kody ICD-O (ang. International Classification of Diseases for Oncology) przedstawiono w wybranych przypadkach, nie wszystkie zmiany są nowotworami w sensie biologicznym – te nie mają kodu.

[Opracowanie własne AOTMiT]

W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu stosowana jest powszechnie klasyfikacji TNM, opisująca wielkość guza pierwotnego (T – ang. *tumor* – guz), stan regionalnych węzłów chłonnych (N – ang. *nodus* – węzeł) oraz brak lub obecność przerzutów odległych (M – ang. *metastases* – przerzuty). W tabeli poniżej przedstawiono stopień zaawansowania raka piersi określony na podstawie klasyfikacji TNM, opracowanej przez *Union for International Cancer Control* (UICC)[39].

[39] Brierley, J.D., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C. (2016). Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. John Wiley & Sons, Inc.

Tabela 4. Stopień zaawansowania raka piersi

Stopień zaawansowania raka piersi określony na podstawie klasyfikacji TNM	
Stopień 0	Tis N0 M0
Stopień IA	T1 N0 M0
Stopień IB	T0,T1 N1mi M0
Stopień IIA	T0,T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stopień IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stopień IIIA	T0,T1,T2 N2 M0
	T3 N1,N2 M0
Stopień IIIB	T4 N0,N1,N2 M0
Stopień IIIC	każdy T N3 M0
Stopień IV	każdy T każdy N M1

4.1.4. Rozpoznanie i ocena ryzyka wystąpienia

Obecnie, u 65% kobiet z rakiem piersi diagnozuje się go we wczesnym stopniu I lub II (lokalnym), natomiast w stopniu III (regionalnym) 27% lub IV (przerzuty *de novo*) 6%[40]. Niestety, wczesna diagnoza raka piersi nadal prowadzi do przerzutowego raka piersi u 20–30% kobiet[41].

Ocena ryzyka wystąpienia nowotworu piersi nadal ewoluuje, rosnąca wiedza na temat czynników ryzyka wystąpienia nowotworu piersi i czynników modyfikujących umożliwia lepszą identyfikację kobiet wysokiego ryzyka, które mogą skorzystać z badań przesiewowych o zwiększonej częstotliwości lub ukierunkowanych działań redukujących ryzyko[42]. Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi oraz prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji można oszacować wykorzystując różne programy komputerowe/skale: Gaila, Clausa, Cuzicka–Tyrera, BRCAPRO, BOADICEA, Myriad 1 i 2 oraz Manchester[43]. Najbardziej znana – skala Gaila – pozwala na oszacowanie ryzyka wystąpienia raka piersi po uwzględnieniu czynników mających wpływ na ryzyko wystąpienia raka piersi tj.: wiek (dotyczy wyłącznie kobiet > 35 r.ż.), wiek wystąpienia *menarche*, wiek pierwszego porodu, historia rodzinnego występowania raka piersi (liczba krewnych I stopnia z rozpoznanym rakiem piersi) i liczba biopsji piersi. Metoda ta jest pomocna w kwalifikacji kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań zapobiegawczych[44].

Jedyną skuteczną populacyjną metodą wczesnego wykrywania raka piersi są przesiewowe badania mammograficzne (ang. *mammography*, MMG). Prawidłowo zaplanowany i prowadzony program badań przesiewowych zmniejsza umieralność związaną z rakiem piersi. Cel ten można osiągnąć pod warunkiem objęcia badaniami dużej części populacji, powiązania tych badań z rejestrem nowotworów, prowadzenia ich zgodnie z wytycznymi oraz systematycznej kontroli ich jakości i skuteczności[45].

[40] American Cancer Society. (2019). Breast Cancer Facts and Figures 2019–2020. Pozyskano z : https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf, dostęp z 15.09.2024 r.

[41] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet (London, England), 365(9472), 1687–1717. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0.

[42] Sciaraffa, T., Guido, B., Khan, S. A., & Kulkarni, S. (2020). Breast cancer risk assessment and management programs: A practical guide. The breast journal, 26(8), 1556–1564. https://doi.org/10.1111/tbj.13967.

[43] Antoniou, A. C., Hardy, R., Walker, L., Evans, D. G., Shenton, A., Eeles, R., Shanley, S., Pichert, G., Izatt, L., Rose, S., Douglas, F., Eccles, D., Morrison, P. J., Scott, J., Zimmern, R. L., Easton, D. F., & Pharoah, P. D. (2008). Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. Journal of medical genetics, 45(7), 425–431. https://doi.org/10.1136/jmg.2007.056556.

[44] Gail, M. H., Brinton, L. A., Byar, D. P., Corle, D. K., Green, S. B., Schairer, C., & Mulvihill, J. J. (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. Journal of the National Cancer Institute, 81(24), 1879–1886. https://doi.org/10.1093/jnci/81.24.1879.

[45] Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

Schemat badań kontrolnych zalecanych u kobiet bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi przedstawiono w tabeli poniżej[46].

Tabela 5. Schemat badań kontrolnych u kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka raka piersi

Wiek kobiety	Badanie palpacyjne w ramach rutynowego badania lekarskiego	Mammografia
20–39 lat	Co 36 miesięcy	Nie
40–49 lat	Co 12 miesięcy	Nie[1]
50–69 lat	Co 12 miesięcy	Co 24 miesiące
Od 70 lat	Co 12 miesięcy	Nie[2]

[1]W grupie kobiet pomiędzy 40. a 49. r.ż. należy zebrać dokładny wywiad rodzinny, uzyskać informacje na temat objawów oraz czynników ryzyka i uzależnić decyzję o rozpoczęciu MMG (wykonywanych co 12–24 miesiące) od omówienia z zainteresowaną ewentualnych korzyści i ryzyka; [2] W grupie kobiet powyżej 70. roku życia decyzję o wykonywaniu przesiewowej MMG powinno się podejmować indywidualnie.

[Opracowanie własne AOTMiT]

W wyniku coraz częstszego stosowania testów wielogenowych u kobiet z rodzinnym obciążeniem rakiem piersi wykrywane są inne mutacje związane z ryzykiem zachorowania oraz liczne warianty o nieznanym znaczeniu klinicznym[47].

W ramach Narodowej Strategii Onkologicznej przyjętej na lata 2020–2030, program profilaktyki raka piersi skierowany jest do kobiet w wieku 50-69 lat i polega na wykonaniu badania mammograficznego w interwale raz na dwa lata, w ramach programu zdrowotnego finansowanego ze środków NFZ (Narodowego Funduszu Zdrowia)[48]. Od 1 listopada 2023 r. profilaktyczna mammografia jest finansowana przez NFZ wśród kobiet w wieku 45–74 lata[49]. Rozpoznawanie zmian wykrytych w MMG oraz zakres dalszych badań diagnostycznych powinien odpowiadać stopniowi ryzyka rozpoznania raka piersi. Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz nosicielki mutacji wysokiego ryzyka związanych z rakiem piersi powinny zostać objęte programem opieki dostosowanym do indywidualnego ryzyka[50].

W ramach aktualnie finansowanego świadczenia ze środków publicznych pt. Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi (lub raka jajnika) przeprowadzane są następujące badania genetyczne:

- w kierunku wykrycia najczęstszych w polskiej populacji mutacji w genach BRCA1, **PALB2**, **CHEK2**, wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, MLPA), lub
- w kierunku wykrycia nosicielstwa mutacji w genach BRCA1, BRCA2, **PALB2**, **CHEK2**, wykonywane metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS), lub

[46] Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

[47] Gurioli, G., Tedaldi, G., Farolfi, A., Petracci, E., Casanova, C., Comerci, G., Danesi, R., Arcangeli, V., Ravegnani, M., Calistri, D., Zampiga, V., Cangini, I., Fonzi, E., Virga, A., Tassinari, D., Rosati, M., Ulivi, P., & De Giorgi, U. (2022). Clinical Impact of Next-Generation Sequencing Multi-Gene Panel Highlighting the Landscape of Germline Alterations in Ovarian Cancer Patients. International journal of molecular sciences, 23(24), 15789. https://doi.org/10.3390/ijms232415789.

[48] Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20200000189/O/M20200189.pdf, dostęp z 19.08.2024 r.

[49] Narodowy Fundusz Zdrowia. (2023). Mammografia i cytologia. Ważne zmiany w programach profilaktycznych na NFZ. Pozyskano z: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/mammografia-i-cytologia-wazne-zmiany-w-programach-profilaktycznych-na-nfz,8497.html, dostęp z 19.08.2024 r.

[50] Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

- w kierunku wykrycia nosicielstwa konkretnej, zidentyfikowanej w rodzinie mutacji, wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA).

Do ww. świadczenia kwalifikowane są osoby u których na podstawie wywiadu rodzinnego oraz wstępnej oceny ryzyka podejrzewa się występowanie dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na raka piersi lub raka jajnika[51].

Zdefiniowane na podstawie kryteriów kliniczno-rodowodowych oraz wyników badań molekularnych grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi stanowią w Polsce około 0,5–1% ogólnej populacji kobiet i około 15% ogółu chorych na raka piersi[52]. W tabeli poniżej przedstawiono grupę najwyższego ryzyka zachorowania na dziedzicznego raka piersi.

Tabela 6. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi

Grupa najwyższego ryzyka	
Ryzyko zachorowania ponad 10- krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją[1]	• potwierdzona mutacja BRCA1/2, • obciążający wywiad rodzinny: ≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką), • krewne I stopnia, u których doszło do metachronicznych lub synchronicznych zachorowań na raka piersi i jajnika
Grupa wysokiego ryzyka	
Ryzyko zachorowania 4–10-krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją[1]	• bez potwierdzenia mutacji BRCA1, • obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. rokiem życia.

[1]Jeden z wymienionych warunków

[Opracowanie własne AOTMiT]

4.1.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Rak piersi zwykle wykrywany jest podczas rutynowych badań przesiewowych. Bez badań przesiewowych rak piersi jest często wykrywany jako wyczuwalny palpacyjnie guz w piersi[53].

Wcześnie wykryty rak piersi w stadium przedinwazyjnym rak przewodowy *in situ* (ang. *ductal carcinoma in situ,* DCIS) lub rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS) jest chorobą praktycznie całkowicie wyleczalną. Także rak inwazyjny (ang. *carcinoma invasivum*) jest chorobą, w której rokowanie może być dobre. Dotyczy to zwłaszcza wcześnie wykrytych nowotworów, gdy nie ma jeszcze przerzutów do węzłów chłonnych. Rokowanie w raku piersi zależy od stopnia zaawansowania, stopień 0 i I mają 100% wskaźnik 5-letniego przeżycia, w stopniu II i III wynosi odpowiednio około 93% i 72%. Gdy choroba rozprzestrzenia się, rokowanie pogarsza się. Tylko 22% pacjentek z rakiem piersi stopnia IV przeżywa 5 lat[54,55].

[51] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2022 poz. 1542).

[52] Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

[53] Menon, G., Alkabban, F.M., Ferguson, T. (2024). Breast Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/, dostęp z 12.08.2024 r.

[54] Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Anderson, B., Burstein, H. J., Chew, H., Dang, C., Elias, A. D., Giordano, S. H., Goetz, M. P., Goldstein, L. J., Hurvitz, S. A., Isakoff, S. J., Jankowitz, R. C., Javid, S. H., Krishnamurthy, J., Leitch, M., … Kumar, R. (2022). Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 20(6), 691–722. https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0030.

[55] Menon, G., Alkabban, F.M., Ferguson, T. (2024). Breast Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/, dostęp z 12.08.2024 r.

4.1.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet i drugą najczęstszą przyczyną śmierci z powodu raka wśród kobiet na świecie[56]. W 2021 r. na całym świecie odnotowano 2,12 mln przypadków zachorowań, 674 000 zgonów i 20,6 mln DALY z powodu raka piersi[57].

Rak piersi odpowiada obecnie za 1 na 8 diagnozowanych nowotworów i stanowi poważne obciążenie dla zdrowia publicznego. Przewiduje się, że przyszłe obciążenie rakiem piersi wzrośnie do ponad 3 milionów nowych przypadków i 1 miliona zgonów w 2040 roku[58].

Zgodnie z danymi *Global Burden of Disease* (GBD) w latach 2018–2021 na świecie nowotwór złośliwy piersi był przyczyną ok. 9 zgonów na 100 tys. osób, zapadalność wynosiła ok. 26,5, a chorobowość utrzymywała się na poziomie ok. 260,0 przypadków na 100 tys. osób. Analogiczne dane dla Polski i innych państw Europy Środkowej były znacząco wyższe, co wskazuje na istotne obciążenie populacji tych krajów nowotworem złośliwym piersi.

Utracone lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) uwzględniają zarówno obciążenie śmiercią (utracone lata życia (ang. *years of life lost*, YLL) z powodu przedwczesnej śmierci), jak i lata przeżyte z niepełnosprawnością (ang. *years lived with disability,* YLD). W okresie 2018-2021 zarówno wskaźnik DALY dla raka piersi jak i YLL w regionie europejskim w tym w Polsce były prawie dwukrotnie wyższe niż średnia światowa, szczegóły zamieszono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dane epidemiologiczne dla świata, Europy Środkowej i Polski dotyczące nowotworów złośliwych piersi w latach 2018 – 2021 r.

Wskaźnik na 100 000 populacji	Wartość wskaźnika											
	Świat				Europa Środkowa				Polska			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
Liczba zgonów	8,3	8,4	8,4	8,5	21,5	21,6	21,5	21,9	22,0	22,2	22,0	22,5
Chorobowość	251,6	255,7	257,3	261,6	532,1	535,6	528,9	539,1	511,5	514,0	502,3	514,8
Zapadalność	25,9	26,3	26,4	26,9	56,4	56,6	55,6	56,8	55,0	55,2	53,5	55,1
DALY	254,4	257,3	258,1	261,5	530,6	528,7	519,0	529,0	525,6	524,7	508,9	522,1
YLL	236,3	239,0	239,7	242,8	492,6	490,5	481,4	490,8	489,0	488,1	473,4	485,7

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie Global Burden of Disease VizHub - GBD Results (healthdata.org)]

Według szacunkowych danych dotyczących globalnego obciążenia chorobami, najmniejsze ograniczenie jakości życia w przypadku złośliwego nowotworu piersi występuje po mastektomii. Ograniczenie zwiększa się w fazach aktywnej choroby i jej leczenia, osiągając największą wartość w fazie terminalnej choroby. Wagi niesprawności dla poszczególnych stadiów nowotworu piersi przedstawiono w poniższej tabeli[59].

[56] *Menon, G., Alkabban, F.M., Ferguson, T. (2024). Breast Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/, dostęp z 12.08.2024 r.*

[57] *Institute for Health Metrics and Evaluation. Breast Cancer – Level 3 cause. Pozyskano z: https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-breast-cancer-level-3-disease, dostęp z 14.08.2024 r.*

[58] *Arnold, M., Morgan, E., Rumgay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Gralow, J. R., Cardoso, F., Siesling, S., & Soerjomataram, I. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. Breast (Edinburgh, Scotland), 66, 15–23. https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010.*

[59] *GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. (2022). The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet (London, England), 400(10352), 563–591. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6.*

Tabela 8. Wagi niesprawności dla poszczególnych stadiów nowotworu złośliwego piersi

Faza choroby	Opis stanu zdrowia	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwotna faza terapii	Występują: ból, nudności, zmęczenie, utrata masy ciała i wysoki poziom niepokoju.	0,288 (0,193-0,399)
Kontrolowana faza nowotworu	Pacjent cierpi na przewlekłą chorobę, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewne zmartwienia, ale ingeruje w codzienne czynności w minimalnym stopniu.	0,049 (0,031-0,072)
Faza przerzutowa nowotworów	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie, utratę wagi i wysoki poziom niepokoju.	0,451 (0,307-0,6)
Faza terminalna nowotworu	Duża utrata wagi i konieczność regularnego stosowania silnych leków, aby uniknąć ciągłego bólu. Pacjent nie ma apetytu, ma mdłości i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,54 (0,377-0,687)
Mastektomia	**Tej osobie usunięto jedną z piersi i czasami odczuwa ona ból lub obrzęk ramion.**	**0,036 (0,020-0,057)**

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie GBD. (2019), pozyskano z: http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights, dostęp z 12.08.2024 r.]

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2017–2021 w Polsce roczna liczba nowych zachorowań na nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50 Pierś) wśród kobiet wynosiła ok. 20 000 przypadków, a liczba zgonów ok. 6 900. Odsetki wśród mężczyzn były nieporównywalnie niższe i wynosiły odpowiednio ok. 150 i 80 przypadków. Znacznie mniejsza, około 3-krotnie niższa, była liczba zgonów spowodowana złośliwym nowotworem piersi (ICD-10-: C50 Pierś)[60]. Szczegóły dotyczące liczby zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi w Polsce w latach 2017–2021 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy piersi w latach 2017–2021 w Polsce

Wskazanie	Rok				
	2017	2018	2019	2020	2021
Zachorowania					
C50 Nowotwór złośliwy piersi | kobiety |	19 019	19 443	20 304	17 756	21 079
C50 Nowotwór złośliwy piersi | mężczyźni |	144	160	155	115	167
C50 Nowotwór złośliwy piersi | razem |	19 163	19 603	20 459	17 871	21 246
Zgony					
C50 Nowotwór złośliwy piersi | kobiety |	6 670	6 895	6 951	6 956	6 406
C50 Nowotwór złośliwy piersi | mężczyźni |	71	75	83	77	63
C50 Nowotwór złośliwy piersi | razem |	6 741	6 970	7 034	7 033	6 469

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN]

Rozpowszechnienie występowania mutacji PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN szczegółowo przedstawiono w rozdziale 4.1.2 Etiologia i czynniki ryzyka.

4.1.7. Leczenie

Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi

Wśród kobiet z najwyższym i wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi stosuje się intensywne programy badań przesiewowych, w których szczególną rolę odgrywa badanie MRI[61].

[60] *Krajowy Rejestr Nowotworów – Raporty. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/pl/raporty, dostęp z 10.08.2024 r.*

[61] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

Leki zapobiegające nowotworom (ang. *cancer prevention agents*, CPA) są obiecującym podejściem do zmniejszenia obciążenia rakiem piersi. Obecnie dostępne są dwa główne rodzaje CPA: selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor modulators*, SERM) takie jak tamoksyfen i raloksyfen oraz inhibitory aromatazy (ang. *aromatase inhibitors*, AI), takie jak eksemestan, letrozol i anastrozol[62,63].

Tamoksyfen zmniejsza ryzyko raka piersi z receptorami estrogenowymi (ER-dodatnimi) i raka przewodowego *in situ* u kobiet przed menopauzą i po menopauzie z grupy wysokiego ryzyka. Wyniki metaanalizy wskazują, że SERM zmniejsza częstość występowania inwazyjnego raka piersi z ER-dodatnimi zarówno w trakcie leczenia, jak i przez co najmniej 5 lat po jego zakończeniu[64]. Zwiększone ryzyko toksyczności tamoksyfenu związane ze zwiększonym ryzykiem uderzeń gorąca, raka endometrium, udaru, zaćmy i incydentów zakrzepowo-zatorowych (szczególnie w płucach i kończynach dolnych). ograniczyło jego szerokie stosowanie[65]. Raloksyfen w przeciwieństwie do tamoksyfenu ma działanie antyestrogenowe na endometrium. Podobnie jak tamoksyfen, raloksyfen zmniejsza ryzyko raka piersi ER-dodatniego, ale nie ER-ujemnego, jego przyjmowanie jest związane z nadmiernym ryzykiem uderzeń gorąca i incydentów zakrzepowo-zatorowych. Nie zaobserwowano nadmiernego ryzyka raka endometrium ani hiperplazji[66].

Inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan) obniżają ryzyko nawrotu i powstawania nowego nowotworu piersi u kobiet, u których wystąpił rak piersi[67]. Anastrozol i letrozol hamują aktywność aromatazy, podczas gdy eksemestan inaktywuje enzym. Inhibitory aromatazy lub inaktywatory zapobiegają rakowi piersi u kobiet o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka piersi[68]

Obustronna profilaktyczna amputacja piersi zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o ponad 90%[69,70] (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 4.3 Oceniana technologia medyczna). Ablacja jajników i ooforektomia są związane ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi u kobiet o średnim ryzyku i u kobiet o zwiększonym ryzyku w wyniku napromieniowania klatki piersiowej. Badania obserwacyjne kobiet z wysokim ryzykiem raka piersi wynikającym z mutacji genu BRCA1 lub BRCA2 wykazały, że

[62] *Mocellin, S., Goodwin, A., & Pasquali, S. (2019). Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews, 4(4), CD012191. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012191.pub2.*

[63] *National Cancer Institute. Breast Cancer Prevention (PDQ®)–Health Professional Version. Pozyskano z: https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq#_193_toc, dostęp z 12.08.2024 r.*

[64] *Cuzick, J., Sestak, I., Bonanni, B., Costantino, J. P., Cummings, S., DeCensi, A., Dowsett, M., Forbes, J. F., Ford, L., LaCroix, A. Z., Mershon, J., Mitlak, B. H., Powles, T., Veronesi, U., Vogel, V., Wickerham, D. L., & SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. (2013). Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet (London, England), 381(9880), 1827–1834. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60140-3.*

[65] *Mocellin, S., Goodwin, A., & Pasquali, S. (2019). Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews, 4(4), CD012191. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012191.pub2.*

[66] *Cummings, S. R., Eckert, S., Krueger, K. A., Grady, D., Powles, T. J., Cauley, J. A., Norton, L., Nickelsen, T., Bjarnason, N. H., Morrow, M., Lippman, M. E., Black, D., Glusman, J. E., Costa, A., & Jordan, V. C. (1999). The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA, 281(23), 2189–2197. ttps://doi.org/10.1001/jama.281.23.2189*

[67] *Coombes, R. C., Hall, E., Gibson, L. J., Paridaens, R., Jassem, J., Delozier, T., Jones, S. E., Alvarez, I., Bertelli, G., Ortmann, O., Coates, A. S., Bajetta, E., Dodwell, D., Coleman, R. E., Fallowfield, L. J., Mickiewicz, E., Andersen, J., Lønning, P. E., Cocconi, G., Stewart, A., … Intergroup Exemestane Study (2004). A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. The New England journal of medicine, 350(11), 1081–1092. https://doi.org/10.1056/NEJMoa040331.*

[68] *Goss, P. E., Ingle, J. N., Alés-Martínez, J. E., Cheung, A. M., Chlebowski, R. T., Wactawski-Wende, J., McTiernan, A., Robbins, J., Johnson, K. C., Martin, L. W., Winquist, E., Sarto, G. E., Garber, J. E., Fabian, C. J., Pujol, P., Maunsell, E., Farmer, P., Gelmon, K. A., Tu, D., Richardson, H., … NCIC CTG MAP.3 Study Investigators (2011). Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. The New England journal of medicine, 364(25), 2381–2391. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103507.*

[69] *Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., Crotty, T. P., Myers, J. L., Arnold, P. G., Petty, P. M., Sellers, T. A., Johnson, J. L., McDonnell, S. K., Frost, M. H., & Jenkins, R. B. (1999). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. The New England journal of medicine, 340(2), 77–84. https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400201.*

[70] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

profilaktyczna ooforektomia w celu zapobiegania rakowi jajnika wiązała się również z 50% spadkiem zapadalności na raka piersi[71,72].

Badania obserwacyjne wskazują, że ryzyko zachorowania na raka piersi zmniejsza modyfikacja stylu życia obejmująca regularne ćwiczenia fizyczne, utrzymanie właściwej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu, unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej i karmienie piersią[73].

Postępowanie u kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem piersi

Leczenie pacjentów z nowotworem piersi obejmuje leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz okołooperacyjne leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia). Schemat postępowania zależny jest m. in. od stopnia zaawansowania zdiagnozowanego nowotworu piersi.

W leczeniu chorych w I i II stopniuzaawansowania nowotworu zaleca się usunięcie zmiany miejscowej, amputację piersi, w przypadku przeciwskazań do leczenia oszczędzającego oraz radioterapię oraz okołooperacyjne leczenie systemowe (przedoperacyjne lub pooperacyjne). Natomiast w grupie chorych z „miejscowo zaawansowanym rakiem" (stadium IIB i IIIA-IIIC), u większości chorych stosuje się wstępne leczenie systemowe, a następnie chirurgię w połączeniu z radioterapią lub radykalną radioterapią. W leczeniu systemowym stosuje się takie same metody jak u chorych na wczesnego raka piersi. Rodzaj operacji (amputacja lub zabieg oszczędzający) zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu. W leczeniu rozsianego raka piersi (rak piersi w stopniu IV) stosuje się systemowe i miejscowe metody leczenia. U większości pacjentów leczenie ma charakter paliatywny, jednak u części leczonych osób udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie[74].

[71] *Rebbeck, T. R., Levin, A. M., Eisen, A., Snyder, C., Watson, P., Cannon-Albright, L., Isaacs, C., Olopade, O., Garber, J. E., Godwin, A. K., Daly, M. B., Narod, S. A., Neuhausen, S. L., Lynch, H. T., & Weber, B. L. (1999). Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute, 91(17), 1475–1479. https://doi.org/10.1093/jnci/91.17.1475.*

[72] *Rebbeck, T. R., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., Narod, S. A., Van't Veer, L., Garber, J. E., Evans, G., Isaacs, C., Daly, M. B., Matloff, E., Olopade, O. I., Weber, B. L., & Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group (2002). Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. The New England journal of medicine, 346(21), 1616–1622. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012158.*

[73] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

[74] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

4.2. Wytyczne praktyki klinicznej

4.2.1. Metodyka

W dniach 1-2.08.2024 r., w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji.

Przeszukano także strony wybranych organizacji HTA i EBM. Wyszukanie przeprowadzono z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *breast cancer, mastectomy, risk reduction mastectomy, preventive mastectomy, prophylactic mastectomy, breast reconstruction*.

Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- American Society of Clinical Oncology, https://www.asco.org/
- Center for Disease Control and Prevention (CDC), https://www.cdc.gov/
- Mayo Clinic https://www.mayoclinicproceedings.org/guidelines , https://libraryguides.mayo.edu/clinicians"
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), https://www.nice.org.uk/guidance
- American Cancer Society, https://www.cancer.org/
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), https://www.nccn.org/
- Spanish Society of Medical Oncology (ESMO), http://www.esmo.org/
- Walia – National Collaborating Centre for Cancer, http://www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=432
- Szkocja SIGN, http://www.sign.ac.uk/
- Szkocja – National Health Service (NHS), http://www.knowledge.scot.nhs.uk/home.aspx
- East Lancashire, http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/
- Royal Australian College of General Practitioners, http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/
- Australia – National Health and Medical Research Council (NHMRC), https://www.nhmrc.gov.au/
- Australia – Department of Health, http://www.health.gov.au/cdnasongs
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group, http://www.nzgg.org.nz/search
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations
- AHRQ, http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), https://www.icsi.org/guideline/
- The Community Guide, https://www.thecommunityguide.org/
- Belgia – Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), http://kce.fgov.be/
- Dania, http://www.irf.dk/
- Szwecja – The Swedish National Board of Health and Welfare, http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines
- Włochy, https://snlg.iss.it/
- Kanada – PHAC, http://www.phac-aspc.gc.ca/dpg-eng.php
- Kanada – RNAO, http://www.rnao.org
- Canadian Task Force for Preventive Health Care (CTFPHC), http://canadiantaskforce.ca/?content=pcp

- Research Gate, https://www.researchgate.net/home
- Guidelines International Network (GIN), http://www.g-i-n.net/
- Trip DataBase, www.tripdatabase.com
- World Health Organization (WHO), http://www.who.int/publications/guidelines/en/
- Alberta Health Services (AHS), https://www.albertahealthservices.ca/
- Polska Unia Onkologii, https://www.puo.pl/
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/
- European Society of Breats Cancer Specialists (EUSOMA), https://www.eusoma.org/)
- Association of Breast Surgery, https://associationofbreastsurgery.org.uk/
- American Society of Breast Surgeons, https://www.breastsurgeons.org/)
- Polskie Forum Europejskiej Koalicji do Walki z Rakiem Piersi EUROPA DONNA, http://www.europadonna.org.pl/index.php?go=4
- Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, http://ptcho.pl/
- The American College ofMedical Genetics and Genomics), https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Practice-Guidelines.aspx
- American College of Obstetricians and Gynecologists, https://www.acog.org/
- European Centre for Disease Prevention and Control, https://www.ecdc.europa.eu/en
- Google Scholar; https://scholar.google.com/

Przeprowadzono także wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce google.pl.

4.2.2. Opis

Do analizy włączono 11 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących (A) interwencji profilaktycznych/zmniejszających ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub (B) rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii. W opisie wytycznych zwrócono uwagę na stanowisko/zalecenia odnoszące się do patogennych mutacji genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM będących przedmiotem niniejszego zlecenia.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowy opis rekomendacji i zaleceń klinicznych dla ww. wskazań z uwzględnieniem siły poszczególnych zaleceń wraz z poziomem dowodów naukowych i siłą zaleceń – jeśli definiowano.

(A) Mastektomia redukująca ryzyko

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
NCCN 2024a[75] *National Comprehensive Cancer Network* **Stany Zjednoczone**	**Wytyczne dotyczą interwencji mających na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi.** *Komentarz: Poniżej przedstawiono wyłącznie rekomendacje odnoszące się do przedmiotu zlecenia; wszystkie rekomendacje należą do kategorii dowodów 2A, chyba, że wskazano inaczej.* • Mastektomię redukującą ryzyko (RRM) należy generalnie rozważać wyłącznie w przypadku kobiet z mutacją genetyczną zwiększającą ryzyko zachorowania na raka piersi. • Jeśli u osoby stwierdzono genetyczną predyspozycję do nowotworu piersi, taką jak mutacje w genach BRCA1/2, **TP53, PTEN** lub innych genach związanych z ryzykiem zachorowania na raka piersi, należy udzielić takiej osobie porady na temat możliwości zmniejszenia ryzyka. • RRM należy generalnie rozważyć u osób z patogennym/prawdopodobnie patogennym wariantem genetycznym w genach podatności na raka piersi o wysokiej penetracji (BRCA1,

[75] *National Comprehensive Cancer Network. (2024). Breast Cancer Risk Reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2024. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf, dostęp z 08.08.2024 r.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	BRCA2, **PALB2, PTEN i TP53**), obciążającym wywiadem rodzinnym lub u osób poddawanych radioterapii klatki piersiowej przed 30. rokiem życia. • Nie ma ustalonych korzyści z RRM u osób z patogennymi/prawdopodobnie patogennymi wariantami w genach podatności na raka piersi o umiarkowanej lub niskiej penetracji (*ATM, BARD1, CDH1),* w przypadku braku przekonującego wywiadu rodzinnego. • Obecnie preferowanym podejściem w przypadku raka zrazikowego *in situ* jest zastosowanie leków endokrynologicznych redukujących ryzyko. Oszacowanie ryzyka jest złożonym i zindywidualizowanym procesem a panel NCCN nie zaleca konkretnego punktu odcięcia ryzyka w celu podejmowania decyzji dotyczących RRM, a decyzja o postępowaniu powinna być zindywidualizowana.
NCCN 2024b[76] *National Comprehensive Cancer Network* **Stany Zjednoczone**	**Wytyczne dotyczące oceny genetycznego/rodzinnego wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, jajnika, trzustki** *Komentarz: Poniżej przestawiono wyłącznie rekomendacje odnoszące się do przedmiotu zlecenia. Wszystkie rekomendacje należą do kategorii dowodów 2A, chyba, że wskazano inaczej.* • Istnieją silne dowody na to, że geny inne niż BRCA1 i BRCA2 powodują znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi i/lub jajnika. Geny te obejmują: **ATM,** BARD1, BRIP1, CDH1, **CHEK2**, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM, NF1, **PALB2**, RAD51C, RAD51D i STK11. • Zalecenia panelu NCCN z zakresu zarządzania ryzykiem dla osób z występującą lub prawdopodobnie występującą mutacją opierają się na bezwzględnych szacunkach ryzyka w ciągu całego życia. Interwencja z zakresu zarządzania ryzykiem wystąpienia nowotworu może być zalecana, jeśli bezwzględne ryzyko pacjenta przekracza średnie ryzyko dla populacji (tj. dla nowotworu piersi: 12-13%, na podstawie danych rejestru SEER). • Obecnie nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby zalecać RRM u pacjentek z występowaniem lub prawdopodobnym występowaniem mutacji w genach, świadczących o umiarkowanym ryzyku wystąpienia nowotworu piersi. Opcję tę można rozważyć i omówić z pacjentami, u których występował rak piersi w rodzinie. W wytycznych wskazano schemat zarządzania ryzykiem wystąpienia nowotworu piersi na podstawie wyników badań genetycznych u pacjentów z mutacjami. **ATM** **Pierwotny rak piersi:** • Względne ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji wynosi 20%-30% • Skrining: coroczna MMG od 40 r.ż. oraz należy rozważyć MRI piersi z kontrastem lub bez kontrastu od 30-35 r. ż. • Brak wystarczających dowodów naukowych dla RRM, postępowanie w oparciu o historię rodzinną. **[jakość dowodów: silna]** **Kontralateralny rak piersi:** • 10-letnie skumulowane ryzyko u nosicielek mutacji: 4% [jakość dowodów: ograniczona] **CHEK2** **Pierwotny rak piersi:** • Względne ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji wynosi 20%-40% • Skrining: coroczna MMG od 40 r. ż. oraz należy rozważyć MRI piersi z kontrastem lub bez kontrastu od 30-35 r. ż. • Brak wystarczających dowodów naukowych dla RRM, leczenie w oparciu o historię rodzinną. **[jakość dowodów: silna]** **Kontralateralny rak piersi:** • 10-letnie skumulowane ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji: 6%-8% [jakość dowodów: ograniczona] **PALB2** **Pierwotny rak piersi:** • Względne ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji wynosi 41%-60% • Skrining: coroczna MMG oraz MRI piersi z lub bez kontrastu od 30 r. ż. • Należy omówić możliwość wykonania RRM. **[jakość dowodów: silna]** **Kontralateralny rak piersi:** • 10-letnie skumulowane ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji: 5%-8% [jakość dowodów: ograniczona [jakość dowodów: ograniczona]

[76] *National Comprehensive Cancer Network. (2024). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2024.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	Rak piersi u mężczyzn: • względne ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji: 0,9% do 70. r. ż. • w przypadku mężczyzna należy rozważyć wykonanie badań przesiewowych w kierunku raka piersi analogicznych jak w przypadku osób z patogennym lub prawdopodobnie patogennym wariantem mutacji BRCA1. **PTEN** **Pierwotny rak piersi:** • Względne ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji wynosi 40%-60% (dane z kohorty historycznej), >60% (estymacja danych), • Postępowanie jak w zespole Cowdena: o badanie piersi, co 6-12 miesięcy od 25 r.ż. lub 5-10 lat przed najwcześniejszym znanym przypadkiem raka piersi w rodzinie (w zależności co wystąpi pierwsze), o coroczna MMG oraz MRI piersi z kontrastem lub bez kontrastu od 35 r.ż. lub 10 lat przed najwcześniejszym znanym przypadkiem raka piersi w rodzinie (w zależności co wystąpi pierwsze), o > 75 r. ż. postępowanie ustalane indywidualnie, o U kobiet z patogennym lub prawdopodobnie patogennym wariantem mutacji PTEN, które są leczone z powodu raka piersi i które nie miały mastektomii, badania skriningowe obejmujące coroczne MMG oraz MRI piersi powinny być kontynuowane tak jak opisano wyżej. • Należy omówić możliwość wykonania RRM u pacjentek ze zidentyfikowanym patogennym lub prawdopodobnie patogennym wariantem mutacji. **[jakość dowodów: silne]** • U pacjentek z klinicznym zespołem Cowdena / zespołem guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami PTEN, mastektomię redukującą ryzyko powinno się rozważać w kontekście obciążenia rodzinnego. • Poradnictwo powinno obejmować dyskusję na temat stopnia ochrony po zabiegu, opcji rekonstrukcji i ryzyka. Ponadto podczas poradnictwa należy wziąć pod uwagę historię rodzinną i ryzyko raka piersi resztkowego wraz z wiekiem i oczekiwaną długością życia. Należy omówić aspekty psychospołeczne i jakość życia związane z poddaniem się mastektomii zmniejszającej ryzyko. **TP53** **Pierwotny rak piersi:** • Względne ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji wynosi >60% • Postępowanie jak w zespole Li-Fraumeni: o badanie piersi, co 6-12 miesięcy od 20 r.ż. o 20-29 lat: coroczne MRI piersi z kontrastem lub bez kontrastu o 30-75 lat: coroczne MRI piersi z kontrastem lub bez kontrastu oraz MMG o > 75 r.ż.: postępowanie ustalane indywidualnie o u kobiet z patogennym lub prawdopodobnie patogennym wariantem mutacji TP53, które są leczone z powodu raka piersi i które nie miały obustronnej mastektomii, badania skriningowe obejmujące coroczne MRI piersi i MMG powinny być kontynuowane tak jak opisano powyżej. • Należy omówić możliwość wykonania RRM. Poradnictwo powinno obejmować dyskusję na temat stopnia ochrony po zabiegu, opcji rekonstrukcji i ryzyka. Ponadto podczas poradnictwa należy wziąć pod uwagę historię rodzinną i ryzyko raka piersi resztkowego wraz z wiekiem i oczekiwaną długością życia. **[jakość dowodów: silne].** Należy omówić aspekty psychospołeczne i jakość życia związane z poddaniem się mastektomii zmniejszającej ryzyko. **Kontralateralny rak piersi:** • 10-letnie skumulowane ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji: 18%-49% [jakość dowodów: silne].
NICE 2023[77] (aktualizacja dokumentu z 2013 r.) *National Health Institute for Health*	**Wytyczne dotyczą klasyfikacji, opieki i leczenia raka piersi oraz związanego z nim ryzyka u pacjentów z obciążeniem rodzinnym.** *Komentarz: Poniżej opisano wyłącznie rekomendacje odnoszące się do interwencji zmniejszających ryzyko wystąpienia raka piersi w populacji, której dotyczy zlecenie.* **Pojęcia stosowane w wytycznych**

[77] *National Institute for Health and Care Excellence. (2023). Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline CG 164. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/cg164, dostęp z 02.08.2024 r.*

<table>
<tr><th>Towarzystwo naukowe</th><th>Zalecenia</th></tr>
<tr><td>and Care Excellence

Wielka Brytania</td><td>
<table>
<tr><th>Kategoria ryzyka raka piersi</th><th>Opis</th></tr>
<tr><td>Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi – 30% lub mniejsze prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA lub TP53</td><td>• Ryzyko w ciągu życia co najmniej 30%.
• Obejmuje rzadkie choroby zwiększające ryzyko raka piersi takie jak zespół Peutza-Jeghersa (STK11), zespół Cowdena (PTEN), rodzinny rozlany rak żołądka (E-kadheryna).</td></tr>
<tr><td>Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi – bez wykonanych testów genetycznych, ale z ponad 30% prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji BRCA</td><td>• Ryzyko w ciągu życia co najmniej 30%.
• Jeśli przy pierwszej ocenie prawdopodobieństwo nosicielstwa genu BRCA wynosiło 30% lub więcej u kobiet, które dożyją 60. r.ż. bez zachorowania na raka piersi lub jajnika, będą miały prawdopodobieństwo nosicielstwa mniejsze niż 30%.</td></tr>
<tr><td>Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi – bez wykonanych testów, ale z ponad 30% prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji TP53</td><td>• Ryzyko w ciągu życia co najmniej 30%.
• Jeżeli przy pierwszej ocenie prawdopodobieństwo nosicielstwa genu TP53 wynosiło 30% lub więcej u kobiet, które dożyją 50. r. ż. bez zachorowania na raka piersi lub jakikolwiek inny nowotwór złośliwy związany z genem TP53, będą miały prawdopodobieństwo nosicielstwa niższe niż 30%.</td></tr>
<tr><td>Umiarkowane ryzyko zachorowania na raka piersi</td><td>• Ryzyko w ciągu życia co najmniej 17% ale mniejsze niż 30%.</td></tr>
</table>

RRM u kobiet bez historii raka piersi
• Obustronna mastektomia redukująca ryzyko (ang. bilateral risk-reducing mastectomy, BRRM) jest odpowiednia dla niewielkiej grupy kobiet pochodzących z rodzin z wysokim ryzykiem wystąpienia raka piersi i powinna być wykonana przez wielodyscyplinarny zespół.
• <u>BRRM powinna być rozważana u wszystkich kobiet z grupy wysokiego ryzyka.</u>
• Kobiety rozważające BRRM powinny przed podjęciem decyzji, skorzystać z poradnictwa genetycznego w specjalistycznej poradni genetyki onkologicznej.
• Należy przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat indywidualnego ryzyka wystąpienia raka piersi oraz potencjalnej redukcji ryzyka poprzez wykonanie operacji, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka, w tym z uwzględnieniem wieku kobiety (zwłaszcza w skrajnych przedziałach wiekowych).
• Należy zweryfikować historię rodzinną, jeśli nie zidentyfikowano mutacji genów przed wykonaniem BRRM.
• Jeśli weryfikacja historii rodzinnej nie jest możliwa, należy uzyskać zgodę zespołu wielodyscyplinarnego przed BRRM.
• Należy przeprowadzić konsultację przedoperacyjną w zakresie psychospołecznych i seksualnych konsekwencji BRRM.
• Przed operacją należy omówić możliwość rozpoznania raka piersi na podstawie badania histopatologicznego po BRRM.
• Wszystkie kobiety rozważające BRRM powinny mieć możliwość omówienia opcji rekonstrukcji piersi (IBR i DBR) z członkiem zespołu chirurgicznego specjalizującym się w onkoplastyce lub rekonstrukcji piersi.
• RRM i/lub rekonstrukcja piersi powinna być wykonana przez zespół chirurgów ze specjalistycznymi umiejętnościami onkoplastycznymi/rekonstrukcji piersi.
• Kobietom rozważającym BRRM należy zapewnić dostęp do grup wsparcia i/lub kobiet, które przeszły taki zabieg.

RRM u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie
<u>Poradnictwo:</u>
• Kobiety, które w przeszłości chorowały na raka piersi, rozważające operację redukującą ryzyko, powinny otrzymać odpowiednią poradę genetyczną i psychologiczną przed operacją.
<u>RRM</u>:
• <u>Należy omówić ryzyko i korzyści wynikające z RRM z kobietami ze stwierdzoną lub podejrzeniem mutacji BRCA1, BRCA2 lub TP53.</u>
• Omawiając ryzyko i korzyści z kobietą rozważającą RRM należy uwzględnić:
o prawdopodobne rokowanie dotyczące raka piersi, w tym ryzyko wznowy dystalnej raka w piersi, w której uprzednio wystąpił nowotwór,
o jednoznaczna ocena ryzyka wystąpienia raka piersi w drugiej piersi,
o potencjalnie negatywny wpływ mastektomii na ciało i seksualność,
o inny wygląd i odczucia związane z piersiami po operacji rekonstrukcyjnej,
o potencjalne korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka w drugiej piersi i zmniejszenia lęku przed zachorowaniem.
</td></tr>
</table>

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	• Wszystkie kobiety rozważające RRM powinny mieć możliwość omówienia opcji rekonstrukcji piersi (IBR i DBR) z członkiem zespołu chirurgicznego specjalizującym się w onkoplastyce lub rekonstrukcji piersi. • Należy zadbać, aby RRM i rekonstrukcja piersi zostały przeprowadzone przez zespół chirurgiczny posiadający specjalistyczne umiejętności w zakresie chirurgii onkoplastycznej i rekonstrukcji piersi. • Kobiety z mutacją BRCA1, BRCA2 lub **TP53**, które nie zdecydowały się na RRM, należy poddać obserwacji stosownie do ich poziomu ryzyka (opisane powyżej). **Przeciwwskazania do profilaktycznej mastektomii u osób z rakiem piersi w wywiadzie** • Nie należy proponować profilaktycznej mastektomii osobom z chorobami współistniejącymi, które znacząco podniosłyby ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym. • Nie należy proponować profilaktycznej mastektomii osobom, które mają ograniczoną oczekiwaną długość życia z powodu nowotworu lub innych przyczyn. **Strategie zmniejszania ryzyka zachorowania na raka piersi i promowania wczesnego wykrywania raka piersi (MMG, MRI)** **Nadzór MMG u kobiet bez historii raka piersi** • Zaoferuj coroczne badanie MMG kobietom: o w wieku 40-59 lat z wysokim ryzykiem raka piersi, ale z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji BRCA lub **TP53.** • Zaoferuj wykonywanie MMG w ramach populacyjnego programu przesiewowego kobietom: o w wieku 50 lat i więcej które nie miały wykonanych badań genetycznych, ale prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji **TP53** jest wyższe niż 30%, o w wieku 60 lat i więcej z wysokim ryzykiem raka piersi, ale u których prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA lub **TP53** wynosi 30% lub więcej. • Rozważ coroczne badanie MMG u kobiet: o w wieku 30-39 lat z wysokim ryzykiem raka piersi, ale z 30% lub wyższym ryzykiem nosicielstwa mutacji BRCA lub **TP53.** • Nie proponuj badań MMG kobietom: o w wieku 30-49 lat, które nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają ponad 30% prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji **TP53**, o bez względu na wiek ze znaną mutacją **TP53.** **Nadzór MRI u kobiet bez historii raka piersi** • Zaoferuj coroczne badanie MRI kobietom: o w wieku 20-49 lat, które nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają ponad 30% prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji **TP53**, o w wieku 20-39 lat z mutacją **TP53**. • Rozważ coroczne badanie MRI u kobiet w wieku 50-69 lat ze znają mutacją **TP53.** • Nie proponuj badania MRI kobietom: o z wysokim ryzykiem raka piersi, ale z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji BRCS lub **TP53** bez względu na wiek, o w wieku 50-69 lat, które nie miały wykonanych badań genetycznych, ale mają ponad 30% prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA lub **TP53**, chyba, że w MMG potwierdzono gęstą strukturę piersi. **Nadzór MMG u kobiet z historią raka piersi i obciążeniem rodzinnym** • Zaoferuj coroczne badanie MMG wszystkim kobietom w wieku 50-69 lat, które w przeszłości miały raka piersi, u których: o występuje wciąż wysokie ryzyko raka piersi (włącznie z nosicielkami mutacji BRCA 1 lub BRCA 2) oraz o nie występuje mutacja **TP53.** • Zaoferuj wykonywanie badań MMG w ramach populacyjnego programu przesiewowego wszystkim kobietom ≥ 70 r. ż. i z rakiem piersi w przeszłości, u których: o występuje wciąż wysokie ryzyko raka piersi (włącznie z nosicielkami mutacji BRCA 1 lub BRCA 2) oraz o nie występuje mutacja **TP53.** **Nadzór MRI u kobiet z historią raka piersi i obciążeniem rodzinnym**

<table>
<tr><th>Towarzystwo naukowe</th><th>Zalecenia</th></tr>
<tr><td></td><td>

Zaoferuj coroczne badanie MRI wszystkim kobietom w wieku 30-49 lat, które w przeszłości miały raka piersi i wciąż mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, włącznie z nosicielkami mutacji BRCA 1 lub BRCA 2.
Nie proponuj badania MRI w ramach nadzoru kobietom ≥ 50 r. ż. bez mutacji TP53, chyba, że w MMG potwierdzono gęstą strukturę piersi.
Rozważ coroczne badanie MRI u kobiet w wieku 20-69 lat ze znaną mutacją TP53 lub które nie wykonały badań genetycznych, ale prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji TP53 jest wyższe niż 30%.

<table>
<tr><th>Wiek</th><th>Prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA lub TP53 ≤30%</th><th>Brak testów genetycznych, ale prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA >30%</th><th>Nosicielstwo mutacji BRCA1 lub BRCA2</th><th>Brak testów genetycznych, ale prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji TP53 >30%</th><th>Nosicielstwo mutacji TP53</th></tr>
<tr><td>20-29</td><td>• Nie oferuj MMG
• Nie oferuj MRI</td><td>• Nie oferuj MMG
• Nie oferuj MRI</td><td>• Nie oferuj MMG
• Nie oferuj MRI</td><td>• Nie oferuj MMG
• Coroczny MRI</td><td>• Nie oferuj MMG
• Coroczny MRI</td></tr>
<tr><td>30-39</td><td>• Rozważ coroczną MMG
• Nie oferuj MRI</td><td>• Coroczny MRI i rozważ coroczną MMG</td><td>• Coroczny MRI i rozważ coroczną MMG</td><td>• Nie oferuj MMG
• Coroczny MRI</td><td>• Nie oferuj MMG
• Coroczny MRI</td></tr>
<tr><td>40-49</td><td>• Coroczna MMG
• Nie oferuj MRI</td><td>• Coroczna MMG i coroczny MRI</td><td>• Coroczna MMG i coroczny MRI</td><td>• Nie oferuj MMG
• Coroczny MRI</td><td>• Nie oferuj MMG
• Coroczny MRI</td></tr>
<tr><td>50-59</td><td>• Coroczna MMG
• Nie oferuj MRI</td><td>• Coroczna MMG
• Nie oferuj MRI, chyba, że piersi są o gęstej strukturze</td><td>• Coroczna MMG
• Nie oferuj MRI, chyba, że piersi są o gęstej strukturze</td><td>• MMG w ramach skriningu populacyjnego
• Nie oferuj MRI, chyba, że piersi są o gęstej strukturze</td><td>• Nie oferuj MMG
• Rozważ coroczny MRI</td></tr>
<tr><td>60-69</td><td>• MMG w ramach skriningu populacyjnego
• Nie oferuj MRI</td><td>• MMG w ramach skriningu populacyjnego
• Nie oferuj MRI, chyba, że piersi są o gęstej strukturze</td><td>• Coroczna MMG
• Nie oferuj MRI, chyba, że piersi są o gęstej strukturze</td><td>• MMG w ramach skriningu populacyjnego
• Nie oferuj MRI, chyba, że piersi są o gęstej strukturze</td><td>• Nie oferuj MMG
• Rozważ coroczny MRI</td></tr>
<tr><td>70+</td><td>• MMG w ramach skriningu populacyjnego</td><td>• MMG w ramach skriningu populacyjnego</td><td>• MMG w ramach skriningu populacyjnego</td><td>• MMG w ramach skriningu populacyjnego</td><td>• Nie oferuj MMG</td></tr>
</table>
Chemoprewencja u kobiet bez historii raka piersi

Specjaliści opieki zdrowotnej w ramach opieki specjalistycznej lub specjalistycznych klinik genetycznych powinni omówić bezwzględne korzyści i ryzyko opcji chemoprewencji z kobietami o wysokim lub umiarkowanym ryzyku zachorowania na raka piersi.
Zaoferuj tamoksifen na okres 5 lat kobietom przed menopauzą z wysokim ryzykiem raka piersi, chyba, że w przeszłości chorowały na raka piersi albo mają zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej lub raka endometrium.
Zaoferuj anastrozol na okres 5 lat kobietom przed menopauzą z wysokim ryzykiem raka piersi, chyba że mają ciężką osteoporozę.
Kobietom w wieku pomenopauzalnym z wysokim ryzykiem raka piersi i ciężką osteoporozą albo, które nie chcą przyjmować anastrazolu zaproponuj tamoksifen na okres 5 lat, jeśli w przeszłości nie miały raka piersi lub zwiększonego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej lub raka endometrium lub rozważ raloksyfen na okres 5 lat u kobiet z macicą, jeśli nie mają historii choroby zakrzepowo-zatorowej ani nie są narażone na jej zwiększone ryzyko i nie chcą przyjmować tamoksifenu.
Nie proponuj chemoprewencji kobietom, u których występowało wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, ale u których wykonano BRRM.

</td></tr>
<tr><td>ESMO 2023[78]</td><td>Wytyczne dotyczące postępowania w zakresie zmniejszenia ryzyka i badań przesiewowych w kierunku nowotworu w zespołach dziedzicznego raka piersi i jajnika.</td></tr>
</table>

[78] *Sessa, C., Balmaña, J., Bober, S. L., Cardoso, M. J., Colombo, N., Curigliano, G., Domchek, S. M., Evans, D. G., Fischerova, D., Harbeck, N., Kuhl, C., Lemley, B., Levy-Lahad, E., Lambertini, M., Ledermann, J. A., Loibl, S., Phillips, K. A., Paluch-Shimon, S., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2023). Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 34(1), 33–47. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
European Society for Medical Oncology **Europa**	*Komentarz: Poniżej przedstawiono wyłącznie rekomendacje odnoszące się do interwencji redukujących ryzyko i profilaktycznych w zakresie przedmiotu zlecenia.* • Farmakologiczną terapię redukującą ryzyko można rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwotnego raka piersi i ryzyka wystąpienia nowotworu w drugiej piersi u kobiet, które odmawiają leczenia metodą BRRM lub u których poziom ryzyka nie uzasadnia operacji. **[siła zalecenia: C]** • Przeprowadzenie BRRM należy omówić u nosicieli innych niż BRCA 1/2 genów wysokiego ryzyka wraz z historią rodzinną – **TP53, PTEN**, STK11, CDH1 i **PALB2**. **[siła zalecenia: C]** • Mastektomia oszczędzająca brodawkę jest rozsądną alternatywą do całkowitej mastektomii. **[siła zalecenia: C]** • U kobiet z rakiem piersi w stadium I-III wysokiego ryzyka związanym z wariantem patogennym (z wyłączeniem TP53) oszczędzanie piersi za pomocą terapeutycznej radioterapii jest bezpieczną alternatywą dla RRM. RRM należy rozważyć w kontekście prognozy choroby, ryzyka i korzyści oraz preferencji pacjenta. **[siła zalecenia: C]** Dodatkowe informacje: • RRM powoduje, że ryzyko raka piersi pozostaje niższe niż u kobiet o średnim ryzyku i posiadających naturalne piersi. Rutynowe intensywne badania przesiewowe nie są wskazane po RRM. **[siła zalecenia: D]** Jednak wykonanie podstawowego MRI w pierwszym roku po zabiegu w celu oceny ilości pozostałej tkanki piersi jest uzasadnione, a dalsze decyzje dotyczące tego, czy jakiekolwiek badania obrazowe są obowiązkowe, należy podejmować indywidualnie. **[siła zalecenia: C]** Chociaż nie ma dostępnych danych naukowych na przyjęcie tego podejścia, sugeruje się je w celu zrekompensowania różnych technik chirurgicznych, za pomocą których wykonuje się RRM oszczędzającą skórę i brodawki sutkowe. • U wszystkich nosicielek wariantu patogennego wysokiego ryzyka, kontralateralna mastektomia redukująca ryzyko (ang. *contralateral risk-reducing mastectomy*, CRRM) zmniejsza częstość występowania kontralateralnego raka piersi bez udowodnionego wpływu na całkowite przeżycie. • Korzyści z mastektomii redukującej ryzyko są prawdopodobnie największe, jeśli przeprowadza się ją od 30. roku życia (do 30. roku życia skumulowane ryzyko raka piersi u nosicielek BRCA1 i BRCA2 wynosi zaledwie 4%); jednak po 55. roku życia dowody naukowe na korzyści interwencji są niskiej jakości. Ostateczna decyzja dotycząca tego, czy i kiedy wykonać zabieg, jest podejmowana na podstawie preferencji pacjenta i może być uzależniona od historii rodzinnej.
ASCO&ASRO& SSO 2020[79] *American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, Society of Surgical Oncology* **Stany Zjednoczone**	**Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z rakiem piersi zaawansowanym lub we wczesnym stadium z mutacjami w komórkach linii zarodkowej w genach podatności na raka piersi.** *Komentarz: Poniżej przedstawiono wyłącznie rekomendacje odnoszące się do mastektomii redukującej ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet.* • Informacje na temat konkretnego genu i potencjalnego wpływu na ryzyko rozwoju nowotworu w drugiej piersi, powinny być omawiane z pacjentem w szerokim kontekście. Dane naukowe dotyczące ryzyka nowotworu w drugiej piersi u pacjentów z mutacjami w genach o umiarkowanej penetracji są ograniczone, poza pewnymi danymi dotyczącymi CHEK2 1100delC. **[formalny konsensus; jakość dowodów naukowych: niska; siła rekomendacji: umiarkowana]** • Pacjenci z mutacjami w genach o umiarkowanej penetracji, u których nie wykonano obustronnej mastektomii, powinni poddać się badaniom przesiewowym dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka obejmującym pozostałą tkankę piersi, w tym coroczną MMG i MRI. **[formalny konsensus; jakość dowodów naukowych: niska; siła rekomendacji: umiarkowana]** • W przypadku kobiet z rakiem piersi, u których występuje mutacja w genie o umiarkowanej penetracji zwiększająca ryzyko nowotworu piersi i które były leczone lub są leczone jednostronną mastektomią, decyzja dotycząca CRRM nie powinna opierać się głównie na statusie mutacji. Należy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki predysponujące do wystąpienia kontralateralnego nowotworu piersi, takie jak wiek w chwili diagnozy i historia rodzinna. Wpływ CRRM na zmniejszenie ryzyka kontralateralnego nowotworu piersi zależy od ryzyka jego wystąpienia dla każdego pojedynczego genu. Dane dotyczące ryzyka kontralateralnego nowotworu piersi, wynikającego mutacji w genach o umiarkowanej penetracji są ograniczone. **[formalny konsensus; jakość dowodów naukowych: niska; siła rekomendacji: umiarkowana]**

[79] *Tung, N. M., Boughey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., Dragun, A., Gelpi, J. B., Hofstatter, E. W., Isaacs, C. J., Jatoi, I., Kennedy, E., Litton, J. K., Mayr, N. A., Qamar, R. D., Trombetta, M. G., Harvey, B. E., Somerfield, M. R., & Zakalik, D. (2020). Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 38(18), 2080–2106. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00299.*

<table>
<tr><th>Towarzystwo naukowe</th><th>Zalecenia</th></tr>
<tr><td></td><td>

- Lekarze powinni z pacjentem omówić opcję CRRM z zaoszczędzeniem brodawki sutkowej u pacjentek z nowotworem piersi i mutacją w genie o umiarkowanej penetracji, które są zainteresowane wykonaniem CRRM, jako rozsądną opcję onkologiczną. **[formalny konsensus; jakość dowodów naukowych: niska; siła rekomendacji: umiarkowana]**

</td></tr>
<tr><td>PTOK 2020[80]

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Polska</td><td>

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi.

Komentarz: Poniżej opisano wyłącznie zalecenia odnoszące się do przedmiotu zlecenia.

Do genów, których mutacje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą ATM, NBN, NF1, CHEK2 i STK11.

<table>
<tr><th>Poziom ryzyka</th><th>Opis</th></tr>
<tr><td>Geny supresorowe o wysokiej penetracji</td><td>BRCA1, BRCA 2, TP53, CDH1, PTEN, PALB2</td></tr>
<tr><td>Mutacje zwiększające ryzyko</td><td>ATM, NBN, NF1, CHEK2 i STK11</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Grupy ryzyka</th><th>Opis</th></tr>
<tr><td>Grupa najwyższego ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika</td><td>Ryzyko zachorowania ponad 10-krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją:
• potwierdzona mutacja BRCA1/2,
• obciążający wywiad rodzinny: ≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką),
• krewne I stopnia, u których doszło do metachronicznych lub synchronicznych zachorowań na raka piersi i jajnika.</td></tr>
<tr><td>Grupa wysokiego ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika</td><td>Ryzyko zachorowania 4–10-krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją:
• bez potwierdzenia mutacji BRCA1,
• obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. r.ż.</td></tr>
</table>

Badania przesiewowe

- Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz nosicielki mutacji wysokiego ryzyka związanych z rakiem piersi należy objąć programem opieki dostosowanym do indywidualnego ryzyka. **[jakość dowodów: III, kategoria rekomendacji: B]**

Postępowanie u kobiet z najwyższym i wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi

- Możliwości postępowania u kobiet obciążonych wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi obejmują:
  - modyfikacja stylu życia i diety **[jakość dowodów: IV, kategoria rekomendacji: B],**
  - intensywne badania przesiewowe **[jakość dowodów: III, kategoria rekomendacji: B],**
  - profilaktyczna amputacja piersi **[jakość dowodów: II, kategoria rekomendacji: B],**
  - profilaktyczne stosowanie tamoksyfenu **[jakość dowodów: III, kategoria rekomendacji: C].**
- Wybór postępowania w indywidualnej sytuacji powinien się opierać na oszacowanym stopniu ryzyka zachorowania na raka piersi z uwzględnieniem woli pacjentki. **[jakość dowodów: IV, kategoria rekomendacji: A]**

Badania przesiewowe u kobiet z najwyższym i wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi (łączna czułość wszystkich procedur — ok. 95%)

- od 18. r. ż. samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce,
- od 25. rż.1 co 6–12 miesięcy:
  - badanie piersi przez lekarza,
  - badania obrazowe: MRI u kobiet poniżej 30. rż.2; MMG na przemian z MRI u kobiet powyżej 30. r. ż.; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy.
- od 35. r.ż. co 6 miesięcy:
  - USG dopochwowa i oznaczanie stężenia CA 125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą).

Modyfikacja stylu życia i diety

- regularne ćwiczenia fizyczne,

</td></tr>
</table>

[80] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

<table>
<tr><th>Towarzystwo naukowe</th><th>Zalecenia</th></tr>
<tr><td></td><td>

utrzymanie właściwej masy ciała,
ograniczenie spożycia alkoholu,
zalecanie karmienia piersią,
unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

Profilaktyka chirurgiczna

profilaktyczna amputacja piersi u nosicielek mutacji BRCA1/2 (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90-95%),
profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych kobiet z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90%),
obustronne usunięcie przydatków u nosicielek mutacji BRCA1/2 (zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów o 80%, zmniejszenie ryzyka raka piersi o 50% u nosicielek mutacji BRCA2).

Profilaktyka farmakologiczna

od 35. r.ż. tamoksyfen (zmniejszenie o 50% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, nieustalony wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji BRCA1/2)

</td></tr>
<tr><td>SEOM 2019[81]

The Spanish Society of Medical Oncology

Hiszpania</td><td>
Wytyczne kliniczne dotyczące dziedzicznego raka piersi i jajników.
Komentarz: Poniżej przedstawiono wyłącznie wytyczne, w których odnoszono się do raka piersi.
Badania przesiewowe
W tabeli poniżej przedstawiono schemat badań przesiewowych (MMG, MRI) w kierunku raka piersi u nosicieli mutacji genów zwiększających predyspozycje do zachorowania raka piersi.
<table>
<tr><th>Gen</th><th>Opis</th></tr>
<tr><td>PALB2</td><td>od 25. r.ż. – coroczne badanie MRI piersi z kontrastem [jakość dowodów: II, siła zalecenia: A]
od 35 r.ż. – coroczna MMG [jakość dowodów: III, siła zalecenia: A]</td></tr>
<tr><td>ATM</td><td>od 40. r.ż. – należy rozważyć coroczne badanie MRI piersi z kontrastem z uwzględnieniem indywidualnych / rodzinnych czynników ryzyka [jakość dowodów: III, siła zalecenia: A]
od 40. r.ż. – coroczna MMG [jakość dowodów: III, siła zalecenia: A]</td></tr>
<tr><td>CHEK2</td><td>od 40. r.ż. – należy rozważyć coroczne badanie MRI piersi z kontrastem [jakość dowodów: III, siła zalecenia: A]
od 40. r.ż. – coroczna MMG [jakość dowodów: III, siła zalecenia: A]</td></tr>
</table>
Profilaktyczna mastektomia

Wyniki badań prospektywnych sugerują, że BRRM zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem o 90%, bez zmniejszania wskaźnika umieralności z jakiejkolwiek przyczyny.
Techniki BRRM obejmują mastektomię oszczędzającą skórę lub oszczędzającą brodawkę. Nie ma badań porównujących te operacje; niemniej jednak mastektomia oszczędzająca brodawkę jest uznawana za bezpieczną i skuteczną w zmniejszaniu ryzyka zachorowania na raka piersi. [jakość dowodów: II, siła zalecenia: C]
Skumulowane ryzyko w ciągu życia zachorowania na raka piersi dla nosicieli mutacji w genach PTEN, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, zespoł Li-Fraumeni (TP53) wynosi odpowiednio: 85,2%, 39–52%, 35%, 28–37%, 33% i 5%. [jakość dowodów: III, siła zalecenia: C]
Pacjenci z przebytym nowotworem jednej piersi mogą odnieść korzyści z obustronnej mastektomii. [jakość dowodów: III, siła zalecenia: A]
Brak swoistych danych potwierdzających korzyści z zastosowania BRRM w populacji pacjentów będących nosicielami mutacji PTEN, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM – wydaje się zasadne omówienie przeprowadzenia tej procedury, w kontekście indywidualnego pacjenta, z uwzględnieniem historii rodzinnej, występowania chorób współistniejących, oczekiwanej długości życia. [jakość dowodów: III, siła zalecenia: C]

Postępowanie z kobietami z obciążeniem rodzinnym i brakiem mutacji w genach
</td></tr>
</table>

[81] *González-Santiago, S., Ramón Y Cajal, T., Aguirre, E., Alés-Martínez, J. E., Andrés, R., Balmaña, J., Graña, B., Herrero, A., Llort, G., González-Del-Alba, A., & SEOM Hereditary Cancer Working Group (2020). SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, 22(2), 193–200. https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	• U kobiet ze skumulowanym ryzykiem raka piersi w ciągu życia wynoszącym 25-30% należy zaproponować zarówno coroczną MMG oraz MRI piersi [**jakość dowodów; II, siłą zalecenia: B]**, zaczynając od wieku, w którym ryzyko wystąpienia raka w okresie 10-letnim wyniesie 5% **[jakość dowodów: III, siła zalecenia: C].** • BRRM powinna być rozważana u kobiet z wysokim ryzykiem, w oparciu o modele predykcyjne i decyzje zespołu wielodyscyplinarnego. **[jakość dowodów: III, siła zalecenia: C]** • Tamoksyfen, anastrozol, eksemestan i raloksyfen mogą być proponowane w ramach chemoprewencji raka piersi, maksymalnie przez 5 lat, u kobiet z wysokim i średnim ryzykiem raka piersi. **[jakość dowodów: I, siła zalecenia: A]** • Należy aktualizować historię rodzinną w celu dokonania ponownej oceny ryzyka, protokołu nadzoru i rozważenia dodatkowych badań w celu wykluczenia możliwości wystąpienia fenokopii.
Wright 2017[82] **Kanada**	**Konsensus ekspertów w zakresie wskazań do kontralateralnej profilaktycznej mastektomii (CRRM) u kobiet z jednostronnym rakiem piersi.** *Komentarz: Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do tematu niniejszego zlecenia.* • Aktualne dowody naukowe, wskazują, że u kobiet z mutacją w genie **CHEK2 1100delC**, 20-letnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi wynosi 25-30% [HR: 3,52]. Natomiast 10-letnie ryzyko wystąpienia raka piersi po przeciwnej stronie w tej grupie pacjentek wynosi 28,9%. • Szacuje się, że u pacjentek z mutacją w genie **PALB2** skumulowane ryzyko wystąpienia raka piersi do 70. r. ż. wynosi 47,5%, natomiast brakuje danych naukowych na temat wystąpienia raka przeciwnej piersi w tej populacji kobiet. • U kobiet z mutacją p53 (zespół Li Fraumeni, **TP53**) skumulowane ryzyko wystąpienia raka piersi w wieku 60 lat wynosi 49%, jednakże ryzyko wystąpienia raka w drugiej piersi i rola CRRM w kontekście poprawy wskaźników przeżycia nie są jasne, w szczególności w świetle ogólnego większego ryzyka zachorowania na inne nowotwory. • U kobiet z mutacją **PTEN** (zespół Cowdena) ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia wzrasta o 25-50%, nie jest jasne, czy CRRM poprawiłoby wskaźniki przeżywalności w kontekście ogólnego ryzyka zachorowania na nowotwór. **CRRM można rozważyć:** • Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych, opowiadających się za lub przeciw CRRM oraz jej wpływu na przeżycie, CRRM można rozważyć u kobiet z wczesnym stadium raka piersi i mutacją w genach **CHEK2/PTEN/TP53/PALB2**/CDH1, rozpatrując sytuację pacjentki indywidualnie. • CRRM (z rekonstrukcją lub bez) nie jest zalecana, ale można ją rozważyć u kobiet, u których symetria piersi może być poważnym problemem po jednostronnej mastektomii piersi z nowotworem (z rekonstrukcją lub bez), jednak nie powinien to być czynnik kluczowy. **CRRM nie jest zalecana, m. in.:** • kobietom o średnim ryzyku z wczesnym stadium raka piersi (w jednej piersi) niezależnie od wieku, • kobietom z wczesnym stadium raka piersi (w jednej piersi) w wieku <60 lat, • kobietom z wczesnym stadium raka piersi, z obciążającym wywiadem rodzinnym, kiedy zidentyfikowano wielu członków rodziny z wystąpieniem raka piersi po 50 r.ż. (przy braku mutacji genu BRCA1/2), • u kobiet z rakiem piersi w wysokim stadium zaawansowania, • u kobiet z rakiem zrazikowym piersi, • u kobiet, u których pierwotny nowotwór piersi został zidentyfikowany tylko w badaniu MRI, • rodzaj rekonstrukcji (implant lub tkanka) lub moment rekonstrukcji (IBR lub DBR) nie powinien być czynnikiem decydującym o zastosowaniu CRRM u kobiet z nowotworem jednej piersi, • wyłącznie w oparciu o niepokój pacjentki związany z rozwojem raka w drugiej piersi, przerzutów odległych, zgonu związanego z rakiem piersi i/lub pozostawaniem pod stałą kontrolą, • w oparciu o niemedyczne źródła, które zdecydowanie opowiadają się za wykonaniem CRRM.

[82] *Wright, F. C., Look Hong, N. J., Quan, M. L., Beyfuss, K., Temple, S., Covelli, A., Baxter, N., & Gagliardi, A. R. (2018). Indications for Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Consensus Statement Using Modified Delphi Methodology. Annals of surgery, 267(2), 271–279. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002309*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
KCE 2015[83] *Belgian Health Care Knowledge Centre* **Belgia**	**Wytyczne dotyczą badań onkogenetycznych i interwencji w ramach obserwacji i kontroli u kobiet z rodzinnym rakiem piersi/jajnika zespołem Li-Fraumeni (TP53) i zespołem Cowdena (PTEN).** *Komentarz: Poniżej opisano rekomendacje odnoszące się do przedmiotu zlecenia.* • W przypadku kobiet z potwierdzoną mutacją **PTEN**, które zdecydują się na badanie przesiewowe zamiast BRRM, zaleca się coroczne badanie MRI od 25. roku życia. Od 40. roku życia można wykonywać coroczne badanie MRI i coroczną MMG z przerwą sześciu miesięcy między obydwoma badaniami. • MMG (jako badanie w ramach profilaktyki) należy stosować ostrożnie w wieku od 30 do 40 lat, ale nie należy jej stosować przed ukończeniem 30. roku życia. A ultrasonografia jest przydatna w celu zmniejszenia liczby wyników fałszywie dodatnich, gdy trudno zinterpretować MRI. • Żadne badania nie oceniły skuteczności profilaktycznej mastektomii w zespole Cowdena (**PTEN**). Bez rekomendowania takiej interwencji, pracownicy opieki zdrowotnej mogą omówić z pacjentem bilans korzyści i ryzyka przeprowadzenia operacji profilaktycznej RRM i doradzić w kwestii stopnia ochrony, zakresu ryzyka wystąpienia nowotworu i opcji rekonstrukcji. • Intensywniejszy schemat monitorowania w celu wykrycia raka drugiej piersi, który jest już oferowany nosicielkom mutacji BRCA1/2 (MRI lub mastektomia drugiej piersi zmniejszająca ryzyko), jest obecnie sugerowany jako opcja również dla nosicielek mutacji **CHEK2** po rozpoznaniu raka piersi. • Należy omówić z pacjentem możliwość wykonania BRRM. Należy jednak poinformować pacjenta, że nie ma dowodów na to, że interwencje zapobiegawcze przynoszą ogólne korzyści. • W przypadku kobiet z potwierdzoną mutacją **TP53**, które zdecydują się na badanie przesiewowe zamiast BRRM, zaleca się coroczne badanie MRI od 25. r. ż.

(B) Zabieg rekonstrukcji piersi po mastektomii

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
ESMO 2023[84] *European Society for Medical Oncology* **Europa**	**Wytyczne dotyczą postępowania w zakresie zmniejszenia ryzyka i badań przesiewowych w kierunku nowotworu w zespołach dziedzicznego raka piersi i jajnika.** • IBR jest bezpieczna i powinna być proponowana pacjentom. **[siła zalecenia: C]**
AHS 2017[85] *Alberta Health Services* **Kanada**	**Rekomendacje kobiet powyżej 18 r.ż., które są kandydatkami do mastektomii, zarówno z powodu raka piersi, jak i zabiegu profilaktycznego u kobiet z wysokim ryzykiem genetycznym.** • Edukacja pacjenta: kobiety z rakiem piersi lub będące w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi (np. nosicielki mutacji genów BRCA 1 lub BRCA 2) powinny uzyskać wystandaryzowaną informację na temat rekonstrukcji piersi już w początkowym etapie podejmowania decyzji. Pacjentki, które mają przejść terapeutyczną lub profilaktyczną mastektomię, powinny uzyskać szczegółowe, spersonalizowane informacje na temat rekonstrukcji piersi oraz ewentualną konsultację specjalisty, która ma na celu dostarczenie wsparcia w podjęciu decyzji. • Czynnikami, które należy wziąć pod uwagę podejmując decyzję o wykonaniu jakiejkolwiek rekonstrukcji piersi (IBR lub DBR), są: o lokalizacja oraz stan zaawansowania zmiany nowotworowej, ryzyko nawrotu nowotworu, o przebyte, aktualnie stosowane lub przewidywane leczenie raka piersi (tj. zabieg chirurgiczny, radioterapia, chemioterapia),

[83] *The Belgian Health Care Knowledge Centre. (2015). Oncogenetic testing and follow-up for women with familial breast/ovarian cancer, Li Fraumeni syndrome and Cowden syndrome. Pozyskano z: https://kce.fgov.be/en/publications/all-reports/oncogenetic-testing-and-follow-up-for-women-with-familial-breastovarian-cancer-li-fraumeni-syndrome, dostęp z 20.07.2024 r.*

[84] *Sessa, C., Balmaña, J., Bober, S. L., Cardoso, M. J., Colombo, N., Curigliano, G., Domchek, S. M., Evans, D. G., Fischerova, D., Harbeck, N., Kuhl, C., Lemley, B., Levy-Lahad, E., Lambertini, M., Ledermann, J. A., Loibl, S., Phillips, K. A., Paluch-Shimon, S., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2023). Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 34(1), 33–47. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004.*

[85] *Alberta Health Services (AHS). (2017). Breast Reconstruction Following Prophylactic or Therapeutic Mastectomy for Breast Cancer. Clinical Practice Guideline BR-016 – Version 2.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	○ czynniki dotyczące konkretnego pacjenta, np.: choroby współistniejące, budowa ciała, palenie papierosów oraz czynniki związane z zachowaniem / stylem życia. • Dostępnych jest kilka technik rekonstrukcji piersi, w tym: z wykorzystaniem implantów, autologicznych płatów i rekonstrukcje łączone, nie ma jednak wystarczających dowodów naukowych, aby wykazać przewagę którejkolwiek z technik. Decyzja ta powinna być podjęta przez chirurga oraz pacjentkę, po dokładnym przedstawieniu korzyści i ograniczeń każdej z metod. **Czas wykonania rekonstrukcji piersi (IBR vs DBR)** • U pacjentek po profilaktycznej mastektomii należy rozważyć wykonanie IBR. • U pacjentek, u których wykonano terapeutyczną mastektomię, które nie wymagają lub prawdopodobnie nie będą wymagać radioterapii po mastektomii, należy rozważyć IBR. Istnieją wystarczające dowody naukowe potwierdzające onkologiczne bezpieczeństwo IBR u tych pacjentek. • U pacjentek, u których istnieje prawdopodobieństwo lub brak jest pewności co do stosowania radioterapii po mastektomii, wykonanie rekonstrukcji powinno zostać omówione pod kątem zasadności w zespole wielodyscyplinarnym i w razie konieczności omówione przedoperacyjnie z radioonkologiem. Generalnie rekonstrukcja powinna zostać odłożona do czasu zakończenia radioterapii. • U pacjentek, u których wykonanie IBR nie jest odpowiednie, można rozważyć DBR po zakończeniu wszystkich zalecanych terapii uzupełniających. **Zakres mastektomii:** • Mastektomia oszczędzająca skórę jest dopuszczana u każdej pacjentki poddanej IBR. • Mastektomia oszczędzająca brodawki jest bezpieczna pod względem onkologicznym u pacjentek, wykonujących zabieg profilaktycznie, jednak może nie być odpowiednia dla każdej pacjentki, ze względu na możliwość wystąpienia martwicy brodawki sutkowej. • Brakuje dowodów naukowych pierwszego stopnia, które potwierdzają bezpieczeństwo przeprowadzenia mastektomii oszczędzającej brodawkę u pacjentek z chorobą nowotworową. Konieczne są konsultacje z zespołem wielodyscyplinarnym i rozmowy z pacjentką na temat potencjalnego ryzyka, np. problemy z perfuzją i ryzyko nawrotu miejscowego. • Istnieją ograniczone dowody naukowe wskazujące na czynniki, które należy wziąć pod uwagę podczas wykonywania mastektomii, które zostały określone w oparciu o konsensus panelu ekspertów, takie jak zakres mastektomii, grubość płata po mastektomii, zachowanie powięzi mięśnia piersiowego i fałdu podpiersiowego. **Ryzyko i korzyści wynikające z rekonstrukcji** • Pacjentki powinny być świadome, że rekonstrukcja piersi jest złożonym, poważnym, wieloetapowym zabiegiem chirurgicznym, który wiąże się z wystąpieniem powikłań. • Przed zabiegiem chirurgicznym należy ocenić oczekiwania pacjentek, aby zoptymalizować opiekę. Pacjentki powinny być świadome, że efekt końcowy może różnic się w zależności od pacjenta, a operacja rekonstrukcyjna nie przywróci pierwotnej funkcji piersi, wyglądu ani czucia. • Powikłania mogą wystąpić po każdym rodzaju zabiegu rekonstrukcyjnego. • Wymagana jest dokładna ocena pacjentki pod kątem występowania czynników ryzyka powikłań, celem ustalenia, czy kobieta kwalifikuje się do IBR. Ważne jest, aby zminimalizować ryzyko opóźnienia chemioterapii adjuwantowej w przypadku raka piersi potrójnie ujemnego lub HER-2-dodatniego, ponieważ opóźnienie >61 dni może skutkować gorszymi wynikami leczenia piersi.
PTOK 2020[86] *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* **Polska**	**W wytycznych wskazano zalecenia z zakresu rekonstrukcji piersi u chorych na nowotwór piersi. Nie odniesiono się do zabiegu rekonstrukcji po profilaktycznej mastektomii.**
NVPC 2018[87]	**Holenderskie wytyczne dotyczące rekonstrukcji piersi.** *Komentarz: Celem wytycznych było opracowanie wielodyscyplinarnych, opartych na dowodach wytycznych dotyczących rekonstrukcji piersi u kobiet poddanych leczeniu oszczędzającemu pierś lub*

[86] *Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.*

[87] *Mureau, M. A. M., & Breast Reconstruction Guideline Working Group (2018). Dutch breast reconstruction guideline. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS, 71(3), 290–304. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.12.020.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
The Netherlands Society of Plastic and Reconstructive Surgery **Holandia**	*mastektomii z powodu raka piersi lub mastektomii profilaktycznej. W wytycznych jakość dowodów naukowych oceniono przy użyciu metody GRADE. Poniżej opisano zalecenia, które odnosiły się do wykonania rekonstrukcji po profilaktycznej mastektomii u pacjentek wysokiego ryzyka.* **IBR vs DBR u pacjentek wysokiego ryzyka** • Ryzyko powikłań pooperacyjnych może być wyższe w przypadku DBR w porównaniu do ryzyka przy IBR wykonanej po mastektomii profilaktycznej. **[pewność dowodów: bardzo niska]** • Dostępne badania porównawcze nie pozwalają na określenie różnic w zakresie estetyki i satysfakcji u pacjentek, u których wykonano IBR w porównaniu z DBR po profilaktycznej mastektomii. **[pewność dowodów: brak danych]** • Zaleca się wykonanie IBR po profilaktycznej mastektomii. **Profilaktyczna mastektomia oszczędzająca skórę vs oszczędzająca brodawkę/skórę** • Profilaktyczna mastektomia oszczędzająca brodawkę z rekonstrukcją piersi daje dobre wyniki estetyczne. **[pewność dowodów: bardzo niska]** • Prawdopodobieństwo rozwoju pierwotnego raka piersi po 12 i 24 mies. po profilaktycznej mastektomii oszczędzającej brodawkę jest niskie. **[pewność dowodów: bardzo niska]** • Dostępne badania porównawcze nie pozwalają na wnioskowanie w zakresie różnicy w częstości występowania powikłań w trakcie, po zabiegu i w dłuższej perspektywie czasu po mastektomii oszczędzającej skórę w porównaniu z mastektomią oszczędzającą brodawkę/skórę. **[pewność dowodów: brak danych]** • Należy poinformować pacjentkę o możliwości wystąpienia martwicy brodawki po mastektomii oszczędzającej brodawkę, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty protezy. • Należy poinformować pacjentkę o wadach i zaletach różnych technik oszczędzających brodawkę. • Należy poinformować pacjentkę, że redukcja ryzyka po mastektomii oszczędzającej brodawkę może być mniejsza niż po mastektomii oszczędzającej skórę. **Poradnictwo psychologiczne dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka** • Brak badań porównawczych z zakresu psychologicznych aspektów profilaktycznej mastektomii u kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka piersi – zalecenia wydano wyłącznie na podstawie rozważań grupy przygotowującej wytyczne. • Zaleca się, aby każda pacjentka z grupy wysokiego ryzyka została skierowana do psychologa lub pracownika socjalnego przed profilaktyczną mastektomią i IBR. • W trakcie leczenia z wykorzystaniem profilaktycznej mastektomii i IBR (przed i po operacji) należy zapytać pacjentkę o odczuwanie stresu (w razie konieczności należy zastosować narzędzia do pomiaru stresu). • W razie potrzeby należy skierować pacjentkę do psychologa lub pracownika socjalnego (związanego z zakładem genetyki klinicznej).

4.2.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono 11 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących interwencji profilaktycznych / zmniejszających ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub odnoszące się do rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii, a także wytyczne odnoszące się do patogennych mutacji genowych PALB2, CHEK2, TP53, PTEN związanych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi (NCCN 2024a, NICE 2023, NCCN 2024b, ESMO 2023, ASCO&ASRO&SSO 2020, PTOK 2020, SEOM 2019, Wright 2017, KCE 2015, AHS 2017, NVPC 2018). Cztery dokumenty pochodziły ze Stanów Zjednoczonych (NCCN 2024 i 2022 oraz ASCO&ASRO&SSO 2020, AHS 2017), jedne wytyczne były o zasięgu europejskim (ESMO 2023) oraz dwie kanadyjskie, jedne wytyczne polskie, holenderskie, belgijskie i hiszpańskie.

W niniejszej analizie ze względu na przedmiot zlecenia przedstawiono wyłącznie zalecenia odnoszące się do następujących aspektów:

- postępowania profilaktycznego u kobiet z rakiem piersi (w jednej piersi),
- postępowania profilaktycznego u kobiet z wysokim lub podwyższonym ryzykiem raka piersi bez historii raka piersi w wywiadzie w związku z występowaniem mutacji w genach o wysokiej lub umiarkowanej penetracji,

- zalecania lub nie RRM (BRRM lub CRRM) z jednoczesną, odroczoną lub niewykonywaną rekonstrukcją piersi u kobiet z mutacjami w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN,
- rekonstrukcji piersi po mastektomii redukującej ryzyko.

Postępowanie profilaktyczne / redukujące ryzyko zachorowania u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN i ATM

Istnieje kilka opcji postępowania u pacjentów mających bardzo wysokie / wysokie lub zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu życia w związku z nosicielstwem mutacji w genach o wysokiej lub umiarkowanej penetracji takich jak BRCA 1/2, **TP53, PTEN**, **PALB2**, **CHEK2** i/lub obciążeniem rodzinnym. W 10 odnalezionych wytycznych odnoszono się do mastektomii redukującej ryzyko, w tym 3 wytyczne odnosiły się wyłącznie do obustronnej mastektomii redukującej ryzyko tj. u kobiet bez historii raka piersi w wywiadzie (NCCN 2024a, NCCN 2024b, PTOK 2020), 3 wytyczne odnosiły do jednostronnej (kontralateralnej) mastektomii redukującej ryzyko u pacjentek po przebytym nowotworze w jednej piersi (ASCO&ASRO&SSO 2020, SEOM 2019, Wright 2017), a 3 wytyczne odnosiły się zarówno do BRRM jak i CRRM (NICE 2023, ESMO 2023, KCE 2015).

Mastektomia oszczędzająca brodawkę jest rozsądną alternatywą do całkowitej mastektomii (ESMO 2023, SEOM 2019) dla pacjentek z nowotworem piersi (SEOM 2019) jak i mutacją w genie o umiarkowanej penetracji u kobiet rozważających kontralateralną mastektomię (ASCO &ASRO&SSO 2020). Wytyczne holenderskie NVPC 2018 wskazują, że redukcja ryzyka po mastektomii oszczędzającej brodawkę może być mniejsza niż po mastektomii oszczędzającej skórę. Mastektomia oszczędzająca brodawki z jednej strony jest bezpieczna pod względem onkologicznym u pacjentek, wykonujących zabieg profilaktycznie, jednak może nie być odpowiednia dla każdej pacjentki, ze względu na możliwość wystąpienia martwicy brodawki sutkowej (AHS 2017, NVPC 2018). Prawdopodobieństwo rozwoju pierwotnego raka piersi po 12. i 24. mies. po profilaktycznej mastektomii oszczędzającej brodawkę jest niskie (NVPC 2018, w oparciu o dane bardzo niskiej pewności).

Wytyczne europejskie ESMO 2023, kanadyjskie Wright 2017 wskazują, że **u wszystkich nosicielek wariantu patogennego wysokiego ryzyka, CRRM zmniejsza częstość występowania kontralateralnego raka piersi** bez udowodnionego wpływu na całkowite przeżycie.

Zalecanym postępowaniem u kobiet z wysokim lub podwyższonym ryzykiem związanym m. in. z występowaniem mutacji w genach i/lub obciążeniem rodzinnym jest RRM. Odnalezione wytyczne różnią się pod względem wskazań do stosowania RRM w kontekście obecności patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów genetycznych w genach podatności na raka piersi (**PALB2, PTEN, CHEK2 i TP53**). Wszystkie wytyczne formułują zalecenia jako „należy rozważyć" – co oznacza, że należy wziąć pod uwagę inne czynniki takie jak indywidualną historię raka piersi w wywiadzie, obciążenie rodzinne, bilans korzyści i potencjalnych szkód oraz preferencje pacjenta.

Amerykańskie wytyczne (NCCN 2024b) wskazują, że obecnie **nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby zalecać RRM u pacjentek z występowaniem/prawdopodobnym występowaniem mutacji w genach, świadczących o umiarkowanym ryzyku wystąpienia nowotworu piersi**. Opcję tę można rozważyć i omówić z pacjentami, u których występował rak piersi w rodzinie. Analogiczne zalecenia sformułowały inne wytyczne amerykańskie, wskazujące, że w przypadku kobiet z rakiem piersi, u których występuje mutacja w genie o umiarkowanej penetracji zwiększająca ryzyko nowotworu piersi i które były leczone lub są leczone jednostronną mastektomią, decyzja dotycząca kontralateralnej mastektomii redukującej ryzyko nie powinna opierać się głównie na statusie mutacji (ASCO &ASRO&SSO 2020).

Kobiety rozważające BRRM powinny przed podjęciem decyzji, skorzystać z poradnictwa genetycznego w specjalistycznej poradni genetyki onkologicznej, a także mieć możliwość omówienia opcji rekonstrukcji piersi (IBR i DBR) z członkiem zespołu chirurgicznego specjalizującym się w onkoplastyce lub rekonstrukcji piersi (NICE 2023).

PTEN

Amerykańskie wytyczne NCCN z 2024a r. oraz 2024b r. wskazują, że **należy rozważyć** możliwość wykonania **RRM** u pacjentek ze zidentyfikowanym patogennym lub prawdopodobnie patogennym wariantem mutacji, a także u pacjentek z klinicznym zespołem Cowdena / zespołem guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami **PTEN**. RRM powinno się rozważać w kontekście obciążenia rodzinnego.

BRRM **powinna być rozważana** u wszystkich kobiet bez historii raka piersi z grupy wysokiego ryzyka tj. z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji BRCA lub TP3, występującym zespołem Cowdena (mutacja w genie **PTEN**) (NICE 2023).

Wg hiszpańskich wytycznych SEOM 2019 **brakuje danych potwierdzających korzyści z zastosowania BRRM w populacji pacjentów będących nosicielami mutacji PTEN**, ale wydaje się zasadne omówienie przeprowadzenia tej procedury, w kontekście indywidualnego pacjenta, z uwzględnieniem historii rodzinnej, występowania chorób współistniejących, oczekiwanej długości życia.

W Belgii **nie sformułowano jednoznacznych zaleceń** opowiadających się za lub przeciw przeprowadzaniu profilaktycznej mastektomii u nosicielek mutacji w genie **PTEN**, ale KCE z 2015 r. wskazuje, że należy omówić z pacjentem możliwość wykonania profilaktycznej obustronnej mastektomii i poinformować, że nie ma dowodów na to, że interwencje zapobiegawcze przynoszą ogólne korzyści.

Europejskie wytyczne ESMO 2023 również **zalecają omówienie** u nosicieli mutacji w genie **PTEN** wraz z ich historią rodzinną opcji **BRRM**. Natomiast u kobiet z rakiem piersi w stadium I-III wysokiego ryzyka związanym z wariantem patogennym oszczędzanie piersi za pomocą terapeutycznej radioterapii uważa się za bezpieczną alternatywę dla RRM, ale **RRM należy rozważyć w kontekście prognozy choroby, ryzyka i korzyści oraz preferencji pacjenta** (ESMO 2023). Kanadyjskie wytyczne również wskazują, że **CRRM można rozważyć** u kobiet z wczesnym stadium raka piersi i mutacją w genie **PTEN** rozpatrując sytuację pacjentki indywidualnie (Wright 2017).

PALB2

Należy omówić możliwość wykonania RRM u pacjentek ze stwierdzoną mutacją w genie **PALB2** (NCCN 2024b) uwzględniając również historię rodzinną pacjentki (ESMO 2023). Wg hiszpańskich wytycznych (SEOM 2019) **brakuje danych potwierdzających korzyści z zastosowania BRRM** w populacji pacjentów będących nosicielami mutacji **PALB2,** ale wydaje się zasadne omówienie przeprowadzenia tej procedury w kontekście indywidualnego pacjenta, z uwzględnieniem historii rodzinnej, występowania chorób współistniejących, oczekiwanej długości życia.

Natomiast u kobiet z rakiem piersi w stadium I-III wysokiego ryzyka związanym z wariantem patogennym oszczędzanie piersi za pomocą terapeutycznej radioterapii uważa się za bezpieczną alternatywę dla RRM, ale R**RM należy rozważyć** w kontekście prognozy choroby, ryzyka i korzyści oraz preferencji pacjenta (ESMO 2023). Kanadyjskie wytyczne również wskazują, że **CRRM można rozważyć** u kobiet z wczesnym stadium raka piersi i mutacją w genie **PALB2** rozpatrując sytuację pacjentki indywidualnie (Wright 2017).

CHEK2

Amerykańskie wytyczne NCCN wskazują na **brak wystarczających dowodów** naukowych dla zalecenia RRM u pacjentów z mutacją genową **CHEK2**, a postępowanie powinno odbywać się w oparciu o historię rodzinną (NCCN 2024b). Natomiast wg hiszpańskich wytycznych SEOM 2019 **brakuje danych potwierdzających korzyści** z zastosowania BRRM w populacji pacjentów będących nosicielami mutacji **CHEK2,** ale wydaje się zasadne omówienie przeprowadzenia tej procedury, w kontekście indywidualnego pacjenta, z uwzględnieniem historii rodzinnej, występowania chorób współistniejących, oczekiwanej długości życia. Analogicznie kanadyjskie i belgijskie wytyczne wskazują, że **CRRM** można rozważyć u kobiet z wczesnym stadium raka piersi i mutacją w genie **CHEK2**, rozpatrując sytuację pacjentki indywidualnie (Wright 2017, KCE 2015).

TP53

U pacjentek z mutacją w genie **TP53 należy omówić możliwość wykonania RRM** uwzględniając historię rodzinną i ryzyko raka piersi resztkowego, wiek i oczekiwaną długością życia (NCCN 2024a, NCCN 2024b, ESMO 2023). W Belgii **nie sformułowano jednoznacznych zaleceń** opowiadających się za lub przeciw przeprowadzaniu profilaktycznej mastektomii u nosicielek mutacji w genie **TP53,** ale wskazano, że należy omówić z pacjentem możliwość wykonania BRRM i poinformować, że nie ma dowodów na to, że interwencje zapobiegawcze przynoszą ogólne korzyści (KCE 2015).

BRRM powinna być rozważana u wszystkich kobiet z grupy wysokiego ryzyka tj. z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji BRCA lub **TP3**, występującym zespołem Cowdena (mutacja w genie PTEN) albo kobiety bez wykonanych testów, ale z ponad 30% prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji **TP53** (NICE 2023).

U kobiet z historią raka piersi w wywiadzie z podejrzeniem lub stwierdzoną mutacją w genie **TP53 należy** (NICE 2023) lub **można** (Wright 2017) **rozważyć CRRM.**

ATM

Amerykańskie wytyczne NCCN 2024b wskazują na brak wystarczających dowodów naukowych dla **RRM** u osób z patogennymi/prawdopodobnie patogennymi wariantami w genach podatności na raka piersi o umiarkowanej lub niskiej penetracji, takich jak **ATM**, wskazując na prowadzenie postępowania w oparciu o historię rodzinną. Wg hiszpańskich wytycznych SEOM 2019 **brakuje danych potwierdzających korzyści z zastosowania BRRM** w populacji pacjentów będących nosicielami mutacji **ATM**, ale wydaje się zasadne omówienie przeprowadzenia tej procedury, w kontekście indywidualnego pacjenta, z uwzględnieniem historii rodzinnej, występowania chorób współistniejących, oczekiwanej długości życia.

Poniżej w tabeli przedstawiono podsumowanie zaleceń dla analizowanych mutacji w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM.

Tabela 10. Podsumowanie zaleceń dotyczących profilaktycznej mastektomii u kobiet z mutacją w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM

Mutacja w genie	PALB2	CHEK 2	TP53	PTEN	ATM
NCCN 2024a NCCN 2024b	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Nie zalecana RRM** (postępowanie w oparciu o historię rodzinną)	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Nie zalecana RRM** (Postępowanie w oparciu o historię rodzinną)
NICE 2023	Nie analizowano	Nie analizowano	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi **Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet z rakiem piersi	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi Nie analizowano	Nie analizowano
ESMO 2023	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi Dotyczy kobiet z rakiem piersi	Nie analizowano	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi Dotyczy kobiet z rakiem piersi	Nie analizowano
ASCO&ASRO&SSO 2020[1]	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano
PTOK 2020[2]	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano
SEOM 2019	**Można rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Można rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	Nie analizowano	**Można rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Można rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi
Wright 2017	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet z wczesnym stadium raka piersi	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet z wczesnym stadium raka piersi	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet z wczesnym stadium raka piersi	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet z wczesnym stadium raka piersi	Nie analizowano

Mutacja w genie	PALB2	CHEK 2	TP53	PTEN	ATM
KCE 2015	Nie analizowano	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet po rozpoznaniu raka piersi	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	Nie analizowano
Siła zalecenia: Należy rozważyć		*Siła zalecenia: Można rozważyć*		*Siła zalecenia: Nie jest zalecana*	

[1] W wytycznych wskazano, że należy omówić z pacjentem opcję CRRM z zaoszczędzeniem brodawki sutkowej u pacjentek z nowotworem piersi i mutacją w genie o umiarkowanej penetracji. Decyzja dotycząca CRRM nie powinna opierać się wyłącznie na statusie mutacji; [2] Wytyczne wskazują jedynie, że do genów, których mutacje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą także ATM, NBN, NF1, CHEK2 i STK11. Nie sformułowano zaleceń wprost odnoszących się do mastektomii redukującej ryzyko w analizowanych mutacjach genów

Inne opcje u kobiet, które nie wyrażają zgody na przeprowadzenie RRM lub gdy wykonanie zabiegu nie jest możliwe obejmują:

- nadzór MMG – częstotliwość w zależności od wieku i czynników ryzyka tj. obciążenie rodzinne i nosicielstwo mutacji,
- nadzór MRI – częstotliwość w zależności od wieku i czynników ryzyka tj. obciążenie rodzinne i nosicielstwo mutacji,
- chemoprewencja – u kobiet bez historii raka piersi obejmująca leki takie jak tamoksyfen, anastrazol, raloksyfen, eksemestan.

Nie zaleca się stosowania chemoprewencji u kobiet, u których wykonano już mastektomię z powodu zidentyfikowanego wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi (NICE 2023).

Rekonstrukcja piersi po mastektomii redukującej ryzyko

Trzy odnalezione dokumenty odnosiły się bezpośrednio do rekonstrukcji piersi po RRM (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018).

Kobiety z rakiem piersi lub będące w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi (np. nosicielki mutacji genów BRCA1 lub BRCA2) powinny uzyskać wystandaryzowaną informację na temat rekonstrukcji piersi już w początkowym etapie podejmowania decyzji o mastektomii (AHS 2017).

IBR jest uznawana przez wytyczne za metodę bezpieczną i powinna być proponowana pacjentom (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018). U pacjentek po profilaktycznej mastektomii należy rozważyć wykonanie IBR (NVPC 2018, AHS 2017). Ponadto u pacjentek, u których wykonano terapeutyczną mastektomię, które nie wymagają lub prawdopodobnie nie będą wymagać radioterapii po mastektomii, także należy rozważyć IBR (AHS 2017).

Ryzyko powikłań pooperacyjnych może być wyższe w przypadku DBR w porównaniu do ryzyka przy IBR wykonanej po mastektomii profilaktycznej (NVPC 2018, w oparciu o dane bardzo niskiej pewności).

Pacjentki powinny być świadome, że rekonstrukcja piersi jest złożonym, poważnym, wieloetapowym zabiegiem chirurgicznym, który wiąże się z wystąpieniem powikłań. Przed zabiegiem chirurgicznym należy ocenić oczekiwania pacjentek, aby zoptymalizować opiekę.

4.3. Oceniana technologia medyczna

4.3.1. Opis ocenianej technologii medycznej

Oceniane świadczenie zdrowotne stanowi: *„profilaktyczna mastektomia z uwzględnieniem różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (jednoczasowo albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi)”.*

PROFILAKTYCZNA MASTEKTOMIA

Profilaktyczna mastektomia (ang. *prophylactic mastectomy*) czyli zapobiegawcza amputacja jednej lub obydwu piersi jest najbardziej radykalną formą profilaktyki raka piersi. Z uwagi na brak techniki operacyjnej dającej pewność usunięcia całej tkanki gruczołowej, pomimo jej przeprowadzenia, istnieje niewielkie ryzyko zachorowania na nowotwór piersi. Stąd też zamiast powszechnie funkcjonującego pojęcia mastektomii profilaktycznej, bardziej adekwatnym i postulowanym pojęciem jest mastektomia redukująca ryzyko[88]. Korzyści z RRM są prawdopodobnie największe, jeśli operacja jest przeprowadzana od 30. roku życia, po 55. roku życia dowody naukowe na korzyści RRM są ograniczone[89].

W większości przypadków procedura mastektomii przeprowadzana jest poprzez zastosowanie jednej z dwóch technik:

- **mastektomia podskórna** (ang. *subcutaneous mastectomy*) wykonywana jest zazwyczaj przez nacięcie pod pachą i obejmuje resekcję całej masy tkanki piersi. Leżąca nad nią skóra (w tym zespół brodawka-otoczka sutkowa) jest oszczędzana, podobnie jak zawartość dołu pachowego;
- **całkowita mastektomia** (ang. *total mastectomy*) jest wykonywana przez eliptyczne nacięcia okołootoczkowe; cała pierś i kompleks brodawka-otoczka są resekowane, ale tkanka pachowa jest oszczędzana[90].

Technika mastektomii podskórnej dominuje w opublikowanych seriach przypadków dotyczących zastosowania profilaktycznej mastektomii, ale całkowita mastektomia jest ogólnie postrzegana jako bardziej ostateczna, standardowa procedura profilaktyki chirurgicznej[91].

W zależności od zakresu, którego dotyczy mastektomia można wyróżnić:

- **obustronną mastektomię redukującą ryzyko (nazywaną również obustronną profilaktyczną mastektomią)** tj.: zabieg chirurgiczny polegający na usunięciu obu piersi, redukujący ryzyko zachorowania na nowotwór piersi; do BRRM kwalifikowane są pacjentki u których nie wykryto nowotworu, jednak należą do grupy wysokiego lub z bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi;
- **kontralateralną mastektomię redukującą ryzyko (nazywaną również kontralateralną profilaktyczną mastektomią)** polegającą na usunięciu kontralateralnej (przeciwnej) piersi niezajętej nowotworem, u pacjentów z jednostronnym nowotworem piersi mająca na celu

[88] *Gierej, P., Rajca, B., Górecki-Gomoła A., et al. (2021). Bilateral risk-reducing mastectomy – surgical procedure, complications and financial benefit. Pol Przegl Chir, 93(3), 48-54. https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.7878.*

[89] *Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., Jervis, S., van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F., Antoniou, A. C., BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog, L., Evans, D. G., Barrowdale, D., Frost, D., … Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA, 317(23), 2402–2416. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112.*

[90] *Newman, L. A., Kuerer, H. M., Hung, K. K., Vlastos, G., Ames, F. C., Ross, M. I., & Singletary, S. E. (2000). Prophylactic mastectomy. Journal of the American College of Surgeons, 191(3), 322–330. https://doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00361-6.*

[91] *Newman, L. A., Kuerer, H. M., Hung, K. K., Vlastos, G., Ames, F. C., Ross, M. I., & Singletary, S. E. (2000). Prophylactic mastectomy. Journal of the American College of Surgeons, 191(3), 322–330. https://doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00361-6.*

redukcję ryzyka rozwoju nowotworu w drugiej piersi[92]; ryzyko wystąpienia kontralateralnego nowotworu piersi u kobiety z nowotworem piersi w wywiadzie jest szacowane na poziomie 4% w okresie10 lat[93].

Zakres całkowitego wycięcia gruczołu piersiowego w trakcie profilaktycznej mastektomii, a także rodzaj przeprowadzanej rekonstrukcji piersi zasadniczo nie odbiega od przypadków operowanych z powodu nowotworu piersi[94].

REKONSTRUKCJA PIERSI

Rekonstrukcja piersi po mastektomii odgrywa kluczową rolę w poprawie jakości życia pacjentek i łagodzeniu traumy psychologicznej związanej z nowotworem piersi lub ryzykiem wystąpienia nowotworu piersi, a także stała się częścią kompleksowego leczenia i zapobiegania nowotworom piersi[95,96].

Zabieg profilaktycznej mastektomii można przeprowadzić zarówno bez rekonstrukcji, z IBR lub DBR. IBR ma miejsce w trakcie tego samego zabiegu operacyjnego co mastektomia, a DBR jest wykonywana od kilku miesięcy do kilku lat po mastektomii. IBR ma pewne zalety w porównaniu z DBR, szczególnie pod względem satysfakcji pacjenta, jakości życia i stanu psychicznego po mastektomii[97].

Jednoetapowa technika rekonstrukcji piersi jest wykonywana równocześnie z operacją mastektomii. Operacja mastektomii z zaoszczędzeniem skóry (ang. *skin-sparing mastectomy*, SSM) i/lub mastektomia z zaoszczędzeniem kompleksu otoczka-brodawka (ang. *nipple-sparing mastectomy*, NSM) zachowują naturalny płat skórny i odpowiednią objętość, umożliwiając jednoetapową technikę IBR za pomocą stałego implantu piersi. Jednoetapowa technika w porównaniu do dwuetapowej wymaga krótszego czasu znieczulenia, mniejszej liczby dni rekonwalescencji i wizyt kontrolnych. Pacjenci poddani jednoetapowej technice rekonstrukcji piersi zgłaszają lepsze samopoczucie psychiczne, chociaż technika jednoetapowa może wiązać się z dwa razy większym ryzykiem utraty implantu, powikłań pooperacyjnych i konieczności ponownej operacji[98].

Dwuetapowa technika rekonstrukcji piersi polega na umieszczeniu ekspandera tkankowego w kieszonce prepektoralnej (położenie implantu podskórne) po mastektomii, a następnie wymianie na implant w drugim etapie. Rana po dwuetapowej rekonstrukcji może goić się łatwiej, jednak jest związana

[92] Chagpar, A.,B., Berman, R., S., Vora, S., R. (2024). Contralateral prophylactic mastectomy. UpToDate. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/contralateral-prophylactic-mastectomy, dostęp z 06.08.2024 r.

[93] Reiner, A. S., Sisti, J., John, E. M., Lynch, C. F., Brooks, J. D., Mellemkjær, L., Boice, J. D., Knight, J. A., Concannon, P., Capanu, M., Tischkowitz, M., Robson, M., Liang, X., Woods, M., Conti, D. V., Duggan, D., Shore, R., Stram, D. O., Thomas, D. C., Malone, K. E., Bernstein, J. L. (2018). Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 36(15), 1513–1520. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.3424.

[94] Gierej, P., Rajca, B., Górecki-Gomoła A., et al. (2021). Bilateral risk-reducing mastectomy – surgical procedure, complications and financial benefit. Pol Przegl Chir, 93(3), 48-54. https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.7878.

[95] Roy, N., Downes, M. H., Ibelli, T., Amakiri, U. O., Li, T., Tebha, S. S., Balija, T. M., Schnur, J. B., Montgomery, G. H., & Henderson, P. W. (2024). The psychological impacts of post-mastectomy breast reconstruction: a systematic review. Annals of breast surgery : an open access journal to bridge breast surgeons across the world, 8, 19.

[96] Nahabedian, M., Changpar, A.B., Colwell, A.S., Collins, K.,A. (2024) Overview of breast reconstruction. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-breast-reconstruction/print, dostęp z 07.08.2024 r.

[97] Simion, L., Petrescu, I., Chitoran, E., Rotaru, V., Cirimbei, C., Ionescu, S. O., Stefan, D. C., Luca, D., Stanculeanu, D. L., Gheorghe, A. S., Doran, H., & Dogaru, I. M. (2024). Breast Reconstruction following Mastectomy for Breast Cancer or Prophylactic Mastectomy: Therapeutic Options and Results. Life (Basel, Switzerland), 14(1), 138. https://doi.org/10.3390/life14010138.

[98] Gurrado, A., Pasculli, A., Toma, A., Maruccia, M., Elia, R., Moschetta, M., Telegrafo, M., De Luca, G. M., Lavermicocca, W., Poli, E., Prete, F. P., Sgaramella, L. I., Giudice, G., & Testini, M. (2023). Mastectomy with one-stage or two-stage reconstruction in breast cancer: analysis of early outcomes and patient's satisfaction. Updates in surgery, 75(1), 235–243. https://doi.org/10.1007/s13304-022-01416-0.

z trudnością projekcji piersi, wymaga przeprowadzania drugiej operacji, co wiąże się z obciążeniem psychicznym pacjenta i odczuwaniem przewlekłego bólu, ma wpływ na dłuższą hospitalizację[99].

Aktualnie brakuje jednolitych wytycznych odnoszących się do sposobu rekonstrukcji piersi. Technika rekonstrukcji powinna być zindywidualizowana i uzależniona od warunków anatomicznych (wielkości piersi, ptozy, wiotkości skóry, grubości tkanki podskórnej) i preferencji pacjentki. Nie ma dowodów naukowych, które potwierdzałyby zdecydowaną wyższość konkretnej procedury. Najczęściej wykonywaną metodą jest rekonstrukcja wykonywana jednoczasowo z użyciem implantów, ale równoważną metodą o porównywalnym lub niższym odsetku powikłań jest równoczasowa rekonstrukcja tkankami własnymi, z uwzględnieniem wolnych płatów tkankowych[100].

Rekonstrukcja piersi po przebytym zabiegu mastektomii jest klasyfikowana według techniki jaką może zostać wykonywana:

- **rekonstrukcja piersi za pomocą implantu** (ang. *breast reconstruction with implant*) – obecnie szacuje się, że 80% rekonstrukcji piersi wykonuje się przy użyciu implantu; zabieg może być przeprowadzony jednoczasowo z mastektomią lub może być odroczony w czasie; ten rodzaj interwencji jest krótszy i łatwiejszy z technicznego punktu widzenia, a rekonwalescencja pooperacyjna jest szybsza; głównymi powikłaniami są przykurcz torebki, pęknięcie implantu, krwiak i zakażenia, mogą wystąpić także seroma, krwiak, opóźnione gojenie się rany, zakażenie i martwica skóry/płata. Technika rekonstrukcji piersi za pomocą implantu nie wymaga pobierania przeszczepu, tym samym nie powoduje powstawania powikłań w obszarach pobrania przeszczepu[101]; w zależności od rodzaju użytego implantu dostępne są techniki z:
    - **ekspanderoprotezą** – daje możliwość rekonstrukcji jednoetapowej przy położeniu podmięśniowym, umożliwia zmianę wielkości implantu;
    - **ostateczną protezą** – zabieg jednoetapowy, najczęściej wykonywany prepektoralnie;
    - **ekspanderem** – najczęściej umiejscowiony podmięśniowo podczas mastektomii i stopniowo wypełniany do pożądanej objętości, zapewnia możliwość korekty położenia implantu w drugim etapie wymiany na protezę.

  W zależności od położenia implantu dostępne są następujące metody:
    - **prepektoralna** (położenie implantu podskórne) – rekonstrukcja prosta technicznie, wykonywana jednoetapowo, związana z szybkim okresem rekonwalescencji, zapewnia wczesny efekt naturalny,
    - **podmięśniowa** (pokrycie mięśniem piersiowym większym i zębatym przednim) – zapewnia możliwość dopasowania wielkości implantu w zależności od potrzeb (użycie ekspandera), zapewnia możliwość korekty położenia protezy w drugim etapie,
    - **częściowo podmięśniowa** (częściowe pokrycie mięśniem piersiowym większym, pole dolne stabilizowane siatką syntetyczną/macierzą kolagenową lub odnaskórkowanym płatem skórno-podskórnym) – technika zapewniająca możliwość rekonstrukcji w jednym etapie, zapewnia wczesny efekt naturalny.
- **rekonstrukcja autologiczna** (ang. *autologous breast reconstruction*) – polega na przywróceniu kształtu i objętości gruczołu piersiowego za pomocą wolnych płatów tkankowych (pobieranych

[99] *Gurrado, A., Pasculli, A., Toma, A., Maruccia, M., Elia, R., Moschetta, M., Telegrafo, M., De Luca, G. M., Lavermicocca, W., Poli, E., Prete, F. P., Sgaramella, L. I., Giudice, G., & Testini, M. (2023). Mastectomy with one-stage or two-stage reconstruction in breast cancer: analysis of early outcomes and patient's satisfaction. Updates in surgery, 75(1), 235–243. https://doi.org/10.1007/s13304-022-01416-0.*

[100] *Gierej, P., Rajca, B., Górecki-Gomoła A., et al. (2021). Bilateral risk-reducing mastectomy – surgical procedure, complications and financial benefit. Pol Przegl Chir, 93(3), 48-54. https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.7878.*

[101] *Simion, L., Petrescu, I., Chitoran, E., Rotaru, V., Cirimbei, C., Ionescu, S. O., Stefan, D. C., Luca, D., Stanculeanu, D. L., Gheorghe, A. S., Doran, H., & Dogaru, I. M. (2024). Breast Reconstruction following Mastectomy for Breast Cancer or Prophylactic Mastectomy: Therapeutic Options and Results. Life (Basel, Switzerland), 14(1), 138. https://doi.org/10.3390/life14010138.*

najczęściej z okolicy podbrzusza) lub uszypułowanych płatów tkankowych (pobierany z grzbietu); zabieg może być przeprowadzony jednoczasowo z mastektomią lub może być odroczony w czasie, podobnie jak rekonstrukcja implantem; do rekonstrukcji mogą zostać wykorzystane następujące rodzaje płata:

- płat DIEP (ang. *deep inferior epigastric perforator flap*) tj.: płat oparty na naczyniach odchodzących od tętnicy nadbrzusznej dolnej głębokiej od dawna jest preferowaną alternatywą w autologicznej rekonstrukcji piersi, pozwala na długoletnie zachowanie symetrii piersi,
- płat TRAM (ang. *transverse rectus myocutaneous flap*) tj.: płat mięśniowo-skórny poprzecznego mięśnia prostego brzucha; jest rzadko stosowaną metodą w praktyce; częściej jest stosowany w wersji pedikulowanej,
- płat TUG (ang. *transverse upper gracilis flap*) tj.: płat skóry, tłuszczu lub mięśnia w kształcie półksiężyca pochodzący z poprzecznego górnego płata mięśnia gracilis, który zaczyna się przy kości łonowej,
- płat SGAP (ang. *superior gluteal artery perforator flap*) tj.: płat perforatora tętnicy pośladkowej górnej),
- lub IGAP (ang. *inferior gluteal artery perforator*) tj.: dolny płat tętnicy pośladkowej[102].

Operacja rekonstrukcji piersi jest bezpieczną procedurą z onkologicznego punktu widzenia, niezależnie od zastosowania autologicznej lub opartej na implantach metody rekonstrukcji i niezależnie od natychmiastowego lub opóźnionego czasu wykonania procedury[103].

4.3.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej wg KŚOZ

4.3.2.1. Nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Profilaktyczna mastektomia

- Chirurgia profilaktyczna czynników związanych z nowotworami złośliwymi. Wykonanie rekonstrukcji jednoczasowo lub w terminie późniejszym niż realizacja profilaktycznej mastektomii dla wszystkich wskazań według kryteriów kwalifikacji,
- Rozszerzenie wskazań w ramach procesu kwalifikacji do wykonania profilaktycznej mastektomii, przez uwzględnienie świadczeniobiorców będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN.

4.3.2.2. Populacja

- Świadczeniobiorcy będący nosicielami mutacji genów BRCA1/BRCA2 (aktualne kryteria kwalifikacji do świadczenia), PALB2, CHEK2, TP53, PTEN (nowe proponowane kryteria kwalifikacji do świadczenia).
- Potwierdzona obecność mutacji w genach:
  - **PALB2**, niezależnie od wywiadu rodzinnego. U tych świadczeniobiorców istnieje wysokie ryzyko raka piersi o bardzo złym rokowaniu. Ryzyko to drastycznie wzrasta wraz ze średnica guza. U chorych, u których guz w momencie diagnozy ma średnicę

[102] *Simion, L., Petrescu, I., Chitoran, E., Rotaru, V., Cirimbei, C., Ionescu, S. O., Stefan, D. C., Luca, D., Stanculeanu, D. L., Gheorghe, A. S., Doran, H., & Dogaru, I. M. (2024). Breast Reconstruction following Mastectomy for Breast Cancer or Prophylactic Mastectomy: Therapeutic Options and Results. Life (Basel, Switzerland), 14(1), 138. https://doi.org/10.3390/life14010138.*

[103] *Qin, Q., Tan, Q., Lian, B., Mo, Q., Huang, Z., & Wei, C. (2018). Postoperative outcomes of breast reconstruction after mastectomy: A retrospective study. Medicine, 97(5), e9766. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009766.*

ponad 20 mm, dziesięcioletnie ryzyko zgonu sięga aż 70%. Należy podkreślić, że u nosicielek prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi wynosi 50%,

- **CHEK2** u świadczeniobiorców będących nosicielami wariantów skracających białko charakterystycznych dla populacji polskiej (del5395, IVS2+1G>A, llOOdelC) przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia. Na podstawie pracy zespołu ekspertów z 2011 r. wiadomym jest, że u tych świadczeniobiorców prawdopodobieństwo zachorowania jest 5-ciokrotnie zwiększone. W maju 2024 r. eksperci przeprowadzili ponowną analizę ryzyka zachorowania na raka piersi wśród nosicieli wyżej wspomnianych wariantów, bazując na bardziej obszernej kohorcie. Wyniki tych analiz wskazują, że sam fakt zachorowania na raka piersi nie zwiększa ryzyka raka drugiej piersi u nosicieli tej mutacji genu. W związku z powyższym, u świadczeniobiorców będących nosicielami mutacji genu CHEK2 z ujemnym wywiadem wśród krewnych I lub II stopnia, nie rekomenduje się refundacji zabiegu profilaktycznego,
- **TP53**, niezależnie od wywiadu rodzinnego, ze względu na wysokie ryzyko zachorowania, wynoszące aż 85% z medianą wieku zachorowania 34 lata,
- **PTEN**, niezależnie od wywiadu rodzinnego, ze względu na aż 80% ryzyko raka piersi, które wykazano w licznych publikacjach.
- Z uwagi na fakt, że ryzyko raka piersi u świadczeniobiorców będących nosicielami mutacji w genie **ATM** jest tylko umiarkowanie podwyższone, a rokowanie korzystne, decyzję o zabiegu profilaktycznej mastektomii należy oprzeć w całości o historię rodzinną. Podobne stanowisko przedstawia amerykańska NCCN.

Opinie ekspertów klinicznych

Eksperci kliniczni zgadzają się co do zasadności rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe mutacje genowe PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN. Eksperci są zgodni w kwestii nierozszerzania kryteriów kwalifikacji o patogenną mutację w genie ATM. Mutacja ta nie jest wskazywana w wytycznych klinicznych dotyczących profilaktycznej mastektomii jako podstawa do przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii z uwagi na umiarkowanie podwyższone ryzyko wystąpienia raka piersi i korzystne rokowanie.

Opinia Prezesa NFZ

NFZ pozytywnie opiniuje rozszerzenie wskazań do zabiegu poprzez wprowadzenie innych patogennych mutacji.

4.3.2.3. Opis proponowanego świadczenia opieki zdrowotnej

Świadczenie pn. Profilaktyczna mastektomia jest świadczeniem gwarantowanym. Warunki jego realizacji zostały określone w lp. 46 załącznika nr 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, w tym warunki dotyczące kryteriów kwalifikacji.

Eksperci kliniczni w KŚOZ zaproponowali zmianę warunków dotyczących istniejącego świadczenia polegającą na zmianie zakresu realizacji świadczenia przez rozszerzenie wachlarza możliwości terapeutycznych w części dotyczącej rekonstrukcji piersi, gdyż obecnie rekonstrukcja może być wykonana wyłącznie jednoczasowo z mastektomią profilaktyczną. W KŚOZ eksperci zaproponowali 3 warianty nowych zapisów proponowanego świadczenia:

1) Świadczenie obejmuje:
   a) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny);
   b) procedurę rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) z wykonaną jednoczasowo rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny);
   c) znieczulenie do zabiegu;
   d) opiekę przed- i pooperacyjną.

albo

2) Świadczenie obejmuje:
   a) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny);
   b) znieczulenie do zabiegu;
   c) opiekę przed- i pooperacyjną.

albo

3) Świadczenie obejmuje:
   a) procedurę profilaktycznej mastektomii lub odjęcia piersi z **wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny);**
   b) znieczulenie do zabiegu;
   c) opiekę przed- i pooperacyjną.

Ponadto w zakresie warunków kwalifikacji do świadczenia proponuje się ich rozszerzenie przez dodanie w lp. 46 załącznika nr 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, w części dotyczącej „Organizacji udzielania świadczeń", kolumna 4 w pkt „3) po słowach „Wynik badania genetycznego stwierdzającego obecność mutacji patogennej BRCA1/BRCA2" słów „PALB2, CHEK2, TP53, PTEN" wraz z rozwinięciem wskazanym w pkt 2.3 przedmiotowej karty świadczenia opieki zdrowotnej.

4.3.2.4. Aktualne i opcjonalne świadczenia

Zgodnie z warunkami realizacji świadczenia określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, a w szczególności na podstawie lp. 46 załącznika nr 4 rozporządzenia, świadczeniobiorcy mają dostęp do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia. Obecnie obowiązujący zakres świadczenia wskazuje, że rekonstrukcja piersi, może być wykonana wyłącznie jednoczasowo tj. podczas jednego zabiegu operacyjnego związanego z profilaktyczną mastektomią lub odjęciem piersi, a więc bez możliwości wykonania rekonstrukcji piersi w terminie późniejszym, niż wykonanie profilaktycznej mastektomii i odjęcia piersi.

Proponowana zmiana warunków realizacji umożliwi wykonanie profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi dwuetapowo. Jednocześnie wprowadzone rozwiązanie pozwoli na zastosowanie leczenia operacyjnego polegającego wyłącznie na profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi (w zależności od wskazań medycznych i preferencji świadczeniobiorcy), co z kolei pozwoli na racjonalizację kosztów profilaktycznej mastektomii, w zależności od zastosowanego wariantu.

Ponadto, aktualnie zgodnie z warunkami realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia, świadczenie to jest dedykowane świadczeniobiorcom, u których wynik badania genetycznego potwierdził obecność mutacji patogennej wyłącznie BRCA1/BRCA2, bez uwzględnienia potwierdzonego nosicielstwa innych mutacji patogennych, których obecność wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia choroby nowotworowej o słabych rokowaniach.

4.3.2.5. Uzasadnienie zmiany zakresu świadczenia

Proponowana w KŚOZ zmiana warunku dotyczącego zakresu świadczeń ma na celu umożliwienie świadczeniobiorcom zakwalifikowanym do profilaktycznej mastektomii, wykonania świadczenia w jednym z trzech wariantów:

1) Procedurę profilaktycznej mastektomii lub odjęcie piersi wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi.
2) Procedurę profilaktycznej mastektomii lub odjęcie piersi bez wykonania jednoczasowej rekonstrukcji piersi.
3) Profilaktyczna mastektomia lub odjęcie piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi.

Powyższa zmiana zakresu świadczeń jest podyktowana faktem, że nie wszyscy świadczeniobiorcy decydują się na jednoczasową rekonstrukcję piersi lub podejmują decyzję o rezygnacji z rekonstrukcji. Tym samym, zmiana umożliwi świadczeniobiorcom dokonanie odpowiedniego wyboru według własnych preferencji.

Dodatkowo przedmiotowa zmiana umożliwi kwalifikację do jednego z ww. wariantów wykonania świadczenia dla świadczeniobiorców, u których ze względu na nosicielstwo mutacji PALB2, CHEK2, TP53, PTEN istnieje wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi.

4.3.2.6. Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację świadczeniobiorców, świadczeniodawców i płatnika

Autorzy w KŚOZ wskazali następujący wypływ wnioskowanego rozwiązania na:

1) świadczeniobiorców – prognozowany wzrost liczby zabiegów operacyjnych zmniejszających ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego na podłożu istotnych klinicznie zaburzeń genetycznych, wzrost liczby zabiegów związanych z rekonstrukcją piersi;
2) świadczeniodawców – wzrost liczby zabiegów operacyjnych zmniejszających ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego na podłożu istotnych klinicznie zaburzeń genetycznych; wzrost liczby zabiegów związanych z rekonstrukcją piersi;
3) płatnika – dostosowanie systemu rozliczeniowego Narodowego Funduszu Zdrowia do nowego zakresu świadczenia oraz wzrost ogólnego poziomu finansowania zabiegów operacyjnych zmniejszających ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego na podłożu istotnych klinicznie zaburzeń genetycznych. Możliwe, że ze względu na spodziewany wzrost kosztów realizacji przedmiotowego świadczenia podyktowany oczekiwaną większą liczbą wykonanych świadczeń ze względu na zmianę zakresu świadczenia jak i rozszerzenie kryteriów kwalifikacji, przedmiotowa zmiana będzie mogła zostać uwzględniona w planie finansowym Narodowego Funduszu Zdrowia na kolejne lata realizacji świadczenia.

Komentarz Agencji:

Wnioskowana zmiana na ma celu poszerzenie katalogu opcji postępowania profilaktycznego u świadczeniobiorców z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. Nowe rozwiązanie będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w związku ze wzrostem liczby zabiegów mastektomii redukującej ryzyko. Z drugiej strony w perspektywie długookresowej w związku ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka piersi w analizowanej populacji zmniejszą się koszty związane z leczeniem wysokiego odsetka pacjentów na raka piersi, którzy poddali się profilaktycznej mastektomii, a także koszty pośrednie takie jak absencje chorobowe, niezdolność do pracy, sieroctwo i przedwczesny zgon.

4.3.2.7. Oszacowanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych

Autorzy KŚOZ oszacowali, że po dokonaniu zmiany zakresu profilaktycznej mastektomii, poziom finansowania świadczenia przez Narodowy Fundusz Zdrowia może wzrosnąć.

Jak wynika z opinii ekspertów spodziewane dodatkowe koszty realizacji świadczenia wynikają z aktualnych analiz ekspertów, które zostały przeprowadzone w maju 2024 r., z uwzględnieniem stanu zdrowia probantek, danych rodowo-klinicznych, akceptowalności profilaktycznej mastektomii oraz spełniania kryteriów do operacji według dotychczas obowiązującego rozporządzenia Ministra Zdrowia

w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.):

- PALB2: zmiana warunku będzie się wiązała z 70 dodatkowymi zabiegami mastektomii jednostronnej i 45 obustronnej rocznie,
- CHEK2: zmiana warunku będzie się wiązała ze 100 dodatkowymi zabiegami jednostronnych mastektomii i 80 dodatkowymi zabiegami obustronnych mastektomii,
- TP53 i PTEN: zmiana warunku z uwagi na skrajnie rzadko występujące mutacje tych genów, będzie skutkowała pojedynczymi zabiegami w skali kraju.

W opinii ekspertów zdecydowana większość świadczeniobiorców spełniających wymogi dotyczące możliwości zakwalifikowania do zabiegu operacyjnego zmniejszającego ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego na podłożu istotnych klinicznie zaburzeń genetycznych jest zainteresowana opcją wykonania jednoczasowo rekonstrukcji wyniosłości piersiowej.

Komentarz Agencji:

Oszacowanie AOTMiT wpływu na budżet płatnika przedstawiono w rozdziale 9.

4.3.2.8. Skutki prawne

Wnioskowana zmiana dotyczy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2023 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

Komentarz Agencji:

Proponowane warunki realizacji świadczenia zostały przedstawione w rozdziale 10 w oparciu o przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej, opinie ekspertów oraz wytyczne praktyki klinicznej.

4.3.3. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce

Świadczenie opieki zdrowotnej profilaktyczna mastektomia u kobiet z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi stanowiło przedmiot oceny AOTMiT w 2018 r. Na podstawie raportu analitycznego Agencji[104], Rada Rady Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko, natomiast Prezes Agencji pozytywną rekomendację uznając tym samym za zasadne zakwalifikowanie omawianego świadczenia zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego pod warunkiem doprecyzowania opisu świadczenia pod kątem zakresu opieki nad pacjentką i wymagań dotyczących personelu.

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia, a tym samym raport analityczny AOTMiT obejmował populację docelową zdefiniowaną jako kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi:

- potwierdzona mutacja BRCA 1/2 (ICD-10: Z15.01) lub
- obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub
- 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką) (ICD-10: Z15.01) lub
- krewne I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi (ICD-10: Z15.01) lub
- choroba proliferacyjna piersi przebiegająca z atypią komórkową.

[104] *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. NR: OT.430.1.2018.*

W poniższej tabeli przedstawiono treść przedmiotowego stanowiska i rekomendacji wraz z uzasadnieniem.

Tabela 11. Dotychczasowe stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące profilaktycznej mastektomii

Stanowisko RP/rekomendacja Prezesa	Treść stanowiska/rekomendacji/obwieszczenia wraz z uzasadnieniem
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2018 z dnia 23 lipca 2018 r.[105]	Rada przejrzystości uznaje za **zasadne** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiet z grupy bardzo wysokiego lub wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi" w zaproponowanym kształcie jako świadczenia gwarantowanego w zakresie lecznictwa szpitalnego. **Rada wskazuje zagadnienia wymagające doprecyzowania:** • zasady kwalifikacji do operacji kobiet z chorobą proliferacyjną przebiegającą z atypią komórkową lub wykluczenie tej grupy ze świadczenia gwarantowanego, co sugerował w swojej opinii KK w dziedzinie ginekologii onkologicznej, • zakres opieki psychologicznej nad pacjentkami, w myśl zaleceń, np. NICE 2013, tj. skierowanie kobiet na konsultację psychologiczną przed wykonaniem profilaktycznej mastektomii z IBR; • zakres opieki rehabilitacyjnej u pacjentek po profilaktycznej mastektomii (w przypadku mastektomii podskórnej (bez limfadenektomii) zakres rehabilitacji powinien być mniejszy w porównaniu z zabiegami z limfadenektomią); • konieczność zagwarantowania konsultacji w multidyscyplinarnym zespole specjalistów, w tym chirurga plastyka, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych powikłań; • konieczność zapewnienia wystandaryzowanej informacji na temat rekonstrukcji piersi etapie podejmowania decyzji; • zakres wykonywania badań genetycznych u kobiet przed kwalifikacją. **Jako główne argumenty podjętej decyzji Rada wskazała na następujące kwestie**: • dowody naukowe pochodzące z przeglądów systematycznych przemawiają za korzyściami z profilaktycznej mastektomii w grupach dużego ryzyka, w tym zmniejszenie ryzyka zgonu; • możliwe zmniejszenie kosztów leczenia u kobiet z grup dużego ryzyka nowotworu piersi.
Rekomendacja nr 72/2018 z dnia 30 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji[106]	**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi" jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego **pod warunkiem** doprecyzowania opisu świadczenia pod kątem zakresu opieki nad pacjentką i wymagań dotyczących personelu. **Uzasadnienie rekomendacji:** • Dostępne dowody naukowe wskazują, że u pacjentek z mutacją w genach BRCA1/2 oraz obciążeniami w wywiadzie rodzinnym zastosowanie profilaktycznej mastektomii jest skuteczną metodą redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu piersi. Wytyczne kliniczne również zalecają tę metodę jako profilaktykę nowotworową. • Należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe były próbami obserwacyjnymi, zatem ograniczone jest całościowe wnioskowanie na ich podstawie, ponadto w badaniach nieprecyzyjnie opisano definicje predyspozycji rodzinnych, w związku z czym nie można jednoznacznie odnieść wyników badań do wskazanej populacji docelowej. • W ocenianym świadczeniu nie opisano dokładnie opieki nad pacjentką w zakresie opieki psychologicznej przed i po zabiegu, opieki rehabilitacyjnej oraz dalszego postepowania profilaktycznego. Są to istotne aspekty, na które

[105] *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi" jako świadczenia gwarantowanego.*

[106] *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Rekomendacja nr 72/2018 z dnia 30 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi" jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.*

Stanowisko RP/rekomendacja Prezesa	Treść stanowiska/rekomendacji/obwieszczenia wraz z uzasadnieniem
	wskazują również wytyczne kliniczne i zasadne jest ich doprecyzowanie w ramach opisu świadczenia. • Prezes Agencji uważa również za zasadne, aby w proces podejmowania decyzji o kwalifikacji do ocenianego świadczenia był zaangażowany zespół multidyscyplinarny, składający się ze specjalistów z dziedziny genetyki, psychologii, onkologii (i/lub ginekologii onkologicznej), zaś pacjentka decydująca się na zabieg miała świadomość zarówno możliwych korzyści jak i ryzyka związanego z procedurą. • Prezes Agencji widzi potrzebę stworzenia wytycznych postępowania klinicznego z pacjentkami z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworów piersi.

[Opracowanie własne AOTMiT]

Świadczenie pod nazwą „Profilaktyczna mastektomia" zostało wprowadzone do koszyka świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego Rozporządzeniem Ministra Zdrowia dnia 9 stycznia 2019 r. obejmując analogiczne kryteria jak zdefiniowana populacja docelowa w raporcie analitycznym z 2018 r. Świadczenie obejmuje następujące elementy:

1) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny);
2) procedurę rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny);
3) znieczulenie do zabiegu;
4) opiekę przed- i pooperacyjną.

Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT wskazano w organizacji udzielania świadczenia, że do świadczenia kwalifikuje wielodyscyplinarny zespół, w skład którego wchodzi psycholog, lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej, lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej oraz lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej lub lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii plastycznej. Zespół ten przeprowadza rozmowę ze świadczeniobiorcą podlegającym kwalifikacji do zabiegu. Ponadto zapewnienia się rehabilitację po zabiegu w okresie do 14 dni po zabiegu lub w innym okresie ustalonym ze świadczeniobiorcą, jednak nie dłuższym niż 90 dni kalendarzowych od zabiegu. Świadczeniodawca ma również zapewnić realizację histopatologicznych badań śródoperacyjnych – w dostępie. W procesie kwalifikacji bierze się pod uwagę badanie MRI piersi wykonane nie wcześniej niż 12 miesięcy przed kwalifikacją do zabiegu.

4.3.4. Przegląd zagranicznych rekomendacji refundacyjnych

4.3.4.1. Metodyka

W dniach 20–21.08.2024 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *prophylactic mastectomy, risk reduction mastectomy, preventive mastectomy, mammaplasty breast reconstruction, delayed breast reconstruction, reconstructive surgical procedures PTEN, TP53, PALB2, CHEK2, ATM.*

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne, wolnotekstowe wyszukiwanie w przeglądarce google.pl oraz tripdatabase.com. dotyczące refundacji profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi (w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji) oraz kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii pacjentów z potwierdzonymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM w innych krajach. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania (http://www.nice.org.uk/; http://www.dh.gov.uk/en/index.htm; https://www.england.nhs.uk);
- Szkocja (http://www.scottishmedicines.org.uk; https://www.nss.nhs.scot/);
- Irlandia (http://www.ncpe.ie/); https://www.hiqa.ie/);

- Walia (http://www.wales.nhs.uk/; https://awttc.nhs.wales/; https://whssc.nhs.wales/);
- USA (https://www.ahrq.gov/; https://www.cms.gov; https://www.aetna.com/);
- Kanada (http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca);
- Francja (http://www.has-sante.fr/);
- Holandia (http://www.zorginstituutnederland.nl/);
- Niemcy (https://www.g-ba.de/; http://www.dimdi.de/dynamic/en/hta/db/index.htm; https://www.iqwig.de/);
- Włochy (https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/home; https://www.iss.it/web/iss-en/health-technology-assessment)
- Belgia (https://kce.fgov.be/en/health-technology-assessment);
- Dania (http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx);
- Szwecja (https://www.tlv.se/; http://www.sbu.se/sv/Publicerat/);
- Australia (http://www.health.gov.au; http://www.adelaide.edu.au/ahta/; https://www.mbsonline.gov.au/);
- Nowa Zelandia (http://www.healthsac.net/publications/publications.php);
- Czechy (https://www.mzcr.cz/);
- Słowacja (https://www.uvzsr.sk/en/);
- Węgry (https://ogyei.gov.hu/nyitooldal).

W poniższej tabeli przedstawiono przegląd danych z zakresu finansowania profilaktycznej mastektomii oraz rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii w ww. krajach.

4.3.4.2. **Opis**

Tabela 12. Opis zagranicznych rekomendacji refundacyjnych / decyzje finansowe

Instytucja	Rekomendacje/wskazania
QH 2024a[107] **QH 2024b**[108] *Queensland Health* **Australia**	Dokument „*Breast Reconstruction Surgery*" wydany przez *Queensland Health* odnosi się do zaktualizowanego dokumentu „*Breast Reconstruction Surgery Standard",* który jasno określa wytyczne dotyczące kwalifikacji pacjentów i kryteria dostępu, aby zapewnić spójność opieki i równy dostęp **do publicznie finansowanych usług w zakresie chirurgii rekonstrukcyjnej piersi w całym Queensland.** Celem dokumentu jest: • wspieranie równego dostępu do operacji rekonstrukcji piersi, • zapewnienie spójności w zakresie dostępu do operacji rekonstrukcji piersi świadczonych w placówkach publicznych, • pomoc w zapewnieniu dostępu do finansowanej opieki o wysokiej jakości. W dokumencie wymieniono kryteria kwalifikacji pacjentów do zabiegu rekonstrukcji piersi, wskazując m. in. pacjentki po **mastektomii profilaktycznej**. W dokumencie wskazano kategorie pilności klinicznej: • DBR – tej procedurze należy przypisać kategorię pilności klinicznej 3 (**wskazana klinicznie w ciągu 365 dni**) zgodnie z *National Elective Surgery Urgency Categorisation Guideline,* • etapowa rekonstrukcja piersi (tj. takich, które wymagają przeprowadzenia kilku operacji) – wszystkie zabiegi powinny być wykonywane w możliwie najkrótszym czasie i bez zbędnej zwłoki,

[107] *Queensland Health. (2024). Breast Reconstruction Surgery. Department of Health Standard. QH-IMP-463. Pozyskano z: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0029/813719/qh-imp-463.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.*

[108] *Queensland Health. (2024). Breast Reconstruction Surgery. Department of Health Standard. QH-POL-463. Pozyskano z: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0028/813718/qh-pol-463.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.*

	• operacja IBR – jest wykonywana w tym samym czasie co mastektomia, zatem kategoria pilności klinicznej jest taka sama jak kategoria przypisana do procedury mastektomii.
DHAC 2023[109,110] *Department of Health and Aged Care* **Australia**	Od 1 lipca 2023 r. DHAC wprowadził zmiany w *Medical Benefits Schedule* (MBS) w zakresie chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej piersi celem ułatwienia dostępu do nowoczesnych procedur o udowodnionej skuteczności klinicznej. Ponadto, wprowadzone zmiany mają zwiększyć przewidywalność kosztów dla pacjentek z rakiem piersi. W zakresie rekonstrukcji piersi na liście MBS zamieszczono procedury, związane z rekonstrukcją piersi w Kategorii 3 – Zabiegi terapeutyczne, wskazując procedury: • Kod: 45534: Przeszczep autologicznej tkanki tłuszczowej, zabieg jednostronny (pobranie, przygotowanie i wstrzyknięcie adipocytów), jako kryterium kwalifikacji wskazując, m. in potrzebę wykonania rekonstrukcji powstałą w wyniku leczenia i **profilaktyki raka piersi** u pacjentek z defektami konturu, asymetrią objętości ≥20%, bólem po leczeniu lub złym dopasowaniem protezy. • Kod 45535: Przeszczep autologicznej tkanki tłuszczowej, zabieg dwustronny (pobieranie, przygotowywanie i wstrzykiwanie adipocytów), jako kryterium kwalifikacji wskazując m. in.: potrzebę wykonania rekonstrukcji powstałą w wyniku leczenia i **profilaktyki raka piersi** u pacjentek z defektami konturu, asymetrią objętości ≥20%, bólem po leczeniu lub złym dopasowaniem protezy. W przypadku obu procedur refundacja kosztów wynosi 75%.
HAS 2020[111] *Haute Autorité de santé* **Francja**	Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dla 5 technik autologicznej rekonstrukcji piersi tj.: SIEA (ang. *Superficial Inferior Epigastric Artery (flap)*), TMG (*Tranverse Musculocutaneous Gracilis* (flap)), PAP (ang. *Profunda Artery Perforator* (flap)), TDAP (ang. *ThoracoDorsal Artery Perforator flap*), MSLD (ang. *Muscle-Sparing LD*) w celu określenia wymagań dotyczących metod ich przeprowadzania. Rekomendacja dotyczyła także poprawy bezpieczeństwa rekonstrukcji piersi wykonywanej metodą autologicznego przeszczepu tkanki tłuszczowej. HAS zaleca, aby wybór między różnymi metodami rekonstrukcji piersi opierał się na wspólnym procesie decyzyjnym między pracownikami służby zdrowia i pacjentką. Techniki rekonstrukcji jednoznacznie wskazane w ramach rekonstrukcji po **profilaktycznej mastektomii:** • technika TMG (ang. *a Transverse Musculocutaneous Gracilis (flap)*) i PAP (ang. *Profunda Artery Perforator (flap)*) jest zalecana w pierwszej kolejności kobietom (najczęściej młodym i szczupłym) w przypadku IBR, w tym obustronnej po **profilaktycznym usunięciu piersi**. Na podstawie pozytywnej oceny dokonanej we wcześniejszych latach przez HAS, następujące techniki rekonstrukcji piersi zostały objęte refundacją: DIEP (ocena HAS 2011 r.), symetryzacja drugiej piersi (ocena HAS 2012 r.), autoprzeszczepy tkanki tłuszczowej (ocena HAS 2015 r.). Oceny HAS doprowadziły do rejestracji tych technik we francuskiej klasyfikacji dotyczącej refundacji medycznych procedur klinicznych (fr. *Classification commune des actes médicaux*; CCAM). • technika DIEP (ang. *Deep Inferior Epigastric Perforator Flap*) jest jedną z technik autologicznej rekonstrukcji piersi wykonywanej po całkowitej **mastektomii** terapeutycznej lub **profilaktycznej**.

[109] *Australian Government Department of Health and Aged Care. (2023). Plastic and reconstructive surgery changes – Breast cancer surgery and reconstruction. Last updated 10 May 2023. Pozyskano z: https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/F788EE29A9250679CA2589A40003DBBC/$File/PDF%20version%20-%20Fact%20Sheet%20-%201%20July%202023%20Plastic%20and%20Rec~structive%20Surgery%20changes%20-%20Breast%20Cancer%20Surgery%20and%20Reconstruction%20-%20May%202023.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.*

[110] *Australian Government. Department of Health and Aged Care. MBS Online. Medicare Benefits Schedule. Pozyskano z: https://www9.health.gov.au/mbs/search.cfm?rpp=10&q=mastectomy%20&qt=&sopt=S&st=y&start=11, dostęp z 05.09.2024 r.*

[111] *INAHTA brief -Haute Autorité de santé. (2020). Autologous breast reconstruction methods as alternatives to breast implants. Pozyskano z: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/inahta_brief_autologous_breast_reconstruction_methods.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.*

NHS 2023[112] *National Health Service* **Wielka Brytania**	*The Integrated Cared Board* (ICB) dla obszaru Bristol, Północnego Somerset and Południowego Gloucestershire jako ustawowa jednostka NHS zaleca **RRM** zgodnie z wytycznymi klinicznymi **NICE 2023,** w których wskazano, że **BRRM** powinna być rozważana u wszystkich kobiet z grupy wysokiego ryzyka tj. z 30% lub mniejszym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji BRCA lub **TP3,** występującym zespołem Cowdena (mutacja w genie **PTEN**) albo kobiety bez wykonanych testów, ale z ponad 30% prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji **TP53** (szczegóły opisano w rozdziale 4.2). Wszystkie inne niż określone w wytycznych NICE, wskazania do wykonania RRM muszą zostać skonsultowane przez panel ds. nadzwyczajnego finansowania.
NHS 2018[113] *National Health Service* **Wielka Brytania**	ICB dla obszaru Gloucestershire zaleca finansowanie **RRM** dla pacjentów z mutacją genetyczną, pacjentów wysokiego ryzyka lub rodzin wysokiego ryzyka potwierdzonych przez *Genetics Service* w Bristolu, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: • U kobiety występuje potwierdzona przez *Genetics Service* w Bristolu mutacja tj.: BRCA1, BRCA2 lub **TP53** (uwzględnione mogą być również inne mutacje, np. zespół Lyncha, RAD51C/D). • U kobiety z wysokim rodzinnym ryzykiem, z potwierdzonym występowaniem nowotworu w rodzinie, w której nie zidentyfikowano występowania mutacji genu, która posiada krewnych I stopnia z rakiem piersi. • Zidentyfikowane przez *Clinical Genetics Service* w Bristolu wysokie ryzyko wystąpienia nowotworu u kobiet, które nie mają mutacji w genie. • U kobiet, które miały chłoniaka i przeszły radioterapię polami płaszczowymi (pacjentki nie będą poddawane ocenie genetyka klinicznego). Dodatkowo, kobiety muszą spełnić wszystkie wymienione poniżej kryteria: • otrzymały poradnictwo genetyczne i psychologiczne z oceną ryzyka dokonaną przez *Clinical Genetics Service* (z wyjątkiem pacjentek z chłoniakiem, które zostały poddane radioterapii polami płaszczowymi i otrzymały poradnictwo psychologiczne). • Chemoprewencja została omówiona z kobietami, które są po menopauzie z wysokim ryzykiem rozwoju raka piersi. • Omówiono z kobietami modyfikowalne czynniki ryzyka i skierowano do *Healthy Lifestyles Gloucestershire*, jeśli było to właściwe. RRM zwykle nie jest zalecana osobom, u których oczekiwana długość życia jest ograniczona z powodu nowotworu lub innych schorzeń. Finansowaniem nie są objęte kobiety z historią raka piersi w wywiadzie.
RCMH 2024[114] *Regulation of the Czech Ministry of Health* **Czechy**	W rozporządzeniu wydanym przez Ministerstwa Zdrowia Czech, w którym zawarto zestawienie finansowanych świadczeń medycznych wraz z wartością punktową znajdują się świadczenia: **Mastektomia oszczędzająca skórę z zachowaniem kompleksu brodawka-otoczka (nr świadczenia: 61449)** • to zabieg jednostronny, który na podstawie zalecenia lekarza onkologa lub genetyka **można wykazać jako zabieg profilaktyczny u kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka piersi**, jeśli nie ma wskazań do usunięcia otoczki brodawkowej. Wskazaniem do wykonania zabiegu nie mogą być względy estetyczne. U chorych na raka piersi zabieg może być wykonany na zlecenie lekarza onkologa. • W przypadku zabiegu obustronnego można zgłosić wykonanie 2 świadczeń na 1 ubezpieczonego w 1 dniu, po zgłoszeniu

[112] *National Health Service. (2023). Risk Reducing Mastectomy. Criteria Based Access. All Patients. v2223.2.1. Pozyskano z: https://bnssg.icb.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/02/Risk-Reducing-Masectomy-v2223.2.1.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.*

[113] *National Health Service. (2018). Risk Reducing Surgery – Mastectomy or Oophorectomy. Pozyskano z: https://www.nhsglos.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/07/Risk-Reducing-Surgery-1.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.*

[114] *Regulation of the Ministry of Health, which issues a list of medical procedures with point values. (2024). Czech Republic Current version from 1 January 2024 (320/2023 Coll.). Pozyskano z: "https://www.e-sbirka.cz/sb/1998/134?zalozka=text, dostęp z 28.08.2024 r.*

	procedur sygnałowych nr 09567 i 09569 wskazujących na zabieg lateralizacyjny. • Kategoria świadczenia: finansowane po zatwierdzeniu przez zakład ubezpieczeń zdrowotnych. **Mastektomia oszczędzająca skórę z / bez zachowania kompleksu brodawka-otoczka (nr świadczenia: 61467)** • To zabieg jednostronny, który **można określić jako profilaktyczny na podstawie zaleceń onkologa lub genetyka u pacjentek ze zwiększonym ryzykiem raka piersi**. U pacjentek chorych na raka piersi zabieg można wykonać na podstawie zalecenia onkologa. Wskazaniem do wykonania świadczenia nie mogą być względy estetyczne. • W przypadku zabiegu obustronnego można zgłosić wykonanie 2 świadczeń na 1 ubezpieczonego w 1 dniu, po zgłoszeniu procedur sygnałowych nr 09567 i 09569 wskazujących na zabieg lateralizacyjny. • Kategoria świadczenia – finansowane w całości. **Autotransplantacja tkanki tłuszczowej powyżej 100 ml (nr świadczenia: 61481)** • Zabieg polega na pobraniu tkanki tłuszczowej, przetworzeniu jej za pomocą specjalnych narzędzi z wyznaczonego miejsca na ciele pacjenta i nałożeniu jej na miejsce ubytku lub deformacji. • Metodę można stosować przy wielu wskazaniach, w wielu miejscach na ciele m.in. po resekcjach onkologicznych: **najczęściej po mastektomii** lub innych okaleczających operacjach onkochirurgicznych oszczędzających pierś (kwadrantektomia, wycięcie guza). Także stany po resekcjach onkologicznych na twarzy i w innych lokalizacjach. • Kategoria świadczenia: finansowane w całości. • 1 świadczenie / 1 kwartał (w odstępie min. 3 miesięcy, maks. 4 w ciągu całego życia). **Autotransplantacja tkanki tłuszczowej do 100 ml (kod świadczenia: 61483)** • Zabieg polega to na pobraniu tkanki tłuszczowej, przetworzeniu jej za pomocą specjalnych narzędzi z wyznaczonego miejsca na ciele pacjenta i nałożeniu jej na miejsce ubytku lub deformacji. • Metodę można stosować przy wielu wskazaniach, w wielu miejscach na ciele. m.in. po resekcjach onkologicznych: **najczęściej brak piersi po mastektomii** lub inne okaleczające deformacje piersi po operacjach onkochirurgicznych oszczędzających pierś. • Kategoria świadczenia: finansowane w całości. • 1 świadczenie / 1 kwartał (w odstępie min. 3 mies., maks. 4 w ciągu całego życia) **Rekonstrukcja piersi z wkładką syntetyczną (kod świadczenia: 61443)** • Zabieg jednostronny. Zabieg można wykonać po ablacji piersi jako zabieg rekonstrukcyjny, wskazany przez onkologa. **Po profilaktycznym usunięciu gruczołu sutkowego** zleconym przez onkologa, genetyka lub ginekologa. We wrodzonych wadach piersi. • Kategoria świadczenia: finansowane w całości • 1 świadczenie / 1 dzień.
AETNA 2024[115] **USA**	W Biuletynie Polityki Klinicznej AETNA wskazano usługi medyczne, które są finansowane w ramach oferowanego ubezpieczenia tj.: wykonywanie testów genetycznych podatności wystąpienia raka piersi i raka jajników, profilaktyczna mastektomia oraz profilaktyczna ooforektomia. Z uwagi na zakres zlecenia opisano wyłącznie kwestie dotyczące profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi oraz uwzględniono zagadnienia dotyczące mutacji genetycznych zwiększających ryzyko wystąpienia raka piersi. • AETNA rozważa wykonanie **profilaktycznej mastektomii**, która z medycznego punktu widzenia jest niezbędna w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet:

[115] *AETNA. (2024). Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene Testing, Prophylactic Mastectomy, and Prophylactic Oophorectomy. Pozyskano z: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0227.html#dummyLink1, dostęp z 02.09.2024 r.*

	○ u których zdiagnozowano raka piersi w wieku 45 lat lub młodszych, ○ u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia mutacji genetycznej z uwagi na pochodzenie etniczne (np. pochodzenie żydowskie aszkanazyjskie), i które mają jednego lub więcej krewnych chorych na raka piersi i nabłonkowego raka jajnika bez względu na wiek, ○ które są nosicielkami mutacji genetycznych w genach CDH1, **TP53, PTEN** lub **PALB2**, ○ u których stwierdzono mutacje BRCA1 lub BRCA2, potwierdzone badaniem genetycznym, ○ u których stosowano radioterapię klatki piersiowej w wieku 10-30 lat, np. z powodu choroby Hodgkina, ○ posiadających krewnego I lub II stopnia z rakiem piersi (uwaga: profilaktyczne usunięcie tkanki drugiej piersi jest uważane za konieczne ze względów medycznych w przypadku mężczyzn chorych na raka piersi), ○ posiadających krewnych I lub II stopnia z mnogim pierwotnym lub obustronnym rakiem piersi, ○ z mnogim pierwotnym lub obustronnym rakiem piersi, ○ z jednym lub większą liczbą guzów raka nabłonkowego jajnika i jednym lub większą liczbą krewnych I lub II stopnia w linii prostej, u których występuje rak piersi, ○ które posiadają trzech lub więcej krewnych I lub II stopnia w linii prostej dotkniętych chorobą, bez względu na wiek rozpoznania choroby, ○ z rozpoznanym atypowym rozrostem pochodzenia zrazikowego lub przewodowego i/lub LCIS potwierdzonym biopsją, u których występują gęste, włóknisto-guzkowate piersi, trudne do oceny mammograficznej lub klinicznej. • **Mastektomię oszczędzająca skórę** uważa się za dopuszczalną alternatywę dla mastektomii profilaktycznej wykonywanej ze względów medycznych, w przypadku braku występowania raka skóry. • **Mastektomię oszczędzającą brodawkę** uważa się za dopuszczalną alternatywę dla przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii koniecznej ze względów medycznych, jeśli nie występuje rak obejmujący kompleks brodawka-otoczka. • Wykonanie **profilaktycznej mastektomii** jako procedury dwuetapowej, obejmującej onkoplastyczną redukcję piersi, po której następuje profilaktyczna mastektomia i rekonstrukcja piersi, jest uważane za równie akceptowalną alternatywę dla jednoetapowej profilaktycznej mastektomii u kobiet z dużym biustem, które spełniają medyczne kryteria konieczności przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii. Firma AETNA uważa profilaktyczną mastektomię za eksperymentalną, badawczą lub niepotwierdzoną w przypadku wszystkich innych wskazań (np. mastopatii cukrzycowej, włóknisto-torbielowatej choroby piersi, rzekomonaczyniowatej hiperplazji podścieliska (PASH)), z uwagi na brak udowodnionej skuteczności w przypadku wskazań innych niż wymienione powyżej. Wskazania eksperymentalne, badawcze lub o niepotwierdzonej skuteczności: • **Profilaktyczna mastektomia** u mężczyzn z mutacjami BRCA lub historią rodzinną raka piersi, z uwagi na brak danych naukowych na temat skuteczności klinicznej tej metody i brak wytycznych w tym zakresie. • **Profilaktyczna mastektomia** u kobiet z mutacją genu **CHEK2.**
Medicare & Medicaid[116] **USA**	Finansowanie operacji zmniejszających ryzyko (nie podano jakich dotyczy wskazań/operacji) przez Medicare i Medicaid jest zróżnicowane. Polityka Medicare:

[116] *Medicare & Medicaid coverage of risk-reducing surgery varies. Pozyskano z: https://www.facingourrisk.org/support/insurance-paying-for-care/screening-and-prevention/risk-reducing-surgery/medicare-and-medicaid, dostęp z 02.09.2024 r.*

	• zakwalifikowanie się do operacji zmniejszającej ryzyko – na postawie występowania objawów raka, • Medicare zwykle nie obejmuje finansowaniem operacji profilaktycznych, choć w niektórych regionach pacjentom udało się uzyskać zwrot kosztów. Polityka Medicaid: • Finansowanie operacji redukujących ryzyko, w tym m. in. **mastektomii profilaktycznej**, jak również finansowanie zabiegu **rekonstrukcji piersi po mastektomii** różni się w zależności od stanu.

4.3.4.3. **Podsumowanie**

W wyniku wyszukiwania, zidentyfikowano 8 rekomendacji refundacyjnych / decyzji finansowych odnoszących się m.in. do profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi oraz dotyczących kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii pacjentów z potwierdzonymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN.

Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne / decyzje finansowe dotyczące profilaktycznej mastektomii były pozytywne. Decyzje miały na celu m.in. wspieranie dostępu do różnych technik operacji rekonstrukcji piersi u pacjentek po profilaktycznej mastektomii tj.: przeszczep autologicznej tkanki tłuszczowej, techniki TMG, PAP, DIEP czy rekonstrukcja piersi z wkładką syntetyczną (QH 2024a, QH 2024b, DHAC 2023, HAS 2020, RCMH 2024). W Stanach Zjednoczonych finansowanie operacji redukujących ryzyko, w tym m. in. mastektomii profilaktycznej, jak również finansowanie zabiegu rekonstrukcji piersi po mastektomii różni się w zależności od stanu (Medicare & Medicaid).

W Australii dokument wydany przez departament *Queensland Health* w 2024 wskazuje, że DBR jest klinicznie wskazana w ciągu 365 dni (kategoria pilności klinicznej 3), w przypadku etapowych rekonstrukcji wszystkie zabiegi powinny być wykonywane w możliwie najkrótszym czasie (QH 2024a, QH 2024b).

W rekomendacjach odnoszących się do mutacji, które stanowią podstawę wskazania do RRM, uwzględniano kobiety z grupy wysokiego ryzyka nosicielstwa mutacji m.in. PALB2, TP53 oraz PTEN (NHS 2023, NHS 2018, AETNA 2024). Rekomendacje nie uwzględniają pacjentów z mutacją genetyczną genu CHEK2, jedynie amerykańska firma ubezpieczeniowa AETNA wskazała, że profilaktyczna mastektomia u kobiet z mutacją genu CHEK2 jest wskazaniem eksperymentalnym o niepotwierdzonej skuteczności (AETNA 2024). Dodatkowo, w rekomendacji NHS 2023 wskazano, że RRM jest zalecana zgodnie z wytycznymi NICE 2023, w pozostałych przypadkach wymagana jest konsultacja z panelem ds. nadzwyczajnego finansowania.

Decyzje finansowe poszczególnych państw m.in. Australii i Francji wskazują na dążenia do ułatwienia dostępu do nowoczesnych procedur o udowodnionej skuteczności klinicznej w zakresie chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej piersi m.in. u pacjentek, które postały poddane profilaktycznej mastektomii (DHAC 2023, HAS 2020).

4.4. **Wybór populacji docelowej**

Wnioskowaną populację stanowią świadczeniobiorcy będący nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN oraz ATM związanych z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. Mutacja genetyczna ATM, nie jest wskazywana w wytycznych klinicznych dotyczących profilaktycznej mastektomii, a także przez ekspertów klinicznych jako podstawa do przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii z uwagi na umiarkowanie podwyższone ryzyko wystąpienia raka piersi i korzystne rokowanie. W związku z powyższym nowe kryteria kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii należy rozważyć pod kątem ich poszerzenia o pacjentki z potwierdzoną mutacją genów PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN.

Zgodnie z zapisem KŚOZ, wytycznymi praktyki klinicznej popartymi opinią ekspertów propozycja nowych kryteriów kwalifikacji uwzględnia świadczeniobiorców z potwierdzonymi patogennymi

mutacjami genowymi o wysokim stopniu penetracji tj.: PALB2, TP53 oraz PTEN niezależnie od wywiadu rodzinnego oraz z patogenną mutacją o umiarkowanym stopniu penetracji CHEK2 przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia (szczegóły poniżej w akapicie dotyczącym proponowanych warunków realizacji świadczenia).

W ramach analizowanego zlecenia w kontekście rozszerzenia wariantów realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia, populacje docelową będą stanowią także świadczeniobiorcy, u których profilaktyczna mastektomia zostanie przeprowadzona w nowym wariancie, czyli z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie albo bez wykonania rekonstrukcji.

Oszacowanie wielkości populacji

Populację docelową oszacowano na podstawie prognozy wykonanej w oparciu o informacje pochodzące z następujących źródeł:

- danych sprawozdawczych NFZ z lat 2020–2023 dotyczących liczby pacjentów, którzy otrzymali świadczenie Profilaktyczna mastektomia, rozliczone produktami 5.51.01.0009052 *Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej* (grupa JGP J01G) oraz 5.51.01.0009053 *Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy / ekspandera* (grupa JGP J01H),
- Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej,
- opinii ekspertów klinicznych.

Na podstawie danych pochodzących z ww. źródeł określono szacunkową liczbę pacjentów z uwzględnieniem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o patogenne mutacje genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN oraz różnych wariantów jej realizacji w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (jednoczasowo albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi). Oszacowano również prognozowaną populację w przypadku braku wprowadzenia wskazanych powyżej zmian.

W obu przypadkach szacunki wykonano dla 3-letniego horyzontu czasowego.

W przypadku utrzymania obecnych regulacji dotyczących kryteriów kwalifikacji i sposobu realizacji profilaktycznej mastektomii szacunkowa liczba pacjentów wynosi:

- w 1. roku: 573 pacjentów,
- w 2. roku analizy: 608 pacjentów,
- w 3. roku analizy: 642 pacjentów,
- łącznie: 1 823 pacjentów.

W przypadku wprowadzenia ww. zmian szacunkowa liczba pacjentów wzrośnie do:

- w 1. roku: 878 pacjentów,
- w 2. roku analizy: 913 pacjentów,
- w 3. roku analizy: 947 pacjentów,
- łącznie: 2 738 pacjentów.

Tabela 13. Szacunkowa liczba pacjentów w przypadku wprowadzenia zmian ocenianych w niniejszym zleceniu w latach 2025–2027 w podziale na warunki kwalifikacji

Rok	Aktualne warunki kwalifikacji	Mutacja genu			Łącznie
		PALB2	CHEK2	TP53	
2025	573	115	180	10	**878**
2026	608	115	180	10	**913**
2027	642	115	180	10	**947**
Razem	**1 823**	**345**	**540**	**30**	**2 738**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Szczegółowy sposób obliczenia populacji pacjentów przedstawiono w rozdziale 9.3.

4.5. Alternatywne technologie medyczne

Zakres zlecenia (A) Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genetyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi m.in. aktualnego postępowania profilaktycznego wśród pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi z potwierdzoną mutacją genu PALB2, PTEN, TP53, aktualne postępowanie profilaktyczne obejmuje rozważenie przeprowadzenia zabiegu RRM; w przypadku mutacji CHEK2 RRM nie jest zalecaną opcją ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych. Natomiast u kobiet, które nie wyrażają zgody na przeprowadzenie RRM lub gdy wykonanie zabiegu nie jest możliwe zalecane są intensywne badania przesiewowe które obejmują **nadzór MMG** oraz **MRI** (częstotliwość wykonywania badań jest uzależniona od wieku i czynników ryzyka tj. obciążenie rodzinne i nosicielstwo mutacji). Dostępną opcję stanowi także **chemoprewencja** – u kobiet bez historii raka piersi obejmująca leki takie jak tamoksyfen, anastrazol, raloksyfen, eksemestan. Wybór postępowania powinien się opierać na oszacowanym stopniu ryzyka zachorowania na raka piersi z uwzględnieniem preferencji pacjentki (NCCN 2024a, NCCN 2024b, NICE 2023, ASCO & ASRO & SSO 2020, SEOM 2019, KCE 2015). Jako aktualne postępowanie profilaktyczne w Polsce wśród pacjentek z potwierdzonymi mutacjami PALB2, TP53, PTEN i CHEK2, KK w dziedzinie chirurgii onkologicznej wskazał aktywny nadzór profilaktyczny polegający na corocznym badaniu MRI piersi. Ponadto drugi ekspert doprecyzował, że pacjentki z mutacją PALB2 mogą korzystać z corocznego badania MRI piersi, USG piersi i MMG, natomiast dla mutacji pozostałych genów aktualne postępowanie jest uzależnione od wywiadu rodzinnego. W związku z powyższym za adekwatny komparator dla ocenianego świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia (w zakresie dotyczącym rozszerzenia kryteriów kwalifikacji o nowe mutacje genowe PALB2, CHEK2, TP53, PTEN), należy uznać **aktywny nadzór profilaktyczny** z wykorzystaniem nowoczesnych metod obrazowania zmian gruczołu piersiowego (**MMG oraz MRI**), czyli działania ukierunkowane jedynie na zdiagnozowanie nowych przypadków raka piersi w jak najwcześniejszym stadium zaawansowania klinicznego.

Zakres zlecenia (B) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Wytyczne kliniczne wskazują na **IBR** jako metodę, bezpieczną, która powinna być proponowana pacjentkom po mastektomii piersi (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018). U pacjentek po profilaktycznej mastektomii należy rozważyć wykonanie **jednoczasowej rekonstrukcji** (NVPC 2018, AHS 2017). Ponadto wytyczne wskazują, że u pacjentek, u których wykonano terapeutyczną mastektomię, które nie wymagają lub prawdopodobnie nie będą wymagać radioterapii po mastektomii, także należy rozważyć IBR (AHS 2017). KK w dziedzinie chirurgii onkologicznej potwierdził, że większość pacjentek poddanych profilaktycznej mastektomii decyduje się na **jednoczasową rekonstrukcję piersi**, zabieg bez wykonania rekonstrukcji może dotyczyć około 10-20% pacjentek. Inny ekspert wskazał, że według publikacji naukowych opcją z wyboru również stanowi zabieg **jednoczasowej mastektomii z rekonstrukcją piersi**, ze względu na brak istotnych różnic w częstości powikłań pooperacyjnych, lepszy efekt kosmetyczny oraz wyższy poziom tolerancji pacjentek. W związku z powyższym za adekwatny komparator dla wnioskowanego świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia (w zakresie rozszerzenia wariantów realizacji świadczenia o procedurę rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie lub bez wykonania rekonstrukcji) należy uznać **wariant profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi.**

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodyka

W celu odnalezienia przeglądów systematycznych i badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa:

- profilaktycznej mastektomii wśród pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM oraz
- opóźnionej rekonstrukcji piersi lub braku rekonstrukcji piersi u pacjentów po profilaktycznej mastektomii,

dokonano przeszukiwania w bazie Medline via PubMed, Cochrane i Embase. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 19.08-20.08.2024 r. zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0)[117]. Wyszukiwanie przeprowadzono według przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia zgodnie ze schematem PICOS (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study*). Nie zastosowano limitów dotyczących daty publikacji dowodów naukowych. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych oraz diagramami selekcji PRISMA przedstawiono w załączniku 2, 3.

Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających profilaktyczną mastektomię u pacjentów z patogenną mutacją genu PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	Pacjenci z rozpoznaną mutacją PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM[118] bez raka piersi lub z historią nowotworu jednej piersi w wywiadzie	Pacjenci z innymi mutacjami niż wskazanymi w kryteriach włączenia
Interwencja	Profilaktyczna mastektomia/mastektomia redukująca ryzyko (RRM) (kontralateralna profilaktyczna mastektomia (CRRM), bilateralna profilaktyczna mastektomia (BRRM))	Profilaktyczna mastektomia z wykorzystaniem chirurgii robotycznej
Komparator	Dowolny komparator (m.in. aktywny nadzór profilaktyczny) lub brak komparatora	–
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem: • przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), • przeżycie wolne od nawrotów (ang. *relapse-free survival*), • nawrót raka piersi (ang. *recurrence*), • zachorowanie na rak piersi po CRRM/BRRM (ang. *developed breast cancer*), • wykrycie nowotworu w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM, • punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa	–
Metodyka	Dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zawartą w Wytycznych oceny technologii medycznych (wersja 3.0): • przeglądy systematyczne, • badania eksperymentalne, • badania obserwacyjne	• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi, • prace poglądowe, • opisy pojedynczych przypadków, • badanie in vitro i na zwierzętach.

[117] *AOTMiT. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp z 07.10.2024 r.*

[118] *Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii u pacjentów z mutacją genu ATM przedstawiono wyłącznie informacyjne; mutacja ATM była uwzględniona w KŚOZ, jednak ostatecznie nie została zarekomendowana do uwzględnienia w ramach rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia.*

Inne	• doniesienia naukowe opublikowane w języku angielskim lub polskim, • doniesienia naukowe opublikowane w postaci pełnych tekstów	• doniesienia opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych • referencje bibliograficzne, dla których nie było dostępnego pełnego tekstu

[Opracowanie własne AOTMiT]

Tabela 15. Kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających opóźnioną rekonstrukcję piersi lub brak rekonstrukcji piersi u pacjentów po profilaktycznej mastektomii

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	Pacjentki poddane profilaktycznej mastektomii/RRM, a następnie poddane DBR lub nie poddane rekonstrukcji piersi	–
Interwencja	Opóźniona rekonstrukcja piersi (DBR) po profilaktycznej mastektomii/RRM RRM + DBR (jednostronna/obustronna) *Komentarz Agencji: ze względu na zakres zlecenia odstąpiono od prezentacji wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznie samego zabiegu RRM (BRRM/CRRM). W analizie skupiono się na wynikach odnoszących się wyłącznie w kontekście rekonstrukcji piersi, czyli dotyczących BRRM/CRRM+DBR*	–
Komparator	Profilaktyczna mastektomia/RRM + natychmiastowa rekonstrukcja piersi (IBR) lub brak komparatora *Komentarz Agencji: ze względu na zakres zlecenia odstąpiono od prezentacji wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznie samego zabiegu RRM (BRRM/CRRM). W analizie skupiono się na wynikach odnoszących się wyłącznie w kontekście rekonstrukcji piersi, czyli dotyczących BRRM/CRRM+IBR lub BRRM/CRRM bez rekonstrukcji*	–
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane ze skutecznością: • niepowodzenie rekonstrukcji (ang. *flap failure rate*), • reoperacja, • ponowna hospitalizacja (ang. r*eadmission*), Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem: • zgony (ang. deaths), • powikłania po rekonstrukcji piersi (ang. *complications*).	–
Metodyka	Dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zawartą w Wytycznych oceny technologii medycznych (wersja 3.0): • przeglądy systematyczne, • badania eksperymentalne, • badania obserwacyjne	• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi, • prace poglądowe, • opisy pojedynczych przypadków, • badania in vitro i na zwierzętach
Inne	• doniesienia naukowe opublikowane w języku angielskim lub polskim, • doniesienia naukowe opublikowane w postaci pełnych tekstów	• doniesienia opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych • referencje bibliograficzne, dla których nie było dostępnego pełnego tekstu • brak wyników z badania

[Opracowanie własne AOTMiT]

Z uwagi na małą liczbę badań pierwotnych oraz niską jakość i kompletność danych raportowanych w badaniach pierwotnych oceniających opóźnioną rekonstrukcję piersi lub brak rekonstrukcji piersi u pacjentów po profilaktycznej mastektomii, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, mające na celu identyfikację przeglądów systematycznych oceniających badaną interwencję tj.: opóźnioną rekonstrukcję piersi jednak wśród populacji pacjentów po terapeutycznej mastektomii (TM) z rakiem

piersi. Wyszukiwanie w ww. bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone w dniu 10.09.2024 r. Szczegółowa strategia wyszukiwania wraz z diagramem PRISMA znajduje się w załącznikach 2 i 3. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji wg schematu PICOS.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo opóźnionej rekonstrukcji piersi wśród pacjentek po terapeutycznej mastektomii

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	Pacjentki z potwierdzonym nowotworem piersi (jednostronny, obustronny) u których przeprowadzono zabieg terapeutycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi przeprowadzoną w późniejszym terminie	Pacjentki z potwierdzonym nowotworem piersi (jednostronny, obustronny) u których przeprowadzono zabieg terapeutycznej mastektomii **bez rekonstrukcji**
Interwencja	Terapeutyczna mastektomia (TM) + opóźniona rekonstrukcja piersi (DBR)	–
Komparator	TM + natychmiastowa rekonstrukcja piersi (IBR lub brak komparatora)	–
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane ze skutecznością: • przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), • przerzuty odległe (ang. *distant metastases*), • nawrót miejscowy (ang. *local recurrence*), • niepowodzenie rekonstrukcji/utrata płata (ang. *reconstructive failure/flap loss*), • ponowny zabieg chirurgiczny, • długość pobytu w szpitalu po operacji (ang. *length of hospital stay),* • występowanie depresji (ang. *depression*), Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem: • punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa: powikłania po rekonstrukcji piersi, ang. *complications*)	–
Metodyka	• przeglądy systematyczne z metaanalizą	• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi
Inne	• doniesienia naukowe opublikowane w języku angielskim lub polskim, • doniesienia naukowe opublikowane w postaci pełnych tekstów • przeglądy systematyczne opublikowane po 2015 r.)	• doniesienia opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych • przeglądy systematyczne opublikowane przed 2015 r.

[Opracowanie własne AOTMiT]

Proces selekcji badań został przeprowadzony dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia i wyłączenia. Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję przeprowadziło dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka). Ekstrakcja przeprowadzana była przez dwóch analityków i następnie weryfikowana przez trzecią osobę. Jakość metodologiczną (wiarygodność) dowodów naukowych oceniono:

- Przeglądy systematyczne – skala AMSTAR 2[119]
- Badania z grupą kontrolną bez randomizacji – kwestionariusz *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)[120]

[119] *Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed.), 358, j4008. https://doi.org/10.1136/bmj.j4008.*

[120] *Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al. (2021). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Pozyskano z: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp., dostęp z 07.10.2024 r.*

5.2. Charakterystyka badań włączonych

5.2.1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe

Tabela 17. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących profilaktycznej mastektomii u pacjentów z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td colspan="5">CHEK2</td></tr>
<tr>
<td>Garmendia 2024[121]

Źródło finansowania: brak finansowania ze środków zewnętrznych

Konflikt interesów: brak

Ocena jakości: -</td>
<td>Cel: porównanie schematów zarządzania ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet z patogennym / prawdopodobnie patogennym wariantem mutacji w komórkach linii zarodkowej genu CHEK2: wariant 100delC i wariant I157T.

Typ badania: retrospektywne badanie typu seria przypadków

Okres rekrutacji: lipiec 2011 r. – maj 2023 r.

Interwencja:
CRRM
BRRM
Komparator: brak

Inne informacje: brak</td>
<td>Populacja: dorosłe kobiety z/bez raka piersi z mutacją genu CHEK2 1100delC lub CHEK2 I157T

Kryteria włączenia: pacjenci zarejestrowani w rejestrze The Inherited Cancer Registry (ICARE) z potwierdzoną / prawdopodobną mutacją CHEK2 1100delC lub CHEK2 I157T.

Kryteria wykluczenia: pacjenci z inną mutacją niż CHEK2 1100delC lub CHEK2 I157T, z dodatkowymi mutacjami / prawdopodobnymi mutacjami w innych genach zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi oraz pacjenci z mutacją / prawdopodobną mutacją w genie CHEK2 1100delC i CHEK2 I157T.
Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th>Populacja</th><th>CHEK2 1100delC</th><th>CHEK2 470T>C</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Ogółem; N (%)</td><td colspan="2">150 (100 %)</td></tr>
<tr><td>104 (69%)</td><td>46 (31%)</td></tr>
<tr><td>Wiek w momencie diagnozy w latach; średnia</td><td>49</td><td>55</td></tr>
<tr><td>Wiek w momencie wykonania testu genetycznego w latach; średnia</td><td>51</td><td>49</td></tr>
<tr><td>Rak piersi w wywiadzie; N (%)</td><td>46 (44,2%)</td><td>15 (32,6%)</td></tr>
</table>
</td>
<td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
Zachorowanie na raka piersi po CRRM (ang. developed breast cancer),
Zachorowanie na raka piersi po BRRM (ang. developed breast cancer).
Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
Nie raportowano</td>
<td>Wnioski:
U żadnej z 29 pacjentek, u których wykonano CRRM nie rozwinął się rak piersi (średni okres obserwacji: 5,69 lat).
U żadnej z 10 pacjentek, u których wykonano BRRM nie rozwinął się rak piersi (średni okres obserwacji: 5,75 lat).
Występowanie raka piersi w wywiadzie, w przeciwieństwie do obciążenia rodzinnego było istotnym predyktorem wykonania obustronnej mastektomii.
Ograniczenia:
Badanie o charakterze retrospektywnym.
Mała liczebność populacji włączonej do badania.</td>
</tr>
</table>

[121] *Garmendia, D., Weidner, A., Venton, L., & Pal, T. (2024). Comparing Cancer Risk Management between Females with Truncating CHEK2 1100delC versus Missense CHEK2 I157T Variants. Genes, 15(7), 881. https://doi.org/10.3390/genes15070881.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Obciążenie rodzinne; N (%)</td><td>70 (67,3%</td><td>31 (67,4%)</td></tr>
<tr><td>Inny nowotwór w wywiadzie; N, %</td><td>27 (26%)</td><td>7 (15,2%)</td></tr>
<tr><td>CRRM; n/N (%) (dotyczy kobiet, u których wystąpił jednostronny rak piersi)</td><td>23/46 (50%)</td><td>6/15 (38,9%)</td></tr>
<tr><td>BRRM; n/N (%) (dotyczy kobiet bez raka piersi w wywiadzie)</td><td>8/58 (13,8%)</td><td>2/31 (6,5%)</td></tr>
</table>
Okres obserwacji:
• Średni okres obserwacji po CRRM = 5,69 lat,
• Średni okres obserwacji po BRRM = 5,75 lat.

Uprzednie postępowanie terapeutyczne: brak informacji
</td><td></td><td>• Brak porównania z grupą kontrolną.
• Długi okres rekrutacji pacjentów do badania (tj. 2011-2023), który może skutkować różnicami w postępowaniu na przestrzeni 13 lat.
• Brak możliwości odniesienia wyników na populację generalną.
• Brak informacji pozwalających jednoznacznie stwierdzić, czy decyzja o wykonaniu mastektomii wynikała ze statusu CHEK2 czy była częścią procesu leczenia nowotworu.
• Brak oceny punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.</td></tr>
<tr><td colspan="5">PALB2</td></tr>
<tr><td>Masanam 2022[122]

Źródło finansowania: brak finansowania

Konflikt interesów: brak

Ocena jakości: -</td><td>Cel: rola CRRM u pacjentów z jednostronnym rakiem piersi i mutacją w genie PALB2.

Typ badania: jednoośrodkowe badanie retrospektywne typu seria przypadków

Okres rekrutacji: luty 2020 r. – marzec 2022 r.</td><td>Populacja: dorosłe kobiety z jednostronnym rakiem piersi i potwierdzoną mutacją genu PALB2

Kryteria włączenia: jednostronny rak piersi, leczenie chirurgiczne w okresie luty 2020 r. – marzec 2022 r. w ośrodku w Waszyngtonie

Kryteria wykluczenia: nie określono

Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wynik</th></tr>
</table>
</td><td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
• Nawrót raka piersi (ang. recurrence)

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
• Powikłania chirurgiczne związane z</td><td>Wnioski:
• U żadnej z 3 pacjentek poddanych CRRM ani u żadnej z 2 pacjentek, które zdecydowały się na obserwację przeciwległej piersi, nie odnotowano nawrotu raka piersi (średni okres</td></tr>
</table>

[122] *Masanam, M. K., Pitcher, C. W., Sogunro, O., Starks, L. K., Murray, A. B., & Boisvert, M. E. (2022). Risk-reducing surgery in PALB2 mutations carriers with breast cancer: a case series and literature review. Translational breast cancer research: a journal focusing on translational research in breast cancer, 3, 37. https://doi.org/10.21037/tbcr-22-33.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>Interwencja: CRRM

Komparator: brak

Inne informacje:
• Badanie genetyczne wykonane po leczeniu chirurgicznym (u 1 pacjentki).</td>
<td>
<table>
<tr><td colspan="2">Liczba pacjentek; N</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wiek w latach; średnia</td><td>50,2</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wielkość guza w cm; średnia</td><td>2,5</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CRRM; N</td><td>Ogółem</td><td>3</td></tr>
<tr><td>NSM[a]</td><td>2</td></tr>
<tr><td>SSM[b]</td><td>1</td></tr>
<tr><td colspan="2">Obserwacja piersi zdrowej; N</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="2">Obciążenie rodzinne; N</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="2">Chemioterapia adjuwantowa; N</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="2">Radioterapia adjuwantowa po wykonaniu CRRM; N</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="2">Radioterapia adjuwantowa bez CRM; N</td><td>2</td></tr>
</table>
[a]NSM (ang. nipple sparing mastectomy) – mastektomia oszczędzająca brodawkę sutkową; [b]SSM (ang. skin sparing mastectomy) – mastektomia oszczędzająca skórę.

Okres obserwacji:
• Średni okres obserwacji: 15,4 mies. (od 8 mies. do 34 mies.)

Wcześniejsze postępowanie terapeutyczne:
• Badanie genetyczne wykonane po postawieniu wstępnej diagnozy (u 4 pacjentek) przed leczeniem chirurgicznym.
• Terapia neoadjuwantowa (chemioterapia, u 4 pacjentek, w tym u 2 z CRRM).
</td>
<td>rekonstrukcją piersi po CRRM</td>
<td>obserwacji: 15,4 mies.).
• U 1 pacjentki poddanej CRRM wystąpiły powikłania chirurgiczne związane z rekonstrukcją po CRRM wymagające podania antybiotyku i reoperacji (okres obserwacji: 10 mies.).
Ograniczenia:
• Mała liczebność populacji włączonej do badania.
• Krótki okres obserwacji.
• Badanie typu seria przypadków.
• Brak możliwości odniesienia wyników na populację generalną.</td>
</tr>
<tr><td colspan="5">TP53</td></tr>
<tr>
<td>Siegel 2022[123]</td>
<td>Cel: ocena czynników wpływających na podjęcie decyzji o wykonaniu redukującej</td>
<td>Populacja[125]: pacjentki ≥15 lat z zespołem Li-Fraumeni (ang. Li-Fraumeni Syndrome, LFS) z potwierdzoną obecnością mutacji genu TP53</td>
<td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:</td>
<td>Wnioski:
• U żadnej spośród 15 kobiet z mutacją TP53</td>
</tr>
</table>

[123] *Siegel, A., Bremer, R. C., Klein, W. M. P., Savage, S. A., Loud, J. T., & Khincha, P. P. (2022). Uptake and timing of bilateral and contralateral risk-reducing mastectomy in women with Li-Fraumeni syndrome. Breast cancer research and treatment, 191(1), 159–167. https://doi.org/10.1007/s10549-021-06410-5.*

[125] *Łączna liczba pacjentek, które wzięły udział w badaniu (N=205). Kohorta kliniczna (N=81): pacjentki zaproszone do udziału w badaniu przesiewowym raka piersi przez NIH Clinical Center zgodnie z protokołem badań przesiewowych LFSS (ang. National Cancer Institute's Li-Fraumeni Syndrome Study). Kohorta terenowa (N=125) pacjentki zaproszone do udziału w badaniu przesiewowym w kierunku raka za pośrednictwem lokalnej świadczeniodawców opieki zdrowotnej. Wyniki dla analizowanych kohort w publikacji nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td>Źródło finansowania: wsparcie z programu z National Cancer Institutes of Health oraz poprzez umowę HHSN261201800004C z Westat, Inc.

Konflikt interesów: brak
Ocena jakości: -</td>
<td>ryzyko mastektomii u kobiet z zespołem Li-Fraumeni

Typ badania: jednoośrodkowe, prospektywne badanie typu seria przypadków
Okres rekrutacji: 2010 r. –2019 r.
Interwencja: RRM[124]:
CRRM
BRRM
Komparator: nie dotyczy

Inne informacje:
Wszystkie kobiety, u których wykonano BRRM miały wykonane testy genetyczne.</td>
<td>Kryteria włączenia: nie określono

Kryteria wykluczenia: nie określono

Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wynik</th></tr>
<tr><td>Liczba pacjentek ogółem, N</td><td>205</td></tr>
<tr><td>Rak piersi w wywiadzie[126], n/N (%)</td><td>126/205 (61,5%)</td></tr>
<tr><td>Pacjentki z podejrzeniem pierwotnego jednostronnego raka piersi, n/N (%)</td><td>109/126 (86,5%)</td></tr>
<tr><td>Wiek w momencie pierwotnej diagnozy raka piersi, mediana (zakres)</td><td>32 (14–56)</td></tr>
<tr><td>CRRM, n/N (%)
dotyczy kobiet, z podejrzeniem jednostronnego raka piersi[127]</td><td>71/109 (65%)</td></tr>
<tr><td>CRRM, n/N (%)
dotyczy kobiet z rakiem piersi, które od momentu diagnozy nie przebyły w ciągu roku CRRM, n/N (%)</td><td>51/109 (46,8%)</td></tr>
<tr><td>CRRM, n/N (%)
dotyczy kobiet bez raka piersi</td><td>15/81 (18,5%)</td></tr>
<tr><td>CRRM, n/N (%)
dotyczy kobiet z rakiem piersi, u których wykonano CRRM powyżej 1 roku od diagnozy</td><td>7/109 (6,4%)</td></tr>
<tr><td>BRRM, n/N (%)
Wykonane po potwierdzeniu mutacji genu TP53[128].</td><td>19/205 (9,3%)</td></tr>
</table></td>
<td>

Zachorowanie na raka piersi po CRRM/BRRM (ang. developed breast cancer)
Wykrycie nowotworu w materiale pobranym podczas mastektomii redukującej ryzyko,
Przeżycie całkowite po CRRM/BRRM

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

nie raportowano

</td>
<td>

bez raka piersi w wywiadzie, u których wykonano BRRM nie odnotowano pojawienia się raka w tkance resztkowej piersi, przy czym u 2 kobiet zdiagnozowano raka przewodowego in situ.
U żadnej pacjentki z rakiem piersi, u których wykonano CRRM (N=71) nie odnotowano kontralateralnego raka piersi w tkance resztkowej.
U 3/56 (1,7%) pacjentek z rakiem piersi z mutacją TP53, u których wykonano CRRM w ciągu 1 roku od diagnozy zdiagnozowano raka przewodowego in situ.
U 2 pacjentek z rakiem piersi z mutacją TP53 u których wykonano opóźnioną CRRM zdiagnozowano raka przewodowego in situ.
U 25/51 (49%) pacjentek z rakiem

</td>
</tr>
</table>

[124] *Mastektomie uznawano za redukujące ryzyko raka piersi, jeśli: a) zostały zaraportowane jako mastektomie o charakterze profilaktycznym w raporcie patologicznym lub poprzez zaraportowania przez pacjentki lub b) nie wymieniono żadnego wskazania i nie odnotowano współistniejącego raka w usuniętej piersi. Mastektomie uznawano za zmniejszające ryzyko pod warunkiem, że zostały wykonane ≤1 roku od diagnozy raka piersi, a rak był w remisji.*

[126] *126 pacjentek, które miały nowotwór piersi (61 pacjentek) oraz nowotwór piersi i inny nowotwór (65 pacjentek).*

[127] *23/71 pacjentek (32,4%) ukończyły CRRM przed zidentyfikowaniem mutacji w genie TP53.*

[128] *4 pacjentki przeszły BRRM w momencie remisji raka piersi, u 1 pacjentki zdiagnozowano jednostronnego DCIS w momencie BRRM.*

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
		<table><tr><td>Wiek w momencie wykonania CRRM, mediana (zakres)</td><td>33,2 (17,7-65,7)</td></tr><tr><td>Wiek w momencie wykonania BRRM, mediana (zakres)</td><td>39,3 (24,2-52-7)</td></tr></table> Okres obserwacji: • <10 lat – ogółem • 6 lat (zakres: 1,9–13,0) – u pacjentek po BRRM do momentu zakończenie badania, • 6,4 lat (zakres: 0,04–26,3) – u pacjentek po CRRM do momentu zakończenie badania/zgonu. Uprzednie postępowanie terapeutyczne: nie raportowano		**piersi, które od momentu diagnozy nie przebyły w ciągu roku CRRM rozwinął się rak w przeciwnej piersi.** • W momencie zakończenia badania 88,7% pacjentek z rakiem piersi, u których wykonano CRRM żyło. • W momencie zakończenia badania wszystkie 15 pacjentek z mutacją TP53 bez raka piersi w wywiadzie żyło, a mediana czasu obserwacji od momentu BRRM wyniosła 6 lat (zakres: 1,9–13,0). Ograniczenia: • Brak oceny punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa. • Mała liczebność populacji u których wykonano CRRM/BRRM). • Długi okres rekrutacji pacjentów do badania (tj. 2010 —2019). • Brak precyzyjnego przedstawienia wyników w tekście publikacji, co znacząco utrudniło wnioskowanie.

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td>Sandoval 2022[129]

Źródło finansowania: wsparcie finansowe z The Stand Up to Cancer (SU2C)

Konflikt interesów: brak

Ocena jakości: -</td>
<td>Cel: opis fenotypu raka piersi u brazylijskich kobiet, będących nosicielkami zespołu Li-Fraumeni oraz porównanie cech raka piersi u nosicielek patogennych /prawdopodobnie patogennych mutacji wariantu p.R337H i innych wariantów linii zarodkowej TP53.

Typ badania: jednoośrodkowe retrospektywne badanie typu seria przypadków

Okres rekrutacji: 2015 r. – 2020 r.

Interwencja: CRRM

Komparator: brak

Inne informacje:
Dane z rejestru Brazilian Li-Fraumeni Study szpitala Sírio-Libanês w Brazylii.
Czas między pierwszym a drugim rozpoznaniem raka piersi wynosił od 0 do 21 lat</td>
<td>Populacja: dorosłe kobiety z rakiem piersi z zespołem Li-Fraumeni (TP53)

Kryteria włączenia: potwierdzona testem genetycznym mutacja genu patogennego/prawdopodobnie patogennego TP53, rak piersi w wywiadzie (rak przewodowy in situ, inwazyjny rak piersi, mięsaki tkanek miękkich piersi).

Kryteria wykluczenia: nosiciele więcej niż jednego wariantu linii zarodkowej patogennego / prawdopodobnie patogennego genu TP53, prawdopodobni nosiciele patogennego / prawdopodobnie patogennego genu mozaikowego TP53, nosiciele wariantów TP53 ze sprzecznymi danymi dot. patogeniczności.

Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th colspan="2">Parametr</th><th>Wynik</th></tr>
<tr><td colspan="2">Liczba pacjentek; N</td><td>87</td></tr>
<tr><td colspan="2">Liczba guzów piersi; n</td><td>104</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wiek w momencie rozpoznania raka w latach, mediana (zakres)</td><td>38 (20-69)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Obustronny rak piersi; n/N (%)</td><td>Synchroniczny</td><td>4/12 (33%)</td></tr>
<tr><td>Metachroniczny</td><td>8/12 (67%)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Rodzaj przebytej operacji[b]; n/N (%)</td><td>Lumpektomia</td><td>28/76 (38%)</td></tr>
<tr><td>Mastektomia</td><td>46/76 (62%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">CRRM</td><td>46/83[a] (55,4%)</td></tr>
</table>
[a]Z analizy wykluczono 4 pacjentów, u których występował synchroniczny rak piersi; [b] Rodzaj operacji piersi był dostępny dla 76 pacjentek.

Okres obserwacji:
Brak danych.</td>
<td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
Zachorowanie na raka piersi (ang. developed breast cancer).
Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
Nie raportowano</td>
<td>Wnioski:
46/83 (55,4%) pacjentów z rakiem piersi w wywiadzie i mutacją genu TP53 poddało się CRRM po pierwotnej diagnozie raka piersi.
U 1/46 (2,1%) pacjenta, u którego wykonano CRRM rozwinął się rak piersi w resztkowej tkance po CRRM (brak informacji po jakim czasie od CRRM).
Występują przesłanki sugerujące, że znajomość statusu występowania mutacji genu TP53 może mieć wpływ na podejmowanie decyzji chirurgicznych, w tym decyzje o wykonaniu redukujących ryzyko mastektomii.
Ograniczenia:
Mała liczebność populacji badanej.
Retrospektywny charakter badania.
Brak grupy kontrolnej.
Brak informacji na temat okresu obserwacji i czasu, po którym wystąpił rak piersi po CRRM.</td>
</tr>
</table>

[129] *Sandoval, R. L., Polidorio, N., Leite, A. C. R., Cartaxo, M., Pisani, J. P., Quirino, C. V., Cezana, L., Pereira, N. G., Pereira, A. A. L., Rossi, B. M., & Achatz, M. I. (2022). Breast Cancer Phenotype Associated With Li-Fraumeni Syndrome: A Brazilian Cohort Enriched by TP53 p.R337H Carriers. Frontiers in oncology, 12, 836937. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.836937.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:
Leczenie chirurgiczne: mastektomia, lumpektomia.</td><td></td><td>Brak szczegółowej charakterystyki pacjentów, u których wykonano CRRM.
Brak informacji czy badanie genetyczne zostało wykonane przed czy po pierwotnej diagnozie raka piersi.</td></tr>
<tr><td colspan="5">Populacja mieszana</td></tr>
<tr><td>Boyraz 2024[130]

Źródło finansowania: brak informacji

Konflikt interesów: brak

Ocena jakości: -</td><td>Cel: analiza próbek po mastektomii profilaktycznej celem identyfikacji zmian patologicznych u osób ze zwiększonym ryzykiem raka piersi

Typ badania: jednoośrodkowe retrospektywne badanie typu seria przypadków

Okres rekrutacji: 2015 r. – 2023 r.

Interwencja: BRRM

Komparator: brak

Inne informacje:
Pobierano 10 wycinków z każdej piersi celem identyfikacji atypowych zmian.</td><td>Populacja: pacjentki z mutacją genu BRCA1/2, PALB2, ATM, CHEK2, CDH1, PTEN, BARD1 lub z obciążeniem rodzinnym występowania raka piersi w rodzinie.

Kryteria włączenia: pacjentki poddane BRRM w latach 2015-2023 z powodu występowania mutacji genu BRCA1/2, PALB2, ATM, CHEK2, CDH1, PTEN, BARD1 lub z obciążeniem rodzinnym występowania raka piersi w rodzinie.

Kryteria wykluczenia: pacjenci z przebytym lub obecnym inwazyjnym rakiem piersi lub rakiem in situ potwierdzonym biopsją.

Charakterystyka pacjentów:<table><tr><th>Parametr</th><th>Wynik</th></tr><tr><td>Liczba pacjentek ogółem po BRRM; N</td><td>207</td></tr><tr><td>Wiek w latach; średnia (zakres)/mediana</td><td>43,3 (18-51)/ 42,5</td></tr><tr><td>BRCA1/2; n</td><td>161</td></tr><tr><td>PALB2; n</td><td>9</td></tr><tr><td>CHEK2; n</td><td>1</td></tr><tr><td>ATM; n</td><td>3</td></tr><tr><td>CDH1, n</td><td>2</td></tr></table></td><td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
Wykrycie utajonych atypowych zmian w materiale pobranym w trakcie BRRM (ang. occult atypical lesions in prophylactic mastectomy specimens)
Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
nie raportowano</td><td>Wnioski:
U 6/23 pacjentki (BRCA1/2: 3 pacjentki, z obciążeniem rodzinnym: 2, PALB2: 1) występowały wszystkie 3 zmiany uważane za wczesne prekursory raka piersi (płaską atypię nabłonkową, neoplazję zrazikową, atypową hiperplazję przewodową).
U 3/9 (33,3%) pacjentek z mutacją genu PALB2 w próbkach po BRRM zidentyfikowano raka przewodowego in situ (I stopień złośliwości: u jednej pacjentki oraz w III stopień złośliwości: u 2 pacjentek).
U 5/9 (55,6%) pacjentek z mutacją</td></tr>
</table>

[130] *Boyraz, B., Ly, A., (2024). Spectrum of histopathologic findings in risk-reducing bilateral prophylactic mastectomy in patients with and without BRCA mutations, Human Pathology, Volume 151, 105534, 2024,ISSN 0046-8177, https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.11.010.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>

W przypadku zidentyfikowania atypowych zmian pobierano dodatkowe próbki (co najmniej 5 dodatkowych wycinków).

</td>
<td>
<table>
<tr><td>PTEN, n</td><td>2</td></tr>
<tr><td>BARD1, n</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Nieznana mutacja genu wysokiego ryzyka, n</td><td>1</td></tr>
<tr><td>BRCA1/2 i CHEK2; n</td><td>2</td></tr>
<tr><td>CDH1 i CHEK2, n</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Obciążający wywiad rodzinny i brak istotnych klinicznie mutacji; n</td><td>24</td></tr>
</table>
<u>Okres obserwacji</u>: brak danych

<u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne</u>:

Przedoperacyjne badania radiologiczne.

</td>
<td></td>
<td>
genu PALB2 w próbkach po BRRM zidentyfikowano płaską atypię nabłonkową.

U 4/9 (44,4%) pacjentek z mutacją genu PALB2 w próbkach po BRRM zidentyfikowano atypową hiperplazję przewodową.
U 1/9 (11,1%) pacjentek z mutacją genu PALB2 w próbkach po BRRM zidentyfikowano neoplazję zrazikową.
U 2 pacjentek z mutacją genu PTEN w próbkach po BRRM zidentyfikowano raka przewodowego jednej lub obu piersi w stopniu 1-2 lub 2.

<u>Ograniczenia</u>:

Mała liczebność pacjentów w podgrupach z poszczególnymi mutacjami.
Przewaga pacjentów z mutacją genu BRCA1/2, niebędącą przedmiotem analizy.
Zidentyfikowane zmiany atypowe raportowano w podziale wyłącznie na 3 najliczniejsze podgrupy (tj. z mutacją BRCA1/2, z obciążeniem

</td>
</tr>
</table>

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
				rodzinnym, z mutacją PALB2) • Brak możliwości wnioskowania na populację generalną. • Brak informacji o okresie obserwacji.
Bergstrom 2021[131] Źródło finansowania: brak finansowania Konflikt interesów: brak Ocena jakości: umiarkowana[132]	Cel: ocena wpływu obecności mutacji w genach ATM, CHEK2, PALB2 na wyniki kliniczno-patologiczne, decyzje dotyczące leczenia i wyniki kliniczne u pacjentów z rakiem piersi Typ badania: wieloośrodkowe retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne Okres rekrutacji: 2013 r. – 2017 r. Interwencja: CRRM Komparator: - Inne informacje: • Grupę kontrolną dopasowano do grupy z dodatnim wynikiem mutacji genu pod względem	Populacja: • **Gr. badana:** pacjenci z rakiem piersi w stadium 0-III i patogenną/prawdopodobnie patogenną mutacją genu ATM, CHEK2, PALB2; • **Gr. kontrolna**: pacjenci z rakiem piersi w stadium 0-III bez mutacji genu Kryteria włączenia: **Gr. badana:** • pacjenci z rakiem piersi, którzy otrzymali poradnictwo/badania genetyczne w latach 2013-2017 w *The University of Texas Southwestern* (UTSW) *Cancer Genetics Clinic* i *Parkland Cancer Genetics Clinic*. • pacjenci z patogennymi/prawdopodobnie patogennymi mutacjami genu ATM, CHEK2 lub PALB2, • pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem piersi w stadium 0-III, • pacjenci posiadający dokumentację medyczną potwierdzającą przynajmniej jedną wizytę odbytą w latach 2007-2017 w związku z diagnozą, leczeniem lub kontrolą zdiagnozowanego nowotworu. **Gr. kontrolna:**	Punkty końcowe dotyczące skuteczności: W zakresie pacjentów z mutacjami i CRRM: • Nawrót raka piersi (ang. *recurrence*)[a], • Czas do wystąpienia nawrotu nowotworu (ang. *time to recurrence*)[b], • Przeżycie wolne od nawrotów (ang. *recurrence-free survival*). Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: • Nie raportowano [a] *Nawrót raka piersi - obejmował nawrót lokalny/regionalny i odległy;* [b] *Czas do wystąpienia nawrotu choroby -określono jako czas od postawienia diagnozy do wystąpienia nawrotu*	Wnioski: Dla pacjentów z mutacją genu bez odniesienia do RRM: • Częstość występowania nawrotów raka piersi była wyższa u pacjentów z mutacją **genu ATM, CHEK2, PALB2 (17/74; 23%), w porównaniu z pacjentami bez mutacji genu 7/71; 10%)** (mediana czasu obserwacji: 38,6 mies.). • W 24 mies. okresie obserwacji brak nawrotu choroby osiągnięto **u 86,9% w gr. pacjentów z mutacją genu w porównaniu z 89,8% w gr. pacjentów bez mutacji genu.** W odniesieniu do pacjentów z mutacją i CRRM: • Nie odnotowano różnicy w częstości występowania

[131] *Bergstrom, C., Pence, C., Berg, J. et al. Clinicopathological Features and Outcomes in Individuals with Breast Cancer and ATM, CHEK2, or PALB2 Mutations. Ann Surg Oncol 28, 3383–3393. (2021). https://doi.org/10.1245/s10434-020-09158-2.*

[132] *Oceniono za pomocą kwestionariusza Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale Case Control Studies. Pozyskano z: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf, dostęp z 11.10.2024 r.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>rozkładu opieki w Parkland/UTSW.
• Pacjentów przydzielono do grupy w stosunku 1:1 (pacjent z mutacją: pacjent bez mutacji).
• Dane pozyskano z dokumentacji medycznej pacjentów.
• Pierwotna diagnoza raka piersi została postawiona w czasie wykonania badania genetycznego lub przed badaniem genetycznym.</td>
<td>• pacjenci z rakiem piersi, bez mutacji genu istotnie związanego z rozwojem raka (tj. ATM, CHEK2, PALB2 oraz BRCA1, BRCA2).

Kryteria wykluczenia:
• Stadium raka inne niż 0-III.

Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th colspan="2">Parametr</th><th>Pacjenci z mutacją</th><th>Pacjenci bez mutacji</th></tr>
<tr><td colspan="2">Liczba pacjentów, N</td><td>74</td><td>71</td></tr>
<tr><td colspan="2">Płeć kobiety/mężczyźni; N</td><td colspan="2">144/1</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wiek w momencie diagnozy; średnia (SD)</td><td>48,32 (10,47)</td><td>50,817 (9,84)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Mutacje; N</td><td>ATM</td><td>24</td><td rowspan="3">-</td></tr>
<tr><td>CHEK2</td><td>26</td></tr>
<tr><td>PALB2</td><td>24</td></tr>
<tr><td colspan="2">Obciążający wywiad rodzinny; N (%)</td><td>59 (79,9%)</td><td>37 (52,9%)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stadium raka; N (%)</td><td>0 i I</td><td>23 (33,8%)</td><td>35 (49,3%)</td></tr>
<tr><td>II i III</td><td>45 (66,2%)</td><td>36 (50,7%)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Rodzaj operacji; N (%)</td><td>BCS[a]</td><td>14 (25,5%)</td><td>33 (46,5%)</td></tr>
<tr><td>TM[b]</td><td>41 (74,5%)</td><td>38 (53,5%)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Nawroty; N (%)[c133]</td><td>TAK</td><td>18 (24,3%)</td><td>6 (8,5%)</td></tr>
<tr><td>NIE</td><td>56 (75,7)</td><td>65 (91,5%)</td></tr>
<tr><td colspan="4">CRRM</td></tr>
<tr><td colspan="2">TAK; N (%)</td><td>36 (65,5%)</td><td>23 (33,3%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">NIE; N (%)</td><td>19 (34,5%)</td><td>46 (66,7%)</td></tr>
</table>
[a]BCS – chirurga oszczędzająca pierś (ang. breast-conserving surgery); [b]TM – całkowita mastektomia (ang. total mastectomy)

Okres obserwacji:</td>
<td></td>
<td>nawrotów u pacjentów, u których wykonano CRRM w porównaniu z pacjentami, u których nie wykonano CRRM (9/59 pacjentów vs 9/65 pacjentów).
• Nie odnotowano istotnej statystycznie zależności w zakresie czasu do wystąpienia nawrotu w grupie pacjentów, u których wykonano CRRM w porównaniu z gr. pacjentów, u których nie wykonano CRRM (HR:1,365 [95%CI: 0,532-3,50], p=0,632).
• Odnotowano istotną statystycznie wyższą częstość wykonywania CRRM w gr. pacjentów z mutacją w porównaniu z gr. pacjentów bez mutacji (65,5% vs 33,3%), p<0,001.

Ograniczenia:
• Retrospektywny typ badania.
• Mała liczebność populacji pacjentów z mutacjami PALB2, CHEK2, ATM.
• Brak możliwości uzyskania pełnego zakresu danych od pacjentów leczonych</td>
</tr>
</table>

[133] *W przypadku rozwinięcia się drugiego nowotworu w tej samej piersi lub w drugiej piersi wykorzystano dane dot. pierwotnego nowotworu piersi.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>• mediana: 38,6 mies.

Uprzednie postępowanie terapeutyczne:
• nie raportowano</td><td></td><td>przed wykonaniem testu genetycznego.
• Liczba pacjentów, u których wystąpiły przerzuty i u których wykonano CRRM podana łącznie, bez uwzględnienia podziału na liczbę pacjentów z mutacją genu i bez mutacji genu.
• Brak informacji, w której piersi nastąpił nawrót raka.
• Brak oceny punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.</td></tr>
<tr><td>Grobmyer 2019[134]

Źródło finansowania: badanie nie było finansowane

Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów

Ocena jakości: -</td><td>Cel: ocena skuteczności BRRM z zaoszczędzeniem kompleksu brodawka-otoczka (ang. risk-reducing bilateral nipple skin sparing mastectomy, RRBNSM) wraz z próbą określenia wskazań. Ponadto oceniano częstotliwość wykonywania BRRM w ciągu 16 lat.

Typ badania: jednoośrodkowe retrospektywne badanie typu seria przypadków

Okres rekrutacji: identyfikacja w lokalnych bazach danych pacjentów, u których wykonano RRBNSM w Cleveland Clinic w latach 2001–2017</td><td>Populacja: pacjenci bez raka piersi z wykrytymi mutacjami (BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, ATM) związanymi z ryzykiem zachorowania na raka piersi lub innymi czynnikami obciążającymi, u których wykonano BRRM.

Kryteria włączenia: pacjenci, u których wykonano RRBNSM w Cleveland Clinic w latach 2001–2017

Kryteria wykluczenia: pacjenci, u których wykryto utajonego raka w momencie operacji, pacjenci, u których wykonano CRRM oraz pacjenci z rakiem piersi lub rakiem piersi w wywiadzie

Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wynik</th></tr>
<tr><td>Liczba pacjentów, N</td><td>136</td></tr>
<tr><td>Płeć kobiety/mężczyźni, N</td><td>135/1</td></tr>
</table></td><td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
• Zachorowanie na raka piersi (ang. developed breast cancer).

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: nie raportowano</td><td>Wnioski:
• U 2 pacjentów z mutacją ATM bez raka piersi, ale z istotnym obciążeniem raka piersi w wywiadzie rodzinnym, u których wykonano BRRM, nie odnotowano pojawienia się raka piersi w ciągu średniego czasu obserwacji wynoszącego 30 miesięcy.
• U 2 pacjentów z mutacją PTEN (bez raka piersi), którzy przeszli BRRM również nie zaraportowano raka piersi w średnim 54-</td></tr>
</table>

[134] *Grobmyer, S. R., Pederson, H. J., Valente, S. A., Al-Hilli, Z., Radford, D., Djohan, R., Yetman, R., Eng, C., & Crowe, J. P. (2018). Evolving indications and long-term oncological outcomes of risk-reducing bilateral nipple-sparing mastectomy. BJS open, 3(2), 169–173. https://doi.org/10.1002/bjs5.50117.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>Interwencja: RRBNSM (na potrzeby niniejszej analizy zastosowano skrót: BRRM)
Komparator: nie dotyczy

Inne informacje:</td>
<td>
<table>
<tr><td>Wiek w latach, średnia (zakres)</td><td colspan="2">41 (20–67)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mutacje, N (%)</td><td>Wiek w latach, średnia (zakres)</td></tr>
<tr><td>BRCA1</td><td>62 (45,6%)</td><td rowspan="2">39 (20–67)</td></tr>
<tr><td>BRCA2</td><td>35 (25,7%)</td></tr>
<tr><td>PTEN</td><td>2 (1,5%)</td><td>30 (25–35)</td></tr>
<tr><td>TP53</td><td>3 (2,2%)</td><td>29 (20–40)</td></tr>
<tr><td>ATM</td><td>2 (1,5%)</td><td>48,5 (47–50)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Inne wskazania do BRRM, N (%)</td></tr>
<tr><td>Obciążający wywiad rodzinny w kierunku raka piersi</td><td colspan="2">19 (14,0%)</td></tr>
<tr><td>Rak zrazikowy in situ/atypia</td><td colspan="2">10 (7,4%)</td></tr>
<tr><td>Napromienianie klatki piersiowej w wywiadzie (ang. history of mantle irradiation)</td><td colspan="2">3 (2,2%)</td></tr>
</table>

Okres obserwacji: średni okres obserwacji od momentu operacji do ostatniej wizyty kontrolnej wyniósł 53 miesiące (mediana 38 miesięcy, zakres: 0,5–326). 61 pacjentów było obserwowanych przez ponad 4 lata.

Uprzednie postępowanie terapeutyczne: nie raportowano</td>
<td></td>
<td>miesięcznym okresie obserwacji.
• Nie odnotowano przypadków raka piersi u badanych z mutacją TP53 (N=3, brak raka piersi), u których wykonano BRRM w średnim czasie obserwacji wynoszącym 26 miesięcy.

Ograniczenia:
• Mała wielkość próby populacji pacjentów z mutacjami PTEN, TP53, ATM.
• Retrospektywny charakter badania.
• Długi okres rekrutacji pacjentów do badania (tj. 2001-2017).</td>
</tr>
<tr>
<td>Thompson 2023[135]

Źródło finansowania: nie wskazano

Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</td>
<td>Cel: ocena skuteczności RRM (jednostronnej i obustronnej) u pacjentek z jednostronnym rakiem piersi lub z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka piersi związanym z występowaniem mutacji genetycznych. W badaniu oceniano również wpływ wybranych czynników na</td>
<td>Populacja: pacjentki z jednostronnym rakiem piersi z mutacjami (BRCA1/BRCA2, PALB2, CDH1, TP53, PTEN, CHEK2, ATM) u których wykonano CRRM lub pacjentki z podwyższonym ryzykiem raka piersi, które przeszły BRRM

Kryteria włączenia: kobiety z osobistą historią jednostronnego raka piersi, u których wykonano jednoczasową lub opóźnioną CRRM; kobiety z podwyższonym ryzykiem raka piersi, u których wykonano BRRM</td>
<td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
• wykrycie utajonego nowotworu piersi (ang. occult malignancies) o typie inwazyjnym (rak przewodowy in situ lub naciekającego raka</td>
<td>Wnioski:
• U 3/16 (18,8%) pacjentek z mutacją genową o wysokiej penetracji (PALB2, CDH1, TP53, PTEN) z jednostronnym rakiem piersi wykryto utajony nowotwór podczas CRRM (2 pacjentki</td>
</tr>
</table>

[135] *Thompson, J. L., Sinco, B. R., McCaffrey, R. L., Chang, A. E., Sabel, M. S., Dossett, L. A., Hughes, T. M., & Jeruss, J. S. (2023). Prophylactic mastectomy and occult malignancy: Surgical and imaging considerations. Journal of surgical oncology, 127(1), 18–27. https://doi.org/10.1002/jso.27088.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td>Ocena jakości: niska[136]</td>
<td>wykrycie zmian nowotworowych, które mogłyby zostać wykorzystane do podejmowania decyzji nt. przeprowadzenia profilaktycznej biopsji węzła wartowniczego (ang. sentinel lymph node biopsy, SLNB)

Typ badania: jednoośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe

Okres rekrutacji: 01.10.2016 r.–30.09.2021 r.

Interwencja: CRRM lub BRRM (SLNB była wykonywana wg decyzji operującego chirurga)

Komparator: -

Inne informacje:
Baza danych chirurgicznych prowadzona w sposób prospektywny została wykorzystana do retrospektywnej identyfikacji wszystkich zabiegów profilaktycznej mastektomii wykonanych kolejno placówce w podanym okresie.</td>
<td>Kryteria wykluczenia: pacjentki z przedoperacyjną diagnozą obustronnego raka piersi potwierdzonego biopsją w ciągu 12 miesięcy od daty operacji; pacjentki, które przeszły zabieg redukcji piersi i rekonstrukcji klatki piersiowej w kierunku jej maskulinizacji

Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th>Parametr</th><th colspan="2">Wynik</th></tr>
<tr><td>Liczba pacjentek/próbek; N/n</td><td colspan="2">772/946</td></tr>
<tr><th>Parametr</th><th>CRRM</th><th>BRRM</th></tr>
<tr><td>Liczba pacjentek; N</td><td>598</td><td>174</td></tr>
<tr><td>Wiek w latach w momencie wykonania RRM; średnia</td><td>50,4</td><td>43,4</td></tr>
<tr><td>Liczba pacjentek przed menopauzą; N (%)</td><td>281 (47,0%)</td><td>85 (48,9%)</td></tr>
<tr><td>Pacjentki po menopauzie; N (%)</td><td>318 (53,0%)</td><td>89 (51,1%)</td></tr>
<tr><td>IBR; N (%)</td><td>373 (92,3%)</td><td>154 (98,7%)</td></tr>
<tr><td>DBR; N (%)</td><td>31 (7,7%)</td><td>2 (1,3%)</td></tr>
<tr><td>Poprzedzająca obustronna salpingo-ooforektomia; N (%)</td><td>95 (15,9%)</td><td>62 (35,6%)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Mutacje genowe; N (%)</td></tr>
<tr><td>BRCA1/2</td><td>70 (11,7%)</td><td>95 (54,6%)</td></tr>
<tr><td>Mutacja genowa o wysokiej penetracji: PALB2, CDH1, TP53, PTEN</td><td>16 (2,7%)</td><td>22 (12,6%)</td></tr>
<tr><td>Mutacja genowa o umiarkowanej penetracji (w tym CHEK2, ATM, inne)</td><td>34 (5,7%)</td><td>25 (14,4%)</td></tr>
<tr><td>Wariant mutacji o nieznanej istotności</td><td>84 (14,0%)</td><td>3 (1,7%)</td></tr>
</table>
</td>
<td>piersi) podczas CRRM lub BRRM
• nawroty lokoregionalne u pacjentów z wykrytym utajonym nowotworem piersi po CRRM/BRRM (ang. locoregional recurrences)
• określenie ryzyka wykrycia utajonego raka piersi podczas CRRM w zależności od: wieku, mutacja genetycznej lub negatywnego wyniku badania genetycznego, przedoperacyjnego badania MRI, oraz przebytego lub aktualnie zdiagnozowanego raka zrazikowego in situ, SLNB[137]

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
• zgon (populacja ogółem)</td>
<td>z mutacją PALB2 oraz 1 pacjentka z mutacją TP53), co stanowi 0,5% wszystkich pacjentek w kohorcie CRRM.
• Podczas CRRM u 1 pacjentki z mutacją genową CHEK 2 (spośród 34 pacjentek (2,9%) z mutacją genową o umiarkowanej penetracji) z jednostronnym rakiem piersi wykryto utajony nowotwór o typie inwazyjnym.
• Oszacowano, że w kohorcie pacjentek, które przeszły CRRM ryzyko wystąpienia utajonego nowotworu istotnie wzrastało wraz z obecnością mutacji genowej o wysokiej penetracji, innej niż BRCA1/BRCA2, do której zaliczono PALB2, CDH1, TP53, PTEN: OR=7,55 (95%CI: 1,89; 30,06); p=0,004.
• Nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu obecności mutacji genetycznej o umiarkowanej</td>
</tr>
</table>

[136] *Oceniono za pomocą kwestionariusza Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Studies. Pozyskano z: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf, dostęp z 11.10.2024 r.*

[137] *Na potrzeby raportu ekstrahowano dane, które dotyczyły wariantów mutacji. Nie ekstrahowano danych związanych z czynnikami tj. wiek, przedoperacyjne MRI, rak zrazikowy in situ, SLNB.*

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
		Negatywny wynik badania genetycznego; N (%): 233 (39,0%) / 23 (13,2%) **Brak badania genetycznego; N (%)**: 161 (26,9%) / 6 (3,4%) **Informacje nt. nowotworu; N (%)** Inwazyjny przewodowy: 348 (58,2%) Inwazyjny zrazikowy lub sutkowy: 89 (14,9%) Inny inwazyjny rak: 18 (3,0%) Rak przewodowy *in situ*: 95 (15,9%) Opóźniona RRM/leczenie nowotworu ukończone >1 roku przed RRM: 48 (8,0%) – *Komentarz: U 86 pacjentek wykonano profilaktyczną biopsję węzła wartowniczego, jednak nie ekstrahowano wyników dot. SLNB w związku z tym, że nie było to związane z celem raportu.* Okres obserwacji: nie raportowano Uprzednie postępowanie terapeutyczne: • Radioterapia klatki piersiowej: o CRRM: 10 (1,7%) pacjentek, o BRRM: 1 (0,6%) pacjentek		penetracji (w tym CHEK2, ATM, inne) na ryzyko wykrycia raka piersi podczas CRRM: OR=2,48 (95%CI: 0,63; 9,72); p=0,194. • Zaraportowano 10 zgonów (1,3%) wśród wszystkich pacjentek biorących udział w badaniu. • Nie raportowano żadnych nawrotów lokoregionalnych wśród 17 pacjentek z wykrytym podczas CRRM/BRRM (pacjenci z mutacją genetyczną, bez mutacji, bez badań genetycznych) utajonym nowotworem piersi. Ograniczenia: • Retrospektywny charakter badania. • Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku. • Brak możliwości przedstawienia wyników dla poszczególnych mutacji genowych będących przedmiotem analizy. • Nie zidentyfikowano informacji nt. okresu obserwacji.

[Opracowanie własne AOTMiT]

5.2.2. Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Tabela 18. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących rozszerzenia wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji)

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td>Barton 2005[138]

Źródło finansowania: badanie zostało sfinansowane przez National Cancer Institute

Konflikt interesów: brak informacji

Ocena jakości: -</td>
<td>Cel: określenie powikłań (ang. complications) u kobiet, które przeszły jednoczasową BRRM

Typ badania: wieloośodkowe retrospektywne badanie typu seria przypadków

Okres rekrutacji: 1979–1998 r. (w latach 1981–1998 w jednym ośrodku)

Interwencja:
BRRM (definiowana jako obustronna podskórna lub bardziej rozległa mastektomia przy braku diagnozy raka piersi) + DBR₂ (przeprowadzona w ciągu ≥3 dni po BRRM)
BRRM + DBR₁ (przeprowadzona w ciągu 2 po BRRM)
Komparator:
BRRM (bez rekonstrukcji)</td>
<td>Populacja: kobiety w wieku 18–80 lat bez raka piersi, które przeszły BRRM z rekonstrukcją piersi lub bez rekonstrukcji piersi

Kryteria włączenia: kobiety zapisane do jednego z sześciu uwzględnionych w badaniu planów opieki zdrowotnej w USA w latach 1979–1998, które przeszły BRRM, wiek pacjentek 18–80 lat

Kryteria wykluczenia: kobiety z rakiem piersi w wywiadzie, które zostały zidentyfikowane na podstawie danych z rejestru nowotworów (cztery ośrodki) lub danych ambulatoryjnych (dwa ośrodki)

Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td>Liczba pacjentów ogółem; N</td><td>269</td></tr>
<tr><td>Wiek w momencie wykonania BRRM w latach; średnia (zakres)</td><td>44,9 (23–74)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rasa / pochodzenie etniczne; N (%)</td></tr>
<tr><td>Rasa kaukaska</td><td>243 (90,3)</td></tr>
<tr><td>Amerykanki pochodzenia azjatyckiego</td><td>6 (2,2)</td></tr>
<tr><td>Rasa czarna</td><td>4 (1,5)</td></tr>
<tr><td>Latynoski</td><td>8 (3,0)</td></tr>
<tr><td>Rdzenne amerykanki</td><td>1 (0,4)</td></tr>
<tr><td>Inne / nieznane</td><td>7 (2,6)</td></tr>
</table>
</td>
<td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności: nie analizowano

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
zgony,
powikłania[b], w tym:
miejscowe:
ograniczone
wymagające kontroli w celu korekty
o charakterze trwałym lub nieodwracalnym
ogólnoustrojowe:
zakaźne lub zapalne
z zakresu zdrowia psychicznego
komplikacje proceduralne
naczyniowe/hematologiczne
[b] To samo powikłanie występujące dwa lub więcej razy w ciągu 14 dni było uwzględniane tylko raz.</td>
<td>Wnioski:
Nie odnotowano przypadków zgonów wśród 269 pacjentek poddanych DBR w średnim okresie obserwacji wynoszącym 7,4 lata.
Pacjentki po BRRM i DBR₂ miały ponad trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia powikłań w porównaniu z grupą pacjentek, u których nie przeprowadzono rekonstrukcji piersi (OR=3,71 (95% CI: 1,39; 9,90)).
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia powikłań w grupie pacjentek, u których przeprowadzono DBR₁ w porównaniu z brakiem rekonstrukcji (OR=1,6 (95% CI: 0,87; 2,94)).
Odsetek pacjentek, u których</td>
</tr>
</table>

[138] *Barton, M. B., West, C. N., Liu, I. L., Harris, E. L., Rolnick, S. J., Elmore, J. G., Herrinton, L. J., Greene, S. M., Nekhlyudov, L., Fletcher, S. W., & Geiger, A. M. (2005). Complications following bilateral prophylactic mastectomy. Journal of the National Cancer Institute. Monographs, (35), 61–66. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi039.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>Informacje dodatkowe:
Autorzy badania zbierali informacje na temat wszystkich zabiegów chirurgicznych piersi wykonanych w dniu i po profilaktycznej mastektomii. Śledzone procedury chirurgiczne obejmowały profilaktyczną mastektomię, wszelkie rekonstrukcje i wszelkie poprawki, aż do ostatniej aktualizacji karty pacjenta lub do zakończenia okresu obserwacji.</td>
<td>
<table>
<tr><th colspan="2">Rok profilaktycznej mastektomii; N (%)</th></tr>
<tr><td>1979–1984</td><td>64 (23,8)</td></tr>
<tr><td>1985–1989</td><td>58 (21,6)</td></tr>
<tr><td>1990–1994</td><td>87 (32,3)</td></tr>
<tr><td>1995–1999</td><td>60 (22,3)</td></tr>
<tr><th colspan="2">Zabiegi rekonstrukcyjne; N (%)[a]</th></tr>
<tr><td>Autologiczny przeszczep tkanki</td><td>28 (10,4)</td></tr>
<tr><td>Proteza lub implant</td><td>186 (69,1)</td></tr>
<tr><td>Brak</td><td>55 (20,5)</td></tr>
<tr><th colspan="2">Moment przeprowadzenia rekonstrukcji piersi; N (%)</th></tr>
<tr><td>DBR_1 (przeprowadzona w ciągu 2 dni po BRRM)</td><td>178 (66,2)</td></tr>
<tr><td>DBR_2 (przeprowadzona w ciągu ≥3 dni po BRRM)</td><td>36 (13,4)</td></tr>
<tr><td>Brak rekonstrukcji piersi</td><td>55 (20,5)</td></tr>
</table>
[a] Kobiety, które ostatecznie przeszły więcej niż jeden rodzaj rekonstrukcji, zostały skategoryzowane zgodnie z ich pierwszą próbą rekonstrukcji.

Okres obserwacji po BRRM: średni okres obserwacji 7,4 lat (zakres: 7 tygodni–20,3 lata)[139]

Wcześniejsze postępowanie terapeutyczne: brak informacji
</td>
<td></td>
<td>przeprowadzono DBR_2, u których stwierdzono wystąpienie jakiegokolwiek powikłania po rekonstrukcji piersi był wyższy w porównaniu z grupą pacjentek z DBR_1, jednak wynik był nieistotny statystycznie (80,6% vs 64,0%; p=0,055).
• Moment przeprowadzenia rekonstrukcji nie wiązał się z istotną różnicą w częstości występowania miejscowych i ogólnoustrojowych powikłań. Odsetek pacjentek z miejscowymi powikłaniami po DBR_2 wyniósł 35% w porównaniu z 29% po DBR_1 oraz 16% bez rekonstrukcji (p=0,051). W grupie pacjentek po DBR_2 odsetek poszczególnych powikłań był wyższy, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.
• U pacjentek, u których nie przeprowadzono rekonstrukcji piersi odnotowano łącznie 51 powikłań, z czego 46</td>
</tr>
</table>

[139] *Autorzy zbierali informacje na temat wszystkich zabiegów chirurgicznych piersi wykonanych w dniu i po dacie profilaktycznej mastektomii oraz na temat wszelkich powikłań po zabiegu przez okres 1 roku po mastektomii, a także po każdym kolejnym zabiegu chirurgicznym piersi.*

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
				stanowiły powikłania miejscowe i 5 ogólnoustrojowe. Ograniczenia: • Znaczne różnice w liczebności porównywanych grup: DBR_1 (N=176), DBR_2 (N=36), brak rekonstrukcji (N=55). • Retrospektywny charakter badania. • Szeroki zakres czasowy badania obejmujący lata 1979–1998. Autorzy badania wskazują, że od momentu przeprowadzenia badania techniki chirurgiczne rozwinęły się na tyle, aby zabiegi wykonywane obecnie były bezpieczniejsze. • Brak podziału występujących powikłań w zależności od rodzaju przeprowadzanej rekonstrukcji (DBR_1/ DBR_2) lub jej braku. • Definicja rekonstrukcji DBR_1 (rekonstrukcja piersi w ciągu 2 dni od mastektomii) określona przez autorów badania mianem „jednoczasowa" różniąca się od definicji przyjmowanych w literaturze (tj. mastektomia oraz

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>rekonstrukcja w trakcie 1 operacji)
• Definicja rekonstrukcji odroczonej obejmująca zabiegi wykonane w okresie od 3 lub więcej dni po zabiegu profilaktycznej mastektomii różniąca się od definicji przyjmowanych w literaturze (tj. kilka miesięcy/lat po zabiegu pierwotnym).</td></tr>
<tr><td>Chang 2015[140]

Źródło finansowania: nie wskazano

Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów

Ocena jakości: niska[141]</td><td>Cel: ocena bezpieczeństwa obustronnej rekonstrukcji piersi (jednoczasowej lub opóźnionej) z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu wolnej tkanki u pacjentek, u których wykonano mastektomię

Typ badania: jednoośrodkowe badanie retrospektywne kohortowe

Okres rekrutacji: styczeń 2000–grudzień 2010 r. w jednym ośrodku

Interwencja:
• mastektomia (RRM, TM) + obustronna DBR
• mastektomia (RRM, TM) + po jednej</td><td>Populacja: kobiety, u których wykonano mastektomię (RRM, TM) oraz obustronną rekonstrukcję piersi (jednoczasową lub opóźnioną)

Kryteria włączenia: pacjentki, które przeszły rekonstrukcję piersi z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu wolnej tkanki

Kryteria wykluczenia: rekonstrukcje kompleksu brodawka-otoczka (wykonywane w warunkach ambulatoryjnych w znieczuleniu miejscowym)

Charakterystyka pacjentów:
<table><tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th></tr><tr><td>Liczba pacjentów, N</td><td>488</td></tr><tr><td>Liczba płatów wykorzystanych do rekonstrukcji piersi, N</td><td>976</td></tr><tr><td colspan="2">Rodzaj mastektomii, N (%)</td></tr><tr><td>CRRM</td><td>56 (11,5%)</td></tr></table></td><td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności: nie analizowano

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
• powikłania po rekonstrukcji piersi, w tym:
○ martwica tkanki tłuszczowej przeszczepionego płata (ang. flap fat necrosis),
○ surowiczak przeszczepionego płata (ang. flap seroma),
○ rozejście się rany (ang. wound dehiscence),</td><td>Wnioski:
• Martwicę tkanki tłuszczowej przeszczepionego płata raportowano u nieznacznie większego odsetka pacjentek, które przeszły obustronną DBR (7,5%) w porównaniu z pacjentkami po obustronnej IBR (5,7%).
• U pacjentek, u których wykonano obustronną IBR odnotowano największy wskaźnik powikłań po rekonstrukcji piersi (113/283 pacjentek 39,9%). Najczęściej występującym</td></tr>
</table>

[140] *Chang, E. I., Chang, E. I., Soto-Miranda, M. A., Zhang, H., Nosrati, N., Ghali, S., & Chang, D. W. (2015). Evolution of Bilateral Free Flap Breast Reconstruction over 10 Years: Optimizing Outcomes and Comparison to Unilateral Reconstruction. Plastic and reconstructive surgery, 135(6), 946e–953e. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001233.*

[141] *Oceniono za pomocą kwestionariusza Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Studies. Pozyskano z: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf, dostęp z 11.10.2024 r.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>stronie DBR i IBR po drugiej stronie

<u>Komparator</u>:
• mastektomia (RRM, TM) + obustronna IBR</td>
<td>
<table>
<tr><td>BRRM</td><td>5 (1%)</td></tr>
<tr><td>TM[a]</td><td>66 (13,5%)</td></tr>
<tr><td>Brak danych</td><td>361 (75,1%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rodzaj rekonstrukcji piersi, N (%)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>283 (58%)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>93 (19,1%)</td></tr>
<tr><td>IBR po jednej stronie i DBR po drugiej stronie (IBR/DBR)</td><td>112 (22,9%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wiek w latach, średnia (SD)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>47,9 (9,1)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>48,3 (8,9)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>47,4 (9,2)</td></tr>
<tr><td>IBR po jednej stronie i DBR po drugiej stronie</td><td>47,1 (9,7)</td></tr>
<tr><td colspan="2">BMI w kg/m^2, średnia (SD)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>28,6 (5,3)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>28,3 (5,4)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>29,2 (5,0)</td></tr>
<tr><td>IBR po jednej stronie i DBR po drugiej stronie</td><td>28,7 (5,0)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Palenie papierosów, N (%)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>147 (30,1%)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>81 (28,6%)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>33 (35,5%)</td></tr>
<tr><td>IBR po jednej stronie i DBR po drugiej stronie</td><td>33 (29,5%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rodzaj i liczba płatów zastosowanych do rekonstrukcji piersi, N (%)</td></tr>
<tr><td>Oszczędzający mięśnie TRAM</td><td>497 (50,9%)</td></tr>
<tr><td>DIEP</td><td>273 (28,0%)</td></tr>
<tr><td>TRAM</td><td>116 (11,9%)</td></tr>
<tr><td>Powierzchowny płat z okolicy dolnej tętnicy nadbrzusznej (ang. superficial inferior epigastric artery, SIEA)</td><td>64 (6,6%)</td></tr>
</table>
</td>
<td>
○ krwiak przeszczepionego płata,
○ zakażenie przeszczepionego płata,
○ utrata płata (ang. flap loss).
• powikłania w miejscu pobrania przeszczepu (ang. donor-site complications),
• zgrubienie/ przepuklina brzuszna (ang. abdominal bulge/hernia) wymagające kolejnej operacji.
</td>
<td>
powikłaniem była martwica płata skóry.
• Do innych powikłań, których nieznacznie większy odsetek zanotowano u pacjentek, u których wykonano obustronną DBR w porównaniu z obustronną IBR należą: <u>surowiczak</u> (3,2% vs 1,4%), <u>rozejście się rany</u> (3,2% vs 2,1%) oraz <u>zakażenie przeszczepionego płata</u> (6,5% vs 1,8%).
• U pacjentek, które przeszły obustronną IBR piersi zaraportowano zbliżony odsetek występowania <u>krwiaka przeszczepionego płata</u> w porównaniu z obustronną DBR: 2,8% vs 2,2%.
• Ogółem martwica wystąpiła w 30 płatach (3,1% płatów) przy czym odnotowano istotny statystycznie związek między wyższym wskaźnikiem BMI (BMI ≥ 30 kg/m^2; OR=2,77 (1,27; 6,02); p=0,01, paleniem OR=2,37 (1,11; 5,0); p=0,03 i uprzednią radioterapią (OR=2,38 (1,11; 5,12); p=0,03) a występowaniem martwicy
</td>
</tr>
</table>

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
		Płaty pośladkowe: 17 płatów (1,7%) Inne płaty: 9 płatów (0,9%) [a]*Przyjęto na podstawie informacji o liczbie pacjentek z obustronnym rakiem piersi* Okres obserwacji w miesiącach, średnia (SD) • Ogółem: 50,0 (33,2) • Obustronna IBR: 54,3 (34,2) • Obustronna DBR: 39,0 (30,6) • IBR i DBR: 48,1 (30,8) Wcześniejsze postępowanie terapeutyczne: **Populacja** / **Radioterapia** / **Chemioterapia** Ogółem: 190 (38,9%) / 264 (54,1%) Obustronna IBR: 50 (17,7%) / 89 (31,4%) Obustronna DBR: 56 (60,2%) / 78 (83,9%) IBR i DBR: 84 (75,0%) / 97 (86,6%)		przeszczepionego płata. Ograniczenia: • Retrospektywny charakter badania. • Dla 361/488 pacjentek nie podano informacji o typie mastektomii, której zostały poddane. • Wybiórcza publikacja danych – nie podano wartości wskaźnika powikłań po rekonstrukcji piersi dla grupy pacjentów po DBR i jednostronnej IBR i DBR. • Autorzy wskazali, że pewnym ograniczeniem badania mogą być preferencje chirurgów dot. wyboru metody rekonstrukcji (wolnego płata) i kontroli, przy czym zaznaczono, że kierowano się zgodą pacjentów i ich oczekiwaniami. • Brak danych na temat częstości wystąpienia powikłań w miejscu pobrania przeszczepu oraz częstości wystąpienia zgrubienia/ przepukliny brzuszna wymagające kolejnej operacji wśród pacjentów z DBR i IBR.

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
Orr 2019[142] Źródło finansowania: nie wskazano Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Ocena jakości: niska[143]	Cel: ocena wystąpienia powikłań krwotocznych u pacjentek poddanych rekonstrukcji piersi z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu wolnej tkanki (metodą wolnego płata) Typ badania: retrospektywne badanie kohortowe Okres rekrutacji: 2010–2015 r., baza danych *American College of Surgeons* (ACS) *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) obejmująca >680 szpitali w USA Interwencja: • **mastektomia** (TM/RRM) + **DBR** (jednostronna/obustronna) z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu wolnej tkanki (metodą wolnego płata) Komparator: • **mastektomia** (TM/RRM) + **IBR** (jednostronna/obustronna; rekonstrukcja tkanką autologiczną	Populacja: kobiety, u których wykonano mastektomię (RRM/TM) oraz rekonstrukcję piersi z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu wolnej tkanki (metodą wolnego płata) Kryteria włączenia: pacjentki, które przeszły rekonstrukcję piersi z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu wolnej tkanki (metodą wolnego płata) Kryteria wykluczenia: mężczyźni, kobiety, którzy otrzymali więcej niż cztery jednostki czerwonych krwinek (RBC) w ciągu 72 godzin przed operacją Charakterystyka pacjentów: **Parametr** / **Wartość** **Liczba pacjentek, N (%)** Ogółem: 4133 (100) Rasa biała: 2831 (68,5) **Rodzaj rekonstrukcji, N (%)** **Obustronna DBR: 454 (11,0)** Obustronna IBR: 1132 (27,4) **Jednostronna DBR: 1131 (27,4)** Jednostronna IBR: 1416 (34,3) **Rodzaj mastektomii** RRM: bd[a] TM: bd **Wiek w latach, średnia (SD)** Ogółem: 50,4 (9,2) Obustronna DBR: 48,9 (9,0)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności: • **niepowodzenie rekonstrukcji** (ang. *graft/prosthesis/flap failure*), niepowodzenie przeszczepu/protezy/płata • **reoperacja** (ang. *return to the operating room)* • **ponowna hospitalizacja** (ang. *readmission*), w ciągu 30 dni od pierwotnego zabiegu chirurgicznego Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: • **powikłania krwotoczne** (ang. *bleeding complications*) (zdefiniowane jako jakiekolwiek przewlekłe, uporczywe lub aktywne schorzenia, które narażają pacjenta na ryzyko nadmiernego krwawienia. Powikłania krwotoczne	Wnioski: • **Ogółem niepowodzenie rekonstrukcji odnotowano u 20/4133 (1,0%) pacjentek, niezależnie od rodzaju rekonstrukcji** tj. jednostronna czy obustronna DBR lub jednostronna czy obustronna IBR, odsetek niepowodzenia rekonstrukcji był zbliżony i utrzymywał się na niskim poziomie <1%. • Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania powikłań krwotocznych zarówno między grupami obustronnej IBR vs obustronnej DBR ani pomiędzy jednostronną DBR vs jednostronna IBR, przy czym w przypadku obustronnej IBR odsetek powikłań był wyższy (16,6%) w porównaniu z grupą obustronnej DBR (12,8%).

[142] *Orr, J. P., Shammas, R. L., Thomas, A. B., Truong, T., Cho, E. H., Kuchibhatla, M., & Hollenbeck, S. T. (2019). Bleeding After Free Flap-Based Breast Reconstruction: A NSQIP Analysis. Journal of reconstructive microsurgery, 35(6), 417–424. https://doi.org/10.1055/s-0038-1677037.*

[143] *Oceniono za pomocą kwestionariusza Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Studies. Pozyskano z: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf, dostęp z 11.10.2024 r.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>metodą wolnego płata)

Inne informacje: –</td>
<td>
<table>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>49,6 (8,8)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna DBR</td><td>50,3 (9,7)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna IBR</td><td>51,5 (9,2)</td></tr>
<tr><td colspan="2">BMI, w kg/m², średnia (SD)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>29,1 (5,4)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>29,2 (5,1)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>28,6 (5,3)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna DBR</td><td>29,2 (5,4)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna IBR</td><td>29,3 (5,4)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Palenie papierosów (w ciągu 1 r.), N (%)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>323 (7,8)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>42 (9,3)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>83 (7,8)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna DBR</td><td>88 (7,8%)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna IBR</td><td>110 (7,8)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nadciśnienie tętnicze wymagające farmakoterapii, N (%)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>938 (22,7)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>99 (21,8)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>223 (19,7)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna DBR</td><td>248 (21,9)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna IBR</td><td>368 (26,0)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Pozytywny wynik biopsji węzłów chłonnych, N (%)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>786 (19,0)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>7 (1,5)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>330 (29,2)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna DBR</td><td>7 (0,6)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna IBR</td><td>442 (31,2)</td></tr>
</table>
[a] Raportowane w suplemencie kody klasyfikacyjne CPT na których oparto dobór kohorty do badania obejmują zabiegi mastektomii klasyfikowane kodami 19303 (Mastectomy, simple complete), 19304 (Mastectomy, subcutaneous) oraz 19307 (Mastectomy, modified radical) oraz wybrane procedury obejmujące zabiegi na węzłach chłonnych. W katalogu uwzględnionych procedur nie wskazano następujących kodów 19305 (Mastectomy, radical), 19306
</td>
<td>występują, zgodnie z definicją NSQIP, w przypadku konieczności otrzymania co najmniej 1 jednostki skoncentrowanych lub całych krwinek czerwonych w dowolnym momencie od rozpoczęcia zabiegu chirurgicznego do 72 godzin)
• zakażenie miejsca operowanego (ang. surgical site infection)</td>
<td>• Najniższy odsetek pacjentek z zakażeniem miejsca operowanego wystąpił w gr. obustronnej IBR (2,6%) w porównaniu do obustronnej DBR (5,3%) oraz jednostronnej DBR (5,6%) i jednostronnej IBR (5,1%).
• Nieznacznie niższy odsetek pacjentek, u których konieczna była reoperacja odnotowano zarówno w grupie pacjentek, u których przeprowadzono jednostronną (9,6%) jak i obustronną (14,1%) DBR w porównaniu do jednostronnej (11,7%) i obustronnej (16,4%) IBR. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w ocenianym ryzyku reoperacji.
• We wszystkich z analizowanych grup odsetek pacjentów wymagających ponownej hospitalizacji w ciągu 30 dni od pierwotnego zabiegu operacyjnego był zbliżony i oscylował na poziomie 6%.

Ograniczenia:
• Retrospektywny charakter badania.</td>
</tr>
</table>

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
		(Mastectomy, radical, urban type). Wskazywane na stronach towarzystw ubezpieczeniowych kody klasyfikacyjne dla profilaktycznej mastektomii obejmują kod 19303 oraz 19304 (https://pcl.promedica.org/-/media/paramount/assets/documents/medicalpolicy/pg0251_prophylactic_mastectomy.pdf?rev=3e75057859cc40c89733aca73435e897; https://www.uhahealth.com/wp-content/uploads/form_sur_Prophylactic-Mastectomy.pdf. Okres obserwacji: nie wskazano Uprzednie postępowanie terapeutyczne: nie wskazano		• Brak jednoznacznego określenia liczby pacjentek, które przeszły CRRM lub BRRM. • Baza danych NSQIP ogranicza uzyskanie bardziej szczegółowych informacji tj. np. przyczyna powrotu na salę operacyjną. • Znaczne różnice w liczbie pacjentek w poszczególnych kohortach. • Brak informacji o średnim okresie obserwacji pacjentów i brak informacji na temat momentu przeprowadzenia opóźnionej rekonstrukcji.
Kalmar 2024[144] Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: jeden z autorów wskazał konflikt interesów Ocena jakości: niska[145]	Cel: analiza trendów epidemiologicznych wśród kobiet decydujących się na IBR lub DBR tkanką autologiczną oraz analiza czy poddanie się jednoczasowej lub opóźnionej rekonstrukcji jest związane z niepowodzeniem rekonstrukcji przeprowadzonej metodą wolnego płata (ang. *free flap failure*) Typ badania: retrospektywne badanie kohortowe	Populacja: pacjentki z Ameryki Północnej z /bez raka piersi po mastektomii (TM/RRM), u których przeprowadzono rekonstrukcję piersi tkanką autologiczną (metodą wolnego płata) po mastektomii piersi Kryteria włączenia: przebyta mastektomia oraz rekonstrukcja piersi metodą wolnego płata – populację zidentyfikowano na podstawie kodów CPT (ang. *Current Procedural Terminology,* CPT): rekonstrukcja piersi z metodą wolnego płata – 19364, mastektomia – 19303, 19304, 19305, 19306 i 19307; za procedury jednostronne uważano	Punkty końcowe dotyczące skuteczności: • **niepowodzenie rekonstrukcji** (określone jako reoperacja (ang. *return to the operating room*) z powodu zakrzepu tętniczego, niewydolności tętniczej, zakrzepu żylnego,	Wnioski: • Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji (metodą wolnego płata) w przypadku porównania rekonstrukcji IBR (1,3%) i DBR (1,3%); p=0,92.

[144] *Kalmar, C. L., Montorfano, L., Thayer, W. P., Kassis, S., Higdon, K. K., & Perdikis, G. (2024). Timing of Autologous Tissue Breast Reconstruction Does Not Affect Free Flap Failure. Annals of plastic surgery, 92(6), 663–666. https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000003900.*

[145] *Oceniono za pomocą kwestionariusza Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Studies. Pozyskano z: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf, dostęp z 11.10.2024 r.*

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>Okres rekrutacji: 2015–2020, baza National Surgical Quality Improvement Program sponsorowana przez American College of Surgeons

Interwencja: mastektomia (TM/RRM; jednostronna/obustronna) + DBR (rekonstrukcja tkanką autologiczną metodą wolnego płata – ang. free flap) [146]

Jednoczasowa rekonstrukcja została zdefiniowana jako mastektomia wykonana podczas tej samej procedury, co rekonstrukcja piersi metodą wolnego płata, opóźniona rekonstrukcja piersi jako rekonstrukcja metodą wolnego płata bez mastektomii podczas tej procedury

Komparator: mastektomia (TM/RRM; jednostronna/obustronna) + IBR

Inne informacje: –</td>
<td>rekonstrukcje rozliczone jednym kodem mastektomii i jednym kodem rekonstrukcji, obustronne rekonstrukcje – dwoma kodami mastektomii i dwoma kodami rekonstrukcji.

Kryteria wykluczenia: pacjentki, u których raportowano wszelkie procedury z niezgodnością co do lateralności (np. obustronna mastektomia, ale jedna rekonstrukcja), zabiegi nieplanowe

Charakterystyka pacjentów:
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td colspan="2">Liczba pacjentek, N (%)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>9788 (100%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rodzaj mastektomii, N (%)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna</td><td>6414 (65,5%)</td></tr>
<tr><td>Obustronna</td><td>3374 (34,2%)</td></tr>
<tr><td>RRM</td><td>bd</td></tr>
<tr><td>TM</td><td>bd</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rodzaj rekonstrukcji, N (%)</td></tr>
<tr><td>Jednoczasowa</td><td>4451 (45,1%)</td></tr>
<tr><td>Opóźniona</td><td>5337 (54,5%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Porównanie liczebności w grupach, n/N (%)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna IBR</td><td>2647/6414 (41,3%)</td></tr>
<tr><td>Jednostronna DBR</td><td>3767/6414 (58,7%)</td></tr>
<tr><td>Obustronna IBR</td><td>1804/3374 (53,5%)</td></tr>
<tr><td>Obustronna DBR</td><td>1570/3374 (46,5%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wiek w latach, średnia (SD)</td></tr>
<tr><td>Ogółem</td><td>51,2 (9,6)</td></tr>
</table>
</td>
<td>niewydolności żylnej lub martwicy skóry)

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: brak</td>
<td>

Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji pomiędzy grupami pacjentek, które rekonstrukcję miały przeprowadzoną jednoczasowo lub w sposób opóźniony, zarówno w przypadku pacjentek z rekonstrukcją jednostronną (1,2% vs 1,1%; p=0,701), jak i obustronną (1,4% vs 1,7%; p=0,516).

Ograniczenia:

Brak możliwości określenia odsetka pacjentów, u których przeprowadzono RRM i TM.
Retrospektywny charakter badania.
Możliwe błędy dotyczące kodowania w bazie danych pacjentów; brak informacji na temat prawdopodobnych czynników zakłócających: stopień zaawansowania nowotworów, postępowanie terapeutyczne

</td>
</tr>
</table>

[146] *Uwaga AOTMiT: na podstawie tekstu publikacji naukowej nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie, które z opisywanych mastektomii były profilaktyczne, a które terapeutyczne.*

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
		Wskaźnik BMI w momencie rekonstrukcji w kg/m², mediana (IQR) Ogółem: 29,3 (26,0; 33,1) Okres obserwacji: nie wskazano Uprzednie postępowanie terapeutyczne: nie wskazano		u pacjentów (czas i dawki chemioterapii, radioterapii), rodzaj zastosowanego przeszczepu; brak danych dot. powikłań odległych (>30 dni od zabiegu), brak możliwości rozróżnienia zabiegów rekonstrukcji opóźnionej lub etapowej, rekonstrukcji prepektoralnej lub subpektoralnej), • Istotne statystycznie różnice w liczebnościach poszczególnych podgrup pacjentek (jednostronne *vs* obustronne mastektomie, jednoczasowe *vs* opóźnione rekonstrukcje). • Brak informacji na temat czasu, w którym została przeprowadzona opóźniona rekonstrukcja od momentu mastektomii.

[Opracowanie własne AOTMiT]

5.2.2.1. Dodatkowa analiza – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub bez rekonstrukcji piersi – badania wtórne

Tabela 19. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub braku rekonstrukcji u pacjentek z rakiem piersi

<table>
<tr><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Interwencja i komparator</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td colspan="5">Ahmed 2024[147]</td></tr>
<tr>
<td>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą

Cel: określenie potencjalnych czynników ryzyka przyczyniających się do występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) u pacjentek z rakiem piersi poddanych rekonstrukcji

Przeszukane bazy: PubMed/Medline, Scopus, Web of Science

Okres objęty wyszukiwaniem: styczeń 2000 – wrzesień 2023

Kryteria włączenia:
badania, w których raportowano częstość występowania VTE u pacjentek z rakiem piersi po resekcji chirurgicznej lub operacji rekonstrukcyjnej
Kryteria wykluczenia:
badania z populacją <5 pacjentów,
badania w języku innym niż angielski,
artykuły przeglądowe,</td>
<td>Pacjentki z rakiem piersi po resekcji chirurgicznej lub operacji rekonstrukcyjnej (w tym analiza w podgrupach pacjentek z DBR vs IBR)

<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td>Liczba pacjentów; N</td><td>22 155</td></tr>
<tr><td>Płeć (% kobiet)</td><td>100%</td></tr>
<tr><td>Wiek w latach; średnia (SD)</td><td>50,8 (2,9)</td></tr>
<tr><td>BMI w kg/m2; średnia (SD)</td><td>24,5 (1,7)</td></tr>
<tr><td>VTE w wywiadzie; n/N (%)</td><td>25/6 304 (0,4%)</td></tr>
<tr><td>Potwierdzona mutacja BRCA1/BRCA2; n/N (%)</td><td>195/6 304 (3,1%)</td></tr>
<tr><td>Profilaktyczna farmakoterapia przeciwzakrzepowa; n/N (%)</td><td>5 027/22 155 (22,7%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Najczęściej występujące choroby współistniejące; n/N (%)</td></tr>
<tr><td>Nadciśnienie tętnicze</td><td>1 710/6 304 (27,1%)</td></tr>
<tr><td>Cukrzyca</td><td>758/6 304 (12%)</td></tr>
</table>
</td>
<td>Rekonstrukcja piersi po terapeutycznej mastektomii (ang. therapeutic mastectomy, TM) z uwzględnieniem jej czasu wykonania:
DBR:
1 091 pacjentek (7 badań) vs
IBR:
1 558 pacjentek (8 badań)</td>
<td>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
częstość występowania VTE (w tym zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)</td>
<td>Wnioski:
VTE wystąpiła u 26/1091 (2%) pacjentek, u których wykonano DBR po TM oraz u 56/1558 (4%) pacjentek, u których wykonano IBR po TM.
W grupie pacjentek po DBR odnotowano istotnie statystycznie niższy odsetek wystąpienia VTE w porównaniu zz grupą pacjentek po IBR (p<0,05).
Wyższa częstość występowania VTE w grupie pacjentek po IBR w porównaniu z pacjentkami po DBR może mieć związek ze złożoną procedurą zabiegu oraz wydłużonym czasem operacji w przypadku przeprowadzania IBR.
W przypadku pacjentek z grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć inne niż IBR metody rekonstrukcji piersi.
Ograniczenia:</td>
</tr>
</table>

[147] *Ahmed, S. H., Shekouhi, R., Gerhold, C., Mattia, A., Azizi, A., Donath, G., & Chim, H. (2024). Contributors to post-operative venous thromboembolism risk after breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS, 94, 106–118. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2024.05.003.*

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
• badania oparte na bazach danych, • badania przeprowadzone na zwierzętach lub badania zwłok, • badania pozbawione danych ilościowych (np. opisy przypadków, listy do redakcji i notatki techniczne), • w przypadku badań przeprowadzonych w ramach jednego instytutu i obejmujących dane z tego samego okresu, włączano jedynie jedno z badań, aby uniknąć nakładania się pacjentów. Liczba włączonych badań: 31 Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak Ocena jakości włączonych badań: skala NOS (Newcastle-Ottawa Scale 12); z przeglądu wykluczono badania o niskiej jakości (tj. z wynikiem od 0 do 3 w skali NOS) Ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu wg AMSTAR 2[148]: **krytycznie niska** Ocena wynika z więcej niż jednej negatywnej odpowiedzi w domenach krytycznych: • przegląd nie zawiera wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały określone przed jego opracowaniem lub nie	**Choroby układu krążenia**: 691/6 304 (11%) **Stadium zaawansowania nowotworu zgodnie z wytycznymi *American Joint Committee on Cancer* (AJCC); n/N (%)** **Stadium 0**: 360/7 010 (5,1%) **Stadium I**: 1 701/7 010 (24,2%) **Stadium II**: 3 825/7 010 (54,5%) **Stadium III**: 875/7 010 (12,4%) **Stadium IV**: 249/7 010 (3,5%) **Rodzaj interwencji chirurgicznej; n/N (%)** **Rekonstrukcja piersi ogółem**: 6 655/7 850 (84,8%) **Rekonstrukcja piersi autologiczna**: 5 396/6 655 (81,1%) **Płat TRAM**: 2 334/4 718 (49,5%) **Płat DIEP**: 1 577/4 718 (33,4%) **Płat SIEA**: 3/4 718 (0,1%) **Płat LDMF**: 177/5 396 (3,8%) **Rekonstrukcja piersi za pomocą implantu**: 106/6 655 (1,6%) **Operacja oszczędzająca pierś**: 200/7 850 (2,5%) **Mastektomia (bez rekonstrukcji)**: 995/7 850 (12,7%)			• Brak szczegółowej charakterystyki populacji w podgrupach pacjentek, u których wykonano DBR lub IBR (w tym m.in. informacji o metodzie rekonstrukcji piersi). • Brak jasnej definicji DBR (tj. informacji po jakim czasie od mastektomii u pacjentek wykonywano zabieg rekonstrukcji piersi). • Brak włączonych do przeglądu badań prospektywnych, co może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia błędu selekcji. • Heterogeniczność w pomiarach i raportowaniu wyników w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, co uniemożliwiało ocenę wpływu niektórych zmiennych na wyniki, m.in. wpływu stadium nowotworu na częstość występowania VTE.

[148] *AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp z 04.10.2024 r.*

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
uzasadniono znaczących odchyleń od protokołu, • nie korzystano z obszernej strategii przeszukiwania literatury, • nie przedstawiono listy wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia, • nie zastosowano odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników, • nie wzięto pod uwagę oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przy interpretacji lub omówieniu wyników przeglądu, • nie zamieszczono oceny błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem lub nie omówiono jej prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu.				
Padmalatha 2021[149]				
Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą Cel: ocena ryzyka wystąpienia depresji po 1. roku od zabiegu chirurgicznego u pacjentek z rakiem piersi po mastektomii bez rekonstrukcji w porównaniu z pacjentkami z rakiem piersi po mastektomii oraz rekonstrukcji piersi Przeszukane bazy: Medline (via Ovid), Embase, Cinahl, Cochrane Library	Dorosłe pacjentki z rakiem piersi, u których wykonano całkowitą lub prostą TM lub rekonstrukcję piersi (w tym analiza w podgrupach pacjentek z DBR vs IBR)	Rekonstrukcja piersi po TM z uwzględnieniem jej czasu wykonania: • **IBR:** 206 pacjentek (3 badania) **vs** • **DBR**: 173 pacjentki (3 badania) oraz TM bez rekonstrukcji piersi w porównaniu z DBR po TM:	Punkty końcowe dotyczące jakości życia: • występowanie depresji określane na podstawie skal: ○ Skala Depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI), ○ Skrócona wersja Skali	Wnioski: • Depresja wystąpiła u 25/173 (14%) pacjentek, u których wykonano DBR po TM, u 28/206 (14%) pacjentek, u których wykonano IBR po TM oraz u 35/263 (13%) pacjentek, u których wykonano TM bez rekonstrukcji piersi. • Pomiędzy podgrupami pacjentek, u których wykonano IBR oraz DBR nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w

[149] *Padmalatha, S., Tsai, Y. T., Ku, H. C., Wu, Y. L., Yu, T., Fang, S. Y., & Ko, N. Y. (2021). Higher risk of depression after total mastectomy versus breast reconstruction among adult women with breast cancer: A systematic review and metaregression. Clinical breast cancer, 21(5), e526-e538.*

<table>
<tr>
<td>Okres objęty wyszukiwaniem: styczeń 2000 – marzec 2019

Kryteria włączenia:
• dorosłe kobiety z rakiem piersi, które przeszły całkowitą lub prostą mastektomię lub rekonstrukcję piersi (jako interwencję chirurgiczną),
• badania, które mierzyły stan depresji w ciągu 1 roku lub dłużej po operacji,
• raporty w języku angielskim, chińskim i syngaleskim.

Kryteria wykluczenia:
• badania, w których mastektomia nie była związana z rakiem piersi,
• badania nie porównujące wystąpienia depresji pomiędzy pacjentkami z rakiem piersi po mastektomii bez rekonstrukcji a pacjentkami z rakiem piersi po mastektomii oraz rekonstrukcji piersi,
• artykuły przeglądowe.

Liczba włączonych badań: 9

Konflikt interesów: brak

Źródło finansowania: brak informacji

Ocena jakości włączonych badań:
skala JBI (Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist); wszystkie badania włączone do przeglądu otrzymały wysoką ocenę jakości tj. 8 lub 9 pkt w skali JBI</td>
<td>
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td>Liczba pacjentów; N</td><td>1 734</td></tr>
<tr><td>Płeć (% kobiet)</td><td>100%</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rodzaj interwencji chirurgicznej; n/N (%)</td></tr>
<tr><td>Mastektomia (bez rekonstrukcji)</td><td>865/1 734 (50%)</td></tr>
<tr><td>Rekonstrukcja piersi</td><td>869/1 734 (50%)</td></tr>
</table>

Charakterystyka badań dotyczących porównań IBR vs DBR oraz mastektomia (bez rekonstrukcji) vs DBR
<table>
<tr><th rowspan="2">Parametr</th><th colspan="3">Wartość</th></tr>
<tr><th>Fernández Delgado 2008</th><th>Harcourt 2003</th><th>Metcalfe 2012</th></tr>
<tr><td>Wiek w latach; zakres</td><td>43–68</td><td>29–78</td><td>28–78</td></tr>
<tr><td>Okres obserwacji w latach</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Mastektomia (bez rekonstrukcji); N</td><td>114</td><td>40</td><td>109</td></tr>
<tr><td>Rekonstrukcja piersi ogółem (DBR lub IBR); N</td><td>263</td><td>35</td><td>81</td></tr>
<tr><td>DBR; N</td><td>110</td><td>6</td><td>57</td></tr>
<tr><td>IBR; N</td><td>153</td><td>29</td><td>24</td></tr>
</table>
</td>
<td>• TM bez rekonstrukcji: 263 pacjentki (3 badania) vs
• DBR: 173 pacjentki (3 badania)</td>
<td>Depresji Becka (ang. The short form of Beck Depression Inventory, BDI 13),
○ Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. Hospital Anxiety and. Depression Scale, HADS),
○ Skala Depresji, Lęku i Stresu (ang. Depression Anxiety Stress Scale, DASS 21),
○ Krótka Skala Objawów Klinicznych (ang. The Brief Symptom Inventory – Depression Subscale, BSI)</td>
<td>częstości występowania depresji (RR [95%CI] = 0,96 [0,57; 1,01]).[151]
• Pomiędzy podgrupami pacjentek, u których wykonano TM bez rekonstrukcji piersi oraz DBR po TM

Ograniczenia:
• Brak szczegółowej charakterystyki populacji w podgrupach pacjentek, u których wykonano DBR lub IBR (w tym m.in. informacji o metodzie rekonstrukcji piersi).
• Brak jasnej definicji DBR (tj. informacji po jakim czasie od mastektomii u pacjentek wykonywano zabieg rekonstrukcji piersi).
• Wnioskowanie dla podgrup po TM i DBR lub IBR przeprowadzono wyłącznie na podstawie 3 badań włączonych do przeglądu, które miały niską liczebność pacjentów.
• Definicja punktu końcowego niespójna we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (częstość występowania depresji określana na podstawie 5 różnych skal).
• Autorzy przeglądu systematycznego zwrócili uwagę na fakt, że metaanaliza może być obarczona błędem systematycznym</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Interwencja i komparator</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td>Ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu wg AMSTAR 2[150]: krytycznie niska
Ocena wynika z więcej niż jednej negatywnej odpowiedzi w domenach krytycznych:
• przegląd nie zawiera wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały określone przed jego opracowaniem lub nie uzasadniono znaczących odchyleń od protokołu,
• nie korzystano z obszernej strategii przeszukiwania literatury,
• nie przedstawiono listy wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia,
• nie wzięto pod uwagę oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przy interpretacji lub omówieniu wyników przeglądu.</td><td></td><td></td><td></td><td>wynikającym z wybiórczego publikowania, ze względu na ograniczenia językowe oraz małą liczbę publikacji do badań włączonych do przeglądu.</td></tr>
<tr><th colspan="5">Hershenhouse 2021[152]</th></tr>
<tr><td>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą

Cel: porównanie występowania powikłań związanych z IBR vs DBR w kontekście adjuwantowej radioterapii po mastektomii piersi (ang. post-mastectomy radiation therapy, PMRT), w celu określenia</td><td>Pacjenci z rakiem piersi po TM i PMRT oraz IBR lub DBR
<table><tr><th rowspan="2">Parametr</th><th colspan="3">Wartość</th></tr><tr><th>Ogółem</th><th>DBR</th><th>IBR</th></tr><tr><td>Liczba pacjentów; N</td><td>3 473</td><td>1 546</td><td>1 927</td></tr></table></td><td>Rekonstrukcja piersi po TM oraz PMRT z uwzględnieniem jej czasu wykonania:
• DBR: 1 546 pacjentek (13 badań) vs
• IBR: 1 927 pacjentek (31 badań)</td><td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
• utrata płata (traktowana jako niepowodzenie rekonstrukcji,</td><td>Wnioski:
• Wskaźnik częstości występowania powikłań ogółem wśród pacjentów po TM, PMRT oraz DBR wahał się od 13,0% do 57,1%, natomiast wśród pacjentów po TM, PMRT oraz IBR wahał się od 8,7% do 69,7%. W</td></tr>
</table>

[151] *Autorzy przeglądu systematycznego, pomimo tak raportowanych wartości (odsetek pacjentek u których wystąpiła depresja w podgrupach po IBR vs DBR wynoszący 14% vs 14%, RR [95%CI] = 0,96 [0,57; 1,01]), wnioskują, że u pacjentek po DBR wykazano mniejsze ryzyko depresji w porównaniu z pacjentkami po IBR.*

[150] *AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp z 04.10.2024 r.*

[152] *Hershenhouse, K. S., Bick, K., Shauly, O., Kondra, K., Ye, J., Gould, D. J., & Patel, K. M. (2021). Systematic review and meta-analysis of immediate versus delayed autologous breast reconstruction in the setting of post-mastectomy adjuvant radiation therapy. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 74(5), 931-944.*

<table>
<tr><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Interwencja i komparator</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr>
<td>optymalnej kolejności zabiegu rekonstrukcyjnego i radioterapii

Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Medline, The Cochrane Library, Scopus, Google Scholar, Web of Science.

Okres objęty wyszukiwaniem:
lata 2000–2019

Kryteria włączenia:
• badania opublikowane w latach 2000–2019,
• publikacje w języku angielskim.

Kryteria wykluczenia:
• opisy przypadków, serie przypadków, listy, komentarze, dyskusje, artykuły redakcyjne lub errata,
• recenzje/przeglądy, artykuły, których głównym celem nie była ocena rekonstrukcji z zastosowaniem płata lub PMRT zastosowanie rekonstrukcji z wykorzystaniem tylko implantu lub ekspandera, badania na zwłokach (ang. non-living human study population), mastektomia lub rekonstrukcja ratunkowa, badania, w których jako jedyny wynik raportowano czas do napromieniania adjuwantowego, badania ankietowe dot. opinii lekarzy na</td>
<td>
<table>
<tr><td>Wiek w latach; zakres średnich*</td><td>36,3–57,8</td><td>42,34–57,6</td><td>36,3–57,8</td></tr>
<tr><td>BMI kg/m^2; zakres średnich*</td><td>22,9–32,3</td><td>25,12–31</td><td>22,9–32,3</td></tr>
<tr><td>Okres obserwacji w miesiącach; zakres*</td><td>9,41–62,8</td><td>12,6–41,9</td><td>9,41–62,8</td></tr>
</table>
* Zakres w obrębie badań włączonych do przeglądu, dla których raportowano określony parametr.
</td>
<td></td>
<td>ang. flap loss),

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
• częstość występowania powikłań ogółem,
• częstość występowania szczegółowych powikłań, tj: martwica tkanki tłuszczowej, surowiczak, krwiak, zakażenie, zakrzepica naczyń, zmniejszenie objętości płata, silna asymetria, włóknienie – przykurcz, nadmierna pigmentacja, opóźnione gojenie, rozstępy skóry, zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)[154]</td>
<td>przeglądzie systematycznym nie przeprowadzono metaanalizy wyników dla tego punktu końcowego.
• W grupie pacjentów po TM, PMRT oraz DBR odnotowano istotnie statystycznie wyższy skumulowany odsetek występowania surowiczaka w porównaniu z grupą pacjentów po TM, PMRT oraz IBR (10,57% vs 2,69%; p=0,042).
• Dla pozostałych punktów końcowych obejmujących częstość występowania szczegółowych powikłań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Ograniczenia:
• W przeglądzie oceniano występowanie powikłań u pacjentów, u których po TM przeprowadzono rekonstrukcję piersi wraz z adjuwantową radioterapią. Powyższe może wpływać na raportowane wyniki.
• W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego zaobserwowano</td>
</tr>
</table>

[154] *Dla ostatnich 7 wymienionych szczegółowych powikłań (tj. zmniejszenie objętości płata, silna asymetria, włóknienie – przykurcz, nadmierna pigmentacja, opóźnione gojenie, rozstępy skóry, zapalenie tkanki łącznej) w przeglądzie systematycznym nie przeprowadzono metaanalizy wyników, przedstawiono jedynie odsetki pacjentów z tymi powikłaniami w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu (odstąpiono od przedstawiania tych wyników w niniejszej analizie).*

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
temat podejmowania decyzji dot. stosowanego leczenia, • badania, w których raportowano wyniki dla DBR oraz IBR, jeżeli charakterystyka pacjentów nie była raportowana odrębnie. Liczba włączonych badań: 44 (badania kliniczno-kontrolne i przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych) Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak Ocena jakości włączonych badań: Cochrane Collabo- ration's risk of bias tool Ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu wg AMSTAR 2[153]: **krytycznie niska** Ocena wynika z więcej niż jednej negatywnej odpowiedzi w domenach krytycznych: • przegląd nie zawiera wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały określone przed jego opracowaniem lub nie uzasadniono znaczących odchyleń od protokołu, • nie korzystano z obszernej strategii przeszukiwania literatury, • nie przedstawiono listy wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia, • nie zastosowano odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu				heterogeniczność pod względem: okresu obserwacji (znaczne różnice lub brak danych), wieku pacjentów, zakresu zastosowanych u pacjentek dawek napromieniania. • Brak wyników oceny jakości badań pierwotnych włączonych do analizy (deklarowana ocena z zastosowaniem narzędzia The Cochrane Collaboration RoB). • Retrospektywny charakter badań włączonych do przeglądu systematycznego (badania kliniczno-kontrolne i przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych). • Autorzy przeglądu wskazują na brak danych dotyczących występowania istotnych powikłań, takich jak przykurcze płata (ang. *flap contracture*), występowanie zwłóknień, asymetria piersi i hiperpigmentacja u pacjentek, które przeszły TM, PMRT oraz DBR. • Autorzy przeglądu wskazują również na ograniczone dane opisujące zastosowanie ekspanderów u pacjentów włączonych do

[153] *AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp z 04.10.2024 r.*

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
systematycznego w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, • nie wzięto pod uwagę oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przy interpretacji lub omówieniu wyników przeglądu • nie zamieszczono oceny prawdopodobieństwa błędu systematycznego wynikającego z wybiórczego publikowania lub nie omówiono jej prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu.				analizowanych badań oraz wskaźników reoperacji, a także brak jednolitego standardu raportowania powikłań po radioterapii.
O'Donnell 2021[155]				
Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Cel: porównanie wskaźników niepowodzenia rekonstrukcji piersi po TM oraz powikłań pooperacyjnych w zależności od czasu i rodzaju przeprowadzonej rekonstrukcji oraz PMRT. Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, the Cochrane Collaboration Okres objęty wyszukiwaniem: brak danych, przeszukanie przeprowadzono w październiku 2019 r., zakwalifikowano badania, w których pacjentki poddano rekonstrukcji w latach 1987–2015 Kryteria włączenia:	Pacjenci z rakiem piersi po TM i PMRT (stosowanej na różnym etapie leczenia) oraz rekonstrukcji (autologicznej lub alloplastycznej) piersi (w tym analiza w podgrupach pacjentek z DBR vs IBR) **Parametr** / **Wartość** **Liczba pacjentów; N** — 2 322 **Wiek w latach; zakres średnich** — 46–53 **Okres obserwacji w miesiącach; zakres** — 3–204	Rekonstrukcja piersi po TM z uwzględnieniem jej czasu wykonania oraz czasu zastosowania PMRT: • **DBR** (mastektomia + PMRT, następnie rekonstrukcja): bd o liczbie pacjentów (3 badania) vs • **IBR** (mastektomia + rekonstrukcja, następnie PMRT: bd o liczbie pacjentów (3 badania)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności: • niepowodzenie rekonstrukcji (ang. *reconstructive failure*), definiowane jako usunięcie protezy lub reoperacja przeszczepionego płata, Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:	Wnioski: • Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano, że zastosowanie IBR w czasie TM w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia przykurczu w porównaniu z zastosowaniem DBR po TM (OR [95%CrI] = 121,03 [19,24; 761,56]). • Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla pozostałych punktów końcowych. Ograniczenia:

[155] *O'Donnell, J. P. M., Murphy, D., Ryan, É. J., Gasior, S. A., Sugrue, R., O'Neill, B. L., ... & McInerney, N. M. (2021). Optimal reconstructive strategies in the setting of post-mastectomy radiotherapy-A systematic review and network meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology, 47(11), 2797-2806.*

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
• badania kliniczne z randomizacją lub badania obserwacyjne (retrospektywne lub prospektywne) przeprowadzone wśród pacjentów poddawanych leczeniu chirurgicznemu w związku z rakiem piersi oraz wymagających rekonstrukcji i radioterapii, • badania raportujące wyniki z zastosowaniem wskaźników takich jak: iloraz szans (OR), ryzyko względne (RR) lub hazard względny (HR; z 95% CI) lub raportujące liczbę zdarzeń pozwalającą na samodzielne obliczenie tych wskaźników, • minimalna wielkość próby w ramieniu badania – 8 pacjentów, • badania raportujące wyniki wcześniej nieprezentowane – w przypadku publikacji dotyczących tej samej populacji uwzględniano publikację nowszą lub publikację o większej liczebności próby badanej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • badania inne niż z randomizacją lub obserwacyjne (np. serie przypadków, abstrakty, wytyczne, artykuły redakcyjne, przeglądy systematyczne np.), • badania obejmujące pacjentów z łagodnymi nowotworami piersi, nowotworami piersi niewymagającymi rekonstrukcji (tj. po zabiegach takich jak			• częstość występowania powikłań ogółem, • częstość występowania szczegółowych powikłań, tj: przykurcz, zakażenie miejsca operowanego, krwiak/surowiczak[157]	• Uwzględnienie w analizie badań obserwacyjnych (brak randomizacji oraz retrospektywny charakter większości badań). • Heterogeniczność badań włączonych do przeglądu (np. pod względem zastosowanych rodzajów płatów w rekonstrukcji autologicznej, liczebności pacjentów włączanych do badań, okresów obserwacji). • Niespójność w raportowaniu powikłań pomiędzy badaniami. • W przeglądzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rekonstrukcji piersi u pacjentów, u których po TM przeprowadzono rekonstrukcję piersi wraz z radioterapią (PMRT stosowaną na różnych etapach leczenia). Powyższe może wpływać na raportowane wyniki.

[157] *Krwiak/surowiczak był punktem końcowym ze względu na dostępność danych raportowanym wyłącznie dla porównań nie będących przedmiotem niniejszej analizy.*

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
szerokie wycięcie guza lub kwadrantektomia), rakiem piersi niewymagającym radioterapii lub z przeciwskazaniami do radioterapii (np. naczyniakomięsak skóry związany z radioterapią, ciąża, wcześniejsze zastosowanie PMRT). Liczba włączonych badań: 16 (12 retrospektywnych oraz 4 prospektywne, w tym 2 kohortowe) Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak Ocena jakości włączonych badań: GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*), NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*) Ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu wg AMSTAR 2[156]: **krytycznie niska** Ocena wynika z więcej niż jednej negatywnej odpowiedzi w domenach krytycznych: • nie przedstawiono listy wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia, • nie wzięto pod uwagę oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przy interpretacji lub omówieniu wyników przeglądu, • nie zamieszczono oceny prawdopodobieństwa błędu				

[156] *AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp z 04.10.2024 r.*

<table>
<tr><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Interwencja i komparator</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td>systematycznego wynikającego z wybiórczego publikowania lub nie omówiono jej prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">Shen 2020[158]</td></tr>
<tr>
<td>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą

Cel: porównanie skuteczności oraz ryzyka wystąpienia powikłań w grupie pacjentów z rakiem piersi po TM bez rekonstrukcji piersi lub po TM oraz IBR lub DBR

Przeszukane bazy: Cochrane library, PubMed/MEDLINE, EMBASE, China National Knowledge Infrastructure

Okres objęty wyszukiwaniem:
lata 2000 – bd

Kryteria włączenia:
• badania prospektywne lub retrospektywne z populacją pacjentów z rakiem piersi, u których wykonano TM bez rekonstrukcji lub z rekonstrukcją (IBR lub DBR),
• badania porównujące 2 lub 3 opcje chirurgiczne (mastektomia bez rekonstrukcji, IBR lub DBR),
• badania raportujące co najmniej jeden z punktów końcowych</td>
<td>Dorośli pacjenci z rakiem piersi, u których wykonano TM z rekonstrukcją (DBR lub IBR) lub bez rekonstrukcji

<table>
<tr><th rowspan="2">Parametr</th><th colspan="3">Wartość</th></tr>
<tr><th>IBR</th><th>DBR</th><th>TM bez rekonstr.</th></tr>
<tr><td>Liczba pacjentów; N (zakres)*</td><td>58 418 (13–5 644)</td><td>5 500 (21–1731)</td><td>201 604 (49–46 177)</td></tr>
<tr><td>Wiek w latach; zakres*</td><td>38–72,6</td><td>42–56,2</td><td>39–75,6</td></tr>
<tr><td>Okres obserwacji w latach; zakres*</td><td>0,25–12</td><td>0,5–10</td><td>0,25–10</td></tr>
</table>
* Zakres w obrębie badań włączonych do przeglądu, dla których raportowano określony parametr.</td>
<td>Rekonstrukcja piersi po TM z uwzględnieniem jej czasu wykonania:
• IBR: 58 418 pacjentów (17 badań) vs
• DBR: 5 500 pacjentów (17 badań)
oraz TM bez rekonstrukcji piersi w porównaniu z DBR po TM:
• TM bez rekonstrukcji: 201 604 pacjentów (6 badań) vs
• DBR: 5 500 pacjentów (6 badań)</td>
<td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
• przeżycie całkowite (ang. overall survival),
• przeżycie wolne od choroby (ang. disease- free survival)[160],
• nawrót miejscowy,
• przerzuty odległe,

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:
• częstość występowania powikłań ogółem,
• częstość występowania</td>
<td>Wnioski:
• Na podstawie metaanalizy sieciowej udowodniono, że zastosowanie DBR po TM w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem piersi w porównaniu z zastosowaniem IBR (OR [95%CrI] = 2,35 [1,00 ; 5,94], p<0,05) lub z brakiem rekonstrukcji piersi po zabiegu TM (OR [95%CrI] = 4,12 [1,80 ; 10,01], p<0,05).
• Na podstawie metaanalizy sieciowej udowodniono także, że zastosowanie DBR po TM w sposób istotny statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia powikłań w porównaniu z zastosowaniem IBR (OR [95%CrI] = 0,71 [0,52 ; 1,00], p<0,05). Podobny wynik potwierdzono przy</td>
</tr>
</table>

[158] *Shen, Z., Sun, J., Yu, Y., et al., Oncological safety and complication risks of mastectomy with or without breast reconstruction: A Bayesian analysis, [w]: Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, Volume 74, Issue 2, February 2021, Pages 290-299; https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.08.121.*

[160] *Punkt końcowy ze względu na dostępność danych raportowany wyłącznie dla porównania mastektomia bez rekonstrukcji vs IBR (ze względu na przedmiot niniejszej analizy wyniki dla tego porównania nie zostały przedstawione).*

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
dotyczących skuteczności (przeżycie wolne od choroby, przeżycie całkowite, nawrót miejscowy, przerzuty odległe) oraz ryzyko powikłań (ogólne powikłania, zakażenie miejsca operowanego, obrzęk limfatyczny) Kryteria wykluczenia: • pacjenci po profilaktycznej mastektomii lub powiększaniu piersi • badania opublikowane przed 2000 r. Liczba włączonych badań: 51 nRCT, w tym 41 retrospektywnych i 10 prospektywnych Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak informacji Ocena jakości włączonych badań: skala *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) Ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu wg AMSTAR 2[159]: **krytycznie niska** Ocena wynika z więcej niż jednej negatywnej odpowiedzi w domenach krytycznych: • przegląd nie zawiera wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały określone przed jego opracowaniem lub nie uzasadniono znaczących odchyleń od protokołu,			szczegółowych powikłań, tj: zakażenie miejsca operowanego oraz obrzęk limfatyczny	zastosowaniu tradycyjnej metaanalizy. • Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla pozostałych punktów końcowych. • Dodatkowo na podstawie tradycyjnej metaanalizy (nie sieciowej) wykazano, że brak rekonstrukcji piersi po zabiegu TM w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia przerzutów odległych w porównaniu z zastosowaniem DBR po TM (OR [95%CI] = 1,34 [1,07; 1,68], p<0,05). Wynik ten nie został jednak potwierdzony przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej. Ograniczenia: • Duża liczba retrospektywnych badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu. • Brak pełnej charakterystyki populacji (m.in. informacji o metodach rekonstrukcji piersi, czynników społeczno-ekonomicznych), co uniemożliwiało pełną

[159] *AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp z 04.10.2024 r.*

<table>
<tr><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Interwencja i komparator</th><th>Punkty końcowe</th><th>Wnioski i ograniczenia</th></tr>
<tr><td>• nie korzystano z obszernej strategii przeszukiwania literatury,
• nie przedstawiono listy wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia,
• nie zastosowano odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników,
• nie wzięto pod uwagę oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przy interpretacji lub omówieniu wyników przeglądu.</td><td></td><td></td><td></td><td>ocenę przeżycia w analizowanych grupach.
• Brak definicji punktów końcowych.
• Brak możliwości wnioskowania nt. liczebności populacji włączonej w metaanalizie tradycyjnej (podano wyłącznie liczbę włączonych badań).
• Autorzy przeglądu wskazują na wykluczenie dużej liczby badań z przeglądu z uwagi na selektywność raportowanych wyników, co może wpływać na niedokładne oszacowanie analizowanych danych.</td></tr>
<tr><th colspan="5">Matar 2022[161]</th></tr>
<tr><td><u>Typ badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą

<u>Cel:</u> analiza ryzyka chirurgicznego oraz częstości powikłań związanych z IBR vs DBR po TM u pacjentek z rakiem piersi

<u>Przeszukane bazy</u>: PubMed, EMBASE, Cochrane

<u>Okres objęty wyszukiwaniem</u>: od początku istnienia baz informacji medycznej do 1 maja 2021 r. (włączono badania z lat 1991–2020)</td><td>Pacjentki z rakiem piersi, u których wykonano TM lub RRM z rekonstrukcją (DBR lub IBR)

<table><tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th></tr><tr><td>Liczba pacjentów; N (zakres)*</td><td>14 034 (42–3 913)</td></tr><tr><td>Wiek w latach; zakres</td><td>bd</td></tr><tr><td>Okres obserwacji w latach; zakres</td><td>bd</td></tr></table>* Zakres w obrębie badań włączonych do przeglądu, dla których raportowano określony parametr.</td><td>Rekonstrukcja piersi po TM lub RRM z uwzględnieniem jej czasu wykonania:
• IBR: bd o liczbie pacjentów (30 badań) vs
• DBR: bd o liczbie pacjentów (30 badań)</td><td>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:
• konieczność reoperacji (definiowanej jako powrót na salę operacyjną z jakiegokolwiek powodu),
• długość pobytu w szpitalu po operacji</td><td><u>Wnioski:</u>
• Na podstawie metaanalizy wykazano, że zastosowanie IBR po TM lub RRM w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia powikłań po zabiegu rekonstrukcji piersi w porównaniu z zastosowaniem DBR (OR [95%CI] = 1,30 [1,03; 1,65], p=0,03), w tym powikłania w postaci krwiaka lub surowiczaka</td></tr>
</table>

[161] *Matar, D. Y., Wu, M., Haug, V., Orgill, D. P., & Panayi, A. C. (2022). Surgical complications in immediate and delayed breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS, 75(11), 4085–4095. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.08.029.*

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
Kryteria włączenia: • badania kohortowe, serie przypadków, badania kliniczne z randomizacją oraz badania kliniczno-kontrolne, w których raportowano dane dotyczące wyników IBR vs DBR u pacjentek w dowolnym wieku, u których wykonano RRM lub TM z powodu występowania jakiegokolwiek rodzaju raka piersi, • badania opublikowane w języku angielskim, • badania prospektywne lub retrospektywne, • badania, w których u pacjentek zastosowano implant (ekspander tkankowy, sól fizjologiczna lub silikon) oraz autologiczną rekonstrukcję (płat z tkanek brzucha, LDM, TRAM, SIEA, GAP lub DIEP), • badania, w których raportowano wyniki dla co najmniej jednego pierwszorzędowego punktu końcowego, • w przypadku publikacji dotyczących tej samej populacji, a okres badania nakładał się na siebie, uwzględniano publikację o większej liczebności próby badanej Kryteria wykluczenia: • dane niepublikowane oraz badania, które nie dostarczają danych pierwotnych, tj: przeglądy systematyczne, metaanalizy, artykuły redakcyjne, dyskusje, komentarze, listy			Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: • częstość występowania powikłań ogółem, • częstość występowania szczegółowych powikłań, tj: zakażenie, martwica tkanki tłuszczowej, martwica skóry, krwiak lub surowiczak, rozejście się rany	(OR [95%CI] = 2,01 [1,27; 3,17], p=0,003). • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla pozostałych punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa zabiegu rekonstrukcji piersi. • Według autorów przeglądu systematycznego możliwą przyczyną zwiększonej częstości powikłań po zabiegu rekonstrukcji piersi w przypadku IBR jest dłuższy czas operacji potrzebny, aby wykonać dwie kolejne procedury chirurgiczne. Innym możliwym wyjaśnieniem zwiększonej częstości powikłań, takich jak np. krwiak lub surowiczak po IBR jest fakt, że w przypadku IBR implant jest umieszczany w obszarze o większej powierzchni martwiczej tkanki oraz większym niedokrwieniu w porównaniu z polem operacyjnym w przypadku DBR. • Aby zminimalizować możliwość wystąpienia powikłań po rekonstrukcji piersi autorzy przeglądu systematycznego zalecają, by lekarze doradzali pacjentkom wysokiego ryzyka rozważenie opcji DBR.

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
• badania opublikowane w języku innym niż angielski, • badania zwłok, badania przeprowadzone na zwierzętach lub badania przeprowadzone na pacjentach transpłciowych, • badania, w których nie raportowano wyników dla żadnego z pierwszorzędowych punktów końcowych, • badania, w których nie wskazano powodu wykonania procedury chirurgicznej, • pacjentki, u których wykonano rekonstrukcję piersi ze względów estetycznych lub z powodu pourazowych defektów piersi, • badania, w których nie określono liczby pacjentów włączonych do badania oraz liczby powikłań związanych z rekonstrukcją piersi Liczba włączonych badań: 30 badań typu seria przypadków, w tym 3 prospektywne Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: *The Gillian Reny Stepping Strong Center for Trauma Innovation* Ocena jakości włączonych badań: skala *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)				Ograniczenia: • Wszystkie badania włączone do przeglądu były seriami przypadków, a więc badaniami o niskiej jakości generującymi potencjalne błędy selekcji, w metodologii i sposobie raportowania danych. • W kryteriach włączenia badań do przeglądu podano informację, że włączano pacjentki po TM lub RRM, jednak nie przedstawiono charakterystyki badań włączonych ostatecznie do przeglądu. • Brak charakterystyki pacjentów z poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego (przedstawiono wyłącznie informację o typie płatów użytych do rekonstrukcji oraz liczbie pacjentów włączonych do poszczególnych badań). • Według autorów przeglądu do istotnych ograniczeń należy brak we włączonych badaniach pełnych informacji na temat rodzaju procedury chirurgicznej, czynników ryzyka (np. PMRT, wiek, BMI, otyłość) oraz rozmiarze piersi. • Autorzy przeglądu podali informację o 6 spośród włączonych do przeglądu badań, w których

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Metodyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe	Wnioski i ograniczenia
Ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu wg AMSTAR 2[162]: **krytycznie niska** Ocena wynika z więcej niż jednej negatywnej odpowiedzi w domenach krytycznych: • przegląd nie zawiera wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały określone przed jego opracowaniem lub nie uzasadniono znaczących odchyleń od protokołu, • nie korzystano z obszernej strategii przeszukiwania literatury, • nie przedstawiono listy wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia, • nie zastosowano odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników, • nie wzięto pod uwagę oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przy interpretacji lub omówieniu wyników przeglądu, • nie zamieszczono oceny prawdopodobieństwa błędu systematycznego wynikającego z wybiórczego publikowania lub nie omówiono jej prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu.				u pacjentek, u których po TM przeprowadzono rekonstrukcję piersi stosowano PMRT. Powyższe może wpływać na raportowane wyniki. • Według autorów przeglądu wiele badań pierwotnych, raportujących częstość występowania powikłań po rekonstrukcji piersi w oparciu o czas jej przeprowadzenia, kategoryzuje jedynie powikłania na poważne lub mniej poważne (ang. *major/minor*) bez określania liczby konkretnych powikłań, a co więcej w badaniach zwykle nie analizuje się występowania powikłań pod kątem czynników ryzyka, takich jak zastosowanie PMRT lub rodzaj techniki chirurgicznej. Według autorów przeglądu sposób raportowania danych utrudnia przeprowadzenie miarodajnych porównań częstości powikłań pomiędzy grupami DBR i IBR.

[162] *AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp z 04.10.2024 r.*

5.3. Analiza skuteczności

5.3.1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe

Tabela 20. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności profilaktycznej mastektomii u pacjentów z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM

Gen	Punkt końcowy	Badanie	Populacja		Wynik
			Rak piersi / mutacja	Rodzaj mastektomii	
Przeżycie całkowite					
TP53	**Przeżycie całkowite** (oceniane w momencie zakończenia badania)	**Siegel 2022**	Pacjentki bez raka piersi z mutacją w genie TP53	BRRM (N=15)	**n/N=15/15 (100%)** (mediana czasu obserwacji od momentu BRRM: 6 lat, zakres: 1,9–13,0)
			Pacjentki z rakiem piersi i mutacją w genie TP53	CRRM (N=71)	**n/N=63/71 (88,7%)** (mediana czasu obserwacji od CRRM: 6,4 lat, zakres: 0,04–26,3)
Przeżycie wolne od nawrotów					
Populacja mieszana *(ATM/ CHEK2/ PALB2)*	**Przeżycie wolne od nawrotów** (ang. *recurrence-free survival*)	**Bergstrom 2021**	Pacjenci z rakiem piersi z/bez mutacji genu ATM, CHEK2, PALB2	Pacjenci z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2 (N=74) - w tym u **36 (66%) wykonano CRRM** *vs* Pacjenci bez mutacji genetycznej (N=71) - w tym **u 23 (33%) wykonano CRRM**	**n/N= 64/74 (86,9%) vs n/N=64/71 (89,8%)** (w 24 mies. okresie obserwacji)
Czas do wystąpienia nawrotu					
Populacja mieszana *(ATM/ CHEK2/ PALB2)*	**Czas do wystąpienia nawrotu po CRRM** (ang. *time to recurrence*)	**Bergstrom 2021**	Pacjenci z rakiem piersi z mutacją genu ATM, CHEK2, PALB2	CRRM (N=59) - w **tym 36 (61%) pacjentów z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2** vs brak CRRM (N=65) - w tym **19 (29%) pacjentów z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2**	**HR=1,365 (95%CI: 0,532-3,50)**, (p=0,632)
Nawrót raka piersi					

Gen	Punkt końcowy		Badanie	Populacja		Wynik
				Rak piersi / mutacja	Rodzaj mastektomii	
PALB2	**Nawrót raka piersi** (ang. *recurrence*)		**Masanam 2022**	Pacjentki z jednostronnym rakiem piersi i mutacją w genie PALB2	CRRM (N=3) *vs* obserwacja przeciwległej piersi (N=2)	**n/N=0/3 *vs* n/N=0/2** (średni okres obserwacji: 15,4 mies.)
Populacja mieszana *(ATM/ CHEK2/ PALB2)*	**Nawrót raka piersi** (ang. *recurrence*) *Nawrót obejmował zarówno nawrót miejscowy, regionalny, jak i odległy.*		**Bergstrom 2021**	Pacjenci z rakiem piersi z mutacją genu ATM, CHEK2, PALB2	CRRM (N=59) - w **tym 36 (61%) pacjentów z mutacją genu ATM, CHEK2, PALB2** vs brak CRRM (N=65) - w tym **19 (29%) pacjentów z mutacją genu ATM, CHEK2, PALB2**	**n/N=9/59 (15%) vs n/N=9/65 (14%)** (mediana okresu obserwacji: 38,6 mies.) *[Brak informacji, w której piersi nastąpił nawrót raka]*
				Pacjenci z rakiem piersi z mutacją genu (ATM/CHEK2/PALB2) vs pacjenci bez mutacji genu	Pacjenci z mutacją genu ATM, CHEK2, PALB2 (N=74) - w tym u 36 (**66%**) wykonano **CRRM** *vs* Pacjenci (bez mutacji genetycznej (N=71) - w tym u 23 (**33%**) wykonano CRRM)	**n/N=17/74 (23%) *vs* n/N=7/71 (10%)** (mediana okresu obserwacji: 38,6 mies.)
Zachorowanie na raka piersi po CRRM/BRRM						
CHEK2	**Zachorowanie na raka piersi** (ang. *developed breast cancer*)		**Garmendia 2024**	Pacjentki z rakiem piersi i mutacją w genie CHEK2	CRRM (N=29)	**n/N=0/29** (średni okres obserwacji: 5,69 lat)
				Pacjentki bez raka piersi z mutacją w genie CHEK2	BRRM (N=10)	**n/N=0/10** (średni okres obserwacji: 5,75 lat)
TP53	**Zachorowanie na raka piersi (rak w tkance resztkowej)** (ang. *developed breast cancer*)		**Sandoval 2022**	Pacjentki z jednostronnym rakiem piersi i mutacją w genie TP53	CRRM (N=46)	**n/N =1/46 (2,1%)** (brak danych o okresie obserwacji)
TP53	**Zachorowanie na raka piersi** *(ang.*	**Pierwotny rak piersi** w tkance resztkowej (ang. *residual breast tissue)*	**Siegel 2022**	Pacjentki bez raka piersi z mutacją w genie TP53	BRRM (N=15)	**n/N=0/15** (mediana okresu obserwacji: 6,0 lat, zakres 1,9-13,0)

Gen	Punkt końcowy		Badanie	Populacja		Wynik
				Rak piersi / mutacja	Rodzaj mastektomii	
	developed breast cancer)	**Kontralateralny rak piersi** (ang. *contralateral breast cancer*)		Pacjentki z rakiem piersi i mutacją w genie TP53	brak CRRM w ciągu roku od momentu diagnozy (N=51)	**n/N =25/51 (49%)** (mediana okresu obserwacji 6 lat, zakres: 0,8–21 lat)
				Pacjentki z rakiem piersi i mutacją w genie TP53	CRRM (N=71)	**n/N=0/71**
TP53 *(z populacji mieszanej)*	**Zachorowanie na raka piersi** *(ang. developed breast cancer)*		**Grobmyer 2019**	Pacjenci bez raka piersi z mutacją w genie TP53	BRRM (N=3)	**n/N=0/3** (średni czas obserwacji: 26 miesięcy, mediana czasu obserwacji: 32 miesiące)
PTEN *(z populacji mieszanej)*			**Grobmyer 2019**	Pacjenci bez raka piersi mutacją w genie PTEN	BRRM (N=2)	**n/N=0/2** (średni czas obserwacji: 54 miesiące)
ATM[163] *(z populacji mieszanej)*			**Grobmyer 2019**	Pacjenci bez raka piersi z mutacją w genie ATM	BRRM (N=2)	**n/N=0/2** (średni czas obserwacji: 30 miesięcy, mediana czasu obserwacji: 30 miesięcy)
Wykrycie nowotworu w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM						
TP53	**Wykrycie raka przewodowego *in situ* (DCIS) w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM**		**Siegel 2022**	Pacjentki bez raka piersi z mutacją w genie TP53	BRRM (N=15)	**n/N=2/15 (13,3%)**
				Pacjentki z rakiem piersi z mutacją w genie TP53	CRRM w ciągu 1 roku od diagnozy (N=56)	**n/N=3/56 (1,7%)**
				Pacjentki z rakiem piersi z mutacją w genie TP53	CRRM powyżej 1 roku od diagnozy (N=7)	**N=2/7 (29%)**
PALB2 *(z populacji mieszanej)*	**Wykrycie raka przewodowego *in situ* (DCIS) w jednej piersi w materiale pobranym**		**Boyraz 2024**	Pacjenci z mutacją genu PALB2 lub z obciążeniem rodzinnym występowania raka piersi w rodzinie	BRRM (N=9)	**n/N=3/9 (33,3%)** (I stopień złośliwości: 1 pacjentka, w stopniu III: 2 pacjentki)

[163] *Pacjenci mieli również istotne obciążenie rodzinne w kierunku raka piersi.*

Gen	Punkt końcowy	Badanie	Populacja		Wynik
			Rak piersi / mutacja	Rodzaj mastektomii	
PTEN *(z populacji mieszanej)*		**Boyraz 2024**	Pacjenci z mutacją genu PTEN lub z obciążeniem rodzinnym występowania raka piersi w rodzinie	BRRM (N=2)	**n/N=2/2 (100%)** (w stopniu I do II: 1/2 pacjentka, w stopniu II: 1/2 pacjentka; rak jednostronny: 1/2 pacjentka, rak obustronny: 1/2 pacjentka)
PALB2 *(z populacji mieszanej)*	**Wykrycie utajonych atypowych zmian w materiale pobranym w trakcie BRRM** (ang. *occult atypical lesions in prophylactic mastectomy specimens*)	**Boyraz 2024**	Pacjenci z mutacją genu PALB2 lub z obciążeniem rodzinnym występowania raka piersi w rodzinie	BRRM (N=9)	• **n/N=5/9 (55,6%) – płaska atypia nabłonkowa** • **n/N=4/9 (44,4%) – atypowa hiperplazja przewodowa** • **n/N=1/9 (11,1%) – neoplazja zrazikowa**
Populacja mieszana	**Wykrycie utajonego raka piersi o typie inwazyjnym** (rak przewodowy *in situ* lub naciekający rak piersi) podczas CRRM	**Thompson 2023**	Pacjentki z jednostronnym rakiem piersi z mutacją genową o wysokiej penetracji (PALB2/CDH1/TP53/PTEN)	CRRM (N=16)	**n/N=3/16 (18,8%)** (w tym 2 pacjentki z mutacją PALB2 oraz 1 pacjentka z mutacją TP53) *[Wpływ obecności mutacji genetycznej o wysokiej penetracji (PALB2, CDH1, TP53, PTEN) na ryzyko wykrycia raka piersi podczas CRRM: OR=7,55 (95%CI: 1,89; 30,06); p=0,004]*
		Thompson 2023	Pacjentki z jednostronnym rakiem piersi z mutacją genową o umiarkowanej penetracji (w tym CHEK2/ATM, inne)	CRRM (N=34)	**n/N=1/34 (2,9%) (z CHEK2)** *[Wpływ obecności mutacji genetycznej o umiarkowanej penetracji (w tym CHEK2, ATM, inne) na ryzyko wykrycia raka piersi podczas CRRM: OR=2,48 (95%CI: 0,63; 9,72); p=0,194]*

[Opracowanie własne AOTMiT]

5.3.2. Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Tabela 21. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja		Wynik
		Rak piersi Mastektomia	Rekonstrukcja piersi	
Niepowodzenie rekonstrukcji[a]	**Orr 2019**	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii	**Obustronna DBR (N=454)** *vs* obustronna IBR (N=1132)	**n/N=4/454 (0,9%)** *vs* n/N=3/1132 (0,3%)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja		Wynik
		Rak piersi Mastektomia	Rekonstrukcja piersi	
(ang. *graft/prosthesis/flap failure)* *- niepowodzenie przeszczepu /protezy/płata*		(**TM/RRM)** i po rekonstrukcji piersi	**Jednostronna DBR (N=1131)** *vs* jednostronna IBR (N=1416)	**n/N=5/1131 (0,4%)** *vs* n/N=8/1416 (0,6%)
Niepowodzenie rekonstrukcji (ang. *flap failure rate*) **-** *definiowane jako reoperacja z powodu zakrzepu tętniczego, niewydolności tętniczej, zakrzepu żylnego, niewydolności żylnej lub martwicy skóry*	**Kalmar 2024**	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**TM/RRM**) i po rekonstrukcji piersi	**Jednostronna/obustronna DBR** (N=5337) *vs* jednostronna/obustronna IBR (N=4451)	**n/N=70/5337 (1,3%)** *vs* n/N=59/4451 (1,3%); p=0,92
			Jednostronna DBR (N=3767) *vs* jednostronna IBR (N=2647)	**n/N=43/3767 (1,1%)** *vs* n/N=33/2647 (1,2%); p=0,701
			Obustronna DBR (N=1570) *vs* obustronna IBR (N=1804)	**n/N=27/1570 (1,7%)** *vs* n/N=26/1804 (1,4%); p=0,516
Reoperacja *(*ang. *return to the operating room)*	**Orr 2019**	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**TM/RRM**) i po rekonstrukcji piersi	Obustronna IBR (N=1132) *vs* **obustronna DBR (N=454)**	n/N=186/1132 (16,4%) *vs* n/N=**64/454 (14,1%)** RR=1,22 (95%CI: 0,83; 1,79); p=0,56
			Jednostronna IBR (N=1416) *vs* **jednostronna DBR (N=1131)**	n/N=165/1416 (11,7%) *vs* n/N=**109/1131 (9,6%)** RR=1,14 (95%CI: 0,82; 1,58); p=0,75
Ponowna hospitalizacja (ang. *readmission*) - zdefiniowano jako ponowne przyjęcie w ciągu 30 dni od pierwotnego zabiegu chirurgicznego	**Orr 2019**	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**TM/RRM**) i po rekonstrukcji piersi	**Obustronna DBR (N=454)** *vs* obustronna IBR (N=1132)	**n/N=27/453[b] (6,1%)** *vs* 78/1132 (6,9%)
			Jednostronna DBR (N=1131) *vs* jednostronna IBR (N=1416)	**n/N=57/1121[c] (5,2%)** *vs* 83/1410[d] (6,0%)

[Opracowanie własne AOTMiT] [a]Autorzy publikacji Orr 2019 dla punktu końcowego: niepowodzenie rekonstrukcji nie wskazali na jaką populację zostały przedstawione odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy. Ze względu na niejasny sposób przedstawienia danych zdecydowano o przedstawieniu wyników na populację „final analysis" czyli zgodną z ostateczną populacją włączoną do analizy; [b]Utracono 1 pacjentkę z badania.; [c]Utracono 10 pacjentek z badania; [d]Utracono 6 pacjentek z badania.

5.3.2.1. Dodatkowa analiza – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub bez rekonstrukcji piersi – badania wtórne

Tabela 22. Wyniki dotyczące skuteczności terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub braku rekonstrukcji u pacjentek z rakiem piersi

Punkt końcowy	Przegląd systematyczny	Populacja	Interwencja vs komparator	Synteza ilościowa/jakościowa	Wynik
Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)	Shen 2020	Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs IBR (N=58 418)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 17 badań)	**OR=2,35 (95%CrI: 1,00; 5,94); p<0,05**
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs bez rekonstrukcji piersi (N=201 604)	**DBR vs brak rekonstrukcji**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 6 badań)	**OR=4,12 (95%CrI: 1,80; 10,01); p<0,05**

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Punkt końcowy	Przegląd systematyczny	Populacja	Interwencja vs komparator	Synteza ilościowa/jakościowa	Wynik
Przerzuty odległe (ang. *distant metastases*)	Shen 2020	Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs IBR (N=58 418)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 17 badań)	OR=1,11 (95% CrI: 0,63; 1,90); p>0,05
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs bez rekonstrukcji piersi (N=201 604)	**DBR vs brak rekonstrukcji**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 6 badań)	OR=0,74 (95% CrI: 0,44; 1,23); p>0,05
		Pacjenci z rakiem piersi po TM bez rekonstrukcji piersi vs po DBR (N=bd)	**brak rekonstrukcji vs DBR**	synteza ilościowa (tradycyjna metaanaliza: 3 badania)	**OR=1,34 (95%CI: 1,07; 1,68); p<0,05**
Nawrót miejscowy (ang. *local recurrence*)	Shen 2020	Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs IBR (N=58 418)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 17 badań)	OR=0,75 (95%CrI: 0,37; 1,43); p>0,05
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR vs IBR (N=bd)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (tradycyjna metaanaliza: 3 badania)	OR=1,63 (95%CI: 0,66; 4,05); p>0,05
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs bez rekonstrukcji piersi (N=201 604)	**DBR vs brak rekonstrukcji**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 6 badań)	OR=0,73 (95%CrI: 0,38; 1,32); p>0,05
		Pacjenci z rakiem piersi po TM bez rekonstrukcji piersi vs po DBR (N=bd)	**brak rekonstrukcji vs DBR**	synteza ilościowa (tradycyjna metaanaliza: 4 badania)	OR=1,38 (95%CI: 0,65; 2,90); p>0,05
Niepowodzenie rekonstrukcji/utrata przeszczepionego płata (ang. *reconstructive failure/flap loss*) *definiowane jako usunięcie protezy lub reoperacja przeszczepionego płata*	Hershenhouse 2021	Pacjentki z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=2 450)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 28 badań, w tym 11 dla DBR oraz 17 dla IBR)	1,80% vs 0,99%; p=0,295 okres obserwacji: min 9 mies. (zakres: 9–60)
	O'Donnell 2021	Pacjenci z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=bd)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 3 badania)	OR=0,41 (95% CrI: 0,07; 2,37)
Reoperacja *(*ang. *return to the operating room*)	Matar 2022	Pacjenci z rakiem piersi po TM lub RRM* oraz IBR (N=6 387) vs DBR (N=5 091)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 17 badań)	OR=1,06 (95% CI: 0,71; 1,58); p=0,78
Długość pobytu w szpitalu po operacji	Matar 2022	Pacjenci z rakiem piersi po TM lub RRM* oraz IBR (N=1 578) vs DBR (N=3 602)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 4 badania)	MD=3,13 (95% CI: -3,43; 9,68); p=0,35

Punkt końcowy	Przegląd systematyczny	Populacja	Interwencja vs komparator	Synteza ilościowa/jakościowa	Wynik
(ang. *length of hospital stay*) *liczona w dniach*					
Występowanie depresji (ang. *depression*) *Ocena na podstawie skal (punkt odcięcia):* • *BDI (> 3 pkt),* • *BDI 13 (> 3 pkt),* • *BSI (> 63 pkt)* • *DASS 21 (> 7 pkt),* • *HADS (> 7 pkt; > 11 pkt w zależności od włączonego badania)*	Padmalatha 2021	Pacjentki z rakiem piersi po TM oraz IBR (N=206) vs DBR (N=173)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 3 badania)	n/N=28/206 (14%) vs n/N=25/173 (14%) RR=0,96 (95% CI: 0,57; 1,01); p=0,88
		Pacjentki z rakiem piersi po TM bez rekonstrukcji piersi (N=263) vs po DBR (N=173)	**brak rekonstrukcji vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 3 badania)	n/N=35/263 (13%) vs n/N=25/173 (14%) RR=1,02 (95% CI: 0,63; 1,63); p=0,94

*CrI – przedział wiarygodności (ang. credible interval), bayesowski odpowiednik przedziału ufności; * W kryteriach włączenia badań do przeglądu podano informację, że włączano pacjentki po TM lub RRM, jednak nie przedstawiono charakterystyki badań włączonych ostatecznie do przeglądu.*

5.4. Analiza bezpieczeństwa

5.4.1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe

We włączonych do analizy badaniach dotyczących wykonania redukującej ryzyko mastektomii u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM nie raportowano punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa.

5.4.2. Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Tabela 23. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji)

Punkt końcowy		Badanie	Populacja		Wynik
Zgony		Barton 2005	Pacjentki bez raka piersi po **BRMM** i po rekonstrukcji piersi	**DBR_1 lub DBR_2** (N=269)	**n/N=0/269 (0%)** (średni okres obserwacji 7,4 lat (zakres: 7 tyg.–20,3 lat)
Powikłania po rekonstrukcji piersi		Barton 2005	Pacjentki bez raka piersi po **BRRM**, po rekonstrukcji piersi lub bez rekonstrukcji piersi	**DBR_2** (N=36) *vs* pacjentki **DBR_1** (N=178)	**n/N=29/36 (80,6%) *vs* n/N=114/178 (64,0%); p=0,055** *Powikłania rejestrowano przez okres 1 roku po zabiegu chirurgicznym.*
				DBR_2 (N=36) *vs* pacjentki bez rekonstrukcji piersi (N=55)	**n/N= 29/36 (80,6%) vs n/N=29/55 (53%)** **OR=3,71 (95% CI: 1,39; 9,90)** *Powikłania rejestrowano przez okres 1 roku po zabiegu chirurgicznym.*
				DBR_1 (N=178) *vs* pacjentki bez rekonstrukcji piersi (N=55)	**n/N=114/178 (64%) vs n/N=29/55 (53%)** **OR=1,6 (95% CI: 0,87; 2,94)** *Powikłania rejestrowano przez okres 1 roku po zabiegu chirurgicznym.*
Miejscowe powikłania[a] (ang. *local complication*) *- powikłania o ograniczonym zasięgu, wymagające kontroli w celu korekty (np. nadmierne bliznowacenie, martwica płata) oraz o charakterze trwałym (np. obrzęk limfatyczny)*		Barton 2005	Pacjentki bez raka piersi po **BRRM**, po rekonstrukcji piersi	**DBR_2** (N=36)	n/N=13/36 (35%)
				DBR_1 (N=178)	n/N=52/178 (29%)
				Brak rekonstrukcji (N=55)	n/N=9/55 (16%)
Ogólnoustrojowe powikłania (ang. *systemic complications*) *- np. gorączka, zaburzenia psychiczne, powikłania hematologiczne, naczyniowe i pooperacyjne tj.: zatrzymanie moczu*		Barton 2005	Pacjentki bez raka piersi po **BRRM**, po rekonstrukcji piersi	**DBR_2** (N=36)	***brak danych*** *Moment przeprowadzenia rekonstrukcji nie wiązał się z istotną różnicą w częstości występowania ogólnoustrojowych powikłań.*
				DBR_1 (N=178)	
				Brak rekonstrukcji (N=55)	
Poszczególne powikłania po rekonstrukcji piersi	**Martwica tkanki tłuszczowej przeszczepionego płata** (ang. *flap fat necrosis*)	Chang 2015	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**RRM/TM**) po rekonstrukcji piersi	**Obustronna DBR (N=93)**	**n/N=7/93 (7,5%)**
				Obustronna IBR (N=283)	n/N=16/283 (5,7%)
				Jednostronna IBR i **DBR** (N=112)	n/N=7/112 (6,3%)
				Obustronna DBR (N=93)	**n/N=3/93 (3,2%)**

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Punkt końcowy		Badanie	Populacja		Wynik
	Surowiczak przeszczepionego płata (ang. *flap seroma*)	Chang 2015	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**RRM/TM**) po rekonstrukcji piersi	Obustronna IBR (N=283)	n/N=4/283 (1,4%)
				Jednostronna IBR i **DBR** (N=112)	n/N=1/112 (0,9%)
	Rozejście się rany (ang. *wound dehiscence*)[b]	Chang 2015	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**RRM/TM**) po rekonstrukcji piersi	**Obustronna DBR (N=93)**	**n/N=3/93 (3,2%)**
				Obustronna IBR (N=283)	n/N=6/283 (2,1%)
				Jednostronna IBR i **DBR** (N=112)	n/N=3/112 (2,7%)
	Krwiak przeszczepionego płata (ang. *flap hematoma)*	Chang 2015	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**RRM/TM**) po rekonstrukcji piersi	**Obustronna DBR (N=93)**	**n/N=2/93 (2,2%)**
				Obustronna IBR (N=283)	n/N=8/283 (2,8%)
				Jednostronna IBR i **DBR** (N=112)	n/N=1/112 (0,9%)
	Zakażenie przeszczepionego płata (ang. *flap infection*)	Chang 2015	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**RRM/TM**) po rekonstrukcji piersi	**Obustronna DBR (N=93)**	**n/N=6/93 (6,5%)**
				Obustronna IBR (N=283)	n/N=5/283 (1,8%)
				Jednostronna IBR i **DBR** (N=112)	n/N=8/112 (7,1%)
	Zakażenie miejsca operowanego (ang. *surgical site infection*l)	Orr 2019	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**TM/RRM**) i po rekonstrukcji piersi	**Obustronna DBR (N=454)** *vs* obustronna IBR (N=1132)	**n/N=24/454 (5,3%)** vs n/N=29/1132 (2,6%)
				Jednostronna DBR (N=1131) *vs* jednostronna IBR (N=1416)	**n/N=63/1131 (5,6%)** vs n/N=72/1416 (5,1%)
	Powikłania krwotoczne *(ang. bleeding comolicationa)*	Orr 2019	Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**TM/RRM**) i po rekonstrukcji piersi	Obustronna IBR (N=1132) *vs* **obustronna DBR (N=454)**	n/N=188/1132 (16,6%) vs n/N=**58/454 (12,8%)** RR=1,21 (95%CI: 0,83; 1,78); p=0,56
				Jednostronna IBR (N=1416) *vs* **jednostronna DBR (N=1131)**	n/N=142/1416 (10%) vs n/N=**106/1131 (9,4%)** RR=1,07 (95%CI: 0,75; 1,52); p=0,96

[Opracowanie własne AOTMiT] [a]Wyniki punktu końcowego raportowane jako liczba zdarzeń; [b]W publikacji powikłanie to zostało również określone jako flap wound healing.

5.4.2.1. Dodatkowa analiza – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub bez rekonstrukcji piersi – badania wtórne

Tabela 24. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub braku rekonstrukcji u pacjentek z rakiem piersi

Punkt końcowy	Przegląd systematyczny	Populacja	Interwencja vs komparator	Synteza ilościowa/jakościowa	Wynik
Powikłania po rekonstrukcji piersi (ang. *complications*)	O'Donnell 2021	Pacjenci z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=bd)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 2 badania)	OR=0,85 (95% CrI: 0,19; 3,75)
	Shen 2020	Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs IBR (N=58 418)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 17 badań)	**OR=0,71 (95%CrI: 0,52; 1,00), p<0,05**
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR vs IBR (N=bd)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (tradycyjna metaanaliza: 16 badań)	**OR=0,75 (95%CI: 0,62; 0,90); p<0,05**
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs bez rekonstrukcji piersi (N=201 604)	**DBR vs brak rekonstrukcji**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 6 badań)	OR=0,87 (95%CrI: 0,52; 1,44); p>0,05
	Hershenhouse 2021	Pacjentki z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR (N=354) vs IBR (N=986)	**DBR vs IBR**	synteza jakościowa (18 badań, w tym 5 dla DBR oraz 13 dla IBR)	Wskaźnik powikłań (ang. *overall complication rate):* od 13,0% do 57,1% vs od 8,7% do 69,7% (w zależności od badania, brak metaanalizy)
	Matar 2022	Pacjenci z rakiem piersi po TM lub RRM* oraz IBR (N=7 275) vs DBR (N=6 477)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 29 badań)	**OR=1,30 (95% CI: 1,03; 1,65); p=0,03**
Poszczególne powikłania po rekonstrukcji piersi					
Zakażenie miejsca operowanego (ang. *surgical site infection*)	O'Donnell 2021	Pacjenci z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=bd)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 2 badania)	OR=0,47 (95% CrI: 0,09; 2,39)
	Shen 2020	Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs IBR (N=58 418)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 17 badań)	OR=0,67 (95%CrI: 0,32; 1,47); p>0,05
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR vs IBR (N=bd)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (tradycyjna metaanaliza: 6 badań)	OR=0,71 (95%CI: 0,44; 1,16); p>0,05
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs bez rekonstrukcji piersi (N=201 604)	**DBR vs brak rekonstrukcji**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 6 badań)	OR=1,19 (95%CrI: 0,52; 3,00); p>0,05
Zakażenie (ang. *infection*)	Hershenhouse 2021	Pacjentki z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=1 781)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza; 20 badań, w tym 8 dla DBR oraz 12 dla IBR) FU: min 9 mies. (zakres: 9–60)	4,68% (95% CI: ±4,36) vs 11,66% (95% CI: ±8,47); p=0,155
	Matar 2022	Pacjenci z rakiem piersi po TM lub RRM* oraz IBR (N=5 558) vs DBR (N=4 984)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 14 badań)	OR=1,21 (95%CI: 0,82; 1,79); p=0,34

Punkt końcowy	Przegląd systematyczny	Populacja	Interwencja vs komparator	Synteza ilościowa/jakościowa	Wynik
Obrzęk limfatyczny (ang. *lymphedema*)	Shen 2020	Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs IBR (N=58 418)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 17 badań)	OR=1,00 (95%CrI: 0,11; 8,60); p>0,05
		Pacjenci z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=5 500) vs bez rekonstrukcji piersi (N=201 604)	**DBR vs brak rekonstrukcji**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: 6 badań)	OR=0,35 (95%CrI: 0,02; 4,50); p>0,05
Martwica tkanki tłuszczowej (ang. *fat necrosis*)	Hershenhouse 2021	Pacjentki z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=2 379)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza; 30 badań, w tym 7 dla DBR oraz 23 dla IBR) FU: min 9 mies. (zakres: 9–60)	8,12% (95% CI: ±5,42) vs 14,91% (95% CI: ±9,89); p=0,076
	Matar 2022	Pacjenci z rakiem piersi po TM lub RRM* oraz IBR (N=3 211) vs DBR (N=1 982)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 13 badań)	OR=1,31 (95%CI: 0,79; 2,17); p=0,29
Martwica skóry (ang. *skin necrosis*)	Matar 2022	Pacjenci z rakiem piersi po TM lub RRM* oraz IBR (N=2 549) vs DBR (N=1 758)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 13 badań)	OR=1,61 (95%CI: 0,81; 3,22); p=0,18
Surowiczak (ang. *seroma*)	Hershenhouse 2021	Pacjentki z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=1 810)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza; 17 badań, w tym 9 dla DBR oraz 8 dla IBR) FU: min 9 mies. (zakres: 9–60)	**10,57% vs 2,69%; p=0,042**
Krwiak (ang. *hematoma*)	Hershenhouse 2021	Pacjentki z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=1 015)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 11 badań, w tym 4 dla DBR oraz 7 dla IBR) FU: min 9 mies. (zakres: 9–60)	1,14% vs 1,91%; p=0,247
Krwiak lub surowiczak (ang. *hematoma or seroma*)	Matar 2022	Pacjenci z rakiem piersi po TM lub RRM* oraz IBR (N=2 647) vs DBR (N=1 734)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 12 badań)	**OR=2,01 (95%CI: 1,27; 3,17); p=0,003**
Choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism*)	Ahmed 2024	Pacjentki z rakiem piersi po TM oraz DBR (N=1 091) vs IBR (N=1 558)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 7 badań dla DBR oraz 8 badań dla IBR)	**n/N=26/1 091 (2%) vs n/N=56/1 558 (4%); p<0,05**
Zakrzepica naczyń (ang. v*essel thrombosis*)	Hershenhouse 2021	Pacjentki z rakiem piersi po TM i PMRT oraz DBR vs IBR (N=1244)	**DBR vs IBR**	synteza ilościowa (metaanaliza; 11 badań, w tym 6 dla DBR oraz 5 dla IBR) FU: min 9 mies. (zakres: 9–60)	3,36% vs 1,51%; p=0,150
Przykurcz (ang. *contracture*)	O'Donnell 2021	Pacjenci z rakiem piersi po TM i PMRT oraz IBR vs DBR (N=bd)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza sieciowa: bd o liczbie badań)	**OR=121,03 (95% CrI: 19,24; 761,56)**
Rozejście się rany (ang. *wound dehiscence*)	Matar 2022	Pacjenci z rakiem piersi po TM lub RRM* oraz IBR (N=2 403) vs DBR (N=1 444)	**IBR vs DBR**	synteza ilościowa (metaanaliza: 7 badań)	OR=0,81 (95%CI: 0,44; 1,50); p=0,51

*CrI – przedział wiarygodności (ang. credible interval), bayesowski odpowiednik przedziału ufności; * W kryteriach włączenia badań do przeglądu podano informację, że włączano pacjentki po TM lub RRM, jednak nie przedstawiono charakterystyki badań włączonych ostatecznie do przeglądu.*

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

5.5. Badania w toku

5.5.1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe

W dniu 27.09.2024 r. przeszukano rejestr Clinical Trials https://clinicaltrials.gov/, oraz EudraCT https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search celem odnalezienia badań klinicznych w toku dla zastosowania jednostronnej lub obustronnej profilaktycznej mastektomii/mastektomii redukującej ryzyko u pacjentek z rozpoznaną mutacją PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w bazach dla poszczególnych słów kluczowych.

Tabela 25. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku w bazach ClinicalTrials.gov i EudraCT

Baza	Kwerenda	Liczba wyników	Pasujące wyniki
Clinicaltrials.gov	„PTEN and Prophylactic Mastectomy”	1	0
	„TP53 and Prophylactic Mastectomy”	0	0
	„ATM and Prophylactic Mastectomy”	0	0
	„CHEK2 and Prophylactic Mastectomy”	0	0
	„PALB2 and Prophylactic Mastectomy”	2	0
EudraCT	„PTEN and Prophylactic Mastectomy”	0	0
	„TP53 and Prophylactic Mastectomy”	0	0
	„ATM and Prophylactic Mastectomy”	0	0
	„CHEK2 and Prophylactic Mastectomy”	0	0
	„PALB2 and Prophylactic Mastectomy”	0	0
Łącznie		**3**	**0**

[Opracowanie własne AOTMiT]]

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano badań w toku, które powinny zostać włączone do analizy.

5.5.2. Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

W dniu 27.09.2024 r. przeszukano rejestr Clinical Trials *https://clinicaltrials.gov/,* oraz EudraCT *https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search celem* odnalezienia badań klinicznych w toku dotyczących ocenianej interwencji: opóźniona rekonstrukcja piersi po mastektomii u pacjentek poddanych profilaktycznej/redukującej ryzyko mastektomii. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w bazach dla poszczególnych słów kluczowych.

Tabela 26. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku w bazach ClinicalTrials.gov i EudraCT

Baza	Kwerenda	Liczba wyników	Pasujące wyniki
Clinicaltrials.gov	„delayed reconstructive procedure and breast”	4	0
	„delayed reconstructive surgery and breast”	25	2
	„delayed breast reconstruction”	33	1
	„late reconstruction procedure and breast”	3	0
	„late breast reconstruction”	5	0
	„late reconstructive surgery and breast	5	0
	„postpone reconstructive procedure and breast”	0	0
	„postpone breast reconstruction”	0	0
	„postpone reconstructive surgery and breast”	0	0
	„two-stage breast reconstruction”	36	0

Baza	Kwerenda	Liczba wyników	Pasujące wyniki
EudraCT	„delayed reconstructive procedure and breast”	0	0
	„delayed reconstructive surgery and breast”	1	0
	„delayed breast reconstruction”	3	0
	„late reconstruction procedure and breast”	0	0
	„late breast reconstruction”	2	0
	„late reconstructive surgery and breast	0	0
	„postpone reconstructive procedure and breast”	0	0
	„postpone breast reconstruction”	0	0
	„postpone reconstructive surgery and breast”	0	0
	„two-stage breast reconstruction”	0	0
Łącznie		**117**	**2***

**po słowach kluczowych: „delayed reconstructive surgery* and breast" oraz „*delayed breast reconstruction*" zidentyfikowano 2 publikacje, które spełniają kryteria włączenia

Łącznie odnaleziono 117 badań w toku (111 trafień w bazie *clinicatrials.gov* oraz 6 trafień w bazie *EudraCT*), z czego 2 z nich spełniało założone kryteria włączenia: NCT04714463 oraz NCT03261323 (CASE10116). Oba badania włączały pacjentki z rakiem piersi lub ryzykiem raka piersi, u których przeprowadzono opóźnioną rekonstrukcję piersi po wykonaniu u nich profilaktycznej mastektomii. Dla żadnego ze zidentyfikowanych badań nie ma dostępnych wyników w przeszukiwanej bazie. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 27. Podsumowanie informacji na temat zidentyfikowanych badań w toku

Parametr	NCT04714463 [164]	NCT03261323 (CASE10116)[165]
Tytuł	*Effects of Expectations and Body Image in Breast Reconstruction*	*Breast Reconstruction Following Breast Cancer in Very High Risk Patients*
Data rejestracji	01.12.2021 r.	31.05.2019 r.
Rekrutacja: kraj	Szwecja	Stany Zjednoczone
Status rekrutacji	W trakcie rekrutacji (planowane zakończenie: 31.12.2026 r.)	Wycofane
Typ badania	Obserwacyjne, kohortowe	Interwencyjne (randomizowane z grupą kontrolną)
Planowana liczba pacjentów	500	0 (ze względu na wycofanie badania)
Kryteria włączenia	• Kobiety z rakiem piersi lub wysokim ryzykiem raka piersi po mastektomii, które wyrażają chęć przeprowadzenia u nich rekonstrukcji piersi, • Wiek > 18 lat	• Pacjentki z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem piersi lub wskazaniem do profilaktycznej mastektomii. • Pacjentki muszą być kandydatkami do rekonstrukcji piersi przy użyciu implantów. • Przedoperacyjne ryzyko powikłań >20% przewidywane na podstawie oceny ryzyka rekonstrukcji piersi (ang. *breast reconstruction risk assessment*, BRA) • Pacjentki muszą być w stanie zrozumieć i wyrazić chęć podpisania dokumentu świadomej zgody.
Kryteria wykluczenia	• Niezdolność do świadomego wyrażenia zgody,	• Wcześniejsze leczenie chirurgiczne raka piersi, • Wcześniejsza rekonstrukcja piersi,

[164] *Badanie kliniczne NCT04714463. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04714463?cond=NCT04714463%20&rank=1, dostęp z 27.09.2024 r.*

[165] *Badanie kliniczne NCT03261323. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03261323?term=NCT03261323%20&rank=1, dostęp z 27.09.2024 r.*

Parametr	NCT04714463 [164]	NCT03261323 (CASE10116)[165]
	• Niezdolność do zrozumienia języka szwedzkiego, • Nawrót choroby nowotworowej, • Leczenie paliatywne	• Niezdolność do wyrażenia pisemnej zgody
Interwencja	Natychmiastowa rekonstrukcja piersi Kobiety poddawane natychmiastowej rekonstrukcji piersi z powodu raka piersi lub wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi	Natychmiastowa rekonstrukcja piersi
Komparator	Opóźniona rekonstrukcja piersi Kobiety poddawane opóźnionej rekonstrukcji piersi z powodu raka piersi lub wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi	Opóźniona rekonstrukcja piersi
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe: • Satysfakcja pacjentek po rekonstrukcji piersi mierzona za pomocą kwestionariusza Breast Q, • Oczekiwania pacjentek mierzone za pomocą kwestionariusza Breast Q, • Ocena obrazu ciała mierzona za pomocą skali (ang. *multidimensional body-self relations questionnaire-appearance scales,* MBSRQ-AS), • Ocena obrazu ciała mierzona przy użyciu schematu (ang. *appearance schemas inventory-revised* (ASI-R) Drugorzędowe: • Satysfakcja pacjentek przez operacją mierzona za pomocą kwestionariusza Breast Q, • Ocena bólu po operacji mierzona za pomocą wizualnej 10-stopniowejj skali VAS, • Liczba wizyt ambulatoryjnych, • Poziom depresji i lęku mierzony za pomocą kwestionariusza (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale,* HADS), • Analiza czynników demograficznych i medycznych zgodnie z kartą medyczną	Pierwszorzędowe: • Czas rekonstrukcji piersi u pacjentek z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań chirurgicznych po rekonstrukcji piersi Drugorzędowe: • Poważne powikłania (ang. *major complications*), • Mniej poważne powikłania (ang. *minor complications*), • Liczba operacji rewizyjnych, • Koszty szpitalne związane z rekonstrukcją piersi, • Satysfakcja pacjenta mierzona za pomocą kwestionariusza Breast Q.
Wyniki opublikowane w bazie	Brak*[166]	Brak

[Opracowanie własne AOTMiT]

5.6. Rejestry kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej omawianego wskazania przeszukano strony polskich oraz zagranicznych rejestrów onkologicznych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN, Polska), https://onkologia.org.pl/pl
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER, USA), https://seer.cancer.gov/
- National Program of Cancer Registries (USA), https://www.cdc.gov/national-program-cancer-registries/index.html

[166] *Zidentyfikowano publikacje do omawianego badania: Weick L, Grimby-Ekman A, Lunde C, Hansson E. Weick, L., Grimby-Ekman, A., Lunde, C., & Hansson, E. (2023). Validation and reliability testing of the BREAST-Q expectations questionnaire in Swedish. Journal of plastic surgery and hand surgery, 57(1-6), 315–323. https://doi.org/10.1080/2000656X.2022.2070180. Ze względu na nieadekwatny cel badania (walidacja kwestionariusza Breast Q w języku szwedzkim) nie zostało ono włączone do dalszej analizy.*

- American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP, USA), https://www.facs.org/quality-programs/data-and-registries/?page=1
- Inherited Cancer Registry (ICARE, USA), https://inheritedcancer.net/
- rejestry kliniczne należące do grupy European Network of Cancer Registries (Europa), https://www.encr.eu/encr-members-contact-list

  National Clinical Audit and Patient Outcomes Programme (NCAPOP, Wielka Brytania) https://www.england.nhs.uk/clinaudit/

W wyniku przeszukania rejestrów klinicznych nie zidentyfikowano danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania profilaktycznej mastektomii wśród pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genowych, jak również danych dotyczących wykonania rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii (niezależnie od terminu realizacji rekonstrukcji piersi).

5.7. Podsumowanie

(A) Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe

Badania pierwotne – charakterystyka

W wyniku wyszukiwania badań z zakresu wykonywania profilaktycznej mastektomii wśród pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM odnaleziono 8 publikacji opublikowanych w latach 2019-2024, w tym:

- retrospektywne badanie typu seria przypadków (Garmendia 2024, Boyraz 2024, Sandoval 2022, Grobmyer 2019, Masanam 2022, Siegel 2022),
- jednoośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe (Thompson 2023),
- wieloośrodkowe retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne (Bergstrom 2021).

Liczba pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PTEN, PALB2 oraz ATM włączonych do badań była niska, liczba pacjentów z poszczególnymi mutacjami genowymi wynosiła łącznie ze wszystkich badań odpowiednio dla:

- **PALB2**: 38 pacjentów (Masanam 2022, Boyraz 2024, Bergstrom 2021),
- **CHEK2**: 177 pacjentów (Boyraz 2024, Bergstrom 2021, Garmendia 2024),
- **TP53**: 295 pacjentów (Grobmyer 2019, Sandoval 2022, Siegel 2022),
- **PTEN:** 4 pacjentów (Boyraz 2024, Grobmyer 2019),
- ATM: 29 pacjentów (Grobmyer 2019, Boyraz 2024, Bergstrom 2021) *Komentarz Agencji: Dane dla pacjentów będących nosicielami patogennej mutacji genu ATM zamieszczono wyłącznie informacyjnie, z uwagi na wskazanie jej w KŚOZ, jednak ostatecznie nie rekomendowanej do uwzględnienia w ramach rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia.*
- Populacja mieszana – brak możliwości wyodrębnienia liczby pacjentów będących nosicielami poszczególnych mutacji genów – łączna liczba pacjentów włączonych do badania: 772 (Thompson 2023).

Średni okres obserwacji w badaniach wynosił od 15,4 mies. (Masanam 2022) do <10 lat (Siegel 2022).

Z uwagi na przewagę badań jednoośrodkowych o charakterze retrospektywnym, niską liczebność pacjentów będących nosicielami poszczególnych patogennych mutacji genowych w badaniach oraz brak informacji na temat okresu obserwacji, należy mieć na uwadze, że wnioskowanie na populację docelową jest obarczone niepewnością (niska wiarygodność zewnętrzna).

Ocena wiarygodności 2 badań (Thompson 2023, Bergstrom 2021) została przeprowadzona przy użyciu skali NOS. Jakość badania Bergstrom 2021 oceniono jako umiarkowaną. Umiarkowana wiarygodność badania Bergstrom 2021 wynikała z m. in. prawdopodobieństwa występowania błędu selekcji oraz

istotnej statystycznie różnicy w obciążeniu rodzinnym w zakresie występowania nowotworu między ocenianymi kohortami. Z kolei wiarygodność badania Thomson 2023 oceniona została jako niska w związku m. in. z występowaniem dużych różnic (czynników zakłócających) między grupami utrudniającymi ich porównanie oraz retrospektywnym charakterem badania.

Badania pierwotne – analiza skuteczności

Podsumowanie wyników dla głównych punktów końcowych przedstawiono poniżej. Analizie poddano wyłącznie wyniki, które były raportowane dla pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM i były związane z wykonaniem CRRM i BRRM.

Przeżycie całkowite

Populacja pacjentów z mutacją genu TP53 z/bez nowotworu piersi

- Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu wśród pacjentek z mutacją genu TP53, bez historii raka piersi w wywiadzie, u których wykonano BRRM, w okresie 6 lat (mediana) od BRRM, natomiast wśród pacjentek z rakiem piersi i mutacją genu TP53 przeżycie całkowite wyniosło 88,7% (63/71 pacjentek) po CRRM w okresie 6,4 lata od CRRM (Siegel 2022).

Przeżycie wolne od nawrotów

Populacja mieszana – pacjenci z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2 i nowotworem piersi

- W 24 mies. okresie obserwacji brak nawrotu choroby odnotowano u 86,9% (64/74) pacjentów z rakiem piersi i mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2 (CRRM wykonano u 66% (36/74)) pacjentów), w porównaniu z 89,8% (64/74) pacjentów bez mutacji genu (CRRM wykonano u 33% (23/71)) (Bergstrom 2021).

Czas do wystąpienia nawrotu nowotworu

Populacja mieszana – pacjenci z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2 i nowotworem piersi

- Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w czasie do wystąpienia nawrotu w grupie pacjentów z rakiem piersi i mutacją w którymkolwiek z analizowanych genów (w tej grupie 61% (36/59) stanowili pacjenci z mutacją ATM/CHEK2/PALB2), u których wykonano CRRM w porównaniu z gr. pacjentów, u których nie wykonano CRRM (29% (19/65) stanowili pacjenci z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2 i rakiem piersi) (HR: 1,365 (95%CI: 0,532-3,50), p=0,632) (Bergstrom 2021).

Nawrót raka piersi

Pacjenci z mutacją genu PALB2 i jednostronnym nowotworem piersi

- Nawrót raka piersi nie wystąpił u żadnej pacjentki z jednostronnym nowotworem piersi i mutacją genu PALB2 zarówno w grupie pacjentek po CRRM (N=3) jak i poddanych wyłącznie obserwacji (bez CRRM) (N=2) w 15,4 mies. okresie obserwacji (Masanam 2022).

Populacja mieszana – pacjenci z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2 i nowotworem piersi

- Wśród pacjentów z rakiem piersi odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót nowotworu piersi był porównywalny w grupie, w której wykonano CRRM (61% (36/59) grupy stanowili pacjenci z potwierdzoną mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2) i wyniósł 15% (9/59) w porównaniu z grupą pacjentek, u których nie wykonano CRRM (29% (19/65) grupy stanowili pacjenci z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2) i wyniósł 14% (9/56) w medianie okresu wynoszącej 38,6 mies. (Bergstrom 2021).
- Analizując wyniki dla całej podgrupy z mutacją genu PALB2/CHEK2/ATM w porównaniu do pacjentów bez mutacji w genach, odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót nowotworu piersi był wyższy w grupie pacjentów z mutacją genu ATM/CHEK2/PALB2 (spośród tych pacjentów u 66% (36/77) wykonano CRRM) w porównaniu z gr. pacjentów bez mutacji genu (u 33% (23/71) pacjentów, wykonano CRRM) i wynosił odpowiednio 23% (17/74 pacjentów) w porównaniu z 10% pacjentów (7/71) (Bergstrom 2021).

Zachorowanie na raka piersi po CRRM/BRRM

Pacjenci z mutacją genu CHEK2 z/bez nowotworu piersi

- Zarówno wśród pacjentek z mutacją genu CHEK2 oraz rakiem piersi, u których wykonano CRRM jak i u pacjentek bez raka piersi z mutacją genu CHEK2, u których wykonano BRRM nie wystąpił **żaden przypadek zachorowania na raka piersi** w średnim okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio 5,69 lat 5,75 lat (Garmendia 2024).

Populacja pacjentów z mutacją genu TP53 z/bez nowotworu piersi

- Wśród pacjentek bez raka piersi w wywiadzie z potwierdzoną patogenną mutacją genu TP53, u których przeprowadzono BRRM, nie wystąpił żaden przypadek raka piersi w tkance resztkowej zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 32 miesiące (0/3 pacjentów) jak i w medianie okresu obserwacji wynoszącej 6 lat (0/15 pacjentów) (Grobmyer 2019, Siegel 2022).
- Natomiast wśród pacjentek z rakiem piersi z potwierdzoną patogenną mutacją genu TP53 u których nie wykonano CRR, kontralateralny nowotwór piersi wystąpił u 49% (25/51) pacjentek w porównaniu z zerową liczbą przypadków kontralateralnego raka piersi (0/71) wśród kobiet, które poddały się zabiegowi CRRM (medina okresu obserwacji: 6 lat) (Siegel 2022). W innym badaniu zachorowanie na raka piersi w tkance resztkowej potwierdzono jedynie u 2,1% (1/46) pacjentek z jednostronnym rakiem piersi i patogenną mutacją genu TP53, które poddały się CRRM (brak informacji o okresie obserwacji (Sandoval 2022).

Populacja pacjentów z mutacją genu PTEN bez nowotworu piersi

- **Żadna pacjentka (0/2) z mutacją genu PTEN, bez historii raka piersi w wywiadzie** nie zachorowała na nowotwór piersi po BRRM w średnim okresie obserwacji wynoszącym 54 mies. (Grobmyer 2019).

Populacja pacjentów z mutacją genu ATM (z populacji mieszanej) bez nowotworu piersi

- **Żadna pacjentka (0/2) z mutacją genu ATM, bez raka piersi w wywiadzie**, z silnym obciążeniem rodzinnym nie zachorowała na raka piersi po BRRM w 30 mies. średnim okresie obserwacji (Grobmyer 2019).

Wykrycie nowotworu w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM

Komentarz Agencji: wyniki dla punktu końcowego wykrycie nowotworu w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM zostały przedstawione w celu podkreślenia znaczenia redukującej ryzyko mastektomii oraz podkreślenia występowania wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi wśród pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genów.

Populacja mieszana – pacjenci z mutacją genu TP53/PALB2/PTEN bez nowotworu piersi

- Wśród pacjentów bez raka piersi z potwierdzoną patogenną mutacją genu TP53, PALB2, PTEN, w materiale pobranym w trakcie BRRM wykryto raka przewodowego *in situ* lub utajone zmiany wskazujące na ryzyko przekształcenia się w zmiany o charakterze nowotworowym, odpowiednio u **13,3%** (2/15) pacjentów z patogenną mutacją genu **TP53**, od **11,1%** (1/9) do **55,6%** (5/9) pacjentów z patogenną mutacją genu **PALB2** lub obciążeniem rodzinnym, oraz u **2/2** pacjentów z patogenną mutacją **PTEN** (Boyraz 2024, Siegel 2022).

Pacjenci z mutacją genu TP53 z nowotworem piersi

- Wśród pacjentów z rakiem piersi z potwierdzoną patogenną mutacją genu **TP53,** w materiale pobranym w trakcie CRRM wykonanym w ciągu roku od diagnozy lub powyżej roku od diagnozy wykryto raka przewodowego *in situ* odpowiednio u **1,7%** (3/36 pacjentów) oraz **29%** (2/7 pacjentów) (Siegel 2022).

Populacja mieszana pacjenci z różnymi mutacjami w tym m.in. PALB2/TP53/PTEN/CHECK2/ATM, z jednostronnym nowotworem piersi:

- W materiale pobranym podczas CRRM od pacjentek z jednostronnym rakiem piersi wykryto utajonego raka piersi o typie inwazyjnym (rak przewodowy *in situ* lub naciekający rak piersi) częściej u pacjentów z mutacją genową o wysokiej penetracji (**PALB2/**CDH1/**TP53/PTEN**) niż wśród pacjentek z mutacją genową o umiarkowanej penetracji (w tym CHEK2, ATM, inne), odpowiednio: **18,8%** (3/16) w porównaniu z **2,9%** (1/34 pacjentek) (Thompson 2023).

Badania pierwotne – bezpieczeństwo

W badaniach dotyczących wykonania bilateralnej i kontralateralnej redukującej ryzyko profilaktycznej mastektomii, u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2/CHEK2/TP53, PTEN/ATM nie analizowano punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa.

Badania w toku

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych (Clinical Trials oraz EudraCT) nie zidentyfikowano badań w toku, oceniających skuteczność profilaktycznej mastektomii wśród pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM.

Rejestry kliniczne

W wyniku przeszukania rejestrów klinicznych nie zidentyfikowano danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania profilaktycznej mastektomii wśród pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genowych.

(B) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Badania pierwotne – charakterystyka

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano 4 pełnotekstowe publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy (Barton 2005, Chang 2015, Orr 2019 oraz Kalmar 2024) opublikowane w latach 2005-2024. Wszystkie odnalezione badania oceniały skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowania obustronnej lub jednostronnej opóźnionej rekonstrukcji piersi (DBR) w populacji pacjentek z/bez raka piersi po mastektomii.

Wszystkie włączone publikacje opisywały badania obserwacyjne o charakterze retrospektywnym. W badaniach (Orr 2019, Kalmar 2024) informacje dotyczące pacjentów były zaczerpnięte z bazy danych obejmującej wiele szpitali: *National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP).* Z kolei do badania Barton 2005 włączano pacjentki zapisane do 1 z 6 planów opieki zdrowotnej w USA. Badanie Chang 2015 było przeprowadzone w jednym ośrodku. W 2 publikacjach (Barton 2005, Chang 2015) podano informacje o okresie obserwacji w badaniu. Średni okres obserwacji ogółem w badaniu Chang 2015 wyniósł 50 mies. (dla obustronnej DBR 39 mies.). W badaniu Barton 2005 podano okres obserwacji po wykonaniu zabiegu BRRM, który wynosił ponad 7 lat.

W 3 badaniach (Chang 2015, Orr 2019, Kalmar 2024) populację włączoną do badania stanowiły pacjentki z/bez raka piersi, natomiast do badania Barton 2005 włączono wyłącznie kobiety bez raka piersi. U 2331 pacjentek z/bez raka piersi po mastektomii (TM/RRM) (Chang 2015, Orr 2019, Kalmar 2024) i pacjentek bez raka piersi po BRRM (Barton 2005) wykonano obustronną DBR. Natomiast jednostronną DBR wykonano u 4898 pacjentek z/bez raka piersi po mastektomii (TM/RRM) (Orr 2019, Kalmar 2024). Łączna liczba pacjentek poddanych jednostronnej/obustronnej DBR we wszystkich włączonych badaniach wynosiła 7227 (Barton 2005, Chang 2015, Orr 2019 oraz Kalmar 2024). Średnia wieku kobiet w badaniach wynosiła od 44,9 (Barton 2005) do 51,2 lata (Kalmar 2024).

Populacje uwzględnione w analizowanych badaniach:

- pacjentki bez raka piersi, które przeszły BRRM z obustronną rekonstrukcją piersi lub bez rekonstrukcji piersi (Barton 2005)
- pacjentki u których wykonano mastektomię (RRM, TM) oraz obustronną lub jednostronną rekonstrukcję piersi (jednoczasową lub opóźnioną) (Chang 2015)

- pacjentki z/bez raka piersi, u których wykonano mastektomię (RRM/TM) oraz jednostronną lub obustronną rekonstrukcję piersi (Orr 2019, Kalmar 2024)

W badaniach oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo następujących interwencji:

- Obustronna podskórna lub bardziej rozległa mastektomia (BRRM) wraz z opóźnioną (DBR_1) przeprowadzoną w ciągu 2 dni po BRRM lub w ciągu ≥3 dni (DBR_2) po BRRM (Barton 2005).
- Mastektomia (RRM, TM) wraz z obustronną DBR lub mastektomia (RRM, TM) wraz z DBR po jednej stronie i IBR po drugiej stronie. (Chang 2015)
- Mastektomia (RRM/TM) wraz z obustronną lub jednostronną DBR (Orr 2019, Kalmar 2024).

Komparatory w analizowanych badaniach obejmowały:

- BRRM bez rekonstrukcji piersi (Barton 2005)
- mastektomia (RRM, TM) wraz z obustronną IBR (Chang 2015)
- mastektomia (RRM, TM) wraz z obustronną lub jednostronną IBR (Orr 2019, Kalmar 2024)

Zabiegi rekonstrukcyjne zostały w większości badań przeprowadzone przy pomocy autologicznego przeszczepu tkanki metodą wolnego płata (Chang 2015, Orr 2019, Kalmar 2024). W badaniu Barton 2005 zastosowano zarówno autologiczny przeszczep tkanki jak i protezę/implant.

Punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności, ocenianymi w badaniach pierwotnych były: niepowodzenie rekonstrukcji (Orr 209, Kalmar 2024), reoperacja, ponowa hospitalizacja (Orr 2019). Z kolei z zakresu bezpieczeństwa oceniano: zgony (Barton 2005), powikłania po rekonstrukcji piersi (Barton 2005), miejscowe i ogólnoustrojowe powikłania (Barton 2005), poszczególne powikłania po rekonstrukcji piersi (Chang 2015, Orr 2019).

Z uwagi na różnice w liczebności grup (Barton 2005, Orr 2019, Kalmar 2024), retrospektywny charakter badań, brak informacji o średnim okresie obserwacji (Barton 2005, Chang 2015) do prezentowanych wyników należy podchodzić z ostrożnością.

Ocena wiarygodności badań Chang 2015, Orr 2019, Kalmar 2024 została oceniona za pomocą skali NOS. Wiarygodność metodologiczna badań została określona jako niska i wynikała m. in. z dużych różnic (czynników zakłócających) między kohortami utrudniającymi ich porównywalność oraz retrospektywnym charakterem badań.

Badania pierwotne – analiza skuteczności

Niepowodzenie rekonstrukcji (ang. *graft/prosthesis/flap failure)* – definiowane jako niepowodzenie przeszczepu/protezy/płata

Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (TM/RRM) i po jednostronnej / obustronnej rekonstrukcji piersi:

- Odnotowano zbliżony odsetek pacjentek z niepowodzeniem rekonstrukcji niezależnie od jej rodzaju i momentu jej wykonania (tzn. obustronnej/jednostronnej DBR czy obustronnej / jednostronnej IBR), który był **na niskim poziomie <1%** (Orr 2019).

Niepowodzenie rekonstrukcji (ang. *flap failure rate)* – definiowane jako reoperacja z powodu zakrzepu tętniczego, niewydolności tętniczej, zakrzepu żylnego, niewydolności żylnej lub martwicy skóry

Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (TM/RRM) i po jednostronnej / obustronnej rekonstrukcji piersi:

- Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji (metodą wolnego płata) pomiędzy grupą pacjentów po rekonstrukcji **DBR (1,3%) a IBR (1,3%); p=0,92)** (Kalmar 2024).
- Ogółem odnotowano niski odsetek pacjentek z niepowodzeniem rekonstrukcji (<2%), niezależnie od zakresu (jednostronna/obustronna) jak i czasu jej wykonania (IBR/DBR).

- Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji pomiędzy grupą po **jednostronnym DBR,** a grupą u których wykonano **jednostronną IBR (1,1%)** vs **(1,2%);** p=0,701; (Kalmar 2024).
- Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji pomiędzy grupą po obustronnym DBR, a grupą u których wykonano obustronną IBR **(1,7%)** *vs* **(1,4%);** p=0,516; (Kalmar 2024).

Reoperacja (ang. *return to the operating room*)

Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (TM/RRM) i po jednostronnej / obustronnej rekonstrukcji piersi:

- Nieznacznie niższy odsetek pacjentek, u których konieczna była reoperacja odnotowano zarówno w grupie pacjentek, u których przeprowadzono jednostronną **(9,6%)** jak i obustronną **(14,1%)** DBR w porównaniu z jednostronną **(11,7%)** i obustronną **(16,4%) I**BR (Orr 2019).
- Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w ocenianym ryzyku reoperacji (Orr 2019).
    - **RR=1,22 (95%CI: 0,83; 1,79); p=0,56** obustronna IBR vs obustronna DBR,
    - **RR=1,14 (95%CI: 0,82; 1,58); p=0,75** jednostronna IBR vs jednostronna DBR.

Ponowna hospitalizacja (ang. *readmission*)

Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (TM/RRM) i po jednostronnej / obustronnej rekonstrukcji piersi

- We wszystkich z analizowanych grup odsetek pacjentek wymagających ponownej hospitalizacji w ciągu 30 dni od pierwotnego zabiegu operacyjnego był zbliżony i oscylował na poziomie 6% (Orr 2019):
    - **(6,1%) vs (6,9%)** obustronna DBR vs obustronna IBR,
    - **(5,2%) vs (6,0%)** jednostronna DBR vs jednostronna IBR.

Badania pierwotne – analiza bezpieczeństwa

Zgony

Pacjentki bez raka piersi po BRMM i po obustronnej rekonstrukcji piersi:

- Nie odnotowano przypadków zgonów wśród 269 pacjentek poddanych obustronnej DBR w średnim okresie obserwacji wynoszącym 7,4 lata (Barton 2005).

Powikłania po rekonstrukcji piersi

Pacjentki bez raka piersi po BRRM, po obustronnej rekonstrukcji piersi lub bez rekonstrukcji piersi:

- Odsetek pacjentek, u których przeprowadzono DBR_2, u których stwierdzono wystąpienie jakiegokolwiek powikłania po rekonstrukcji piersi był wyższy w porównaniu z grupą pacjentek z DBR_1, jednak wynik nie był istotny statystycznie (okres rejestrowania powikłań: 1 rok po zabiegu chirurgicznym) (**80,6% vs 64,0%; p=0,055)** (Barton 2005).
- Pacjentki po BRRM i DBR_2 miały istotnie statystycznie ponad trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia powikłań w porównaniu z grupą pacjentek, u których nie przeprowadzono rekonstrukcji piersi (**OR=3,71 (95% CI: 1,39; 9,90))** (okres rejestrowania powikłań: 1 rok po zabiegu chirurgicznym) (Barton 2005).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia powikłań w grupie pacjentek, u których przeprowadzono DBR_1 w porównaniu z brakiem rekonstrukcji (**OR=1,6 (95% CI: 0,87; 2,94))** (okres rejestrowania powikłań: 1 rok po zabiegu chirurgicznym) (Barton 2005).

Miejscowe i ogólnoustrojowe powikłania (ang. *local and systemic complications*)

Pacjentki bez raka piersi po **BRRM**, po obustronnej rekonstrukcji piersi:

- Moment przeprowadzenia rekonstrukcji nie wiązał się z istotną różnicą w częstości występowania ogólnoustrojowych powikłań. Odsetek pacjentek z miejscowymi powikłaniami **po DBR_2 wyniósł 35% w porównaniu z 29% po DBR_1 oraz 16% bez rekonstrukcji (p=0,051).** W grupie pacjentek po DBR_2 odsetek poszczególnych powikłań był wyższy, jednak różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Barton 2005).

Poszczególne powikłania po rekonstrukcji piersi

Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (TM/RRM) po obustronnej rekonstrukcji piersi:

Martwica tkanki tłuszczowej przeszczepionego płata (ang. *flap fat necrosis)*

- Martwicę tkanki tłuszczowej przeszczepionego płata raportowano u nieznacznie większego odsetka pacjentek, które przeszły obustronną **DBR (7,5%)** w porównaniu z pacjentkami po obustronnej **IBR (5,7%)** (Chang 2015).

Surowiczak przeszczepionego płata (ang. *flap seroma*)

- Surowiczak przeszczepionego płata raportowano u nieznacznie większego odsetka pacjentek, które przeszły obustronną **DBR (3,2%)** w porównaniu z pacjentkami po obustronnej **IBR (1,4%)** (Chang 2015).

Rozejście się rany (ang. *wound dehiscence*)

- U pacjentek, które przeszły obustronną DBR piersi zaraportowano zbliżony odsetek występowania rozejścia się rany w porównaniu z obustronną IBR: **3,2% *vs* 2,1%** (Chang 2015).

Krwiak przeszczepionego płata (ang. *flap hematoma*)

- U pacjentek, które przeszły obustronną IBR piersi zaraportowano zbliżony odsetek występowania krwiaka przeszczepionego płata w porównaniu z obustronną DBR: **2,8% vs 2,2%** (Chang 2015).

Zakażenie przeszczepionego płata (ang. *flap infection*)

- Zakażenia przeszczepionego płata raportowano u znacznie większego odsetka pacjentek, które przeszły obustronną **DBR (6,5%)** w porównaniu do pacjentek po obustronnej IBR **(1,8%)** (Chang 2015).

Pacjentki z/bez raka piersi po mastektomii (**TM/RRM**) i po jednostronnej / obustronnej rekonstrukcji piersi:

Zakażenie miejsca operowanego (ang. *surgical site infection)*

- Najniższy odsetek pacjentek z zakażeniem miejsca operowanego wystąpił w gr. obustronnej **IBR (2,6%)** w porównaniu z obustronną **DBR (5,3%)** oraz jednostronną **DBR (5,6%)** i jednostronną **IBR (5,1%)** (Orr 2019).

Powikłania krwotoczne (ang. *bleeding complications*)

- Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania powikłań krwotocznych zarówno między grupami obustronnej IBR vs obustronnej DBR ani pomiędzy jednostronną DBR vs jednostronna IBR:
    - **RR=1,21 (95%CI: 0,83; 1,78); p=0,56** (obustronna IBR vs obustronna DBR),
    - **RR=1,07 (95%CI: 0,75; 1,52); p=0,96** (jednostronna IBR vs jednostronna DBR).
- Przy czym w przypadku **obustronnej IBR** odsetek powikłań był wyższy **(16,6%)** w porównaniu do grupy **obustronnej DBR (12,8%)** (Orr 2019).

Badania w toku

Zidentyfikowano 2 badania w toku. Do jednego z badań kohortowego, obecnie trwa rekrutacja (NCT04714463), natomiast drugie badanie o charakterze interwencyjnym, z grupą kontrolną, zostało wycofane (NCT03261323). Oba badania włączały pacjentki z rakiem piersi lub ryzykiem raka piersi, u których przeprowadzono opóźnioną rekonstrukcję piersi po wykonaniu u nich profilaktycznej mastektomii. Dla zidentyfikowanych badań brak dostępnych wyników w przeszukanych bazach.

Rejestry kliniczne

W wyniku przeszukania rejestrów klinicznych nie zidentyfikowano danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa wykonania rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii (niezależnie od terminu realizacji rekonstrukcji piersi).

DODATKOWA ANALIZA

Przeglądy systematyczne – charakterystyka – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii

Z uwagi na małą liczbę badań pierwotnych, które analizowałyby populację pacjentek, u których wykonano profilaktyczną/redukującą ryzyko mastektomię piersi (jednostronną lub obustronną) oraz niską jakość i kompletność danych raportowanych w badaniach pierwotnych, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, mające na celu identyfikację przeglądów systematycznych oceniających analizowaną interwencję tj.: DBR lub brak rekonstrukcji piersi wśród populacji pacjentów po terapeutycznej mastektomii (TM).

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych: Ahmed 2024, Padmalatha 2021, Hershenhouse 2021, O'Donnel 2021, Shen 2020 oraz Matar 2022 spełniających kryteria włączenia do analizy, w których raportowano skuteczność i/lub bezpieczeństwo DBR wykonanej po TM.

We wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych populację stanowili pacjenci z rakiem piersi, u których wykonano TM, i którzy następnie zostali poddani DBR, IBR lub nie była u nich przeprowadzona rekonstrukcja piersi. W kryteriach włączenia badań do jednego z przeglądów systematycznych (Matar 2022) podano informację, że włączano pacjentów po TM lub RRM, jednak nie przedstawiono dokładnej charakterystyki badań włączonych ostatecznie do tego przeglądu, w związku z czym trudno jednoznacznie określić jaki odsetek populacji stanowili pacjenci po RRM. Analiza referencji badań włączonych do przeglądu systematycznego wskazuje, że zostało włączone jedno badanie z populacją pacjentów po RRM (badanie Chang 2015, włączone do niniejszej analizy klinicznej). W trzech opracowaniach (Ahmed 2024, Padmalatha 2021 oraz Matar 2022) populację stanowiły wyłącznie kobiety, natomiast w pozostałych przeglądach nie podano informacji o płci pacjentów.

Liczebność populacji włączonej do przeglądów systematycznych była zróżnicowana i wahała się od około 1 700 (Padmalatha 2021) do ponad 265 tys. pacjentów (Shen 2020). Do przeglądów włączano zróżnicowaną liczbę badań (w zakresie 9–51), a ich zdecydowaną większość stanowiły retrospektywne badania obserwacyjne. We wszystkich odnalezionych przeglądach przeprowadzono metaanalizę danych, w tym w dwóch pracach metaanalizę sieciową (O'Donnell 2021, Shen 2020).

We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach raportowano skuteczność i/lub bezpieczeństwo zabiegu rekonstrukcji piersi wykonanego po TM, z uwzględnieniem jej czasu wykonania, tzn. DBR w porównaniu z IBR. Dodatkowo w 2 przeglądach (Padmalatha 2021 oraz Shen 2020) gromadzono także wyniki dotyczące porównania DBR z brakiem rekonstrukcji piersi u pacjentów poddanych TM.

Jakość metodologiczną wszystkich analizowanych przeglądów oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 jako **krytycznie niską.** Ocena ta wynikała najczęściej z:

- braku informacji o protokole przeglądu (Ahmed 2024, Padmalatha 2021, Hershenhouse 2021, Shen 2020, Matar 2022),
- braku strategii wyszukiwania (Ahmed 2024, Padmalatha 2021, Hershenhouse 2021, Shen 2020, Matar 2022),
- braku przedstawienia listy badań wykluczonych (Ahmed 2024, Padmalatha 2021, Hershenhouse 2021, O'Donnell 2021, Shen 2020, Matar 2022),
- braku zastosowania odpowiednich metod statystycznych do łącznia wyników (Ahmed 2024, Shen 2020, Matar 2022).

Punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności rekonstrukcji piersi, ocenianymi w przeglądach systematycznych, były: przeżycie całkowite, a także częstość wystąpienia przerzutów odległych,

nawrotów miejscowych, niepowodzenia rekonstrukcji, powrotu na salę operacyjną, jak również długość pobytu w szpitalu po operacji. Z kolei punktami końcowymi odnoszącymi się do bezpieczeństwa przeprowadzonego zabiegu rekonstrukcji były: powikłania po rekonstrukcji piersi ogółem, a także szczegółowe powikłania, jak zakażenie, zakażenie miejsca operowanego, obrzęk limfatyczny, martwica tkanki tłuszczowej lub skóry, surowiczak, krwiak, choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica naczyń, przykurcz lub rozejście się rany. Dodatkowo w jednym z przeglądów (Padmalatha 2021) raportowano wpływ rekonstrukcji na częstość występowania depresji u pacjentów.

Przeglądy systematyczne – analiza skuteczności

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*):

- Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że w grupie pacjentów, u których **przeprowadzono DBR po TM występuje istotnie statystycznie większa szansa przeżycia całkowitego wśród pacjentów z rakiem piersi w porównaniu z grupą pacjentów, u których przeprowadzono IBR** (OR=2,35 (95%CrI: 1,00; 5,94), p<0,05) lub z brakiem rekonstrukcji piersi po zabiegu TM (OR=4,12 (95%CrI: 1,80; 10,01], p<0,05; Shen 2020). *Komentarz Agencji: Zależność wskazująca na dłuższe przeżycie całkowite pacjentek z DBR w porównaniu z pacjentkami po TM w opinii autorów badania Shen 2020 pozostaje zgodna z doniesieniami literaturowymi (Baker 2013[167], Hsieh 2014[168], Jabo 2018[169]), aczkolwiek jej podłoże pozostaje niejasne. Prawdopodobne przyczyny obejmują sugestie dotyczące mechanizmów fizjologicznych lub immunologicznych indukowanych przez zabieg rekonstrukcji lub różnice socjoekonomiczne pomiędzy pacjentkami. W analizie wrażliwości (parowanie badań ze względu na potencjalne czynniki zakłócające, nie uwzględniono porównania DBR vs TM).*

Przerzuty odległe (ang. *distant metastases*)

- Na podstawie tradycyjnej metaanalizy wyników pochodzących z 3 badań wykazano, że w grupie pacjentów, u których **nie wykonano rekonstrukcji piersi po zabiegu TM prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą pacjentów, u których zastosowano DBR po TM** (OR=1,34 (95%CI: 1,07; 1,68), p<0,05). Przyczyny obserwowanej zależności, podobnie jak w przypadku przeżycia całkowitego pozostają niejasne. Wynik ten nie został potwierdzony przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej oraz w analizie wrażliwości, w której autorzy zastosowali parowanie wyników ze względu na wiek pacjentów, jako główny czynnik zakłócający (p>0,05; Shen 2020).

Nawrót miejscowy (ang. *local recurrence*)

- Zarówno na podstawie metaanalizy sieciowej, jak i tradycyjnej metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nawrotu miejscowego u pacjentów poddanych DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM oraz w porównaniu z brakiem rekonstrukcji piersi (Shen 2020).

Niepowodzenie rekonstrukcji/utrata przeszczepionego płata (ang. *reconstructive failure/flap loss*)

- Na podstawie metaanaliz przeprowadzonych niezależnie w 2 przeglądach systematycznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości niepowodzenia rekonstrukcji u pacjentów

[167] *Baker, J. L., Mailey, B., Tokin, C. A., Blair, S. L., & Wallace, A. M. (2013). Postmastectomy reconstruction is associated with improved survival in patients with invasive breast cancer: a single-institution study. The American surgeon, 79(10), 977–981.*

[168] *Hsieh, T. Y., Lin, Y. N., Lin, S. D., Lai, C. S., Chang, K. P., Lee, S. S., Huang, S. H., Hou, M. F., Chen, F. M., & Ou-Yang, F. (2014). Immediate transverse rectus abdominis musculocutaneous flap reconstruction is associated with improved cancer-specific survival in locally advanced breast cancer. Annals of plastic surgery, 73 Suppl 1, S31–S36. https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000251.*

[169] *Jabo, B., Lin, A. C., Aljehani, M. A., Ji, L., Morgan, J. W., Selleck, M. J., Kim, H. Y., & Lum, S. S. (2018). Impact of Breast Reconstruction on Time to Definitive Surgical Treatment, Adjuvant Therapy, and Breast Cancer Outcomes. Annals of surgical oncology, 25(10), 3096–3105. https://doi.org/10.1245/s10434-018-6663-7.*

poddanych DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM (Hershenhouse 2021, O'Donnell 2021).

Reoperacja (ang. *return to the operating room*)

- Na podstawie metaanalizy wyników pochodzących z 17 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia konieczności powrotu na salę operacyjną u pacjentów poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z IBR w czasie TM/RRM (Matar 2022).

Długość pobytu w szpitalu po operacji (ang. *length of hospital stay*)

- Na podstawie metaanalizy wyników pochodzących z 4 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnią długością pobytu w szpitalu u pacjentów poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z IBR w czasie TM/RRM (Matar 2022).

Wyniki dotyczące jakości życia:

Występowanie depresji (ang. *depression*):

- Na podstawie metaanalizy wyników pochodzących z 3 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania depresji u pacjentów poddanych DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM oraz w porównaniu z brakiem rekonstrukcji piersi (Padmalatha 2021).

Przeglądy systematyczne – analiza bezpieczeństwa

Powikłania po rekonstrukcji piersi (ang. *complications*)

- Na podstawie metaanalizy sieciowej udowodniono, że **przeprowadzenie DBR po TM w sposób istotny statystycznie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w porównaniu z przeprowadzeniem IBR w czasie TM** (OR=0,71 (95%CrI: 0,52; 1,00), p<0,05; Shen 2020). Wyniki te potwierdzono przy zastosowaniu tradycyjnej metaanalizy 16 badań (OR=0,75 (95%CI: 0,62; 0,90), p<0,05; Shen 2020), a także na podstawie innej metaanalizy wyników pochodzących z 29 badań (porównanie IBR vs DBR: OR=1,30 (95%CI: 1,03; 1,65), p=0,03; Matar 2022). Z kolei w innym przeglądzie systematycznym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań u pacjentów poddanych DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM (O'Donnell 2021).
- Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań u pacjentów poddanych DBR po TM w porównaniu z brakiem rekonstrukcji piersi (Shen 2020).

Zakażenie miejsca operowanego (ang. *surgical site infection*)

- Na podstawie 2 niezależnych metaanaliz przeprowadzonych w ramach przeglądów systematycznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażenia miejsca operowanego u pacjentów poddanych DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM oraz w porównaniu z brakiem rekonstrukcji piersi (O'Donnell 2021, Shen 2020).

Zakażenie (ang. *infection*)

- Na podstawie 2 niezależnych metaanaliz przeprowadzonych w ramach przeglądów systematycznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażenia u pacjentów poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z IBR w czasie TM/RRM (Hershenhouse 2021, Matar 2022).

Obrzęk limfatyczny (ang. *lymphedema*)

- Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania obrzęku limfatycznego u pacjentów poddanych DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM oraz w porównaniu z brakiem rekonstrukcji piersi (Shen 2020).

Martwica tkanki tłuszczowej (ang. *fat necrosis*)

- Na podstawie 2 niezależnych metaanaliz przeprowadzonych w ramach przeglądów systematycznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania martwicy tkanki tłuszczowej u pacjentów poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z IBR w czasie TM/RRM (Hershenhouse 2021, Matar 2022).

Martwica skóry (ang. *skin necrosis*)

- Na podstawie metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania martwicy skóry u pacjentów poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z IBR w czasie TM/RRM (Matar 2022).

Krwiak lub surowiczak (ang. *hematoma or seroma*)

- Na podstawie metaanalizy wyników pochodzących z 12 badań wykazano, że **przeprowadzenie IBR w czasie TM/RRM w sposób istotny statystycznie zwiększa prawdopobieństwo wystąpienia krwiaka lub surowiczaka w porównaniu z zastosowaniem DBR po TM/RRM** (OR=2,01 (95%CI: 1,27; 3,17), p=0,003; Matar 2022).
- Z kolei w innej metaanalizie wyników pochodzących z 17 badań **w grupie pacjentów po TM oraz DBR odnotowano istotnie statystycznie wyższy skumulowany odsetek występowania surowiczaka w porównaniu z grupą pacjentów po TM oraz IBR** (10,57% vs 2,69%; p=0,042; Hershenhouse 2021). W tej samej metaanalizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania krwiaka u pacjentów poddanych DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM (Hershenhouse 2021).

Choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism*)

- Na podstawie metaanalizy wykazano, że **w grupie pacjentek po TM oraz DBR odnotowano istotnie statystycznie niższy odsetek wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z grupą pacjentek po TM oraz IBR** (2% vs 4%; p<0,05; Ahmed 2024).

Zakrzepica naczyń (ang. *vessel thrombosis*)

- Na podstawie metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakrzepicy naczyń u pacjentów poddanych DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM (Hershenhouse 2021).

Przykurcz (ang. *contracture*)

- Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano, że **zastosowanie IBR w czasie TM w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia przykurczu w porównaniu z zastosowaniem DBR po TM** (OR=121,03 (95%CrI: 19,24; 761,56); O'Donnel 2021).

Rozejście się rany (ang. *wound dehiscence*)

- Na podstawie metaanalizy wyników pochodzących z 7 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości rozejścia się rany u pacjentów poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z IBR w czasie TM/RRM (Matar 2022).

5.8. Ograniczenia

(A) Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe patogenne mutacje genowe

Podczas analizy danych oraz przy wnioskowaniu, należy uwzględnić ograniczenia, które zostały zidentyfikowane w badaniach włączonych do analizy.

W analizowanych badaniach pierwotnych z zakresu wykonywania redukującej ryzyko mastektomii u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genów, do najczęściej wskazywanych ograniczeń należały:

- Retrospektywny charakter badania (Garmendia 2024, Masanam 2022, Boyraz 2024, Sandoval 2022, Grobmyer 2019, Thompson 2023, Bergstrom 2021),
- Mała liczebność populacji (od 5 do 86 pacjentów w badaniu), u której wykonano CRRM/BRRM (Garmendia 2024, Masanam 2022, Siegel 2022, Sandoval 2022),
- Mała liczebność populacji w podgrupach pacjentów z mutacjami genu PTEN, PALB2, ATM włączonych do badania (**PTEN**: po 2 pacjentów w Boyraz 2024, Grobmyer 2019; **PALB2**: 5-24 pacjentów w Boyraz 2024, Bergstrom 2021, Grobmyer 2019; **ATM**: 2-24 pacjentów Boyraz 2024, Bergstrom 2021, Grobmyer 2019),
- Większość włączonych badań stanowiły badania obserwacyjne typu seria przypadków (Garmendia 2024, Masanan 2022, Siegel 2022, Sandoval 2022, Grobmyer 2019, Boyraz 2024),
- Rekrutacja pacjentów do badań w oparciu o rejestry obejmowała szeroki zakres lat, co mogło wiązać się z zastosowaniem różnych technik chirurgicznych na przestrzeni wskazanych lat (2011-2023 r. Garmendia 2024, 2010-2019 r. Siegel 2022, 2001-2017 r. Grobmyer 2019),
- Krótki okres obserwacji wynoszący średnio 15,4 miesięcy (Masanam 2022) lub brak danych o średnim okresie obserwacji pacjentek w badaniu (Sandoval 2022, Boyraz 2024, Thompson 2023),
- Brak oceny punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa związanego z ocenianą interwencją (Garmendia 2024, Siegel 2022, Sandoval 2022, Bergstrom 2021),
- Raportowanie wyników łącznie dla pacjentów będących nosicielami różnych mutacji genu (Thompson 2023).

Opisane powyżej ograniczenia mają wpływ na ograniczoną możliwość odniesienia wyników na populację generalną.

Dodatkowo dwa włączone do analizy badania, które oceniono przy użyciu skali NOS, charakteryzowały się umiarkowaną (Bergstrom 2021) oraz niską jakością (Thomson 2023).

Z uwagi na stwierdzoną we włączonych do analizy badaniach heterogeniczność w zakresie metodyki liczebności grup badanych, charakterystyki pacjentów (pacjentki z chorobą nowotworową lub zdrowe), interwencji (zróżnicowanie metod chirurgicznych) oraz definicji punktów końcowych odstąpiono od ilościowej syntezy wyników badań.

(B) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

W analizowanych badaniach pierwotnych z zakresu opóźnionej rekonstrukcji piersi po mastektomii profilaktycznej u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genów do najczęściej wskazywanych ograniczeń należały:

- retrospektywny charakter badania (Barton 2005, Chang 2015, Orr 2019, Kalmar 2024),
- różnice w liczebnościach porównywanych grup (Barton 2005 [DBR_1 N=176 vs DBR_2 N=36 vs brak rekonstrukcji N=55], Orr 2019 [obustronna DBR N=454 vs obustronna IBR N=1132 vs jednostronna DBR N=1131 vs jednostronna IBR N=1416], Kalmar 2024 [jednostronna IBR N=2647 vs jednostronna DBR N=3767 vs obustronna IBR N=1804 vs obustronna DBR N=1570],
- brak jednoznacznego określenia liczby pacjentów poddanych CRRM lub BRRM (Orr 2019),
- rekrutacja pacjentów do badania w oparciu o rejestr obejmujący szeroki zakres lat (1979–1998), który mógł wiązać się z nieuwzględnieniem w badaniu zmian profilu bezpieczeństwa stosowanych technik chirurgicznych na przestrzeni wskazanych lat (Barton 2005),
- zastosowane definicje rekonstrukcji piersi różnią się od powszechnie wskazywanych w literaturze (Barton 2005),
- wybiórcza publikacja danych/wyników (Chang 2015),
- brak informacji o okresie obserwacji (Orr 2019, Kalmar 2024),

- brak informacji o czasie wykonania opóźnionej rekonstrukcji (Orr 2019, Kalmar 2024),
- brak określenia odsetka pacjentów poddanych RRM i mastektomii terapeutycznej (Kalmar 2024, Orr 2019),
- analiza danych łącznie dla pacjentek u których wykonano mastektomię terapeutyczną i profilaktyczną (Kalmar 2024, Orr 2019, Chang 2015).

Dodatkowo trzy włączone do analizy badania, zostały ocenione przy użyciu skali NOS i charakteryzowały się niską jakością (Chang 2015, Orr 2019, Kalmar 2024).

Mając powyższe na uwadze oraz w związku z istotnymi brakami danych niepozwalającymi na ocenę homogeniczności badań w zakresie charakterystyki pacjentów (brak danych dotyczących pacjentów poddanych mastektomii terapeutycznej, zróżnicowanie danych w zakresie dostępnych zmiennych wskazywanych jako prawdopodobne czynniki zakłócające analizy) oraz punktów końcowych odstąpiono od ilościowej syntezy wyników badań.

6. Opinie ekspertów klinicznych

6.1. Informacje ogólne

Opinie ekspertów klinicznych zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami dotyczącymi wykonywania oceny technologii medycznych przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia. W dniu 6 sierpnia 2024 r. zostały przesłane formularze opinii łącznie do 7 ekspertów klinicznych i 4 fundacji i stowarzyszeń pacjentów. Zwrócono się z prośbą o przekazanie opinii eksperckiej do 2 Konsultantów krajowych z następujących dziedzin:

- Chirurgii onkologicznej – prof. dr hab. Wojciech Zegarski,
- Genetyki klinicznej – prof. dr hab. Anna Maria Latos-Bieleńska.

Ponadto o opinię poproszono również następujących ekspertów klinicznych:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

O opinię zwrócono się również do następujących federacji i stowarzyszeń pacjentów:

- Federacja Stowarzyszeń Amazonki – [redacted]
- Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych – [redacted]
- Alivia Onkofundacja – [redacted]
- Fundacja Oncocafe.– [redacted]

Przesłany do ekspertów klinicznych oraz do stowarzyszeń i federacji formularz opinii dotyczył uzyskania stanowiska eksperckiego w sprawie zasadności rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii jak i uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią (jednoczasowo lub dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi) wraz z określeniem nowych minimalnych warunków jego realizacji.

W odpowiedzi na przesłane formularze uzyskano 2 opinie eksperckie oraz 2 opinie od stowarzyszeń pacjentów, w tym jedną odmowną. Opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie przesłali prof. dr hab. Wojciech Zegarski oraz [redacted] oraz [redacted] Federacji Stowarzyszeń Amazonki – [redacted]. Odmowną opinię przesłała [redacted] Alivia Onkofundacja – [redacted]

6.2. Treść opinii ekspertów klinicznych

Poniżej zestawiono odpowiedzi ekspertów w zakresie kluczowych dla niniejszego zlecenia kwestii. Pozostały zakres odpowiedzi został przedstawiony w załączniku 6.

Tabela 28. Opinie ekspertów klinicznych – kluczowe przyczyny, dla których wnioskowane świadczenie powinno/nie powinno być finansowane ze środków publicznych w określonych wskazaniach

Ekspert	Wnioskowane świadczenie we wskazanym poniżej zakresie powinno być finansowane ze środków publicznych	
	TAK | NIE	Uzasadnienie
(A) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (brak rekonstrukcji lub rekonstrukcja wykonana w późniejszym terminie)		
Prof. dr hab. Wojciech Zegarski	**TAK**	• Możliwość wykonania profilaktycznej mastektomii u nosicielek mutacji genowych podwyższających szczególnie w wysoki sposób ryzyko zachorowania na raka piersi nie powinna być uzależniona od decyzji pacjentki o jednoczasowym przeprowadzeniu rekonstrukcji wyniosłości piersi (zabieg jednostronny lub obustronny). • Jest to zgodne z międzynarodowymi standardami opieki medycznej - pacjentkom należy umożliwić wykonanie wspomnianej mastektomii także w dwóch dodatkowych sytuacjach - bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny).
[redacted]	**TAK**	• W każdym z wnioskowanych wariantów uzyskuje się efekt oczekiwany – redukcje ryzyka raka piersi. Nie są znane publikacje porównujące ryzyko resztkowe w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi. Według większości opracowań opcją z wyboru jest jednak zabieg jednoczasowej mastektomii z rekonstrukcją ze względu na brak istotnych różnic w częstości powikłań pooperacyjnych, lepsze efekty kosmetyczne oraz lepszą tolerancję przez pacjentki. Ponadto unikanie drugiej operacji pozwala obniżyć koszty o około 40%. W przypadku pacjentek z ciężkimi chorobami współistniejącymi odroczenie rekonstrukcji może być uzasadnione. Większość z nich nie jest jednak dobrymi kandydatami do profilaktyki zabiegowej.
[redacted]	**TAK**	• Większość opracowań ekspertów nie publikuje czy mastektomia z jednoczesną rekonstrukcją jest zwiększonym ryzykiem choroby resztkowej. Jednak zabieg jednoczesnej mastektomii z rekonstrukcją jest według publikacji naukowych wykonywany w większości przypadków i nie ma w większości powikłań pooperacyjnych i są większe korzyści związane z kosztami w przypadku rekonstrukcji odroczonej.
(B) Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii. Nowe kryteria kwalifikacji będą uwzględniać zdrowych pacjentów z potwierdzonymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53, PTEN związanymi z wysokim ryzykiem wystąpienia raka piersi		
Prof. dr hab. Wojciech Zegarski	**TAK**	Na podstawie danych z piśmiennictwa należy jednoznacznie stwierdzić, że niezbędne jest poszerzenie możliwości profilaktycznej mastektomii dla nosicielek mutacji w genach wymienionych poniżej: • PALB2: niezależnie od wywiadu rodzinnego. U tych pacjentek istnieje wysokie ryzyko raka piersi o bardzo złym rokowaniu. Ryzyko to drastycznie wzrasta wraz ze średnicą guza. U chorych, u których guz w momencie diagnozy ma średnicę ponad 20 mm, dziesięcioletnie ryzyko zgonu sięga aż 70%. • CHEK2: u nosicielek wariantów skracających białko charakterystycznych dla populacji polskiej (del5395, IVS2+1G>A, IIOOdelC) przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I i II stopnia. W taki przypadku prawdopodobieństwo zachorowania jest pięciokrotnie zwiększone. • TP53: niezależnie od wywiadu rodzinnego, ze względu na wysokie ryzyko zachorowania, wynoszące aż 85% z medianą wieku zachorowania 34 lata. • PTEN: niezależnie od wywiadu rodzinnego, ze względu na aż 80% ryzyko raka piersi.
[redacted]	**TAK**	• Nosicielki mutacji PALB2 mają 50% ryzyko raka piersi, a sama choroba ma u nich bardzo złe rokowanie, które drastycznie pogarsza się wraz ze wzrostem średnicy guza. Gdy ta w momencie diagnozy przekracza 20 mm, dziesięcioletnie ryzyko zgonu sięga aż 70%. • Nosicielki mutacji TP53 maj wysokie ryzyko raka piersi, wynoszące aż 85% z mediana wieku zachorowania 34 lata. • Mutacja PTEN wiąże się z 80% ryzykiem choroby, które wykazano w licznych publikacjach. • Nosicielki mutacji CHEK2 wysokiego ryzyka w przypadku przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia mają pięciokrotnie zwiększone ryzyko raka piersi. Po raz pierwszy wykazaliśmy to w publikacji naszego Zespołu w 2011 roku. W maju 2024 roku przeprowadziliśmy ponowną analizę ryzyka zachorowania na raka piersi wśród nosicielek wyżej wspomnianych wariantów, bazując na bardziej

Ekspert	Wnioskowane świadczenie we wskazanym poniżej zakresie powinno być finansowane ze środków publicznych	
	TAK | NIE	Uzasadnienie
		obszernej kohorcie. Uzyskaliśmy podobne wyniki jak poprzednio. Sam fakt zachorowania na raka piersi nie zwiększa ryzyka raka drugiej piersi u nosicielki. W związku z tym, u chorych nosicielek z ujemnym wywiadem raka piersi wśród krewnych I i II stopnia nie rekomendujemy refundacji zabiegu profilaktycznego. • Bardzo rzadkimi wariantami CHEK2 wysokiego ryzyka raka piersi są mutacje w układzie homozygotycznym, jeśli przynajmniej jeden z alleli jest wariantem skracającym białko. Po raz pierwszy wykazano to w publikacji naszego Zespołu. Dostępne prace wskazują na nawet 80% ryzyko raka piersi w ciągu życia. Warto podkreślić, że w tych przypadkach mediana wieku diagnozy onkologicznej wynosi zaledwie 43,5 roku.
[redacted]	TAK	• Mutacja PALB2 wg opinii ekspertów ([redacted]) to dla ich nosicielek 50% ryzyko raka piersi oraz dziesięcioletnie ryzyko zgonu sięga aż 70%. • Nosicielki mutacji TP53 to również wysokie ryzyko raka piersi wynoszące około 85% z medianą zachorowania w młodym wieku.

Tabela 29. Opinie ekspertów klinicznych dotycząca zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentów z potwierdzoną mutacją genu ATM

Uzasadnienie opinii dotyczącej zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentów z potwierdzoną mutacją genu ATM	
Prof. dr hab. Wojciech Zegarski	Nowe kryteria kwalifikacji nie powinny zostać poszerzone o pacjentów z potwierdzoną mutacją genu ATM, ponieważ u tych pacjentek ryzyko raka piersi jest tylko umiarkowanie podwyższone a rokowanie korzystne. Decyzję o zabiegu profilaktycznym należy oprzeć w całości o historię rodzinną. Podobne stanowisko przedstawia amerykańska NCCN.
[redacted]	Nowe kryteria kwalifikacji nie powinny zostać poszerzone o pacjentów z potwierdzoną mutacją genu ATM, ponieważ ryzyko nowotworów u nosicielek mutacji w genie ATM jest tylko umiarkowanie podwyższone (według przeglądu systematycznego 19 prac wynosi około 33%). U tych pacjentek decyzję o profilaktycznym zabiegu podejmuje się w oparciu o historię rodzinną. Podobne stanowisko przedstawia amerykańska NCCN. Należy podkreślić, że istnieją doniesienia o 8 -11 krotnie zwiększonym ryzyku raka piersi u nosicielek ultrarzadkiego wariantu typu missense c.7271. Inne prace podają bardziej ostrożne szacunki, mówiące o 3-4 krotnym wzroście ryzyka. Wyniki analizy opublikowanej w 2021 roku w *Breast Cancer Associafion Consortium*, do której włączono 113 tysięcy uczestniczek o wysokim ryzyku raka piersi, w tym 60 tys. chorych na raka piersi, nie potwierdziły tych danych.
[redacted]	Nie mam opinii na temat mutacji ATM.

Tabela 30. Opinie ekspertów klinicznych – aktualne postępowanie profilaktyczne w Polsce w przedmiotowym zakresie wnioskowanego rozszerzenia świadczenia

Ekspert	Aktualne postępowanie profilaktyczne w Polsce
Prof. dr hab. Wojciech Zegarski	Aktywny nadzór profilaktyczny przy użyciu nowoczesnych metod obrazowania zmian gruczołu piersiowego (badanie MRI piersi wykonywane 1 raz w roku).
[redacted]	W przypadku spełniania dotychczasowych warunków kwalifikacji pacjentki mogą być kierowane na zabieg profilaktycznej mastektomii. W przeciwnym wypadku nosicielki włącza się do programów badań kontrolnych. Pacjentki z mutacją PALB2 mogą korzystać z corocznego badania MRI piersi, USG piersi i mammografii. Dla mutacji pozostałych genów postępowanie jest uzależnione od wywiadu rodzinnego.
[redacted]	W przypadku spełnienia wymaganych w procedurze warunków kwalifikacji pacjentki mogą być kierowane na zabieg profilaktycznej mastektomii. Pacjentki z mutacją PALB2 korzystają z corocznych badań MRI piersi, USG i MMG. Nie mam informacji dotyczących pozostałych mutacji.

Tabela 20. Opinie ekspertów klinicznych – wskaźniki epidemiologiczne wraz z wielkością populacji kwalifikująca się do wnioskowanego rozszerzenia świadczenia

Parametr	Ekspert	PALB2	CHEK2	TP53	PTEN
Chorobowość	**Prof. dr hab. Wojciech Zegarski**	45	80	5-10	5-10
	[redacted]	100 000[1]	400 000[1]	~ 1 000[1]	~ 1 000[1]
	[redacted]	100 000	400 000	~ 1 000	~ 1 000
Zapadalność	**Prof. dr hab. Wojciech Zegarski**	50%	Ok. 50%	85%	80%
	[redacted]	25 000[2]	120 000[2]	~ 850[2]	~ 800[2]
	[redacted]	25 000	120 000	~ 850	~ 800
Umieralność	**Prof. dr hab. Wojciech Zegarski**	W zależności od wyjściowego stopnia zaawansowania nowo rozpoznanego raka piersi oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie.			
	[redacted]	~20 000[2]	~60 000[2]	~800[2]	~500[2]

Parametr	Ekspert	PALB2	CHEK2	TP53	PTEN
	[redacted]	~ 20 000	~60 000	~ 800	~ 500
Śmiertelność	**Prof. dr hab. Wojciech Zegarski**	W zależności od wyjściowego stopnia zaawansowania nowo rozpoznanego raka piersi oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie.			
	[redacted]	45% w ciągu 10 lat[2]	20% w ciągu 10 lat[2]	Szacunkowo 90% w ciągu 10 lat[2]	Szacunkowo 30% w ciągu 10 lat[2]
	[redacted]	45% w ciągu 10 lat	20% w ciągu 10 lat	Szacunkowo 90% w ciągu 10 lat	Szacunkowo 30% w ciągu 10 lat
Roczna liczba zdrowych pacjentów w Polsce z potwierdzonymi wybranymi mutacjami genowymi	**Prof. dr hab. Wojciech Zegarski**	45[3]	80[4]	5-10[5]	5-10[5]
	[redacted]	70 jednostronne + 45 obustronne[6]	100 jednostronne + 82 obustronne[6]	~5	~5
	[redacted]	70 jednostronne + 45 obustronne[6]	100 jednostronne + 82 obustronne[6]	~5	~5

[1] Chorobowość odnosi się do samego faktu nosicielstwa mutacji. Należy pamiętać, że połowa nosicieli to mężczyźni.

[2] Zapadalność, umieralność i śmiertelność odnoszą się do raka piersi u kobiet – nosicielek. W obliczeniach założono 80% dziesięcioletnią przeżywalność u kolejnych pacjentek z rakiem piersi. Dane takie pochodzą z USA i Włoch. Krajowy Rejestr Nowotworów nie podaje danych o dziesięcioletnich przeżyciach wśród Polek. Na podstawie danych naszego Ośrodka można przyjąć, że dziesięcioletnia śmiertelność w kolejnych rakach piersi wynosi 20%. Połowa kolejnych pacjentek z rakiem piersi w naszym Ośrodku umiera z powodu postępu choroby. Według dostępnych publikacji współczynnik ryzyka zgonu dziesięcioletniego wynosi: 2,27 dla mutacji PALB2, 1 dla mutacji CHEK2, 4,6 dla TP53 i 1,41 dla PTEN. Dla nosicielek mutacji współczynnik umieralności oszacowano w oparciu o dane dotyczące ryzyka zachorowania i zgonu z powodu raka piersi.

[3] PALB2 – wnioskowana zmiana będzie się wiązała z 70 dodatkowymi zabiegami mastektomii jednostronnej (nosicielki mutacji z rakiem jednej piersi) i 45 obustronnej (zdrowe nosicielki mutacji).

[4] CHEK2 – 100 zabiegów jednostronnych (nosicielki mutacji z rakiem jednej piersi) i 80 obustronnych (zdrowe nosicielki mutacji).

[5] TP53 i PTEN – mutacje tych genów występują skrajnie rzadko, zmiana Rozporządzenia będzie skutkować pojedynczymi zabiegami, nieistotnymi w skali budżetu kraju.

[6] Na potrzeby wnioskowanych przez nas zmian w maju 2024 przeprowadziliśmy oszacowanie liczby dodatkowych zabiegów mastektomii profilaktycznej dla nosicielek mutacji PALB2 oraz CHEK2 (wysokiego ryzyka). Uwzględniliśmy: stan zdrowia probantek, dane rodowodowo-kliniczne, akceptowalność profilaktycznej mastektomii, spełnianie dotychczasowych kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii. W przypadku pacjentek onkologicznych wzięliśmy pod uwagę stan po mastektomii terapeutycznej. Ankietę przeprowadzono u kolejnych 159 pacjentek z mutacjami CHEK2 oraz wszystkie 130 z mutacją PALB2. Na tej podstawie oszacowano odsetek nosicielek, które skorzystałyby z wnioskowanej zmiany. Liczbę nowo wykrywanych mutacji w skali kraju określono jako proporcjonalnie większa od liczby nowo wykrywanych mutacji w Poradniach Genetyczno-Onkologicznych w Szczecinie, Koszalinie, Zielonej Córze, Opolu, Olsztynie, Rzeszowie i Brzozowie.

Tabela 20. Opinie ekspertów klinicznych – roczna liczby pacjentów kwalifikujących się do profilaktycznej mastektomii w zależności od wariantu realizacji wnioskowanego świadczenia

	Ekspert	Roczna liczba zdrowych pacjentów kwalifikujących się do profilaktycznej mastektomii
Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi	**Prof. dr hab. Wojciech Zegarski**	Większość pacjentek poddanych mastektomii profilaktycznej decyduje się na ten wariant wykonania rekonstrukcji wyniosłości piersi (zabieg bez wykonania rekonstrukcji może dotyczyć około 10-20 % pacjentek z obecnością mutacji).
	[redacted]	Szacunkowo 270.
	[redacted]	Szacunkowo 270.
Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi	**Prof. dr hab. Wojciech Zegarski**	–
	[redacted]	Szacunkowo 15.
	[redacted]	Szacunkowo 15.
Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi	**Prof. dr hab. Wojciech Zegarski**	–

	Ekspert	Roczna liczba zdrowych pacjentów kwalifikujących się do profilaktycznej mastektomii
wykonaną w późniejszym terminie	[redacted]	Szacunkowo 15.
	[redacted]	Szacunkowo 15.

Tabela 31. Opinie ekspertów klinicznych – porównanie aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu

Ekspert	Postepowanie profilaktyczne uważana za najtańszą w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postępowanie profilaktyczne uważana za najskuteczniejszą w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postepowanie profilaktyczne, które w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowane świadczenie, jeżeli zostanie ono objęte refundacją w analizowanym wskazaniu
Prof. dr hab. Wojciech Zegarski	Aktywny nadzór profilaktyczny przy użyciu nowoczesnych metod obrazowania zmian gruczołu piersiowego (badanie MRI piersi wykonywane jeden raz w roku) - działanie ukierunkowane jedynie na zdiagnozowanie nowych przypadków raka piersi w możliwie jak najwcześniejszym stadium zaawansowania klinicznego.	Procedura mastektomii (zabieg jednostronny lub obustronny) wraz z jednoczasową procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) ALBO bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi ALBO z procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wykonaną w późniejszym terminie – to działanie ukierunkowane na zapobieżenie wystąpieniu nowych przypadków raka piersi u nosicielek wariantów patogennych dotyczących określonych genów.	Procedura mastektomii (zabieg jednostronny lub obustronny) wraz z jednoczasową procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) ALBO bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi ALBO z procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wykonaną w późniejszym terminie - działanie ukierunkowane na zapobieżenie wystąpieniu nowych przypadków raka piersi u nosicielek wariantów patogennych dotyczących określonych genów.
[redacted]	Dla nosicielek mutacji PALB2, które mogą być zakwalifikowane do profilaktycznej mastektomii, to właśnie operacja profilaktyczna jest najtańszym postępowaniem. Choć jednorazowy koszt zabiegu jest duży, to nie przewyższa nakładów potrzebnych na coroczne badanie MRI, USG piersi, mammografii. Należy podkreślić, że ostrożność onkologiczna u tych pacjentek skłania do częstszego niż wśród ogółu populacji zlecania interwałowych USG piersi po nieprawidłowym wyniku MRI piersi oraz biopsji mammotomicznych i tumorektomii. W końcu, wiedząc o średnio 50% ryzyku raka piersi, zabieg profilaktyczny z dużym prawdopodobieństwem pozwoli uniknąć kosztownego leczenia onkologicznego. Większość pacjentek, które są zainteresowane wnioskowanymi przez nas zmianami i tak przejdzie	Należy pamiętać, że część nosicielek już mogła korzystać z możliwości profilaktycznej mastektomii, gdyż spełniała inne kryteria. Nie są znane publikacje, które oceniają skuteczność tego zabiegu w ocenianych mutacjach. Wiemy jednak, że wśród ogółu kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym, mastektomia profilaktyczna obniża ryzyko raka piersi. W przełomowej pracy autorstwa Hartmanna i wsp. opublikowanej na łamach *New England Journal of Medicine* w 1999 wykazano przynajmniej 90% skuteczność zabiegu. Od ponad 20 lat wiemy, że sama podgrupa nosicielek mutacji BRCA1 i BRCA2 również odnosi podobne korzyści.	U pacjentek po zabiegu profilaktycznym będzie możliwe zmniejszenie częstości kontrolnych badań obrazowych lub nawet całkowita rezygnacja z nich.

Ekspert	Postepowanie profilaktyczne uważana za najtańszą w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postępowanie profilaktyczne uważana za najskuteczniejszą w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postepowanie profilaktyczne, które w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowane świadczenie, jeżeli zostanie ono objęte refundacją w analizowanym wskazaniu
	mastektomię, tyle że terapeutyczną (czyli związaną z większym urazem tkankowym). Operacja ta będzie poprzedzona drogim procesem kwalifikacji, a uzupełniona nie tańszym dalszym leczeniem onkologicznym. Nie bez znaczenia są też ukryte koszty dla społeczeństwa — sieroctwo, absencja chorobowa, niezdolność do pracy, renty, przedwczesne zgony. Nosicielki mutacji CHEK2, TP53, PTEN nie mają zagwarantowanego bezwarunkowego dostępu do badań obrazowych piersi. Najtańszym postępowaniem u części z nich pozostaje jednak profilaktyczna mastektomia.		
[redacted]	Nie mam informacji	Nie mam informacji	W tym przypadku będzie szansa na zdecydowane zmniejszenie badań kontrolnych takich jak badania obrazowe.

Tabela 32. Opinia ekspertów klinicznych – uzasadnieni rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii (pkt A) oraz rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii (pkt B) w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej

Ekspert	Stanowisko eksperckie	
	(A) Czy **rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi** znajduje uzasadnienie w wytycznych praktyki klinicznej?	**(B)** Czy **rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii** znajduje uzasadnienie w wytycznych praktyki klinicznej?
Prof. dr hab. Wojciech Zegarski	Jednoznacznie tak.	Jednoznacznie tak.
[redacted]	Tak, autorzy wskazują na zasadność odroczenia rekonstrukcji po zabiegu profilaktycznym w przypadku ciężkich chorób współistniejących, nikotynizmu, otyłości.	Wytyczne NCCN wskazują, że nie istnieją publikacje, w których oceniono skuteczność profilaktycznej mastektomii u nosicielek mutacji CHEK2. Niemniej, autorzy zalecają rozważenie zabiegu w przypadku obciążonego wywiadu rodzinnego. W tych samych wytycznych autorzy wskazują, że nosicielki mutacji PALB2, TP53, PTEN powinny rozważyć profilaktyczną mastektomię.
[redacted]	W przypadku ciężkich chorób współistniejących autorzy publikacji wskazują na odroczoną rekonstrukcję.	W przypadku mutacji CHEK2 nie ma jednoznacznej opinii (ważny jest obciążający wywiad rodzinny). Natomiast w mutacji PALB2, TP53, PTEN powinno się rozważyć profilaktyczna mastektomię.

6.3. **Podsumowanie**

W ramach analizy wysłano prośbę o wypełnienie formularza opinii łącznie do 7 ekspertów klinicznych, otrzymano 2 odpowiedzi. O opinie zwrócono się również do fundacji i stowarzyszeń pacjentów i uzyskano 2 odpowiedzi.

Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski z nadesłanych opinii ekspertów klinicznych dotyczących wnioskowanego świadczenia.

- Zarówno eksperci kliniczni (2/2) jak i osoba reprezentująca stowarzyszenie pacjentów uznali za zasadne uwzględnienie nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii tj.: bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny). Eksperci uznali, że w każdym z wnioskowanych wariantów uzyskuje się efekt oczekiwany – redukcję ryzyka raka piersi, a dostęp do różnych wariantów świadczenia jest zgodny z międzynarodowymi standardami opieki medycznej.
- Zgodnie z opinią obydwóch ekspertów klinicznych (2/2) oraz przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów zasadne jest rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentki z patogennymi mutacjami w genach PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN, które są związane z wysokim ryzykiem wystąpienia raka piersi. Ponadto eksperci kliniczni zgodnie wskazują, że pacjentki powinny mieć możliwość wykonania profilaktycznej mastektomii w przypadku potwierdzonych patogennych mutacji genowych PALB2, TP53 oraz PTEN, niezależnie od wywiadu rodzinnego. W przypadku nosicielek patogennej mutacji CHEK2 (mutacje skracające białko charakterystyczne dla populacji polskiej: del5395, IVS2+1G>A, IIOOdelC) eksperci kliniczni (2/2) wskazują dodatkowo na kryterium występowania przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia.
- Eksperci zgodnie wskazali (2/2), powołując się na międzynarodowe wytyczne NCCN, że nosicielki patogennej mutacji genu TP53, PTEN oraz PALB2, mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi wynoszące odpowiednio 85%, 80% i 50%. W przypadku nosicielek patogennej mutacji genu CHEK2, przy współistnieniu przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia ryzyko zachorowania na raka piersi jest pięciokrotnie wyższe.
- Eksperci podkreślają, że u pacjentek po zabiegu profilaktycznym będzie możliwe zmniejszenie częstości kontrolnych badań obrazowych lub nawet całkowita rezygnacja z nich. Ostrożność onkologiczna u pacjentek z patogennymi mutacjami skłania do częstszego niż wśród ogółu populacji zlecania interwałowych badań USG piersi po nieprawidłowym wyniku MRI piersi oraz biopsji mammotomicznych i tumorektomii. Jednorazowy koszt zabiegu mastektomii jest wysoki, jednak nie przewyższa nakładów potrzebnych na coroczne badanie MRI, USG piersi oraz mammografię. Zabieg profilaktyczny z dużym prawdopodobieństwem pozwoli uniknąć kosztownego leczenia onkologicznego oraz będzie miał znaczenia w kontekście kosztów pośrednich tj.: absencja chorobowa, niezdolność do pracy, renty, przedwczesne zgony oraz sieroctwa.
- Opinie wszystkich ekspertów klinicznych (2/2) są zgodne w kwestii nieposzerzania kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentki z potwierdzoną mutacją genu ATM, ponieważ u tych pacjentek ryzyko raka piersi jest tylko umiarkowanie podwyższone (około 33%) a rokowanie korzystne. Ewentualną decyzję o zabiegu profilaktycznym należy oprzeć w całości o historię rodzinną.
- Jako aktualne postępowanie profilaktyczne w Polsce wśród pacjentek z potwierdzonymi mutacjami PALB2, TP53, PTEN i CHEK2, KK wskazał aktywny nadzór profilaktyczny polegający na corocznym badaniu MRI piersi. Ponadto drugi ekspert doprecyzował, że pacjentki z mutacją PALB2 mogą korzystać z corocznego badania MRI piersi, USG piersi i mammografii. Dla mutacji pozostałych genów aktualne postępowanie jest uzależnione od wywiadu rodzinnego.

- Eksperci kliniczni (2/2) zgodnie oszacowali wielkości rocznej populacji kwalifikującej się do wykonania profilaktycznej mastektomii w związku z rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji do świadczenia o nowe patogenne mutacje genowe na następującym poziomie:
    - PALB2 – 70 dodatkowych zabiegów profilaktycznej mastektomii jednostronnej i 45 zabiegów profilaktycznej mastektomii obustronnej,
    - CHEK2 – 100 zabiegów profilaktycznej mastektomii jednostronnej i 80 zabiegów profilaktycznej mastektomii obustronnej,
    - TP53 i PTEN – mutacje tych genów występują skrajnie rzadko, rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o te mutacje genowe będzie skutkować dodatkowymi pojedynczymi zabiegami, nieistotnymi w skali budżetu kraju (~5 zabiegów).
- Eksperci kliniczni (2/2) oszacowali roczną liczby pacjentów kwalifikujących się do profilaktycznej mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją na poziomie 270 pacjentów, natomiast bez wykonania rekonstrukcji piersi liczba ta jest szacowana na poziomie 15 pacjentów, tak samo w przypadku rekonstrukcji wykonywanej w późniejszym terminie liczba ta oscyluje wokół 15 pacjentów. W opinii KK w dziedzinie chirurgii onkologicznej zabieg bez wykonania rekonstrukcji może dotyczyć około 10-20% pacjentek z potwierdzoną mutacją genową.
- Powołując się na wytyczne praktyki klinicznej, eksperci (2/2) wraz z przedstawicielem stowarzyszenia pacjentów jednoznacznie wskazują na zasadność rozszerzenia wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii tj. odroczenia rekonstrukcji po zabiegu profilaktycznym w przypadku ciężkich chorób współistniejących, nikotynizmu, otyłości.

7. Przegląd rozwiązań międzynarodowych

7.1. Metodyka

W dniach 4–5.09.2024 r. dokonano niesystematycznego przeglądu zasobów internetowych celem identyfikacji wdrożonych w innych krajach rozwiązań z zakresu profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi (w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji) oraz kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii pacjentów z potwierdzonymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM w innych krajach.

7.2. Opis

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane opracowania odnoszące się do rozwiązań w innych krajach w kontekście analizowanego zlecenia.

Tabela 33. Rozwiązania międzynarodowe dotyczące profilaktycznej mastektomii, rekonstrukcji piersi oraz kwalifikacji pacjentów z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53, PTEN i ATM

Francja
We Francji wydano dokument pt. „*Informer Les Femmes sur la Reconstruction Mammaire après mastectomie totale*", który miał na celu zdefiniowanie skutecznych metod informowania kobiet i podejmowania decyzji dotyczących rekonstrukcji piersi (uwzględniono również rekonstrukcję po profilaktycznej mastektomii). W dokumencie dokonano również analizy wykonywanych zabiegów mastektomii oraz rekonstrukcji piersi w placówkach służby zdrowia na terenie kraju wraz z analizą towarzyszących problemów. W 2019 r. we Francji istniało 650 ośrodków wykonujących zabiegi rekonstrukcji piersi. HAS i *French National Cancer Institute (fr. l'Institut national du cancer,* INCa) opracowały wspólną platformę decyzyjną dla wszystkich kobiet, które muszą poddać się mastektomii z powodu raka piersi, niezależnie od tego, czy jest to profilaktyka czy terapia. Wszystkie wydatki związane z rakiem piersi są pokrywane w 100% przez Fundusz Ubezpieczenia Zdrowotnego, na podstawie stawki refundacyjnej ustalonej przez Ubezpieczenie Społeczne. Wszystkie etapy rekonstrukcji piersi są objęte ubezpieczeniem zdrowotnym. Obustronna mastektomia: • **Dotyczy przede wszystkim zabiegów profilaktycznych**, wykonywana w celu redukcji ryzyka w przypadku wykrycia mutacji genów predysponujących do wystąpienia nowotworu lub zidentyfikowania bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia nowotworu piersi. • Zgodnie z zaleceniami *l'NCa* z 2017 r. obustronna profilaktyczna mastektomia jest możliwa we Francji od 30. r. ż. • W indywidualnych przypadkach **profilaktyczne usunięcie piersi przeciwległej** do piersi dotkniętej rakiem inwazyjnym jest możliwe zgodnie ze specyfiką nowotworu, w szczególności, **gdy zidentyfikowano występowanie mutacji genu predysponującego do wystąpienia nowotworu lub na prośbę pacjentki.** • W przypadku występowania obustronnych zamian nowotworowych zidentyfikowanych od początku stawiania diagnozy, co występuje rzadziej. Jednostronna mastektomia: • Mastektomia z zachowaniem otoczki brodawki sutkowej oprócz pochewki skórnej, ale z precyzyjnym ograniczeniem grubości zachowanej tkanki podskórnej (poniżej 5 mm) w przypadku mastektomii profilaktycznych, jedno- lub obustronnych. • Wykonanie zabiegu mastektomii z zachowaniem całkowitego lub częściowego pokrycia skóry oraz wykonanie mastektomii z zachowaniem otoczki brodawki sutkowej wiążę się z IBR lub założeniem protezy ekspansyjnej (ekspandera) w celu wypełnienia pustki w jamie wycięcia[170].
Australia
W dokumencie „*Breast Reconstruction Surgery*" wydanym przez *Queensland Health* określono kryteria kwalifikacji do operacji rekonstrukcji piersi, wskazując, że może być wykonana: ○ u pacjentek, u których wykonano terapeutyczną mastektomię, ○ **u pacjentek, u których wykonano profilaktyczną mastektomię,** ○ u pacjentek z wadami wrodzonymi (np. zespół Polanda, guzowata deformacja piersi, duża asymetria piersi), ○ w przypadku występowania ginekomastii, ○ w przypadku występowania nieprawidłowości lub deformacji mających związek z oparzeniami.

[170] *Haute Autorite de Sante (2023). INFORMER LES FEMMES sur la RECONSTRUCTION MAMMAIRE après mastectomie totale Partie 1 : état des lieux Validé. Pobrano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/synthese_informer_les_femmes_sur_la_rm.pdf, dostęp z 05.09.2024 r.*

- W dokumencie wskazano, że w zakresie **profilaktycznej mastektomii**, maja być stosowane wytyczne *Cancer Institute NSW eviQ* dotyczące zarządzania ryzykiem u kobiet będących nosicielkami mutacji BRCA1 i BRCA2 oraz pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi.
- Pacjentkom należy proponować wykonanie **profilaktycznej mastektomii** tylko, gdy jest to klinicznie uzasadnione. Może to obejmować pacjentów z wysokim ryzykiem z powodu:
  - występowania mutacji genu BRCA lub **innych mutacji genów zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi,**
  - obciążającego wywiadu rodzinnego bez zidentyfikowanych mutacji,
  - występowania potwierdzonej patologii piersi o wysokim ryzyku.
- **Obustronna mastektomia profilaktyczna** powinna być proponowana wyłącznie w klinicznie uzasadnionych przypadkach. **Kontralateralna profilaktyczna mastektomia** powinna być rutynowym zabiegiem wykonywanym u kobiet, u których stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia raka w drugiej piersi.
- U kobiet, leczonych z powodu jednostronnego raka piersi, u których możliwe jest wykonanie operacji oszczędzającej pierś, jednak z uwagi na wybór pacjentki wykonana jest **obustronna mastektomia, rekonstrukcja piersi nie powinna być zabiegiem wykonywanym rutynowo bez opinii multidyscyplinarnego zespołu i wydania przez niego zgody na rekonstrukcję**.
- **Profilaktyczna (kontralateralna) mastektomia nie powinna być rutynową opcją dla pacjentek poddanych jednostronnej mastektomii leczniczej**, **które nie należą do kategorii „wysokiego ryzyka**". Zwłaszcza obustronna mastektomia z rekonstrukcją byłaby w większości przypadków uznana za nieodpowiednią u pacjentek z grupy niskiego ryzyka z nowotworem jednej piersi w przypadku, gdy można zachować pierś.
- Pacjentki, które chcą poddać się profilaktycznej mastektomii, powinny zostać zakwalifikowane do kategorii 3 (klinicznie wskazana w ciągu 365 dni), zarówno w przypadku pacjentów ambulatoryjnych jak i planowych zabiegów oraz powinny zostać umieszczone w programie nadzoru wysokiego ryzyka. Pacjentki nie mogą zostać umieszczone na liście oczekujących do zabiegu profilaktycznej mastektomii, jeśli nie została podjęta decyzja, że ta operacja zostanie u nich wykonana[171,172].

Nowa Zelandia

W Nowej Zelandii powstał dokument zawierający najlepsze praktyki kliniczne z zakresu chirurgii rekonstrukcyjnej piersi. Może on służyć do osiągnięcia równości w dostępie i spójnego podejścia w całym kraju w zakresie rekonstrukcji piersi, jak również zachęcać do zwiększenia środków na finansowanie zabiegów rekonstrukcji piersi. Zawiera wskazówki dla lekarzy (chirurgów, chirurgów onkoplasyków, chirurgów plastycznych) dotyczące najlepszych praktyk, procesów i ścieżek postepowania. Zawarte w dokumencie wytyczne mają na celu usprawnić proces decyzyjny zespołu multidyscyplinarnego, który przygotowuje plan leczenia pacjentów i wspierać decyzje pacjenta na każdym etapie leczenia.

W dokumencie odniesiono się m. in. do **mastektomii kontralateralnej,** wskazując, że:

- W przypadku niektórych kobiet z nowotworem jednej piersi zaleca się mastektomię kontralateralną z uwagi na występowanie wskazań medycznych do zabiegu, tj.: **potwierdzone wysokie obciążenie rodzinne lub genetyczne zachorowania na raka piersi.** Część kobiet może odczuwać potrzebę omówienia zasadności kwalifikacji do mastektomii kontralateralnej w momencie rozpoczęcia leczenia lub w późniejszym terminie, ze względu na postrzeganie przez pacjenta zwiększonego ryzyka nawrotu raka lub preferencje dotyczące obrazu ciała, symetrii i komfortu.
- Jeśli wskazane jest wykonanie mastektomii kontralateralnej, pacjentka powinna zostać szczegółowo poinformowana o możliwym dodatkowym ryzyku związanym z operacją i powikłaniach.
- W dokumencie nie odnoszono się do kryteriów dotyczących zasadności kwalifikacji pacjentki do mastektomii, zalecenia odnoszą się wyłącznie do rekonstrukcji piersi po leczeniu raka piersi. Jednak zaznacza się, że mastektomia kontralateralna z rekonstrukcją lub bez stanowi część ścieżki postepowania u niektórych pacjentek, a decyzja o jej wykonaniu zwykle jest podejmowana przez chirurgów indywidualnie, w miarę dostępności zasobów.
- Zaznacza się, że kobiety, które zdecydują się na obustronną mastektomię przy jednostronnym raku, mogą nie kwalifikować się do obustronnej DBR w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej ze względu na ograniczone zasoby[173].

[Opracowanie własne AOTMiT]

7.3. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu rozwiązań międzynarodowych przedstawiono informacje dotyczące 3 państw tj.: Francji, Australii i Nowej Zelandii w zakresie stosowania profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii. We wszystkich ww. krajach wydano

[171] *Queensland Health. (2024). Breast Reconstruction Surgery. Department of Health Standard. QH-IMP-463. Pozyskano z: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0029/813719/qh-imp-463.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.*

[172] *Queensland Health. (2024). Breast Reconstruction Surgery. Department of Health Standard. QH-POL-463. Pozyskano z: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0028/813718/qh-pol-463.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.*

[173] *Ministry of Health New Zealand Government (2021). Breast Reconstruction: National guidelines for bestpractice. ISBN 978-1-99-100727-8. Pozyskano z: https://consult.health.govt.nz/communications/breast-reconstruction-national-guidelines-best-pra/user_uploads/breast-reconstruction---national-guidelines-for-best-practice---final-1-july-2.pdf, dostęp z 05.09.2024 r.*

dokumenty, które mają na celu wsparcie kobiet w procesie podejmowania decyzji o wykonaniu mastektomii, w tym profilaktycznej, oraz rekonstrukcji piersi, jak również wsparcie lekarzy w procesie podejmowania decyzji. Celem dokumentów jest także zapewnienie równego dostępu do świadczeń i spójnego podejścia w procesie decyzyjnym. W dokumentach uwzględniono również kryteria kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii.

We Francji określono, że **obustronna profilaktyczna mastektomia** jest możliwa **od 30 r. ż**., dotyczy przede wszystkim osób, u których zidentyfikowano mutację w genach predysponujących do wystąpienia nowotworu. Mastektomia kontralateralna jest możliwa, gdy u kobiety zdiagnozowano występowanie raka inwazyjnego oraz genu predysponującego do wystąpienia nowotworu, w takiej sytuacji dopuszczalny jest również zabieg na prośbę pacjentki.

W Australii profilaktyczna mastektomia (bilateralna lub kontralateralna) może być stosowana wyłącznie, jeśli występują wskazania kliniczne u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworu, w tym występowaniem mutacji w genach predysponujących do raka piersi oraz wysokim ryzykiem wystąpienia raka w drugiej piersi (u pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem w jednej piersi). Decyzje o wykonaniu zabiegu rekonstrukcji piersi w przypadku pacjentek z jednostronnym rakiem piersi, które poddały się BRRM, są podejmowane w oparciu o opinię zespołu multidyscyplinarnego.

W Nowej Zelandii wykonanie mastektomii kontralateralnej jest możliwe, jeśli występują wskazania medyczne, tj. potwierdzone wysokie obciążenie rodzinne lub genetyczne zachorowania na raka piersi. Decyzja o wykonaniu CRRM i rekonstrukcji piersi jest podejmowana indywidualnie przez lekarzy w miarę dostępności zasobów.

8. Analiza ekonomiczna

8.1. Metodyka

Efektywność ekonomiczną profilaktycznej mastektomii u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHECK2, TP53, PTEN oraz procedury profilaktycznej mastektomii lub odjęcia piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) oceniono na podstawie wyników przeglądu systematycznego analiz/badań ekonomicznych oraz raportów HTA. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 34. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej – profilaktyczna mastektomia u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN

	Zmienna	Opis
Kryteria włączenia	**Populacja docelowa**	Pacjenci z rozpoznaną mutacją PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM bez raka piersi lub z historią nowotworu jednej piersi w wywiadzie
	Interwencja	RRM (CRRM, BRRM)
	Komparator	Dowolny lub brak komparatora
	Punkty końcowe	Nie ograniczano
	Metodyka badań	Badania ekonomiczne, analizy HTA
Kryteria wykluczenia		• Profilaktyczna mastektomia z wykorzystaniem chirurgii robotycznej, • Doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski, • Abstrakty konferencyjne / publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu, • Inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej, • Analizy kosztów korzyści (ang. *cost benefit analysis*, CBA).

Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej – profilaktyczna mastektomia lub odjęcie piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny)

	Zmienna	Opis
Kryteria włączenia	**Populacja docelowa**	Pacjenci poddani profilaktycznej/RRM, a następnie poddane DBR
	Interwencja	DBR po profilaktycznej/RRM RRM + DBR (jednostronna/obustronna)
	Komparator	RRM + IBR lub brak komparatora
	Punkty końcowe	Nie ograniczano
	Metodyka badań	Badania ekonomiczne, analizy HTA
Kryteria wykluczenia		• Profilaktyczna mastektomia z wykorzystaniem chirurgii robotycznej, • Doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski, • Abstrakty konferencyjne / publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu, • Inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej, • Analizy kosztów korzyści (ang. *cost benefit analysis*, CBA).

Pierwotne źródło informacji dotyczących wyników stanowią następujące typy analiz ekonomicznych:

- Analiza użyteczności kosztów (ang. *cost utility analysis*, CUA),
- Analiza efektywności kosztów (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA),
- Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA),
- Analiza konsekwencji kosztów (ang. *cost consequences analysis*, CCA),

obejmujące zastosowanie profilaktycznej mastektomii u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHECK2, TP53, PTEN oraz procedury profilaktycznej mastektomii lub odjęcia piersi z wykonaną

w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny). W analizie efektywności ekonomicznej wyszukiwano przeglądy systematyczne oraz pierwotne badania ekonomiczne (publikacje pełnotekstowe) oraz raporty oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia). Analizy CBA, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, nie są rekomendowane w polskich warunkach i w związku z tym nie zostały włączone do niniejszego opracowania.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniach 04-07.09.2024 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (*via* Ovid),
- EMBASE (*via* Ovid),
- The Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination (dostęp z https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/),
- Rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR - Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (https://cear.tuftsmedicalcenter.org/) z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *mastectomy, mammectomy, mammoplasty, mammaplasty, reconstruction, implant, flap, prosthesis, TRAM, DIEP, SIEA, TDAP, LAP, GAP*.

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Załączniku nr 4.

Proces selekcji przeprowadzono dwuetapowo w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia/ wykluczenia. W pierwszym etapie analizowano tytuły oraz streszczenia, na podstawie których została opracowana lista badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy ekonomicznej. W drugiej kolejności przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne wersje publikacji, uwzględniając przy tym wszystkie kryteria włączenia do analizy. Następnie ustalono ostateczną listę badań, które poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników. Selekcja artykułów na podstawie pełnych tekstów została przeprowadzona przez dwóch pracujących niezależnie analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii ostateczną decyzję podejmowano na drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

8.2. **Wyniki**

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania profilaktycznej mastektomii u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN.

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań ekonomicznych oceniających procedurę profilaktycznej mastektomii lub odjęcia piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny). Z uwagi na brak odnalezionych badań ekonomicznych w tabeli poniżej przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy kosztów zabiegów chirurgicznych redukujących ryzyko raka piersi i/lub raka jajnika przeprowadzanych z lub bez rekonstrukcji, w tym rekonstrukcji jednoczasowej lub odroczonej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych badań z zakresu efektywności ekonomicznej profilaktycznej mastektomii u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN wraz z kluczowymi wynikami.

Tabela 36. Charakterystyka włączonych badań/analiz ekonomicznych – profilaktyczna mastektomia u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN

<table>
<tr><th>L.p.</th><th>Badanie</th><th>Populacja/ interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki</th></tr>
<tr>
<td>1.</td>
<td>Wei 2024[174]</td>
<td>Populacja: zdrowe (tj. brak nowotworu) kobiety w wieku 30 lat i więcej,
Interwencja:
• Strategia referencyjna: profilaktyka raka piersi i raka jajnika oparta na zastosowaniu nadzoru i chemoprewencji (dla genów BRCA1/2, PALB2, RAD51C/ RAD51D) lub braku operacji (BRIP1),
• Strategie profilaktyki raka piersi i raka jajnika obejmujące zastosowanie zabiegu operacyjnego (profilaktycznej mastektomii, ang. risk-reducing matectomy, RRM, profilaktycznej salpingooforektomii, ang. risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) ± wzmożonego nadzoru, ± chemoprewencji.
Opcje postępowania profilaktycznego przyjęte w modelu w zależności od wyniku testów genetycznych:
<table>
<tr><th>Gen, w którym wykryto wariant patogenny</th><th>Opcje postępowania</th></tr>
<tr><td>BRCA1</td><td>- nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.*
- RRM w 30 r.ż.</td></tr>
</table>
</td>
<td>• Typ analizy: CUA (model Markowa),
• Uwzględnione koszty: RRSO, RRM, prewencja medyczna (ang. medical prevention), obserwacja, leczenie raka (w tym koszty opieki terminalnej). Koszty zostały oszacowane w GBP i przeliczone na USD (współczynnik 1,38).
• Próg opłacalności: 20 000 GBP/QALY; 30 000 GBP/QALY.
• Stopa dyskontowa: 3,5% (NICE),
• Koszty przeliczone na rok: 2021,
• Jednostka monetarna: GBP, USD,
• Horyzont analizy: dożywotni (maksymalnie 100 lat),
• Perspektywa analizy: płatnika publicznego (UK NHS).</td>
<td>Analiza podstawowa
Koszty
• RRM (w tym rekonstrukcja + powikłania): 11 768 GBP (95% CI: 8 237; 15 298)
• Koszt diagnostyki genetycznej: koszty badań genetycznych zostały przedstawione łącznie z kosztami diagnostyki i leczenia nowotworów

Jakość życia
Użyteczność stanu zdrowia pacjenta:
• Zdrowego (skorygowana o wiek): 0,692–0,913 (95% CI: 0,672; 0,923)
• RRM: 0,88 (95% CI: 0,760; 1,000)
• RRSO: 0,95 (95% CI: 0,820; 1,000)
• Prewencja medyczna: 0,95 (95% CI: 0,810; 1,000)
• choroba wieńcowa (ang. coronary heart disease, CHD) po premenopauzalnej RRSO bez HRT: 0,67 (95% CI: 0,650; 0,690)
• Nadzór z zastosowaniem mammografii: 0,97 (95% CI: 0,754; 1,000)
• Nadzór z zastosowaniem MRI: 0,96 (95% CI: 0,764; 1,000)
• Fałszywie dodatni wynik nadzoru raka piersi (ang. breast cancer, BC: 0,105 (95% CI: 0,095; 0,116)
• Rak jajnika
o Wczesne stadium: 0,6 (95% CI: 0,540; 0,660)
o Stadium zaawansowane: 0,49 (95% CI: 0,441; 0,539)
o Nawrót: 0,4 (95% CI: 0,360; 0,440)
o Remisja: 0,6 (95% CI: 0,540; 0,660)
o Stadium terminalne: 0,16 (95% CI: 0,144; 0,176)
• Rak piersi
o Rak przewodowy in situ (DCIS): 0,712 (95% CI: 0,640; 0,783)
o Stadium 1 BC: 0,597 (95% CI: 0,537; 0,656)</td>
</tr>
</table>

[174] *Wei, X., Sun, L., Slade, E., Fierheller, C. T., Oxley, S., Kalra, A., ... & Manchanda, R. (2024). Cost-effectiveness of gene-specific prevention strategies for ovarian and breast cancer. JAMA Network Open, 7(2), e2355324-e2355324.*

<table>
<tr><th>L.p.</th><th>Badanie</th><th>Populacja/ interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>- RRSO w 35 r.ż. + nadzór + tamoksifen od 30 r.ż.
- RRM w 30 r.ż. + RRSO w 35 r.ż.</td></tr>
<tr><td>BRCA2</td><td>- nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.*
- RRM w 35 r.ż.
- RRSO w 40 r.ż. + nadzór + tamoksifen od 30 r.ż.
- RRM w 35 r.ż. + RRSO w 40 r.ż.</td></tr>
<tr><td>PALB2</td><td>- nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.*
- RRM w 40 r.ż.
- RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksifen od 30 r.ż.
- RRM w 40 r.ż. + RRSO w 45 r.ż.</td></tr>
<tr><td>RAD51C/ RAD51D</td><td>- nadzór + tamoksyfen od 40 r.ż.*
- RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksifen od 40 r.ż.</td></tr>
<tr><td>BRIP1</td><td>- brak operacji*
- RRSO w 45 r.ż.</td></tr>
</table>
* strategia referencyjna
</td>
<td></td>
<td>

Stadium 2 BC: 0,527 (95% CI: 0,474; 0,580)
Stadium 3-4 BC: 0,497 (95% CI: 0,447; 0,547)
Nawrót: 0,45 (95% CI: 0,215; 0,685)
Remisja: 0,81 (95% CI: 0,771; 0,849)
Stadium terminalne: 0,16 (95% CI: 0,144; 0,176)

<table>
<tr><th>Strategia</th><th>Koszt [GBP]</th><th>LYG</th><th>QALYG</th><th>NMB[175] [GBP]</th><th>ICUR, [GBP/QALY]</th></tr>
<tr><td colspan="6">BRCA1</td></tr>
<tr><td>nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.</td><td>24 767</td><td>22,40</td><td>17,45</td><td>324 295</td><td>-</td></tr>
<tr><td>RRM w 30 r.ż.</td><td>25 368</td><td>22,67</td><td>18,82</td><td>350 956</td><td>441</td></tr>
<tr><td>RRSO w 35 r.ż. + nadzór + tamoksifen od 30 r.ż.</td><td>18 042</td><td>24,33</td><td>19,11</td><td>364 086</td><td>−4 067</td></tr>
<tr><td>RRM w 30 r.ż. + RRSO w 35 r.ż.</td><td>18 190</td><td>25,05</td><td>20,84</td><td>398 614</td><td>−1 942</td></tr>
<tr><td colspan="6">BRCA2</td></tr>
<tr><td>nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.</td><td>16 461</td><td>23,43</td><td>18,43</td><td>352 188</td><td>-</td></tr>
<tr><td>RRM w 35 r.ż.</td><td>17 013</td><td>23,52</td><td>19,42</td><td>371 423</td><td>558</td></tr>
<tr><td>RRSO w 40 r.ż. + nadzór + tamoksifen od 30 r.ż.</td><td>14 214</td><td>24,66</td><td>19,45</td><td>374 842</td><td>−2 202</td></tr>
<tr><td>RRM w 35 r.ż. + RRSO w 40 r.ż.</td><td>16 272</td><td>25,00</td><td>20,56</td><td>394 892</td><td>−89</td></tr>
<tr><td colspan="6">PALB2</td></tr>
<tr><td>nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.</td><td>10 376</td><td>23,64</td><td>18,77</td><td>365 059</td><td>-</td></tr>
<tr><td>RRM w 40 r.ż.</td><td>12 260</td><td>23,82</td><td>19,62</td><td>380 160</td><td>2 219</td></tr>
<tr><td>RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.</td><td>11 182</td><td>24,75</td><td>19,60</td><td>380 866</td><td>970</td></tr>
<tr><td>RRM w 40 r.ż. + RRSO w 45 r.ż.</td><td>14 337</td><td>24,99</td><td>20,44</td><td>394 369</td><td>2 381</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

[175] *Współczynnik korzyści monetarnej netto (ang. Net Monetary Benefit, NMB); różnica między wartością pieniężną QALY (przy zastosowaniu progu WTP: 20 000 GBP/QALY) a kosztami.*

<table>
<tr><th>L.p.</th><th>Badanie</th><th>Populacja/ interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td colspan="6">RAD51C</td></tr>
<tr><td>nadzór + tamoksyfen od 40 r.ż.</td><td>4 947</td><td>23,68</td><td>19,59</td><td>386 873</td><td>-</td></tr>
<tr><td>RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksyfen od 40 r.ż.</td><td>5 812</td><td>24,92</td><td>20,49</td><td>403 978</td><td>962</td></tr>
<tr><td colspan="6">RAD51D</td></tr>
<tr><td>nadzór + tamoksyfen od 40 r.ż.</td><td>4 964</td><td>23,69</td><td>19,61</td><td>387 156</td><td>-</td></tr>
<tr><td>RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksyfen od 40 r.ż.</td><td>5 661</td><td>24,94</td><td>20,51</td><td>404 527</td><td>771</td></tr>
<tr><td colspan="6">BRIP1</td></tr>
<tr><td>brak operacji</td><td>1 520</td><td>23,82</td><td>20,17</td><td>401 958</td><td>-</td></tr>
<tr><td>RRSO w 45 r.ż.</td><td>3 525</td><td>25,05</td><td>21,03</td><td>416 975</td><td>2 355</td></tr>
</table>
Analiza wrażliwości
<u>Jednoczynnikowa</u>
• Zmiany parametrów modelu wpływają w niewielkim stopniu na wyniki analizy a oceniane strategie profilaktyki chirurgicznej pozostają efektywne kosztowo.
<u>Probabilistyczna</u>
• Przy przyjętym progu efektywności kosztowej (3x 20 000 GBP/QALY) strategia oparta na zastosowaniu RRSO wraz z RRM (w kategoriach wiekowych zgodnie z założeniami analizy podstawowej) była technologią najbardziej efektywną kosztowo w przypadku 96,5% symulacji u pacjentek będących nosicielami patogennych wariantów w genie BRCA1, 89,2% symulacji u nosicielek patogennych wariantów w genie BRCA2 oraz 84,8% symulacji w przypadku nosicielek patogennych wariantów w genie PALB2. W odniesieniu do nosicielek mutacji w genach RAD51C, RAD51D, and BRIP1 RRSO w wieku 45 lat była technologią opłacalną w przypadku blisko 100% symulacji.
Analiza scenariuszy
Poniżej przedstawiono wyniki dla scenariuszy analizowanych u nosicielek patogennych wariantów w genie PALB2:
<table>
<tr><th>Strategia</th><th>Koszt [GBP]</th><th>LYG</th><th>QALYG</th><th>NMB [GBP]</th><th>ICUR [GBP/QALY]</th></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki					
				PALB2: późniejszy wiek zabiegu chirurgicznego					
				nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.	10 376	23,64	18,77	365 059	
				RRM w 40 r.ż.	12 260	23,82	19,62	380 160	2 219
				RRSO w 50 r.ż. + nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.	10 431	24,65	19,55	380 471	71
				RRM w 40 r.ż. + RRSO w 50 r.ż.	13 315	24,94	20,43	395 231	1 775
				PALB2: wiek włączenia do modelu 35 lat					
				nadzór + tamoksyfen od 35 r.ż.	10 713	22,71	17,69	343 023	
				RRM w 40 r.ż.	12 977	22,92	18,70	361 063	2 231
				RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksyfen od 35 r.ż.	11 691	24,05	18,68	362 008	980
				RRM w 40 r.ż. + RRSO w 45 r.ż.	15 484	24,34	19,68	378 133	2 393
				PALB2: stosowanie zalecanej terapii – HRT po premenopauzalnej RRSO 40%					
				nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.	10 376	23,64	18,77	365 059	
				RRM w 40 r.ż.	12 260	23,82	19,62	380 160	2 219
				RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.	11 286	24,71	19,52	379 195	1 210
				RRM w 40 r.ż. + RRSO w 45 r.ż.	14 561	24,93	20,33	391 996	2 690
				Umieralność ogółem po RRSO: brak wpływu RRSO na umieralność ogółem					
				nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.	10 376	23,64	18,77	365 059	
				RRM w 40 r.ż.	12 260	23,82	19,62	380 160	2 219

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki

RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.	10 937	23,94	19,03	369 762	2 132
RRM w 40 r.ż. + RRSO w 45 r.ż.	14 290	23,90	19,66	378 949	4 397
PALB2: Olaparib plus bewacyzumab w leczeniu zaawansowanego raka jajnika					
nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.	12 303	23,66	18,78	363 385	
RRM w 40 r.ż.	14 189	23,84	19,63	378 482	2 221
RRSO w 45 r.ż. + nadzór + tamoksyfen od 30 r.ż.	11 499	24,76	19,60	380 600	-980
RRM w 40 r.ż. + RRSO w 45 r.ż.	14 625	25,00	20,44	394 127	1 404

Wnioski:

- Wyniki analizy wskazują, że strategie profilaktyki raka piersi i raka jajnika oparte na zastosowaniu RRSO z lub bez RRM są opłacalne kosztowo w porównaniu do strategii nieuwzględniających zabiegu operacyjnego u nosicielek patogennych wariantów w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D lub BRIP1.
- W populacji zdrowych kobiet (bez nowotworu) wszystkie strategie profilaktyki raka piersi/raka jajnika obejmujące profilaktyczne zabiegi chirurgiczne (RRM, RRSO lub oba) były efektywne kosztowo u nosicielek patogennych wariantów w genie PALB2. Wartości współczynnika ICUR dla tych strategii w porównaniu do strategii obejmującej wyłącznie wzmożony nadzór oraz chemoprewencję (strategii referencyjnej) wyniosły odpowiednio:
  - w przypadku wykonania wyłącznie RRM: 2 219 GBP/QALY,
  - w przypadku wykonania wyłącznie RRSO w połączeniu z nadzorem i chemoprewencją: 970 GBP/QALY,
  - w przypadku wykonania RRM i RRSO u danej pacjentki: 2 381 GBP/QALY.

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				• Wyniki analizy wskazują, że zabieg RRM jest opcją efektywną kosztowo (poniżej progu opłacalności) w porównaniu do wzmożonego nadzoru i chemoprewencji w przypadku nosicielek mutacji zarówno BRCA1, BRCA2 jak i PALB2, przy czym zabieg ten u nosicielek mutacji w genie PALB2 jest mniej opłacalny w porównaniu do zabiegu wykonywanego u pacjentek z mutacją w genach BRCA1 lub BRCA2. Należy przy tym zauważyć, że wpływ na wyniki może mieć wykonanie zabiegu RRM u nosicielek mutacji w genie PALB2 później niż w przypadku genów BRCA1/2 (40. r.ż. vs 30. i 35. r.ż.). Wartości współczynnika ICUR dla strategii obejmującej RRM wynosiły odpowiednio: o dla nosicielek patogennych wariantów w genie BRCA1 (RRM w wieku 30 lat): 441 GBP/QALY, o dla nosicielek patogennych wariantów w genie BRCA2 (zabieg w wieku 35 lat): 558 GBP/QALY (−123 USD/QALY), o dla nosicielek patogennych wariantów w genie PALB2 (zabieg w wieku 40 lat): 2 219 GBP/QALY (3 286 USD/QALY). **Ograniczenia:** • Oceniane w badaniu postępowanie obejmuje porównanie zastosowania u nosicielek patogennych wariantów w genach predyspozycji do zachorowania na raka jajnika i raka piersi profilaktyki chirurgicznej, samodzielnie, lub w połączeniu z chemoprewencją i wzmożonym nadzorem ze strategią obejmującą wyłącznie chemoprewencję i wzmożony nadzór (bez profilaktycznego zabiegu chirurgicznego). W badaniu nie oceniano opłacalności tych strategii postępowania w porównaniu do oceny genów BRCA1/2 lub braku oceny genetycznej. • Z uwagi na brak danych o zapadalności na nowotwory po RRSO i/lub RRM u nosicieli patogennych wariantów w genach innych niż BRCA1/2 w modelu przyjęto, że są zbliżone do szacunków dla populacji nosicielek mutacji w genach BRCA1/2. • Z uwagi na brak danych dotyczących umieralności z powodu raka jajnika w populacji nosicielek patogennych wariantów w modelu przyjęto szacunki dla populacji ogólnej. • Redukcja użyteczności stanów zdrowia pacjentek po RRM i RRO została przyjęta na podstawie wyników badań wykorzystujących metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*). Autorzy badania wskazują na potrzebę przeprowadzenia prospektywnych badań oceniających powyższe parametry z zastosowaniem EQ-5D.

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

<table>
<tr><th>L.p.</th><th>Badanie</th><th>Populacja/ interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>• W analizie skupiono się na kobietach w populacji ogólnej i nie oceniano bezpośrednio wpływu zróżnicowania populacji i dysproporcji w opiece zdrowotnej.</td></tr>
<tr><td>2.</td><td>Manhanda 2018[176]</td><td>Populacja: kobiety (za wyłączeniem kobiet o pochodzeniu żydowskim aszkenazyjskim) w wieku ≥30 lat[177].
Interwencja:
• Strategia referencyjna: standardowa procedura oceny ryzyka wystąpienia raka piersi i/lub raka jajnika: kryteria kliniczne, historia rodzinna – szacowane prawdopodobieństwo mutacji BRCA1/BRCA2 ≥10% oraz badania genetyczne genów BRCA1/BRCA2
• Strategia A: standardowa procedura oceny ryzyka (kryteria kliniczne, historia rodzinna) oraz badania genetyczne genów BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2
• Strategia B: procedura kwalifikacji przesiewowej z populacji ogólnej (badania genetyczne genów BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2)

Opcje postępowania profilaktycznego przyjęte w modelu w zależności od wyniku testów genetycznych:</td><td>• Typ analizy: CUA (model Markowa)
• Uwzględnione koszty: koszty badań i konsultacji genetycznych, koszty profilaktycznej salpingooforektomii (łącznie z kosztami hormonalnej terapii zastępczej oraz profilaktyki osteoporozy), koszty diagnostyki i wstępnego leczenia raka jajnika, koszty leczenia choroby wieńcowej (ang. coronary heart disease). Analizy przeprowadzono w dwóch wariantach kosztowych: dla populacji pacjentek leczonych w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych.
• Próg opłacalności: 30 000 GBP/ QALY oraz 100 000 USD/QALY
• Stopa dyskontowa: 3,5% (zgodnie z wytycznymi NICE),
• Koszty przeliczone na rok: 2014,
• Jednostka monetarna: GBP/USD,
• Horyzont analizy: dożywotni,
• Perspektywa analizy: płatnika publicznego.</td><td>Analiza podstawowa
Koszty
• Badania genetyczne: 175 GBP / 330 USD
• RRM: 4 059 GBP / 12 596 USD

Jakość życia
Użyteczność stanu zdrowia pacjenta:
• RRM: nie uwzględniono,
• RRSO: 0,95 (SD=0,1)
• Rak piersi
o zaawansowany: 0,65,
o wczesny/miejscowo zaawansowany: 0,71,
o remisja: 0,81,
o nawrót: 0,45.
• Rak jajnika
o wczesny: 0,81 (SD=0,26),
o zaawansowany: 0,55 (SD=0,29),
o stadium końcowe (pacjent nie przeżywa kolejnego roku): 0,16 (SD=0,25),
o nawrót: 0,5 (0,4; 0,61),
o remisja: 0,83 (SD=0,25).

Wyniki podstawowej analizy opłacalności
<table><tr><th colspan="5">Wielka Brytania</th></tr><tr><th></th><th>Koszt [GBP]*</th><th>LYG*</th><th>QALYG*</th><th>ICUR [GBP/QALY]</th></tr><tr><td>Strategia referencyjna</td><td>1 586,11</td><td>23,7621</td><td>23,6909</td><td>-</td></tr></table></td></tr>
</table>

[176] *Manchanda, R., Patel, S., Gordeev, V. S., Antoniou, A. C., Smith, S., Lee, A., ... & Legood, R. (2018). Cost-effectiveness of population-based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 mutation testing in unselected general population women. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 110(7), 714-725.*

[177] *W publikacji niejednoznacznie raportowane jest czy kryterium wieku i narodowości odnosi się do pacjentek poddanych badaniom genetycznym spośród populacji ogólnej, czy do wszystkich pacjentek.*

<table>
<tr><th>L.p.</th><th>Badanie</th><th>Populacja/ interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><th></th><th>Wynik testu[178]</th><th>Opcje postępowania chirurgicznego</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Ref</td><td>BRCA1/2+</td><td>• RRM* ± RRSO
• Brak RRM ± RRSO</td></tr>
<tr><td>BRCA1/2-</td><td>• brak</td></tr>
<tr><td rowspan="5">A, B</td><td>BRCA1/2+</td><td>• RRM* ± RRSO
• Brak RRM ± RRSO</td></tr>
<tr><td>BRCA1/2- RAD+</td><td>• ± RRSO</td></tr>
<tr><td>BRCA1/2-PALB2+</td><td>• RRM*
• Brak RRM</td></tr>
<tr><td>Brak patogennych wariantów</td><td>• brak</td></tr>
</table>
* prawdopodobieństwo wykonania RRM na poziomie 47 (95% CI: 0,34-0,56) niezależne od zastosowanej strategii postępowania

Model zakładał zastosowanie u pacjentów będących nosicielami patogennych wariantów w genach BRCA1/BRCA2/PALB2 opcjonalnie, oprócz profilaktycznej mastektomii, skriningu (MRI/mammografia) lub chemoprewencji (selektywne modulatory receptora estrogenowego).
</td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td>Strategia A</td><td>1 586,38</td><td>23,7621</td><td>23,6909</td><td>7 629,65**</td></tr>
<tr><td>Strategia B</td><td>1 779,73</td><td>23,7693</td><td>23,6999</td><td>21 599,96</td></tr>
<tr><td colspan="5">Stany Zjednoczone</td></tr>
<tr><td></td><td>Koszt [USD]*</td><td>LYG*</td><td>QALYG*</td><td>ICUR [USD/QALY]</td></tr>
<tr><td>Strategia referencyjna</td><td>6 795,73</td><td>23,8127</td><td>23,7478</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Strategia A</td><td>6 797,35</td><td>23,8128</td><td>23,7479</td><td>49 282,19**</td></tr>
<tr><td>Strategia B</td><td>7 207,90</td><td>23,8185</td><td>23,7553</td><td>54 769,78</td></tr>
</table>
* wartości zdyskontowane
** komentarz Agencji: wartości ICUR wyliczone na podstawie raportowanych w badaniu kosztów oraz efektów Strategii referencyjnej oraz Strategii A (strategie porównywalne pod względem ponoszonych kosztów i uzyskiwanych korzyści) w znaczący sposób odbiegają od kosztów prezentowanych przez autorów badania.

Analiza wrażliwości
<u>Jednoczynnikowa:</u>
• Wyniki analizy wskazują, że w przypadku strategii A i B zmiany w parametrach modelu (rozpowszechnienie mutacji, koszty profilaktyki chirurgicznej, wartości użyteczności, leczenie raka piersi/raka jajnika lub choroby wieńcowej) nie mają znaczącego wpływu na wyniki.
• Pomimo różnych parametrów w skrajnych przedziałach ufności/zakresach, strategie uwzględnione w modelu pozostają opłacalne przy progach mniejszych niż trzykrotność 30 000 GBP/QALY lub 100 000 USD/QALY. Strategie są opłacalne przy minimalnych założeniach dotyczących zastosowania profilaktyki chirurgicznej, tj. odpowiednio 34% dla profilaktycznej mastektomii oraz 30% dla profilaktycznej salpingooforektomii.
<u>Probabilistyczna:</u>
• W ramach analizy przeprowadzono 10 000 symulacji, w których uwzględniono zmienność parametrów wejściowych do modelu.
• Dla strategii A uzyskano 16,2% wyników poniżej przyjętego progu opłacalności (3x 30 000 GBP/QALY) oraz dla strategii B – 83,7% w przypadku modelu leczenia w Wielkiej Brytanii.
• W modelu uwzględniającym leczenie w Stanach Zjednoczonych przy przyjętym progu efektywności kosztowej (3x 100 000
</td>
</tr>
</table>

[178] *„+" – u badanej pacjentki zidentyfikowano patogenny wariant w ocenianym genie; „–" – u pacjentki nie zidentyfikowano patogennego wariantu w badanym genie.*

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				USD/QALY) większość wyników również wskazuje na efektywność kosztową strategii B (92,7% symulacji). **Wnioski:** • Wyniki badania wskazują, że najbardziej efektywną kosztowo strategią oceny ryzyka wystąpienia raka piersi i/lub jajnika jest strategia oparta na ocenie genetycznej panelu 6-genowego (BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2) w populacji ogólnej, przy czym strategia oparta na ocenie występowania mutacji w 6 genach u pacjentek spełniających kryteria kliniczne jest opcją bardziej opłacalną w porównaniu do oceny u pacjentek spełniających kryteria kliniczne genów BRCA1/2. • **Ograniczenia:** • Raportowane w publikacji wartości ICUR dla Strategii A w znacznym stopniu różnią się od oszacowań Agencji (strategie *Referencyjna* oraz *Strategia A* zasadniczo nie różnią się pod względem ponoszonych kosztów i uzyskiwanych korzyści). • Oceniana w badaniu strategia postępowania diagnostyczno-profilaktycznego obejmowała zastosowanie panelu 6-genowego BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 w populacji ogólnej kobiet oraz w populacji kobiet wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi i/lub jajnika (zgodnie z kryteriami NICE) w porównaniu do oceny tylko dwóch genów BRCA1/2. Na podstawie prezentowanych wyników nie można wnioskować o opłacalności badań genetycznych poszczególnych genów RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2. • W modelu nie uwzględniono powikłań sercowo-naczyniowych w następstwie wczesnej RRSO (uwzględniona została umieralność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz koszty dodatkowych chorób układu krążenia). • W modelu nie uwzględniono zwiększonego ryzyka umieralności na raka płuc/odbytu w wyniku przedmenopauzalnej oforektomii. • W modelu przyjęto, że badaniom genetycznym poddało się 71% kobiet (z populacji kobiet o pochodzeniu innym niż żydowskie aszkenazyjskie) - rzeczywisty odsetek kobiet poddających się badaniom wymaga ustalenia w przyszłych badaniach. • W modelu nie uwzględniono wpływu RRM na jakość życia pacjentów (użyteczności stanu zdrowia dla RRM). W modelu przyjęto 21% wskaźnik powikłań związanych z RRM.

<table>
<tr><th>L.p.</th><th>Badanie</th><th>Populacja/ interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki</th></tr>
<tr>
<td>3.</td>
<td>Li 2017[179]</td>
<td>Populacja: kobiety w wieku 40 oraz 50 lat z wysokim ryzykiem wystąpienia dziedzicznego raka piersi spełniające kryteria NCCN (oparte na wywiadzie rodzinnym[180]) kwalifikujące się do wielogenowych badań genetycznych
Interwencja:
• Strategia A: ocena występowania patogennych wariantów w genach BRCA1/BRCA2
• Strategia B: panel 7-genowy – ocena występowania patogennych wariantów w genach BRCA1, BRCA2 oraz w genach TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2

Opcje postępowania profilaktycznego przyjęte w modelu w zależności od wyniku testów genetycznych:
<table>
<tr><th></th><th>Wynik testu[181]</th><th>Opcje postępowania</th></tr>
<tr><td rowspan="2">A</td><td>BRCA1/2+</td><td>• RRM*
• MRI +MMG[182] do 75 r.ż.</td></tr>
<tr><td>BRCA1/2-</td><td>• MMG</td></tr>
</table>
</td>
<td>• Typ analizy: CUA
• Uwzględnione koszty: koszty badań genetycznych, konsultacji genetycznych, zabiegów redukujących ryzyko, badań obrazowych (MRI/MMG), leczenia raka piersi
• Próg opłacalności: 100 000 USD/LYG
• Stopa dyskontowa: 3% dla efektów zdrowotnych (jakość życia[184]) oraz kosztów. 3% stopa dyskontowa nie została zastosowana dla szacowanej oczekiwanej długości życia.
• Koszty przeliczone na rok: 2015
• Jednostka monetarna: USD
• Horyzont analizy: dożywotni (maksymalnie 100 r.ż.)
• Perspektywa analizy: płatnika publicznego</td>
<td>Analiza podstawowa
Koszty
• Badania genów BRCA1/2: 2 178 USD,
• Badania genów w panelu 7-genowym (za wyłączeniem BRCA1/2): 240 USD (0-800),
• RRM: 10 618 USD (±50%).

Jakość życia:
• Użyteczność stanu zdrowia pacjenta:
o wolnego od nowotworu: 0,9,
o z rakiem piersi: 0,68,
o z rakiem jajnika: 0,65.
• Redukcja użyteczności stanu zdrowia pacjenta:
o w roku, w którym wykonano RRM: o 0,03,
o w roku, w którym pacjent otrzymał pozytywny wynik badania genetycznego: o 0,05.

Wyniki podstawowej analizy opłacalności
<table>
<tr><th colspan="5">Efekty zdrowotne: oczekiwana długość życia</th></tr>
<tr><th>Kohorta</th><th>Strategia</th><th>Koszt [USD/pacjent]</th><th>LYG</th><th>ICER [USD/LYG]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">40 lat</td><td>A: BRCA1/2</td><td>23 954</td><td>41,375</td><td>-</td></tr>
<tr><td>B: panel 7-genowy</td><td>24 231</td><td>41,387</td><td>23 734</td></tr>
<tr><td>50 lat</td><td>A: BRCA1/2</td><td>22 870</td><td>32,419</td><td>-</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

[179] *Li, Y., Arellano, A. R., Bare, L. A., Bender, R. A., Strom, C. M., & Devlin, J. J. (2017). A multigene test could cost-effectively help extend life expectancy for women at risk of hereditary breast cancer. Value in Health, 20(4), 547-555.*

[180] *Kobiety bez objawów chorobowych, rak piersi lub rak jajnika w wywiadzie rodzinnym lub dziedziczne zespoły predysponujące do zachorowania na raka piersi/jajnika takie jak zespół Li-Fraumeni/Cowdena.*

[181] *„+" – u badanej pacjentki zidentyfikowano patogenny wariant w ocenianym genie; „–" – u pacjentki nie zidentyfikowano patogennego wariantu w badanym genie.*

[182] *Badanie mammograficzne.*

[184] *Stopa dyskontowa 3% nie została zastosowana dla efektów zdrowotnych szacowanych jako oczekiwana długość życia (LYG).*

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

<table>
<tr><th>L.p.</th><th>Badanie</th><th>Populacja/ interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td rowspan="3">B</td><td>BRCA1/2+</td><td>• RRM*
• MRI +MMG do 75 r.ż.</td></tr>
<tr><td>BRCA1/2-
5 genów+183</td><td>• RRM*
• MRI +MMG do 75 r.ż.</td></tr>
<tr><td>BRCA1/2-
5 genów-</td><td>• MMG</td></tr>
</table>
* prawdopodobieństwo wykonania RRM na poziomie 42% (±50%) niezależne od zastosowanej strategii oceny ryzyka
</td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>B: panel 7-genowy</td><td>23 152</td><td>32,426</td><td>42 067</td></tr>
<tr><td colspan="5">Efekty zdrowotne: jakość życia</td></tr>
<tr><td>Kohorta</td><td>Strategia</td><td>Koszt [USD/pacjent]</td><td>QALYG</td><td>ICUR [USD/QALYG]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">40 lat</td><td>A: BRCA1/2</td><td>23 954</td><td>20,622</td><td>-</td></tr>
<tr><td>B: panel 7-genowy</td><td>24 231</td><td>20,628</td><td>48 328</td></tr>
<tr><td rowspan="2">50 lat</td><td>A: BRCA1/2</td><td>22 870</td><td>17,931</td><td>-</td></tr>
<tr><td>B: panel 7-genowy</td><td>23 152</td><td>17,935</td><td>69 920</td></tr>
</table>
Analiza wrażliwości:
<u>Deterministyczna</u>:
• Parametr, który w największym stopniu wpłynął na wynik analizy to inkrementalny koszt badań genetycznych w panelu 7-genowym (koszty oceny genów TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2). Przy założeniu, że koszt badań genetycznych w przypadku obu strategii byłby równy, ICER dla panelu 7-genowego w porównaniu do 2-genowego wynosiłby 5 666 USD/LYG.
• Koszty leczenia raka, MRI i RRM wykazywały większy wpływ na wynik analizy w porównaniu do kosztów mammografii oraz konsultacji genetycznych.
• Spośród parametrów niekosztowych, parametrami, które w najwyższym stopniu wpłynęły na szacowany wynik analizy były: odsetek pacjentek, które zdecydowały się na RRM, odsetek pacjentek, które otrzymały wynik pozytywny w badaniu genów TP53, PTEN, CDH1, STK11 lub PALB2 (pacjentki BRCA1/2 negatywne), umieralność z powodu raka piersi i raka jajnika, ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicielek patogennych wariantów w genach TP53, PTEN, CDH1, STK11 lub PALB2 (pacjentki BRCA1/2 negatywne). Wyższy odsetek pacjentek z wynikiem pozytywnym w badaniach genetycznych 5 dodatkowych genów oraz wyższe ryzyko raka piersi u tych pacjentek przekładały się na niższy współczynnik ICER.
</td>
</tr>
</table>

[183] *TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2.*

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				• Analiza wskazuje, że wartość ICER dla strategii opartej na zastosowaniu panelu 7-genowego w porównaniu do badania genów BRCA1/2 wyniosłaby w kohorcie pacjentek 50-letnich o przy zmniejszeniu ryzyka raka piersi u nosicielek patogennych wariantów w genach TP53, PTEN, CDH1, STK11 lub PALB2 o 50% w porównaniu do wartości przyjętych w analizie podstawowej – 101 026 USD/LYG o przy wzroście ryzyka raka piersi u tych pacjentek o 50%: 21 564 USD/LYG. <u>Probabilistyczna:</u> • W ramach analizy przeprowadzono 10 000 symulacji, w których uwzględniono zmienność parametrów wejściowych do modelu. • Dla strategii partej na ocenie występowania patogennych wariantów w panelu 7-genowym uzyskano 95,7% wyników poniżej przyjętego progu opłacalności (3x 100 000 USD/LYG). <u>Jednoczynnikowa:</u> • Wyniki analizy wskazują, że w kohorcie pacjentek 50-letnich wartość wskaźnika ICER, u nosicielek patogennych wariantów w którymkolwiek z genów, wzrosłaby do 78 157 USD/LYG, jeśli wskaźnik przestrzegania wytycznych NCCN (pacjentki wybrałyby RRM lub wzmożony nadzór [MRI+MMG] zamiast samej MMG) wyniósłby 50%. **Wnioski:** • Zastosowanie panelu 7-genowego (NGS) u pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia dziedzicznego raka piersi wraz z chirurgicznymi procedurami redukującymi ryzyko nowotworu zgodnie z wytycznymi NCCN jest efektywne kosztowo w porównaniu do strategii opartej na ocenie występowania patogennych wariantów tylko w genach BRCA1/2. • Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że wraz ze wzrostem częstości wykrywanych patogennych wariantów w pozostałych 5 genach (TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2) wzrasta opłacalność wykorzystania panelu 7-genowego. • 95,7% symulacji przeprowadzonych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wskazuje na strategię opartą na zastosowaniu panelu 7- genowego jako technologię efektywną kosztowo przy przyjętym progu opłacalności na poziomie 3x 100 000 USD/LYG.

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				• Efektywność kosztowa ocenianych technologii uzależniona jest od stopnia w jakim zastosowane zostanie rekomendowane wytycznymi postępowanie profilaktyczne. **Ograniczenia:** • Oceniana w badaniu strategia postępowania diagnostyczno-profilaktycznego obejmowała zastosowanie panelu 7-genowego BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2 w porównaniu do oceny tylko dwóch genów BRCA1/2. Na podstawie prezentowanych wyników nie można wnioskować o opłacalności badań genetycznych poszczególnych genów TP53, PTEN, PALB2. • Szacowane ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicielek patogennych wariantów w genach TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2) jest mniej ugruntowane w literaturze w porównaniu do ryzyka wystąpienia nowotworu u nosicielek patogennych wariantów w genach BRCA1/2 (szacowne w analizie podstawowej ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicielek patogennych wariantów w 5 genach zostało przyjęte na poziomie ryzyka dla genu PALB2). • Szacowane ryzyko zgonu z powodu raka piersi zostało przyjęte na poziomie ryzyka dla pacjentek z chorobą ogółem. W rzeczywistości ryzyko to może różnić się pomiędzy pacjentkami w zależności od nosicielstwa patogennych wariantów w poszczególnych genach. • Autorzy badania w ramach analizy oszacowali efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia (LYG) oraz zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QAYLYG), jednakże z uwagi na dużą rozbieżność raportowanych w literaturze wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z chorobą nowotworową w badaniu odnoszą się głównie do wyników opartych na ocenie szacowanej długości życia. • W modelu nie uwzględniono scenariuszy zakładających występowanie wyników fałszywie pozytywnych i fałszywie negatywnych występujących w badaniach genetycznych (z uwagi na wysokie wartości czułości i swoistości testów genetycznych NGS). • W modelu nie uwzględniono niepewności związanej z detekcją wariantów o nieznanym statusie patogenności (ang. *variant of uncertain significance,* VUS) w genach TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2. • W analizie podstawowej przyjęto założenie, w którym kobiety po wykryciu patogennego wariantu w badaniu genetycznym, w

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				przypadku wyboru profilaktyki chirurgicznej poddaje się zabiegowi niezwłocznie po otrzymaniu wyniku badań genetycznych. W praktyce, pacjentki po otrzymaniu badań genetycznych mogą zrezygnować z opcji zabiegu lub zdecydować się na niego w późniejszym terminie. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że test 7-genowy jest technologią efektywną kosztowo nawet w przypadku, gdy zabiegowi poddaje się 50% kobiet, u których wykryto patogenny wariant w którymkolwiek genie. • W modelu nie uwzględniono ryzyka wystąpienia innych nowotworów, które mogą być związane z patogennymi wariantami w badanych genach.

[Opracowanie własne AOTMiT]

Tabela 37. Charakterystyka retrospektywnej analizy kosztów dotyczącej zastosowania procedury profilaktycznej mastektomii lub odjęcia piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny)

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
1.	**Schrauder 2019**[185]	Populacja: 370 pacjentów Kliniki Genetycznej (Frankonia, Niemcy). Osobom spełniającym kryteria włączenia do badania genetycznego zaoferowano poradnictwo genetyczne i badanie mutacji patogennych. • 242 pacjentów zostało przebadanych pod kątem genów BRCA1/BRCA2. • W przypadku wykrycia patogennej mutacji BRCA w linii zarodkowej zaproponowano strategie redukujące ryzyko i przeprowadzono kompleksową dyskusję na temat świadomej zgody (dotyczy 70 pacjentów) Interwencja: • Strategie redukujące ryzyko: • redukująca ryzyko (obustronna) salpingooforektomia (ang. *risk-reducing (bilateral) salpingo-oophorectomy*, RRSO) • obustronna mastektomia redukująca ryzyko (ang. *bilateral risk-reducing mastectomy*, BRRM), w tym: o BRRM z natychmiastową rekonstrukcją piersi z użyciem implantu, o BRRM i opóźniona rekonstrukcja piersi z użyciem implantu,	• Typ analizy: analiza identyfikacji kosztów, • Uwzględnione koszty: koszty personelu medycznego (lekarzy, pielęgniarek, personelu medyczno-technicznego), koszty materiałów (leki, implanty, inne), koszty infrastruktury szpitalnej (medyczne i niemedyczne, np. ogrzewanie, energia elektryczna, zużycie sprzętu). Oszacowanie kosztów metodą *cost-unit accounting* (w przeliczeniu na jednego pacjenta / DRG (ang. *diagnosis-related group*)) • Próg opłacalności: nie dotyczy, • Stopa dyskontowa: nie dotyczy, • Koszty przeliczone na rok: 2012 (oszacowanie kosztów poniesionych przez szpital za lata 2009-2013), • Jednostka monetarna: EUR, • Horyzont analizy: nie dotyczy, • Perspektywa analizy: niemiecki szpital uniwersytecki z certyfikowanym ośrodkiem leczenia raka piersi oferujący strategie redukujące ryzyko (rzeczywiste poniesione	W publikacji przedstawiono koszty obustronnej mastektomii redukującej ryzyko (w różnych wariantach) oraz redukującej ryzyko (obustronnej) salpingooforektomii. Z uwagi na zakres zlecenia przedstawiono wyniki wyłącznie dotyczące obustronnej mastektomii redukującej ryzyko. **Analiza podstawowa:** Łączne średnie koszty w przeliczeniu na pacjenta związane z przeprowadzeniem BRRM w różnych wariantach: • BRRM: 4 031 EUR, • BRRM z natychmiastową rekonstrukcją piersi z użyciem implantu: 10 409 EUR, • BRRM i opóźniona rekonstrukcja piersi z użyciem implantu: 13 206 EUR, • BRRM z natychmiastową rekonstrukcją piersi płatem DIEP: 14 470 EUR • BRRM i opóźniona rekonstrukcja piersi płatem DIEP: 15 199 EUR, Łączne średnie kwoty w przeliczeniu na pacjenta wynikające z refundacji na podstawie grup JGP związane z przeprowadzeniem BRRM w różnych wariantach: • BRRM: 6 619 EUR, • BRRM z natychmiastową rekonstrukcją piersi z użyciem implantu: 6 905 EUR, • BRRM i opóźniona rekonstrukcja piersi z użyciem implantu: 8 735 EUR, • BRRM z natychmiastową rekonstrukcją piersi płatem DIEP: 13 618 EUR • BRRM i opóźniona rekonstrukcja piersi płatem DIEP: 20 234 EUR. **Wnioski:** Doświadczenia niemieckiego szpitala uniwersyteckiego wskazują, że przeprowadzenie obustronnej mastektomii redukującej ryzyko z opóźnioną rekonstrukcją wiązało się z dodatkowymi średnimi kosztami na pacjenta (z uwzględnieniem kosztów personelu medycznego, kosztów materiałów i kosztów infrastruktury) w porównaniu z rekonstrukcją natychmiastową (o 2 797 EUR więcej w przypadku rekonstrukcji z użyciem implantu i 729 EUR

[185] *Schrauder, M. G., Brunel-Geuder, L., Häberle, L., Wunderle, M., Hoyer, J., Csorba, R., Reis, A., Schulz-Wendtland, R., Beckmann, M. W., & Lux, M. P. (2019). Cost effectiveness of bilateral risk-reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy. European journal of medical research, 24(1), 32. https://doi.org/10.1186/s40001-019-0391-8.*

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
		○ BRRM z natychmiastową rekonstrukcją piersi płatem DIEP (ang. *deep inferior epigastric perforator flap*, DIEP) ○ BRRM i opóźniona rekonstrukcja piersi płatem DIEP.	koszty opieki w porównaniu z sumą refundacji w niemieckim systemie opieki zdrowotnej opartym na JGP).	w przypadku rekonstrukcji piersi płatem DIEP). Łączna wartość refundacji zabiegów z uwzględnieniem kosztów personelu medycznego, kosztów materiałów i kosztów infrastruktury również była wyższa w przypadku opóźnionej rekonstrukcji w porównaniu z natychmiastową rekonstrukcją (o 1 830 EUR w przypadku rekonstrukcji z użyciem implantu i 6 616 EUR w przypadku rekonstrukcji piersi płatem DIEP). **Ograniczenia:** • Oszacowanie kosztów zostało przeprowadzone na podstawie danych uzyskanych z jednego ośrodka w perspektywie kilkuletniej – nie uwzględnia różnic w kosztach pomiędzy ośrodkami oraz wzrostu refundacji. • Oszacowania nie uwzględniają drugorzędnych i trzeciorzędnych kosztów związanych z potencjalnymi powikłaniami i rewizjami (szczególnie istotne w rekonstrukcjach piersi opartych na implantach – wskaźnik rewizji w odniesieniu do łącznej liczby rekonstrukcji opartych na implantach wynosi 20% przypadków). • Analiza została przeprowadzona z perspektywy świadczeniodawcy niemieckiego i nie uwzględnia warunków polskich.

[Opracowanie własne AOTMiT]

8.3. **Podsumowanie**

W ramach przeprowadzonej analizy badań ekonomicznych zidentyfikowano trzy publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oceniające zastosowanie profilaktycznej mastektomii u nosicieli patogennych mutacji genu **PALB2, CHEK2, TP53, PTEN** (Wei 2024, Manhanda 2018, Li 2017). W badaniu Wei 2024 populacja obejmowała zdrowe kobiety (bez nowotworu) w wieku 30 lat i więcej będące nosicielkami mutacji w genach BRCA1, BRCA2, **PALB2,** RAD51C, RAD51D lub BRIP1. W badaniu Manhanda 2018 populację badaną stanowiły kobiety w wieku 30 lat i więcej (za wyłączeniem kobiet o pochodzeniu żydowskim aszkenazyjskim), które spełniały kryteria kliniczne kwalifikujące do oceny występowania dziedzicznego raka piersi i/lub jajnika oraz kobiety z populacji ogólnej. Z kolei w badaniu Li 2017 oceniano zastosowanie różnych strategii profilaktyki raka piersi i/lub jajnika w dwóch hipotetycznych kohortach (40 oraz 50 lat) u kobiet z wysokim ryzykiem wystąpienia dziedzicznego raka piersi wg wytycznych NCCN.

W poszczególnych publikacjach uwzględniono następujące interwencje:

- Różne strategie profilaktyki raka piersi i raka jajnika obejmujące zastosowanie zabiegu operacyjnego (RRM i/lub RRSO) oraz opcjonalnie wzmożonego nadzoru/chemoprewencji w porównaniu do strategii referencyjnej opierającej się na zastosowaniu chemoprewencji w połączeniu ze wzmożonym nadzorem (u nosicielek patogennych wariantów w genach BRCA1/2, **PALB2,** RAD51C/ RAD51D) lub braku operacji (u nosicielek mutacji w genie BRIP1) (Wei 2024),
- Strategie profilaktyki raka piersi i raka jajnika obejmujące standardową procedurę oceny ryzyka (kryteria kliniczne, historia rodzinna) oraz badania genetyczne genów BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, **PALB2** (strategia A) a także procedurę kwalifikacji przesiewowej z populacji ogólnej oraz badania genetyczne genów BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, **PALB2** (strategia B) w porównaniu do strategii referencyjnej – standardowa procedura oceny ryzyka wystąpienia raka piersi i/lub raka jajnika: kryteria kliniczne, historia rodzinna – szacowane prawdopodobieństwo mutacji BRCA1/BRCA2 ≥10% oraz badania genetyczne genów BRCA1/BRCA2 (Manhanda 2018),
- Strategie oceny ryzyka występowania dziedzicznego raka piersi obejmującą badania genetyczne z zastosowaniem panelu 7-genowego (BRCA1, BRCA2 oraz w genach **TP53, PTEN,** CDH1, STK11, **PALB2**) w porównaniu do strategii oceny występowania patogennych wariantów w genach BRCA1/BRCA2 (strategia referencyjna) (Li 2017).

W badaniach Manhanda 2018 oraz Li 2017 nie oceniano zastosowania strategii oceny ryzyka opartych na ocenie wyłącznie genów PALB2, CHEK2, TP53 lub PTEN.

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu przeprowadzono analizę CUA, przy czym w badaniu Li 2017 autorzy publikacji (z uwagi na dużą rozbieżność raportowanych w literaturze wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z chorobą nowotworową) w wynikach i dyskusji odnoszą się głównie do wyników opartych na ocenie szacowanej długości życia (ICER).

Wyniki badania Wei 2024 wskazują, że u zdrowych pacjentek będących **nosicielkami mutacji w genie PALB2** przeprowadzenie **RRM w wieku 40 lat** wiązało się z dodatkowym kosztem **2 219 GBP** na każde zyskane QALY w porównaniu do zastosowania u tych pacjentek wzmożonego nadzoru połączonego z chemoprewencją od 30. roku życia. Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy połączeniu RRM (w 40. roku życia) oraz RRSO (w 45. roku życia) wyniosło **2 381 GBP**. Wyniki badania Wei 2024 nie pozwalają, jednakże na wnioskowanie o opłacalności całego postępowania obejmującego badanie genetyczne w kierunku mutacji PALB2 w połączeniu z profilaktyką chirurgiczną w porównaniu do np. strategii opartych na kryteriach klinicznych i/lub ocenie występowania patogennych mutacji w genach BRCA1/BRCA2, co odzwierciedla obecnie stosowane kryteria kwalifikacji do świadczenia.

Wyniki 2 badań, w których porównywano efektywność kosztową zastosowania różnych strategii profilaktyki raka piersi i/lub raka jajnika wskazują na efektywność kosztową strategii opartych na ocenie większej liczby genów niż BRCA1/2 – wartość inkrementalnego współczynnika

efektywności/użyteczności kosztów nie przekracza przyjętego progu opłacalności (Manhanda 2018, Li 2017). W badaniu Manhanda 2018 koszt dodatkowego QALY związanego z zastosowaniem:

- w populacji pacjentek w wieku 30 lat i więcej, spełniających kryteria kliniczne, strategii opartej na ocenie genów **BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 (strategia A)** w porównaniu do strategii opartej na ocenie genów BRCA1 oraz BRCA2 (strategia referencyjna) wyniósł odpowiednio **7 630 GBP** oraz **49 282 USD,** przy czym Analitycy Agencji zwracają uwagę w przypadku prezentowanych wyników na możliwość popełnienia przez autorów błędu obliczeniowego (obie strategie zasadniczo nie różnią się pod względem ponoszonych kosztów i uzyskiwanych efektów – analiza dla Wielkiej Brytanii: koszty strategii wynoszą odpowiednio 1 586,38 GBP oraz 1 586,11 GBP, efekty obu strategii 23,6909 QALY),
- w populacji pacjentek w wieku 30 lat i więcej (populacja ogólna bez uwzględniania kryteriów klinicznych) strategii opartej na ocenie genów **BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 (strategia B) w** porównaniu do strategii opartej na ocenie genów BRCA1 oraz BRCA2 (strategia referencyjna) wyniósł odpowiednio **21 600 GBP** oraz **54 770 USD**.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na 16,2% prawdopodobieństwo uzyskania opłacalności poniżej przyjętego progu 3x 30 000 GBP/QALY dla strategii A oraz 83,7% dla strategii B. W modelu uwzględniającym leczenie w Stanach Zjednoczonych przy przyjętym progu efektywności kosztowej (3x 100 000 USD/QALY) większość wyników probabilistycznej analizy wrażliwości również wskazuje na efektywność kosztową strategii B (92,7% symulacji).

W badaniu Li 2017 oceniającym zastosowanie strategii obejmującej wykorzystanie panelu 7-genowego (**BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2**) u pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia dziedzicznego raka piersi w porównaniu do oceny genów BRCA1/2 (strategia referencyjna) uzyskano wyniki wskazujące na opłacalność poszerzenia diagnostyki genetycznej w tej populacji (przy założonym progu opłacalności wynoszącym 100 000 USD/LYG). Szacowany inkrementalny wskaźnik ICER w dwóch hipotetycznych kohortach 40 oraz 50 lat wynosił odpowiednio **23 735 USD/LYG** oraz **42 067 USD/LYG** a analogiczne wyniki uwzględniające jakość życia wyniosły odpowiednio: **48 328 USD/QALY** i **69 920 UDS/QALY**. Deterministyczna analiza wrażliwości wskazała, że parametrem, który w największym stopniu wpłynął na wynik analizy jest koszt związany z wykonaniem w panelu 7- genowym badań genów TP53, PTEN, CDH1, STK11, PALB2 (oceniana strategia zakładała ocenę tych genów u pacjentów BRCA1/2 negatywnych). Spośród parametrów niekosztowych, parametrami, które w najwyższym stopniu wpłynęły na szacowany wynik analizy były: odsetek pacjentek, które zdecydowały się na RRM, odsetek pacjentek, które otrzymały wynik pozytywny w badaniu genów TP53, PTEN, CDH1, STK11 lub PALB2 (pacjentki BRCA1/2 negatywne), umieralność z powodu raka piersi i raka jajnika, ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicielek patogennych wariantów w genach TP53, PTEN, CDH1, STK11 lub PALB2 (pacjentki BRCA1/2 negatywne). Wyniki badania wskazują również, że efektywność kosztowa ocenianych technologii uzależniona jest od stopnia w jakim zastosowane zostanie rekomendowane wytycznymi postępowanie profilaktyczne.

W ramach analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia włączonych badań:

- Badania we włączonych publikacjach zostały przeprowadzone na podstawie symulacji w modelu drzewa decyzyjnego i/lub modelu Markowa,
- W poszczególnych państwach zastosowano różne progi opłacalności utrudniające możliwość przełożenia wyników na warunki polskie,
- W modelach decyzyjnych oceniano zastosowanie różnych strategii oceny ryzyka i postępowania profilaktycznego w odmiennych populacjach.
- Oceniane w badaniach strategie postępowania diagnostyczno-profilaktycznego obejmowały zastosowanie paneli wielogenowych lub postępowania profilaktycznego w populacji nosicielek mutacji. Na podstawie prezentowanych wyników nie można wnioskować o opłacalności badań genetycznych poszczególnych genów RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2.
- W badaniu Manhanda 2018 nie uwzględniono wpływu RRM na jakość życia pacjentów (nie została określona użyteczność stanu zdrowia dla RRM).

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono badań oceniających opłacalność zastosowania profilaktycznej mastektomii lub odjęcia piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny). W związku z powyższym przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy kosztów oceniającej średnie koszty na pacjenta poniesione przez ośrodek niemiecki przy leczeniu pacjentów z zastosowaniem chirurgii profilaktycznej redukującej ryzyko raka piersi i/lub jajnika (Schrauder 2019). Analizowane opcje postępowania obejmowały:

- redukującą ryzyko (obustronną) salpingooforektomię (RRSO),
- obustronną mastektomię redukującą ryzyko (BRRM), w tym:
    - BRRM z natychmiastową rekonstrukcją piersi z użyciem implantu,
    - BRRM z opóźnioną rekonstrukcją piersi z użyciem implantu,
    - BRRM z natychmiastową rekonstrukcją piersi płatem DIEP
    - BRRM z opóźnioną rekonstrukcją piersi płatem DIEP.

Wyniki analizy kosztów wskazują, że:

- procedura rekonstrukcji piersi (zależnie od zastosowanej metody i czasu wykonania zabiegu) wiąże się z wyższym średnim kosztem na pacjenta w zakresie od 2,5 do blisko 4-razy,
- średni koszt profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją był wyższy w przypadku zastosowania metody DIEP w porównaniu do rekonstrukcji z zastosowaniem implantu (zarówno w przypadku natychmiastowej jak i opóźnionej rekonstrukcji piersi),
- zastosowanie mastektomii redukującej ryzyko z **opóźnioną rekonstrukcją piersi z użyciem implantu** wiązało się z wyższym średnim kosztem w porównaniu do **rekonstrukcji jednoczasowej** tą samą metodą a różnica ta wynosiła 2 797 EUR (13 206 EUR vs 10 409 EUR),
- zastosowanie mastektomii redukującej ryzyko z **opóźnioną rekonstrukcją piersi płatem DIEP** wiązało się z nieznacznie wyższym średnim kosztem w porównaniu do **rekonstrukcji jednoczasowej** tą samą metodą a różnica ta wyniosła 729 EUR.

Istotnym ograniczeniem wnioskowania opierającego się na bezpośrednim porównaniu kosztów jest brak uwzględnienia osiąganych efektów zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami. Dodatkowo prezentowane średnie koszty na pacjenta nie uwzględniają różnic w kosztach pomiędzy rożnymi ośrodkami oraz drugorzędnych i trzeciorzędnych kosztów związanych z potencjalnymi powikłaniami i rewizjami. Koszt ewentualnych rewizji pozostaje szczególnie istotny w przypadku rekonstrukcji piersi opartych na implantach, gdzie szacowany wskaźnik ponownych zabiegów (w stosunku do łącznej liczby rekonstrukcji z zastosowaniem implantów) wynosi 20%.

9. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

9.1.1. Leczenie szpitalne

Obecnie profilaktyczna mastektomia jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Przedmiotowe świadczenie znajduje się w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.)[186]. W załączniku nr 4 do niniejszego rozporządzenia określono dodatkowe warunki realizacji świadczenia lp. 46 Profilaktyczna mastektomia. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, które są udzielane po spełnieniu dodatkowych warunków ich realizacji, oraz dodatkowe warunki realizacji tych świadczeń (załącznik nr 4 do rozporządzenia MZ Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.)

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Dodatkowe warunki realizacji świadczeń	
1	2	3	4
46	**Profilaktyczna mastektomia**	Wymagania formalne	1. Świadczenie jest udzielane przez świadczeniodawcę, który wykonuje co najmniej 150 zabiegów z zakresu chirurgii nowotworów piersi w roku kalendarzowym. 2. Świadczeniodawca posiada w strukturze podmiotu leczniczego w lokalizacji: 1) oddział o profilu chirurgia onkologiczna lub chirurgia plastyczna; 2) blok operacyjny; 3) OAiT. 3. Świadczeniodawca udziela świadczenia świadczeniobiorcy, który spełnia warunki kwalifikacji do świadczenia, bez względu na jego wiek.
		Warunki kwalifikacji do Świadczenia	Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcy z wysokim lub z bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi i który spełnia co najmniej jeden z poniższych warunków: 1) potwierdzona obecność mutacji BRCA1/BRCA2; 2) obciążający wywiad rodzinny: dwa zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 rokiem życia lub trzy zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką); 3) obciążający wywiad rodzinny: rozpoznanie u krewnych I stopnia metachronicznego lub synchronicznego zachorowania na nowotwór złośliwy piersi; 4) potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową.
		Zakres świadczenia	Świadczenie obejmuje: 1) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny); 2) procedurę rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny); 3) znieczulenie do zabiegu; 4) opiekę przed- i pooperacyjną.
		Personel	Do realizacji zabiegu: 1) lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej, który przeprowadził co najmniej 50 samodzielnych procesów leczniczych z zakresu chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej w okresie dwóch lat kalendarzowych poprzedzających wykonanie zabiegu; 2) pielęgniarka posiadająca tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa operacyjnego lub po kursie kwalifikacyjnym w dziedzinie pielęgniarstwa

[186] *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.).*

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Dodatkowe warunki realizacji świadczeń	
1	2	3	4
			operacyjnego, lub posiadająca co najmniej dwuletnie udokumentowane doświadczenie w instrumentowaniu do zabiegów; 3) lekarz specjalista w dziedzinie anestezjologii lub anestezjologii i reanimacji, lub anestezjologii i intensywnej terapii; 4) pielęgniarka posiadająca tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki lub po kursie kwalifikacyjnym w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki.
		Organizacja udzielania Świadczeń	1. Do świadczenia kwalifikuje wielodyscyplinarny zespół, w skład którego wchodzi psycholog, lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej, lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej oraz lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej lub lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii plastycznej. Zespół ten przeprowadza rozmowę ze świadczeniobiorcą podlegającym kwalifikacji do zabiegu. 2. W procesie kwalifikacji bierze się pod uwagę badanie rezonansu magnetycznego piersi wykonane nie wcześniej niż 12 miesięcy przed kwalifikacją do zabiegu. 3. Wynik badania genetycznego stwierdzającego obecność mutacji patogennej BRCA1/BRCA2 będącego podstawą do kwalifikacji świadczeniodawca potwierdza w badaniu materiału biologicznego z drugiego niezależnego pobrania.
		Pozostałe wymagania	1. Zapewnienie realizacji rehabilitacji po zabiegu w okresie do 14 dni po zabiegu lub w innym okresie ustalonym ze świadczeniobiorcą, jednak nie dłuższym niż 90 dni kalendarzowych od zabiegu. 2. Zapewnienie realizacji histopatologicznych badań śródoperacyjnych – w dostępie.

[Opracowanie własne na podstawie załącznika nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.)]

Zgodnie z załącznikiem nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.), profilaktyczna mastektomia obejmuje procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) w połączeniu z procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny). Skutkuje to brakiem możliwości dostosowania sposobu realizacji świadczenia, np. w związku z obrazem klinicznym lub preferencjami pacjenta/pacjentki (w zakresie terminu wykonania rekonstrukcji piersi lub rezygnacji z jej przeprowadzenia). Ponadto, aktualne kryteria kwalifikacji do świadczenia dotyczące mutacji genów nie obejmują innych mutacji niż BRCA1/BRCA2.

W załączniku nr 3a do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.) dostępne są produkty jednostkowe dedykowane dla świadczeń, dla których w rozporządzeniu określono dodatkowe warunki ich realizacji. W niniejszym załączniku wskazano dwa produkty rozliczeniowe dedykowane świadczeniu Profilaktyczna mastektomia:

- 5.51.01.0009052 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej oraz
- 5.51.01.0009053 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie informacji na temat ww. produktów[187].

[187] *Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.).*

Tabela 39. Produkty rozliczeniowe dedykowane dla świadczeń, dla których w rozporządzeniu określono dodatkowe warunki ich realizacji

Lp.	Zakres świadczeń (zgodnie z zał. 3)	Świadczenia gwarantowane zgodnie z zał. nr 4 do rozporządzenia		Produkty rozliczeniowe dedykowane poszczególnym świadczeniom		
		Nazwa świadczenia gwarantowanego	Realizacja na warunkach określonych w załączniku	Kod produktu	Kod grupy	Nazwa produktu rozliczeniowego
Hospitalizacja						
9.	CHIRURGIA ONKOLOGICZNA - HOSPITALIZACJA / CHIRURGIA ONKOLOGICZNA DLA DZIECI - HOSPITALIZACJA	Profilaktyczna mastektomia		5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *
				5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *
10.	CHIRURGIA PLASTYCZNA - HOSPITALIZACJA / CHIRURGIA PLASTYCZNA DZIECIĘCA - HOSPITALIZACJA	Profilaktyczna mastektomia		5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *
				5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *

(*) oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie załącznika nr 3a do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)]

W załączniku nr 9 do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (z późn. zm.) przedstawiono charakterystykę grup JGP J01G oraz J01H. W poniższej tabeli zaprezentowane zostały szczegółowe informacje na temat ww. grup oraz grup ujętych w ich wymaganiach.

Tabela 40. Charakterystyka grup JGP

Grupa JGP	Wymagania	Lista kodów wg ICD-9	Lista kodów wg ICD-10	Dodatkowe informacje
J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej	wymagane wskazanie procedury z listy procedur J02, procedury z listy procedur J04G oraz rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań J08 lub	-	-	-

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Grupa JGP	Wymagania	Lista kodów wg ICD-9	Lista kodów wg ICD-10	Dodatkowe informacje
	wymagane wskazanie procedury z listy procedur J02, procedury z listy procedur J04G oraz rozpoznania zasadniczego Z40.0[188]			
J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera	wymagane wskazanie procedury z listy procedur J02, procedury z listy procedur J04H oraz rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań J08 lub wymagane wskazanie procedury z listy procedur J01H, procedury z listy procedur J01a oraz rozpoznania zasadniczego Z40.0	**J01a** • 85.452 Radykalna odjęcie piersi BNO • 85.46 Obustronne radykalne odjęcie piersi • 85.71 Całkowita rekonstrukcja piersi • 85.72 Obustronna całkowita rekonstrukcja piersi		-
Inne grupy JGP ujęte w ramach wymagań grup J01G i J01H				
J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi	wymagane wskazanie procedury z listy procedur J02 i rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań J08	• 85.261 Wycięcie guza piersi z zastosowaniem technik onkoplastycznych bez centralizacji kompleksu brodawka - otoczka piersiowa lub z centralizacją • 85.432 Zmodyfikowana radykalna mastektomia	-	-

[188] *Profilaktyczne zabiegi chirurgiczne z powodu czynników ryzyka związanych z nowotworami złośliwymi.*

Grupa JGP	Wymagania	Lista kodów wg ICD-9	Lista kodów wg ICD-10	Dodatkowe informacje
		• 85.433 Prosta mastektomia z wycięciem regionalnych węzłów chłonnych • 85.451 Usunięcie piersi, mięśnia piersiowego, regionalnych węzłów chłonnych [pachowych, pod i nadobojczykowych] • 85.452 Radykalna odjęcie piersi BNO • 85.46 Obustronne radykalne odjęcie piersi • 85.471 Wycięcie piersi, mięśnia piersiowego, regionalnych węzłów chłonnych [pachowych, nadobojczykowych, piersiowych wewnętrznych, śródpiersiowych] • 85.472 Poszerzona radykalna amputacja piersi BNO • 85.48 Obustronne poszerzone radykalne odjęcie piersi		
J04G Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej	wymagane wskazanie procedury z listy procedur J04G i rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań J03E	• 85.842 Rekonstrukcja piersi płatem skórno-mięśniowym uszypułowanym • 85.851 Rekonstrukcja piersi płatem skórno-mięśniowym wolnym z połączeniem mikrochirurgicznym • 85.88 Rekonstrukcja piersi płatem	-	**Lista rozpoznań J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.:** • C50.0 Nowotwór złośliwy (brodawka i otoczka brodawki sutkowej) • C50.1 Nowotwór złośliwy (centralna część sutka) • C50.2 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna

Grupa JGP	Wymagania	Lista kodów wg ICD-9	Lista kodów wg ICD-10	Dodatkowe informacje
		skórno-mięśniowym wolnym/ uszypułowanym z protezą piersiową		wewnętrzna sutka) • C50.3 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna wewnętrzna sutka) • C50.4 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna zewnętrzna sutka) • C50.5 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna zewnętrzna sutka) • C50.6 Nowotwór złośliwy (część pachowa sutka) • C50.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice sutka) • C50.9 Nowotwór złośliwy (sutek, nieokreślony) • C79.8 Wtórny nowotwór złośliwy innych określonych umiejscowień • D05.0 Rak zrazikowy *in situ* • D05.1 Rak wewnątrzprzewodowy *in situ* • D05.7 Inny rak sutka *in situ* • D05.9 Rak *in situ* sutka, nieokreślony • D24 Nowotwór niezłośliwy sutka • D48.6 Nowotwór o nieokreślonym charakterze (sutek) • N60.0 Samotna torbiel sutka • N60.1 Rozlane torbielowate zwyrodnienie sutka • N60.2 Gruczolakowłókniako-watość sutka • N60.3 Stwardnienie tkanki włóknistej sutka • N60.4 Poszerzone przewody mlekowe sutka
J04H Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy/ ekspandera	wymagane wskazanie procedury z listy procedur J04H i rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań J03E	• 85.33 Jednostronna podskórna mammektomia/ wszczep • 85.35 Obustronna podskórna mammektomia/ wszczep • 85.531 Jednostronne wszczepienie protezy piersiowej • 85.55 Wymiana ekspandera na endoprotezę piersiową • 85.95 Wprowadzenie ekspandera do piersi • 85.97 Wszczepienie ekspanderoprotezy piersiowej	-	

Grupa JGP	Wymagania	Lista kodów wg ICD-9	Lista kodów wg ICD-10	Dodatkowe informacje
				• N60.8 Inna łagodna dysplazja sutka • N60.9 Łagodna dysplazja sutka, nieokreślona • N62 Przerost sutka • N63 Nieokreślony guzek w sutku • N64.2 Zanik sutka • Q79.8 Inne wrodzone wady rozwojowe układu mięśniowo-szkieletowego
J08 Choroby piersi złośliwe	wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań J08	-	• C50.0 Nowotwór złośliwy (brodawka i otoczka brodawki sutkowej) • C50.1 Nowotwór złośliwy (centralna część sutka) • C50.2 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna wewnętrzna sutka) • C50.3 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna wewnętrzna sutka) • C50.4 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna zewnętrzna sutka) • C50.5 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna zewnętrzna sutka) • C50.6 Nowotwór złośliwy (część pachowa sutka) • C50.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice sutka) • C50.9 Nowotwór złośliwy (sutek, nieokreślony) • C79.8 Wtórny nowotwór złośliwy innych określonych umiejscowień • D05.0 Rak zrazikowy *in situ*	-

Grupa JGP	Wymagania	Lista kodów wg ICD-9	Lista kodów wg ICD-10	Dodatkowe informacje
			• D05.1 Rak wewnątrzprzewodowy *in situ* • D05.7 Inny rak sutka *in situ* • D05.9 Rak *in situ* sutka, nieokreślony	

[Opracowanie - i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)]

W katalogu grup stanowiącym załącznik nr 1a do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (z późn. zm.) zawarte zostały szczegóły na temat grup JGP J01G, J01H (dotyczących profilaktycznej mastektomii). Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 41. Katalog grup – grupy JGP J01G oraz J01H

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Liczba dni pobytu finansowania grupą – typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą – typ umowy hospitalizacja	Zakresy świadczeń					Uwagi
								chirurgia ogólna	chirurgia onkologiczna / chirurgia onkologiczna dla dzieci	chirurgia plastyczna / chirurgia plastyczna dla dzieci	ginekologia onkologiczna	położnictwo i ginekologia / poł. i gin. - drugi p. ref. / poł. i gin. - trzeci p. ref.	
Choroby piersi, skóry i oparzenia													
321	J01G	5.51.01.0009052	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *	20 076	18 470	17	353	1	3	3	1	3	- w przypadku leczenia onkologicznego zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. nr 3b
322	J01H	5.51.01.0009053	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *	10 038	9 235	17	353	1	3	3	1	3	- w przypadku leczenia onkologicznego zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. nr 3b

(*) oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie załącznika nr 1a do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)]

Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono szczegóły wybranych grup JGP, dla których wymagane jest rozpoznanie nowotworu złośliwego lub innych chorób w obrębie piersi: J04G, J04H (dot. rekonstrukcji piersi) oraz J02 (dot. mastektomii).

Tabela 42. Katalog grup – grupy JGP J02, J04G oraz J04H

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Liczba dni pobytu finansowania grupą – typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacji dzień przyjęcia = dzień wypisu - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Wartość punktowa hospitalizacji 1-dniowej - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Wartość punktowa hospitalizacji 2-dniowej - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą – typ umowy hospitalizacja	Zakresy świadczeń						Uwagi
											chirurgia dziecięca	chirurgia ogólna	chirurgia onkologiczna / chirurgia onkologiczna dla dzieci	chirurgia plastyczna / chirurgia plastyczna dla dzieci	ginekologia onkologiczna	położnictwo i ginekologia / poł. i gin. - drugi p. ref. / poł. i gin. - trzeci p. ref.	
	Choroby piersi, skóry i oparzenia																
323	J02	5.51.01.000900 2	Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi *	6 613	6 084	18	6 084	6 260	6 437	353		1	3	3	1	3	- w przypadku leczenia onkologiczn ego zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. nr 3b
327	J04G	5.51.01.000905 4	Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej *	11 219	10 321						1	1	3	3	1	3	- w przypadku leczenia onkologiczn ego zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. nr 3b
328	J04H	5.51.01.000905 5	Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem	5 609	5 160	4 768	5 160	5 310	5 459		1	1	3	3	1	3	- w przypadku leczenia onkologiczn ego zgodnie

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Liczba dni pobytu finansowania grupą – typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacji dzień przyjęcia = dzień wypisu - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Wartość punktowa hospitalizacji 1-dniowej - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Wartość punktowa hospitalizacji 2-dniowej - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą – typ umowy hospitalizacja	Zakresy świadczeń						Uwagi
											chirurgia dziecięca	chirurgia ogólna	chirurgia onkologiczna / chirurgia onkologiczna dla dzieci	chirurgia plastyczna / chirurgia plastyczna dla dzieci	ginekologia onkologiczna	położnictwo i ginekologia / poł. i gin. - drugi p. ref. / poł. i gin. - trzeci p. ref.	
			protezy/ ekspandera *														z wytycznymi określonymi w zał. nr 3b

(*) oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie załącznika nr 1a do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)]

Zgodnie z § 17 pkt 6 zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (z późn. zm.) w przypadku wykonania jednoczasowo zabiegów operacyjnych obustronnych (na narządzie parzystym), rozliczanych grupami: J01G, J01H, J02, J04G, J04H, wartość tych produktów rozliczeniowych (ustalona w katalogu grup dla odpowiedniego trybu realizacji umowy) korygowana jest z zastosowaniem współczynnika o wartości 1,54.

Ponadto, zgodnie z ww. zarządzeniem Prezesa NFZ dla świadczeniodawców udzielających świadczeń na podstawie Karty DiLO (Karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego), którzy w roku poprzedzającym rok, w którym stosowany jest współczynnik korygujący, zrealizowali świadczenia w rozpoznaniach i co najmniej w liczbie określonej w załączniku nr 3c do zarządzenia, wartość tych produktów rozliczeniowych ze wskazanymi rozpoznaniami korygowana jest z zastosowaniem współczynnika o wartości 1,25. W poniższej tabeli przedstawiono informacje nt. produktów rozliczeniowych z zakresu nowotworów złośliwych piersi objętych współczynnikiem korygującym.

Tabela 43. Katalog produktów dedykowanych dla wybranych rozpoznań onkologicznych (produkty objęte współczynnikiem korygującym)

Nowotwór	Rozpoznanie zasadnicze ICD-10	JGP	Liczba zabiegów	Współczynnik korygujący
Nowotwór złośliwy piersi	C50	J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej	250	1,25
		J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera		
		J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi		

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie załącznika nr 3c do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)]

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę unikalnych pacjentek[189], liczbę hospitalizacji, krotność rozliczonych świadczeń, wartość zrealizowanych/rozliczonych świadczeń oraz średni czas trwania hospitalizacji u pacjentek z rozpoznaniem głównym Z40.0 Profilaktyczne zabiegi chirurgiczne z powodu czynników ryzyka związanych z nowotworami złośliwymi w latach 2019–2023 w podziale na produkty jednostkowe (5.51.01.0009052 oraz 5.51.01.0009053).

Tabela 44. Podsumowanie informacji nt. świadczeń rozliczonych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009052 oraz 5.51.01.0009053 u pacjentek z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: Z40.0 Profilaktyczne zabiegi chirurgiczne z powodu czynników ryzyka związanych z nowotworami złośliwymi w latach 2019–2023

Rok	Liczba unikalnych pacjentek	Liczba hospitalizacji	Krotność rozliczonych świadczeń	Wartość zrealizowanych świadczeń [zł]	Wartość rozliczonych świadczeń [zł]	Średni czas trwania hospitalizacji [dni]
Grupa JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009052)						
2019	0	0	0	0	0	-
2020	0	0	0	0	0	-
2021	0	0	0	0	0	-
2022	5	5	5	148 001	180 478	12,6
2023	5	5	5	126 403	214 228	6,0
Razem	**10**	**10**	**10**	**274 404**	**394 706**	**Średnia: 9,3**

[189] *Dane sprawozdawcze NFZ wskazują, że kobiety stanowiły 100% wszystkich pacjentów.*

Rok	Liczba unikalnych pacjentek	Liczba hospitalizacji	Krotność rozliczonych świadczeń	Wartość zrealizowanych świadczeń [zł]	Wartość rozliczonych świadczeń [zł]	Średni czas trwania hospitalizacji [dni]
Grupa JGP J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009053)						
2019	0	0	0	0	0	-
2020	122	128	128	1 452 968	1 560 343	5,2
2021	427	435	430	5 497 436	5 992 610	5,4
2022	472	482	482	6 647 387	9 116 215	5,2
2023	496	513	514	7 021 035	11 342 444	5,0
Razem	**1 492**	**1 558**	**1 554**	**20 618 826**	**28 011 612**	**Średnia: 5,2**
Łącznie grupy JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej oraz J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera						
2019	0	0	0	0	0	**-**
2020	122	128	128	1 452 968	1 560 343	**-**
2021	427	435	430	5 497 436	5 992 610	**-**
2022	477	487	487	6 795 388	9 296 693	**-**
2023	500	518	519	7 147 437	11 556 672	**-**
Razem	**1 501**	**1 568**	**1 564**	**20 893 230**	**28 406 318**	**-**

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

Dane sprawozdawcze NFZ wskazują, że zarówno liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: Z40.0, jak i wartość świadczeń rozliczonych w ramach produktu jednostkowego 5.51.01.0009053 (grupa JGP J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera) w latach 2020–2023 miała tendencję wzrostową. Świadczenia rozliczone w ramach produktu jednostkowego 5.51.01.0009052 (grupa JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej) dotyczyły pojedynczych pacjentek w skali roku (wyłącznie 5 pacjentek w 2022 r. oraz 5 pacjentek w 2023 r.).

Tabela 45. Charakterystyka wartości rozliczonych świadczeń na 1 pacjentkę z rozpoznaniem Z40.0 w latach 2019–2023 w podziale na produkty jednostkowe 5.51.01.0009052 oraz 5.51.01.0009053

Rok	Minimalna wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjentkę [zł]	Maksymalna wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjentkę [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjentkę [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 hospitalizację [zł]
Grupa JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009052)				
2019	0	0	0	0
2020	0	0	0	0
2021	0	0	0	0
2022	32 463	41 539	36 096	36 096
2023	34 531	53 177	42 846	42 846
Grupa JGP J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009053)				
2019	0	0	0	
2020	10 038	16 695	12 790	12 190
2021	10 038	19 911	14 034	13 776
2022	9 697	27 807	19 314	18 913
2023	15 258	30 409	22 868	22 110

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjentkę w ramach produktu jednostkowego 5.51.01.0009053 (grupa JGP J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera) stale rosła w latach 2019–2023 (w 2019 r. nie rozliczono żadnego świadczenia,

w pozostałych latach średnia wartość wzrosła z 12 790 zł w 2020 r. do 22 868 zł w 2023 r.). Z uwagi na niską liczebność populacji (łącznie 10 pacjentek w latach 2022–2023) nie jest możliwe określenie trendu dla wartości rozliczanych świadczeń w ramach produktu jednostkowego 5.51.01.0009052 (Grupa JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej).

W celu zidentyfikowania pacjentek, u których wykonano jednostronną (ICD-9: 85.452 Radykalna odjęcie piersi BNO) / obustronną mastektomię (ICD-9: 85.46 Obustronne radykalne odjęcie piersi) przeprowadzono analizę częstości sprawozdawanych procedur wg ICD-9 w ramach w grup JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej oraz J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera. Analiza ta jest jednak obarczona niepewnością z uwagi na fakt, że wymagania dla poszczególnych grup JGP nie uwzględniają konieczności wskazania procedury kierunkowej. W związku z powyższym w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie liczbę pacjentek, u których sprawozdano wykonanie procedury 85.46 Obustronne radykalne odjęcie piersi.

Tabela 46. Liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym Z40.0, u których sprawozdano wykonanie procedury ICD-9 85.46 Obustronne radykalne odjęcie piersi w grupach JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej oraz J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera w latach 2020–2023

Rok	Liczba unikalnych pacjentek	Liczba hospitalizacji
Grupa JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej		
2020	0	0
2021	0	0
2022	2	2
2023	1	1
Razem	**3**	**3**
Grupa JGP J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera		
2020	31	31
2021	142	147
2022	195	199
2023	187	193
Razem	**555**	**570**

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

Dane dotyczące mastektomii terapeutycznej oraz przeprowadzanej w jej wyniku rekonstrukcji piersi (w postaci liczby unikalnych pacjentów, liczby hospitalizacji, wartości rozliczonych świadczeń oraz średniej wartości rozliczonych świadczeń na jednego pacjenta / w ramach jednej hospitalizacji u wszystkich pacjentów (z rozpoznaniami wg ICD-10 określonymi w wymaganiach grup JGP)) w latach 2019–2023 w podziale na produkty jednostkowe (5.51.01.0009002, 5.51.01.0009054 i 5.51.01.0009055)[190] przedstawiono w poniższej tabeli.

[190] *Dotyczy pacjentów, u których rozliczono produkt kontraktowy ujęty w zarządzeniu nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.); zakres analizy nie obejmuje Kompleksowej Opieki Onkologicznej Nad Świadczeniobiorcą z Nowotworem Piersi (KON-Pierś).*

Tabela 47. Podsumowanie informacji nt. świadczeń rozliczonych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009002, 5.51.01.0009054 oraz 5.51.01.0009055 u wszystkich pacjentów w latach 2019–2023

Rok	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba hospitalizacji	Wartość rozliczonych świadczeń [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjenta [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń w ramach 1 hospitalizacji [zł]
Grupa JGP J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009002)					
2019	15 364	15 841	116 437 157	7 579	7 350
2020	10 410	10 756	80 938 582	7 775	7 525
2021	8 438	8 823	69 704 866	8 261	7 900
2022	6 889	7 247	71 826 036	10 426	9 911
2023	4 800	5 070	57 488 694	7 579	7 350
Razem	**45 901**	**47 737**	**396 395 336**	**-**	**-**
Grupa JGP J04G Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009054)					
2019	0	0	0	0	0
2020	99	99	1 097 510	11 086	11 086
2021	178	186	2 064 292	11 597	11 098
2022	205	213	3 146 588	15 349	14 773
2023	271	278	5 196 898	19 177	18 694
Razem	**753**	**776**	**11 505 288**	**-**	**-**
Grupa JGP J04H Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy/ekspandera (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009055)					
2019	0	0	0	0	0
2020	689	703	3 915 318	5 683	5 569
2021	1 329	1 491	8 804 606	6 625	5 905
2022	1 329	1 499	11 790 319	8 872	7 865
2023	1 232	1 387	12 876 750	10 452	9 284
Razem	**4 579**	**5 080**	**37 386 994**	**-**	**-**

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

We wszystkich analizowanych grupach JGP J02, J04G oraz J04H obserwowano coroczny wzrost średniej wartości rozliczonych świadczeń na jednego pacjenta / w ramach jednej hospitalizacji, z wyjątkiem roku 2023 r. w grupie JGP J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi, gdzie średnie wartości rozliczonych świadczeń zmalały w porównaniu z rokiem poprzednim. Należy mieć jednak na uwadze, że wskazane grupy JGP mogą być rozliczane w ramach Kompleksowej Opieki Onkologicznej Nad Świadczeniobiorcą z Nowotworem Piersi (KON-Pierś), która nie jest przedmiotem niniejszej analizy.

Informacje na temat liczby unikalnych pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10 C50 wraz z rozszerzeniami, liczby hospitalizacji, wartości rozliczonych świadczeń oraz średnią wartość rozliczonych świadczeń na jednego pacjenta / w ramach jednej hospitalizacji w latach 2020–2023 w podziale na produkty jednostkowe 5.51.01.0009052, 5.51.01.0009053 oraz 5.51.01.0009002 przedstawiono w załączniku nr 7 do niniejszej analizy[191].

[191] *Zakres analizy obejmował produkty jednostkowe rozliczone w ramach Kompleksowej Opieki Onkologicznej Nad Świadczeniobiorcą z Nowotworem Piersi (KON-Pierś).*

Tabela 48. Podsumowanie informacji nt. świadczeń rozliczonych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009052, 5.51.01.0009053 oraz 5.51.01.0009002 u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem C50 wraz z rozszerzeniami w latach 2020–2023

Rok	Liczba świadczeniodawców	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba hospitalizacji	Wartość rozliczonych świadczeń [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjenta [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń w ramach 1 hospitalizacji [zł]
Grupa JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009052)						
Wszyscy świadczeniodawcy						
2020	16	94	95	2 132 795	22 689	22 450
2021	15	239	243	5 740 236	24 018	23 622
2022	21	269	278	8 478 561	31 519	30 498
2023	30	319	320	13 080 514	41 005	40 877
Razem	**-**	**921**	**936**	**29 432 106**	**-**	**-**
Grupa JGP J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009053)						
Wszyscy świadczeniodawcy						
2020	56	818	820	10 182 423	12 448	12 418
2021	69	1 934	1 956	26 455 307	13 679	13 525
2022	67	2 139	2 152	41 272 958	19 295	19 179
2023	75	2 436	2 451	57 642 752	23 663	23 518
Razem	**-**	**7 327**	**7 379**	**135 553 440**	**-**	**-**
Grupa JGP J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009002)						
Świadczeniodawcy, u których możliwe było zastosowanie współczynnika 1,25[192]						
2020	19	9 393	9 599	78 450 058	8 352	8 173
2021	15	9 348	9 678	89 476 255	9 572	9 245
2022	18	10 857	11 188	148 722 529	13 698	13 293
2023	21	12 074	12 437	202 796 869	16 796	16 306
Razem	**-**	**41 672**	**42 902**	**519 445 711**	**-**	**-**
Wszyscy świadczeniodawcy						
2020	167	13 186	13 507	104 431 533	7 920	7 732
2021	154	14 641	15 099	128 601 012	8 784	8 517
2022	156	15 811	16 275	198 235 549	12 538	12 180
2023	151	16 689	17 175	260 572 873	15 613	15 172
Razem	**-**	**60 327**	**62 056**	**691 840 967**	**-**	**-**

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

W analizowanych latach nie odnotowano świadczeniodawcy, który sprawozdałby przeprowadzenie co najmniej 250 zabiegów rozliczanych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009052 lub 5.51.01.0009053.

Ponadto produkty rozliczeniowe 5.51.01.0009052 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej oraz 5.51.01.0009053 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera stanowią jedne z produktów dedykowanych dla świadczeń udzielanych na podstawie Karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego, o której mowa w art. 39 ust. 1 ustawy o Krajowej Sieci Onkologicznej. Świadczenie pn. Profilaktyczna mastektomia nie wchodzi w zakres pakietu onkologicznego. Informacje nt. zakresu świadczeń rozliczanych za pomocą produktów

[192] *Świadczeniodawcy, u których możliwe było zastosowanie współczynnika 1,25 to świadczeniodawcy udzielający świadczeń na podstawie karty DiLO, którzy w roku poprzedzającym rok, w którym stosowany jest współczynnik korygujący, zrealizowali świadczenia w rozpoznaniach zasadniczychICD-10 C50 wraz z rozszerzeniami i w liczbie co najmniej 250.*

rozliczeniowych 5.51.01.0009052 oraz 5.51.01.0009053 na podstawie Karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego przedstawiono w załączniku nr 7 do niniejszej analizy.

9.1.2. Wyroby medyczne

W okresie rekonwalescencji po przeprowadzeniu mastektomii redukującej ryzyko, z lub bez rekonstrukcji, pacjenci wymagają wsparcia w postaci dostępu do rehabilitacji czy specjalistycznych wyrobów medycznych. W warunkach realizacji świadczenia Profilaktyczna mastektomia (załącznik nr 4 do rozporządzenia MZ Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) wskazano konieczność zapewnienia realizacji rehabilitacji po zabiegu w okresie do 14 dni po zabiegu lub w innym okresie ustalonym ze świadczeniobiorcą, jednak nie dłuższym niż 90 dni kalendarzowych po zabiegu. Do przydatnych wyrobów medycznych po zabiegu zaliczają się m.in. specjalistyczna bielizna czy protezy piersi. Są one istotnym elementem wspomagającym codzienne funkcjonowanie oraz poprawiającym jakość życia po zabiegu. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie we wskazanym wykazie ujęte zostały gorsety (biustonosze) kompresyjne oraz pasy kompresyjne, które są finansowanie ze środków publicznych w przypadku m.in. rekonstrukcji piersi po mastektomii z zastosowaniem implantu lub ekspandera. Ponadto w wykazie uwzględnione zostały również wyroby medyczne (proteza piersi, biustonosze pooperacyjne lub do protez piersi) objęte refundacją po operacyjnym leczeniu nowotworów piersi, wad rozwojowych czy urazów[193]. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat ww. wyrobów medycznych.

[193] *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2024 poz. 500).*

Tabela 49. Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie

Kod	Wyroby medyczne	Osoby uprawnione do wystawiania zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne	Limit finansowania ze środków publicznych	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych	Kryteria przyznawania	Okres użytkowania	Limit cen napraw
Grupa N – Wyroby kompresyjne wykonywane na zamówienie i produkowane seryjnie							
N.16.01	Gorset (biustonosz) kompresyjny	ANGIO[194] CHI NACZ[195] CHI ONKO[196] FIZJO[197] FIZJO SPEC[198] PALI HOSP[199] MED RODZ[200] ONKO KLIN[201] POZ[202] REHA[203]	300 zł	10%	jednorazowo w przypadku rekonstrukcji piersi: 1) po mastektomii z zastosowaniem implantu lub ekspandera lub 2) w przypadku wad rozwojowych lub urazów	jednorazowo	0 zł
N.16.02	Pas kompresyjny	ANGIO CHI NACZ CHI ONKO FIZJO FIZJO SPEC PALI HOSP MED RODZ ONKO KLIN POZ	120 zł	10%	jednorazowo w przypadku rekonstrukcji piersi: 1) po mastektomii z zastosowaniem implantu lub ekspandera lub 2) w przypadku wad rozwojowych lub urazów	jednorazowo	0 zł

[194] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie angiologii.*
[195] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie chirurgii naczyniowej.*
[196] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie chirurgii onkologicznej.*
[197] *Fizjoterapeuta, o którym mowa w art. 4 ust. 4 pkt 1 i 2 ustawy z dnia 25 września 2015 r. o zawodzie fizjoterapeuty (Dz. U. z 2023 r. poz. 1213, z późn. zm.).*
[198] *Specjalista w dziedzinie fizjoterapii.*
[199] *Lekarz spełniający wymagania do wykonywania świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej, realizowanych w warunkach domowych, o którym mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146), w zakresie wykonywania tych świadczeń.*
[200] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie medycyny rodzinnej.*
[201] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie onkologii klinicznej lub chemioterapii nowotworów.*
[202] *Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej.*
[203] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie rehabilitacji lub rehabilitacji medycznej, lub rehabilitacji ogólnej, lub rehabilitacji w chorobach narządu ruchu.*

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

Kod	Wyroby medyczne	Osoby uprawnione do wystawiania zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne	Limit finansowania ze środków publicznych	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych	Kryteria przyznawania	Okres użytkowania	Limit cen napraw
		REHA					
Grupa Z – Wyroby medyczne produkowane seryjnie							
Z.01.01	Proteza piersi	CHI OGÓL[204] CHI ONKO FIZJO FIZJO SPEC GIN[205] GIN ONKO[206] MED RODZ ONKO KLIN PEDIA[207] POZ RADIO ONKO[208] REHA	350 zł proteza jednowarstwowa	0 % dzieci do ukończenia 18. roku życia 10% dorośli	operacyjne leczenie nowotworów piersi, wady rozwojowe, urazy	raz na 2 lata	0 zł
			450 zł proteza wielowarstwowa	0% dzieci do ukończenia 18. Roku życia 10% dorośli			
Z.01.02	Biustonosze pooperacyjne lub do protez piersi	CHI OGÓL CHI ONKO FIZJO FIZJO SPEC GIN GIN ONKO MED RODZ ONKO KLIN PEDIA POZ RADIO ONKO REHA	120 zł	0% dzieci do ukończenia 18. Roku życia 10% dorośli	operacyjne leczenie nowotworów piersi, wady rozwojowe, urazy	raz na rok	0 zł

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie]

[204] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie chirurgii ogólnej.*
[205] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie ginekologii.*
[206] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie ginekologii onkologicznej.*
[207] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie pediatrii.*
[208] *Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie radioterapii onkologicznej.*

Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego

9.2. Opinia Prezesa NFZ

W dniu 28 sierpnia 2024 r. wystosowano prośbę do Prezesa NFZ o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych – zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 7 ustawy wraz z podaniem metodyki tych oszacowań (pismo znak: WS.420.14.2024.MK).

Odpowiedź Prezesa NFZ zawierającą opinię w zakresie przedmiotowego zlecenia (pismo znak: NFZ-DSOZ-WLS.421.10.2024 2024.315193.MP) otrzymano 25 września 2024 r. W odpowiedzi zawarto opis metodyki oszacowań obejmujący zidentyfikowane grupy JGP umożliwiające rozliczenie świadczenia profilaktycznej mastektomii, warunki konieczne do sprawozdania i rozliczenia świadczenia, możliwy do zastosowania w przypadku zabiegów obustronnych współczynnik korygujący, a także nakłady poniesione przez Fundusz w latach 2022–2024 w związku z świadczeniem gwarantowanym pn. Profilaktyczna mastektomia. Wartość rozliczonych świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Nakłady finansowe poniesione przez NFZ w latach 2022–2024 w ramach świadczenia gwarantowanego pn. Profilaktyczna mastektomia

Produkt rozliczeniowy	Liczba zrealizowanych świadczeń			Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych		
	2022	2023	2024	2022	2023	2024 (I–VI)
5.51.01.0009052 J01G RADYKALNE ODJĘCIE PIERSI Z REKONSTRUKCJĄ Z ZASTOSOWANIEM TKANKI WŁASNEJ*	5	5	2	180 478,18	214 227,86	85 853,01
5.51.01.0009053 J01H RADYKALNE ODJĘCIE PIERSI Z REKONSTRUKCJĄ Z ZASTOSOWANIEM PROTEZY/ EKSPANDERA*	481	513	282	9 104 069,2	11 342 443,72	6 126 728,94
Razem				**9 284 547,42**	**11 556 671,58**	**6 212 581,94**

[Opracowanie na podstawie opinii Prezesa NFZ]

Wskazano, że koszt jednego świadczenia uzależniony jest od grupy JGP, ceny za punkt w zależności od rodzaju umowy, zakresu świadczeń i odpowiednich współczynników, które mogą mieć zastosowanie w ramach świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia. Do wyliczenia skutku finansowego przyjęto dla **zabiegu jednostronnego od 18 470 zł do 36 940 zł** (wartość punktową dla grupy * obecna cena za pkt w PSZ 1,84 zł), a dla zabiegu obustronnego od **28 443,80 zł do 56 889 zł.**

Z uwagi na fakt, że NFZ nie dysponuje danymi o liczbie potencjalnych świadczeniobiorców będących nosicielami patogennych mutacji, do oszacowania skutku finansowego w przypadku zmiany warunków realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia w oszacowaniach uwzględniono informacje zawarte w KŚOZ dotyczące liczby dodatkowych zabiegów w przypadku rozszerzenia wskazań do zabiegu profilaktycznej mastektomii o mutacje PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN. Do wyliczenia skutków finansowych dla płatnika przyjęto na podstawie KŚOZ wzrost rocznie o: 170 zabiegów jednostronnych oraz 125 obustronnych.

W opinii wskazano, że na podstawie powyższych informacji, że szacunkowa ocena skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w przypadku zmiany warunków zakwalifikowania realizacji ww. świadczenia gwarantowanego polegającej na rozszerzeniu wskazań do zabiegu o kolejne mutacje genów w chwili obecnej jest trudna do oszacowania. Zgodnie z powyższym skutek finansowy dla płatnika publicznego oszacowano w wysokości od **6,7 mln do 10,6 mln zł** (przyjęto ok. 1% zabiegów J01G).

W nawiązaniu do zmiany warunków wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią „z uwagi na brak możliwości oszacowania jaki odsetek świadczeń byłby wykonywany dwuetapowo, skutek finansowy nie jest możliwy do oszacowania. Należy jednak przyjąć, że będzie on zdecydowanie wyższy, z uwagi na dwa pobyty pacjenta w szpitalu rozliczane grupami – radykalna mastektomia w grupie JGP J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi i grupa JGP J04H Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy / ekspandera, których wartość po zsumowaniu jest wyższa o 2184 pkt od wartości grupy J01H. Powyższe może mieć istotne znaczenie dla świadczeniodawcy i skutkować przesunięciem realizacji tych świadczeń z wykonania jednoczasowego, co jest zalecanym standardem, do wykonywania w dwóch etapach, z uwagi na znaczącą korzyść finansową dla świadczeniodawcy. **W związku z powyższym szacunkowo skutek finansowy może wzrosnąć do 12,1 mln.”**

9.3. Analiza wpływu na budżet

9.3.1. Metodyka

Analiza dotyczy oszacowania konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. *w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tekst jednolity: Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.)* obejmujących zmianę dodatkowych warunków realizacji świadczenia lp. 46 *Profilaktyczna mastektomia*.

Przedstawione w niniejszej analizie **konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian** stanowią koszt inkrementalny, czyli różnicę w kosztach pomiędzy scenariuszem „nowym” a „istniejącym”. W analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis,* BIA) zastosowano podejście przyjęte w obowiązujących wytycznych HTA[209], zgodnie z którym analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, a przedstawiane koszty nie są dyskontowane. Analiza oceny konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe odzwierciedlają szacunkowe koszty poniesione przez płatnika publicznego związane z udzielaniem świadczeń.

Scenariusz „istniejący” – przedstawia szacowane koszty NFZ w perspektywie 3-letniej związane z realizacją świadczenia pn. *Profilaktyczna mastektomia* zgodnie z obowiązującymi dodatkowymi warunkami kwalifikacji określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tekst jednolity: Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.),

Scenariusz „nowy” – przedstawia szacowane koszty NFZ w perspektywie 3-letniej związane z realizacją świadczenia pn. *Profilaktyczna mastektomia* zgodnie z ocenianymi w niniejszym zleceniu zmianami, tj. rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji (kwalifikacja pacjentek z potwierdzoną obecnością mutacji w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN) oraz możliwością przeprowadzenia opóźnionej rekonstrukcji piersi lub całkowitej rezygnacji z rekonstrukcji piersi.

Oszacowania kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika dokonano przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnych wartości paramentów wejściowych – analiza podstawowa oraz w ramach analizy wrażliwości (wariant minimalny i maksymalny).

9.3.2. Założenia analizy

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto szereg założeń na podstawie Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej, opinii ekspertów klinicznych, zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa

[209] *AOTMiT. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp z 09.09.2024 r.*

Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. *w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne* (z późn. zm.) oraz danych sprawozdawczych NFZ, umożliwiających oszacowanie kosztów końcowych w scenariuszu „istniejącym" oraz „nowym" analizy podstawowej a także w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości.

Bazę obliczeniową dla oszacowania liczby pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji i liczby hospitalizacji stanowiła liczba wykonanych profilaktycznych mastektomii rozliczonych grupami JGP J01G *Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej* (za lata 2022–2023) oraz J01H *Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy / ekspandera* (za lata 2020–2023). Liczbę pacjentów oraz liczbę hospitalizacji w ramach scenariusza „istniejącego" i scenariusza „nowego", w wariantach uwzględnionych w niniejszej analizie, oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z wykorzystaniem modelu regresji liniowej, gdzie:

- wzór funkcji: y=ax+b,
- y = liczba pacjentów lub liczba hospitalizacji,
- x = numer kolejnego roku,

dla grupy JGP J01G:

- współczynnik a:
  - liczba unikalnych pacjentów: a = 0,
  - liczba hospitalizacji: a = 0,
- współczynnik b:
  - liczba unikalnych pacjentów: b = 5,
  - liczba hospitalizacji: b = 5,

dla grupy JGP J01H:

- współczynnik a:
  - liczba unikalnych pacjentów: a = 34,5,
  - liczba hospitalizacji: a = 39,
- współczynnik b:
  - liczba unikalnych pacjentów: b = 396,
  - liczba hospitalizacji: b = 399.

Liczba unikalnych pacjentów oraz liczba hospitalizacji została zaokrąglona do 0 miejsc po przecinku z wykorzystaniem funkcji ZAOKR programu Excel. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie prognozowanej liczby unikalnych pacjentów i hospitalizacji w latach 2025–2027

Tabela 51. Prognozowana liczba unikalnych pacjentów i hospitalizacji w latach 2025–2027 (scenariusz „istniejący" i „scenariusz nowy")

Rok	Grupa JGP J01G		Grupa JGP J01H		Łącznie	
	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba hospitalizacji	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba hospitalizacji	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba hospitalizacji
2025	**5**	**5**	**568**	**593**	573	598
2026	**5**	**5**	**603**	**632**	608	637
2027	**5**	**5**	**637**	**671**	642	676
Razem	**15**	**15**	**1 808**	**1 896**	**1823**	**1911**

[Opracowanie własne AOTMiT]

Ponadto w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej i opiniach ekspertów klinicznych określono roczną liczbę pacjentów z mutacjami genów PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN, którzy kwalifikowaliby się do profilaktycznej mastektomii w przypadku zmiany warunków realizacji świadczenia. Wskazana

liczebność populacji została dodana do każdego roku analizy 2025–2027 w ramach scenariusza „nowego”. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie tych informacji.

Tabela 52. Roczna liczba pacjentów z mutacjami genów PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN (scenariusz „nowy”)

Mutacja genu	Mastektomia jednostronna	Mastektomia dwustronna	Łącznie
PALB2[1]	70	45	115
CHEK2[1]	100	80	180
TP53 i PTEN[2]	-	-	10
Razem	**-**	**-**	**305**

[1] Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej [2] Opinia eksperta klinicznego

[Opracowanie własne AOTMiT]

Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej mutacje genów TP53 i PTEN występują skrajnie rzadko i zmiana warunków rozporządzenia będzie skutkowała pojedynczymi zabiegami w skali kraju. Nie wskazano w niej wartości liczbowych związanych z przeprowadzaniem zabiegów jednostronnych i dwustronnych w skali roku. W dalszych oszacowaniach uwzględniono wartość liczbową wskazaną przez eksperta klinicznego – ekspert podał łączną liczbę zabiegów (10 w skali roku). Procentowy udział zabiegów jednostronnych i dwustronnych dla tych mutacji oszacowano zgodnie z parametrami przedstawionymi w tabeli poniżej.

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte wartości odsetków zmiennych w zależności od analizy: podstawowej oraz wrażliwości (wariant: minimalny oraz maksymalny).

Tabela 53. Wartości odsetków zmiennych w zależności od analizy: podstawowej oraz wrażliwości (wariant: minimalny oraz maksymalny).

Analiza	Wariant	Zmienna	
		Wielkość populacji (względem liczebności prognozowanej)[1]	Udział procentowy wariantów I–III w szacowaniu wielkości populacji[2]
Minimalna	I: Profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi	80%	75%
	II: Profilaktyczna mastektomia bez wykonania rekonstrukcji piersi		20%
	III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		5%
Podstawowa	I: Profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi	100%	85%
	II: Profilaktyczna mastektomia bez wykonania rekonstrukcji piersi		10%
	III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		5%
Maksymalna	I: Profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi	120%	90%
	II: Profilaktyczna mastektomia bez wykonania rekonstrukcji piersi		5%
	III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		5%

[1] Założenia własne Agencji [2] Oszacowania własne na podstawie KŚOZ oraz opinii ekspertów klinicznych

[Opracowanie własne AOTMiT]

Do dalszych obliczeń przyjęto założenie, że w ramach scenariusza „istniejącego” prognozowane koszty świadczeń zostaną oszacowane zgodnie z aktualnymi wymogami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. *w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego* (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) załącznik nr 4 lp. 46 w jednym wariancie (profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi) z wykorzystaniem

wyceny dla grup JGP J01G i J01H. W przypadku scenariusza „nowego” przyjęto, że koszt wariantu I: *Profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi* zostanie oszacowany na zasadach analogicznych dla scenariusza „istniejącego”, a koszty wariantów II i III zostaną oszacowane na podstawie istniejących wycen grup JGP wykorzystywanych do rozliczenia mastektomii terapeutycznej (grupa JGP J02) oraz rekonstrukcji piersi (grupy JGP J04G i J04H). Podsumowanie tych informacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Grupy JGP wykorzystane do oszacowania kosztów procedur mastektomii i rekonstrukcji piersi w scenariuszu „istniejącym” i scenariuszu „nowym”

Warianty występujące w scenariuszu „istniejącym”	Grupa JGP	Warianty występujące w scenariuszu „nowym”	Grupa JGP
I: Profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi	J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej	**I: Profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi**	J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej
			J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy / ekspandera
		II: Profilaktyczna mastektomia bez wykonania rekonstrukcji piersi	J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi
	J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy / ekspandera	**III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie**	J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi
			J04G Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej
			J04H Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy/ ekspandera

[Opracowanie własne AOTMiT]

Prognozowaną wartość świadczeń w scenariuszu „istniejącym” i scenariuszu „nowym” obliczono na podstawie wartości punktowych hospitalizacji dla określonych grup JGP zawartych w Zarządzeniu nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. *w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne* (z późn. zm.) pomnożonych przez obliczoną na podstawie danych sprawozdawczych NFZ średnią cenę jednostki rozliczeniowej (punktu rozliczeniowego) w grupach JGP J01G oraz J01H dla zabiegów profilaktycznych. W przypadku zabiegów obustronnych zastosowano współczynnik korygujący 1,54 określony we wspomnianym Zarządzeniu nr 37/2024 DSOZ Prezesa NFZ. Podsumowanie tych informacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Wycena hospitalizacji w ramach grup JGP J01G, J01H, J02, J04G i J04H

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa – hospitalizacja[1]	Średnia cena jednostki rozliczeniowej[1]	Współczynnik korygujący stosowany przy zabiegach obustronnych[2]
J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej	20 076	1,84 zł	1,54
J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy / ekspandera	10 038		
J02	Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi	6 613		
J04G	Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej	11 219		
J04H	Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy/ ekspandera	5 609		

[1] Opracowanie Wydziału Taryfikacji na podstawie danych sprawozdawczych NFZ dla grup JGP J01G i J01H dla zabiegów profilaktycznych. [2] Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)

[Opracowanie własne AOTMiT]

Do ostatecznych oszacowań niezbędne było przyjęcie założeń dotyczących rozkładu realizacji zabiegów jednostronnych lub dwustronnych oraz sposobu wykonania rekonstrukcji (z zastosowaniem tkanek własnych lub protezy / ekspandera). Założenia te zostały przyjęte na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z wykonania świadczenia *Profilaktyczna mastektomia* w latach 2020–2023 rozliczanego grupami JGP J01G i J01H. Z uwagi na niepewność dotyczącą sposobu sprawozdawania realizacji procedur określonych kodami ICD-9: 85.452 *Radykalna odjęcie piersi BNO* lub 85.46 *Obustronne radykalne odjęcie piersi* (opisanymi w rozdziale 9.1.1 Analiza aktualnego stanu finansowania. Leczenie szpitalne) udział procentowy zabiegów jednostronnych obliczono poprzez odjęcie liczby rozliczonych zabiegów dwustronnych od liczby wszystkich pacjentów/hospitalizacji, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Podsumowanie informacji na temat przyjętych odsetków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Założenia analizy dotyczące udziału procentowego zabiegów jednostronnych / dwustronnych, udziału grup JGP J01G i J01H oraz stosunku liczby hospitalizacji do unikalnej liczby pacjentów

Parametr		Wartość	
		Grupa JGP J01G	Grupa JGP J01H
Udział procentowy zabiegów jednostronnych[1]	**Unikalni pacjenci**	70%	65,6%
	Hospitalizacje	70%	65,8%
Udział procentowy zabiegów dwustronnych[1]	**Unikalni pacjenci**	30%	34,4%
	Hospitalizacje	30%	34,2%
Stosunek liczebności grup JGP w całości populacji[1]	**Unikalni pacjenci**	0,5%	99,5%
	Hospitalizacje	0,5%	99,5%
Stosunek liczby hospitalizacji do unikalnej liczby pacjentów[1]		100%	103,1%

[1] Średnia obliczona na podstawie danych sprawozdawczych NFZ za lata 2020–2023

[Opracowanie własne AOTMiT]

9.3.3. Liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji – scenariusz „istniejący” i scenariusz „nowy”

W związku z faktem, że wnioski z analizy klinicznej, wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów są spójne oraz zgodne z wnioskowanymi w KŚOZ zmianami, wyniki dla poszczególnych części BIA dot. scenariusza „nowego” (liczba unikalnych pacjentów, liczba hospitalizacji, koszty całkowite, koszt inkrementalny) przedstawiono łącznie tj. całkowitą populację świadczeniobiorców łącznie dla wszystkich wnioskowanych mutacji w genach PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN oraz łącznie dla wszystkich wariantów rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii. Szczegółowy podział populacji oraz kosztów w zależności od warunków kwalifikacji oraz typu zabiegu (jednostronny / dwustronny) przedstawiono w załączniku 8 do niniejszej analizy.

Łączną liczbę unikalnych pacjentów i liczbę hospitalizacji w poszczególnych latach analizy dla scenariusza „istniejącego” przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Scenariusz „istniejący” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	458	573	687
2026	486	608	730
2027	513	642	770
Razem	**1 457**	**1 823**	**2 187**

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba hospitalizacji			
2025	**478**	**598**	**717**
2026	**510**	**637**	**764**
2027	**541**	**676**	**811**
Razem	**1 529**	**1 911**	**2 292**

[Opracowanie własne AOTMiT]

Liczbę unikalnych pacjentów i liczbę hospitalizacji w poszczególnych latach analizy dla scenariusza „nowego" przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Scenariusz „nowy" – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	702	878	1 051
2026	729	913	1 094
2027	757	947	1 134
Razem	**2 188**	**2 738**	**3 279**
Liczba hospitalizacji			
2025	726	910	1 092
2026	760	949	1 140
2027	790	988	1 189
Razem	**2 276**	**2 847**	**3 421**

[Opracowanie własne AOTMiT]

Obliczenia ostatecznych kosztów w ramach scenariusza „istniejącego" i „nowego" dokonano na podstawie liczebności hospitalizacji (a nie liczebności unikalnych pacjentów).

9.3.4. Wyniki analizy

Koszty scenariusza „istniejącego" oraz „nowego" uzyskane zgodnie z przyjętą metodyką przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Scenariusz „istniejący – wyniki analizy minimalnej, podstawowej oraz maksymalnej w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Scenariusz „istniejący"			
2025	10 538 198 zł	13 181 982 zł	15 817 270 zł
2026	11 238 946 zł	14 031 968 zł	16 844 936 zł
2027	11 921 225 zł	14 881 953 zł	17 872 603 zł
Razem	**33 698 369 zł**	**42 095 903 zł**	**50 534 809 zł**
Scenariusz „nowy"			
2025	15 244 439 zł	19 803 186 zł	24 204 298 zł
2026	15 941 683 zł	20 618 874 zł	25 242 351 zł
2027	16 554 919 zł	21 472 920 zł	26 308 847 zł
Razem	**47 741 040 zł**	**61 894 981 zł**	**75 755 496 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT]

Koszt inkrementalny, czyli konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian, stanowiące różnicę w kosztach pomiędzy scenariuszem „nowym" a „istniejącym" przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Koszt inkrementalny – wyniki analizy minimalnej, podstawowej oraz maksymalnej w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Koszt inkrementalny			
2025	4 706 241 zł	6 621 204 zł	8 387 028 zł
2026	4 702 737 zł	6 586 907 zł	8 397 414 zł
2027	4 633 693 zł	6 590 967 zł	8 436 245 zł
Razem	**14 042 671 zł**	**19 799 078 zł**	**25 220 687 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT]

Wprowadzenie zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. *w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego* (tekst jednolity: Dz.U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.), załącznik nr 4 lp. 46, świadczenie pn. *Profilaktyczna mastektomia* oceniane w niniejszym zleceniu, tj. rozszerzenie wskazań do świadczenia o pacjentów z mutacjami w genie PALB2, CHEK2, TP53 albo PTEN oraz możliwość przeprowadzenia opóźnionej rekonstrukcji piersi albo całkowitej rezygnacji z rekonstrukcji piersi **wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy.** Oszacowane koszty inkrementalne w 3-letniej perspektywie czasowej wynoszą **ok. 19,8 mln zł (analiza podstawowa).** Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na wzrost kosztów w zakresie od **14,0 mln zł (wariant minimalny)** do **25,2 mln zł (wariant maksymalny)** we wskazanym horyzoncie czasowym.

9.3.5. Ograniczenia analizy

- Oszacowania stanowiące wynik końcowy niniejszej analizy uwzględniają wyłącznie koszty wynikające z realizacji procedur profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi. Analiza, z uwagi na krótki horyzont czasowy, nie uwzględnia oszczędności wynikających z mniejszego nadzoru profilaktycznego w postaci badań obrazowych oraz ze spodziewanej redukcji liczby nowych zachorowań na raka piersi, która obniży koszty płatnika publicznego (NFZ) związane z leczeniem onkologicznym, hospitalizacjami i długoterminową opieką medyczną.
- Ocenę konsekwencji wprowadzenia zmian do ww. świadczenia ograniczono wyłącznie do konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Analiza nie obejmowała perspektywy społecznej, w tym między innymi kosztów pośrednich związanych z absencją chorobową i obniżoną wydajnością w pracy.
- Oszacowania scenariusza „nowego", a co za tym idzie również oszacowania końcowe analizy, uwzględniają wszystkie mutacje genów wskazane w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN) i są zaprezentowane łącznie. Należy jednak nadmienić, że wspomniane mutacje genów, mimo że są zaliczane do mutacji wysokiej penetracji (z wyjątkiem CHEK2) charakteryzują się zróżnicowanym prawdopodobieństwem wystąpienia nowotworu.
- Oszacowania dotyczące liczebności populacji pacjentów z mutacjami genów PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN bazują na danych z Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej i opiniach ekspertów klinicznych jako najlepszym dostępnym źródle danych wobec braku szczegółowych danych dla populacji polskiej. Również z tego względu odstąpiono od oszacowania przyrostu tych populacji w czasie, tj. przyjęto stałe wartości liczbowe określające tę populację we wszystkich latach analizy.
- Założenia dotyczące odsetków częstości realizacji poszczególnych wariantów świadczenia (tj. profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi / bez rekonstrukcji piersi / z rekonstrukcją w późniejszym terminie) zostały dokonane na podstawie opinii ekspertów klinicznych wobec braku szczegółowych danych dotyczących preferencji pacjentek w tym zakresie. Większość świadczeniobiorców spełniających wymogi dotyczące możliwości zakwalifikowania do zabiegu operacyjnego zmniejszającego ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego na podłożu istotnych klinicznie zaburzeń genetycznych jest zainteresowana opcją jednoczasowej rekonstrukcji wyniosłości piersiowej.

- Założenia dotyczące częstości wykonywania zabiegów jednostronnych i dwustronnych u pacjentów, którzy spełniają aktualne wymogi dotyczące kwalifikacji do świadczenia pn. *Profilaktyczna mastektomia* zostały oszacowane na podstawie danych sprawozdawczych NFZ. Jednakże z uwagi na niepewność dotyczącą sposobu sprawozdawania realizacji procedur określonych kodami ICD-9: 85.452 *Radykalna odjęcie piersi BNO* lub 85.46 *Obustronne radykalne odjęcie piersi*) udział procentowy zabiegów jednostronnych obliczono poprzez odjęcie odsetka rozliczonych zabiegów dwustronnych od całości wszystkich pacjentów/hospitalizacji w latach 2020–2023.
- Z uwagi na brak danych dotyczących liczby pacjentów, którzy w latach 2020–2023 kwalifikowali się do świadczenia pn. *Profilaktyczna mastektomia*, ale u których odstąpiono od jej przeprowadzenia (z powodu braku możliwości rezygnacji z rekonstrukcji piersi / przeprowadzenia jej w późniejszym terminie) w analizie odstąpiono od zwiększenia oszacowań liczby pacjentów w latach 2025–2027 wynikających z tego powodu.
- Z uwagi na ograniczenia danych sprawozdawczych NFZ odstąpiono od oszacowania kosztów leczenia potencjalnych zdarzeń niepożądanych.
- W oszacowaniach kosztów bazowano na najbardziej aktualnych danych dotyczących średniej wartości punktu rozliczeniowego w grupach JGP J01G i J01H wynoszącej 1,84 zł. Analiza nie uwzględnia zmian ceny punktu rozliczeniowego – wartość ta w najbliższych latach może wzrosnąć, co spowoduje proporcjonalny wzrost poniesionych kosztów przez płatnika publicznego (NFZ).

9.3.6. **Podsumowanie**

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025–2027). W jej ramach porównano scenariusz „istniejący" zakładający realizację świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia zgodnie z obowiązującymi warunkami kwalifikacji oraz scenariusz „nowy" zakładający rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia o pacjentki o potwierdzonej obecności mutacji genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN oraz możliwość przeprowadzenia opóźnionej rekonstrukcji piersi lub całkowitej rezygnacji z tego zabiegu. W ramach obu scenariuszy dokonano oszacowania kosztów w 3 wariantach: podstawowym, uwzględniającym najbardziej prawdopodobne wartości parametrów wykorzystanych w analizie oraz minimalnym i maksymalnym, w których uwzględniono zakres wartości odzwierciedlający niepewność oszacowania dla najważniejszych parametrów.

- Szacowana liczba unikalnych pacjentów / hospitalizacji w latach 2025–2027 wynosi:
    - scenariusz „istniejący":
        - wariant minimalny: 458/478 (1. rok), 486/510 (2. rok), 513/541 (3. rok); 1 457/1 529 (łącznie),
        - wariant podstawowy: 573/598 (1. rok), 608/637 (2. rok), 642/676 (3. rok); 1 823/1 911 (łącznie),
        - wariant maksymalny: 687/717 (1. rok), 730/764 (2. rok), 770/811 (3. rok); 2 187/2 292 (łącznie),
    - scenariusz „nowy":
        - wariant minimalny: 702/726 (1. rok), 729/760 (2. rok), 757/790 (3. rok); 2 188/2 276 (łącznie),
        - wariant podstawowy: 878/910 (1. rok), 913/949 (2. rok), 947/988 (3. rok); 2 738/2 847 (łącznie),
        - wariant maksymalny: 1 051/1 092 (1. rok), 1 094/1 140 (2. rok), 1 134/1 189 (3. rok), 3 279/3 421 (łącznie).
- Koszty scenariusza „istniejącego" oraz „nowego" oszacowane zgodnie z przyjętą w analizie metodyką w latach 2025–2027 wynoszą:

- scenariusz „istniejący”:
  - wariant minimalny: 10 538 198 zł (1. rok), 11 238 946 zł (2. rok), 11 921 225 zł (3. rok); 33 698 369 zł (łącznie),
  - **wariant podstawowy: 13 181 982 zł (1. rok), 14 031 968 zł (2. rok), 14 881 953 zł (3. rok); 42 095 903 zł (łącznie),**
  - wariant maksymalny: 15 817 270 zł (1. rok), 16 844 936 zł (2. rok), 17 872 603 zł (3. rok); 50 534 809 zł (łącznie),
- scenariusz „nowy”:
  - wariant minimalny: 15 244 439 zł (1. rok), 15 941 683 zł (2. rok), 16 554 919 zł (3. rok); 47 741 040 zł (łącznie),
  - **wariant podstawowy: 19 803 186 zł (1. rok), 20 618 874 zł (2. rok), 21 472 920 zł (3. rok); 61 894 981 zł (łącznie),**
  - wariant maksymalny: 24 204 298 zł (1. rok), 25 242 351 zł (2. rok), 26 308 847 zł (3. rok); 75 755 496 zł (łącznie).

Wprowadzenie ocenianych zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego.

Koszt inkrementalny w latach 2025–2027 wariantu podstawowego wynosi odpowiednio:

- **1. rok: 6 621 204 zł,**
- **2. rok: 6 586 907 zł,**
- **3. rok: 6 590 967 zł,**
- **łącznie: 19 799 078 zł.**

Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości zarówno w wariancie minimalnym, jak i maksymalnym również wskazują, że wprowadzenie ocenianych zmian w rozporządzeniu MZ wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w każdym roku analizy. Koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio:

- wariant minimalny:
  - 1. rok: 4 706 241 zł,
  - 2. rok: 4 702 737 zł,
  - 3. rok: 4 633 693 zł,
  - łącznie: 14 042 671 zł.
- wariant maksymalny:
  - 1. rok: 8 387 028 zł,
  - 2. rok: 8 397 414 zł,
  - 3. rok: 8 436 245 zł,
  - łącznie: 25 220 687 zł.
- W Załączniku 8 przedstawiono dodatkowe, szczegółowe oszacowania populacji oraz kosztów w podziale na poszczególne podgrupy pacjentów wydzielone względem mutacji w analizowanych genach (PTEN, TP53, PALB2, CHEK2) w celu przedstawienia wpływu na budżet płatnika publicznego rozszerzenia kryteriów kwalifikacji świadczenia o każdą pojedynczą mutację. Ponadto przedstawiono odrębne oszacowanie zarówno populacji jak i kosztów w zależności od rodzaju zabiegu: jednostronny i obustronny oraz w zależności od wariantu rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii: jednoczasowa lub opóźniona lub mastektomia bez rekonstrukcji. Wszystkie dodatkowe analizy przedstawiono w wariancie minimalny, podstawowym i maksymalnym w horyzoncie czasowym 2025-2027.

10. Proponowane warunki realizacji świadczenia

Proponowany projekt zmian warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej pn. Profilaktyczna mastektomia lp. 46 załącznika nr 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.)[210], przedstawiono w tabeli poniżej. Propozycja nowych warunków realizacji świadczenia opiera się na obowiązujących wymaganiach dla świadczenia Profilaktyczna mastektomia oraz Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, opiniach ekspertów klinicznych oraz przeglądzie wytycznych praktyki klinicznej, rozwiązaniach międzynarodowych oraz przeglądzie aktualnych danych naukowych.

Tabela 61. Projekt zmiany warunków realizacji świadczenia lp. 46 z załącznika nr 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.)

Nazwa świadczenia	Kategoria	Opis warunków
Lp. 46 Profilaktyczna mastektomia	**Wymagania formalne**	1. Świadczenie jest udzielane przez świadczeniodawcę, który wykonuje co najmniej 150 zabiegów z zakresu chirurgii nowotworów piersi w roku kalendarzowym. 2. Świadczeniodawca posiada w strukturze podmiotu leczniczego w lokalizacji: 1) oddział o profilu chirurgia onkologiczna lub chirurgia plastyczna; 2) blok operacyjny; 3) OAiT. 3. Świadczeniodawca udziela świadczenia świadczeniobiorcy, który spełnia warunki kwalifikacji do świadczenia, bez względu na jego wiek.
	Warunki kwalifikacji do świadczenia	Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcy z wysokim lub z bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi w narządzie kwalifikowanym do profilaktycznej mastektomii i który spełnia co najmniej jeden z poniższych warunków: 1) potwierdzona obecność mutacji w przynajmniej jednym z następujących genów: BRCA1/BRCA2, PALB2, TP53, PTEN; 2) potwierdzona obecność mutacji CHEK2 i obciążający wywiad rodzinny: jedno zachorowanie u krewnych I lub II stopnia; 3) obciążający wywiad rodzinny: dwa zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 rokiem życia lub trzy zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką); 4) obciążający wywiad rodzinny: rozpoznanie u krewnych I stopnia metachronicznego lub synchronicznego zachorowania na nowotwór złośliwy piersi; 5) potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową.
	Zakres świadczenia	Świadczenie obejmuje: 1) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wraz z jednoczasową procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) albo 2) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi albo 3) procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wraz z procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wykonaną w późniejszym terminie; 4) znieczulenie do zabiegu; 5) opiekę przed- i pooperacyjną.
	Personel	Do realizacji zabiegu:

[210] *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r., poz.870 z późn. zm.).*

		1) lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej, który przeprowadził co najmniej 50 samodzielnych procesów leczniczych z zakresu chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej w okresie dwóch lat kalendarzowych poprzedzających wykonanie zabiegu; 2) pielęgniarka posiadająca tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa operacyjnego lub po kursie kwalifikacyjnym w dziedzinie pielęgniarstwa operacyjnego, lub posiadająca co najmniej dwuletnie udokumentowane doświadczenie w instrumentowaniu do zabiegów; 3) lekarz specjalista w dziedzinie anestezjologii lub anestezjologii i reanimacji, lub anestezjologii i intensywnej terapii; 4) pielęgniarka posiadająca tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki lub po kursie kwalifikacyjnym w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki.
	Organizacja udzielania świadczeń	1) Do świadczenia kwalifikuje wielodyscyplinarny zespół, w skład którego wchodzi psycholog, lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej, lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej oraz lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej lub lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii plastycznej. Zespół ten przeprowadza rozmowę ze świadczeniobiorcą podlegającym kwalifikacji do zabiegu. 2) W procesie kwalifikacji bierze się pod uwagę badanie rezonansu magnetycznego piersi wykonane nie wcześniej niż 12 miesięcy przed kwalifikacją do zabiegu. 3) Wynik badania genetycznego stwierdzającego obecność mutacji patogennej BRCA1/BRCA2, PALB2, CHEK2, TP53, PTEN będącego podstawą do kwalifikacji świadczeniodawca potwierdza w badaniu materiału biologicznego z drugiego niezależnego pobrania.
	Pozostałe wymagania	1) Zapewnienie realizacji rehabilitacji po zabiegu w okresie do 14 dni po zabiegu lub w innym okresie ustalonym ze świadczeniobiorcą, jednak nie dłuższym niż 90 dni kalendarzowych od zabiegu. 2) Zapewnienie realizacji histopatologicznych badań śródoperacyjnych – w dostępie.

Komentarz Prezesa NFZ

Rozpatrując kwestie zmiany warunków realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia, NFZ zwraca uwagę na toczącą się korespondencję z Departamentem Lecznictwa Ministerstwa Zdrowia w sprawie możliwości realizacji w tym samym terminie operacyjnego leczenia nowotworu złośliwego jednej piersi oraz profilaktycznej mastektomii drugiej piersi. W obecnym brzmieniu *„Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcy (...), u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi (…)”* zapis sugeruje wyłączenie pacjentek, leczonych z powodu nowotworu złośliwego drugiej piersi (np. niezaawansowanego raka piersi). Zatem powstaje wątpliwość czy zapis dotyczący wykluczenia nowotworu złośliwego odnosi się tylko do piersi, która ma zostać usunięta w ramach profilaktycznej mastektomii, czy też aktywny proces nowotworowy jest przeciwskazaniem do profilaktycznej mastektomii drugiej piersi, bez względu na stopień zaawansowania choroby nowotworowej. NFZ powołując się na opinie KK w dziedzinie chirurgii onkologicznej pana prof. Wojciecha Zegarskiego wskazuje, że obecność aktywnego procesu nowotworowego w przypadku wczesnego raka piersi nie jest uznawana za przeciwskazanie do profilaktycznej mastektomii drugiej zdrowej piersi.

Ponadto NFZ zwraca uwagę, że aktualne warunki kwalifikacji do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia w brzmieniu *„Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcy (…), u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi (…)”* nie odnoszą się do przypadków przebytego w przeszłości leczenia nowotworu złośliwego drugiej piersi. Z drugiej strony zapis uwzględniony w zakresie świadczenia – *„zabieg jednostronny”* może wskazywać, że do profilaktycznej mastektomii mogą kwalifikować się pacjentki, które w przeszłości miały przeprowadzoną mastektomie drugiej piersi z powodu choroby nowotworowej.

Komentarz Agencji

Warunki realizacji świadczenia zostały poszerzone o nowe kryteria kwalifikacji obejmujące pacjentki z mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53, PTEN oraz wprowadzono możliwość wykonania profilaktycznej mastektomii z opóźnioną rekonstrukcją lub bez rekonstrukcji piersi. Ponadto po analizie aktualnych zapisów warunków kwalifikacji do świadczenia uwzględniono uwagi Prezesa NFZ i doprecyzowano kryteria kwalifikacji świadczeniobiorcy: *„Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcy (…), u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi* ***w narządzie kwalifikowanym do profilaktycznej mastektomii (…)****”*

11. Podsumowanie i kluczowe wnioski

PROBLEM DECYZYJNY

Przedmiot zlecenia

- Przedmiotem zlecenia jest **ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego pn. Profilaktyczna mastektomia**. Zmiana warunków realizacji świadczenia dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentów z potwierdzonymi patogennymi mutacjami genowymi **PALB2, CHEK2, TP53 lub PTEN** predysponującymi do rozwoju raka piersi. Ponadto zmiana warunków realizacji świadczenia obejmuje wprowadzenie nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (**bez rekonstrukcji piersi**, albo **wykonaną w późniejszym terminie**) oraz określenie nowych minimalnych warunków jego realizacji.
- Zgodnie z aktualnymi warunkami realizacji świadczenie pn. Profilaktyczna mastektomia jest dedykowane wyłącznie świadczeniobiorcom, u których wynik badania genetycznego potwierdził **obecność patogennej mutacji genu BRCA1/BRCA2 lub u których występuje obciążający wywiad rodzinny lub potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową.** Świadczenie nie uwzględnia świadczeniobiorców z potwierdzonym nosicielstwem innych patogennych mutacji genu (m.in. PALB2, CHEK2, TP53, PTEN), których obecność wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej o złym rokowaniu. Ponadto obecnie obowiązujący zakres świadczenia wskazuje, że **rekonstrukcja piersi, może być wykonana wyłącznie jednoczasowo tj. podczas jednego zabiegu operacyjnego związanego z profilaktyczną mastektomią lub odjęciem piersi**, a więc bez możliwości wykonania rekonstrukcji piersi w terminie późniejszym, niż zabieg profilaktycznej mastektomii i odjęcia piersi.

Problem zdrowotny

- Nowotwór piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet i drugą najczęstszą przyczyną śmierci z powodu raka wśród kobiet na świecie.
- Etiologia jest determinowana przez czynniki genetyczne, środowiskowe, żywieniowe, hormonalne i dziedziczne. Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi wiąże się z występowaniem mutacji genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworu. Do genów supresorowych, których mutacje związane są z wysoką penetracją, należą m.in. BRCA1/BRCA2, **TP53** (zespół Li–Fraumeni), **PTEN** (zespół Cowdena) oraz **PALB2**. Do genów, których mutacje wiążą się z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą m.in. **ATM i CHEK2**. Nosicielki patogennej mutacji genu **TP53, PTEN** oraz **PALB2**, mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi wynoszące odpowiednio 85%, 80% i 50% (dane pochodzą od ekspertów klinicznych). W przypadku nosicielek patogennej mutacji genu **CHEK2**, przy współistnieniu przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia ryzyko zachorowania na raka piersi jest pięciokrotnie wyższe. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie ryzyka wystąpienia raka piersi w zależności od potwierdzonego testem diagnostycznym wariantu genu na podstawie wytycznych NCCN 2024.

Tabela 62. Ryzyko wystąpienia raka piersi w zależności od wariantu genu

Gen / Parametr	BRCA1	BRCA2	TP53	PTEN	PALB2	CHEK2	ATM
Stopień penetracji[1] genu	Wysoki	Wysoki	**Wysoki**	**Wysoki**	**Wysoki**	**Zwiększony**	**Zwiększony**
Ryzyko wystąpienia raka	>60%	>60%	**>60%**	**40-60%**	**41-60%**	**15-40%**	**15-40%**

piersi (ryzyko absolutne)							
Siła dowodów naukowych	*Bardzo silne*	*Bardzo silne*	***Silne***	***Silne***	***Silne***	***Silne***	***Silne***

[1]Penetracja genu – cecha genotypu odnosząca się do prawdopodobieństwa wystąpienia stanu klinicznego w przypadku obecności określonego genotypu.

- Aktualnie postępowanie profilaktyczne wśród pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi z potwierdzoną patogenną mutacją genetyczną obejmuje aktywny nadzór profilaktyczny (MRI, MMG, USG), czyli działania ukierunkowane jedynie na zdiagnozowanie nowych przypadków raka piersi w jak najwcześniejszym stadium zaawansowania klinicznego, a nie działania mające na celu zabieganie ich występowaniu. Leki zapobiegające są obiecującym podejściem do zmniejszenia obciążenia rakiem piersi.

Oceniana technologia medyczna

- **Profilaktyczna mastektomia,** czyli zapobiegawcza amputacja jednej lub obydwu piersi jest najbardziej radykalną formą profilaktyki raka piersi i zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o ponad 90%. Stąd też zamiast powszechnie funkcjonującego pojęcia mastektomii profilaktycznej, bardziej adekwatnym i postulowanym pojęciem jest **mastektomia redukująca ryzyko** (ang. *risk-reducing mastectomy*; RRM). W zależności od zakresu, którego dotyczy mastektomia można wyróżnić: obustronną profilaktyczną mastektomię oraz kontralateralną profilaktyczną mastektomię, która polega na usunięciu kontralateralnej (przeciwnej) niezajętej nowotworem piersi. U pacjentek z jednostronnym nowotworem piersi kontralateralna mastektomia, ma na celu redukcję ryzyka rozwoju nowotworu w drugiej piersi.
- **Rekonstrukcja piersi** po mastektomii odgrywa kluczową rolę w poprawie jakości życia pacjentek i łagodzeniu traumy psychologicznej związanej z nowotworem piersi lub ryzykiem wystąpienia nowotworu piersi, stała się także częścią kompleksowego leczenia i zapobiegania nowotworom piersi. Zabieg profilaktycznej mastektomii można przeprowadzić zarówno bez rekonstrukcji, z IBR lub DBR. IBR ma miejsce w trakcie tego samego zabiegu operacyjnego co mastektomia, natomiast DBR może być wykonywana od kilku miesięcy do kilku lat po mastektomii.
- Można wyróżnić dwie metody rekonstrukcji piersi tj.: **jednoetapową** (IBR za pomocą stałego implantu piersi) oraz **dwuetapową** (obejmuje dwa oddzielne etapy chirurgiczne, w pierwszym etapie po mastektomii chirurg umieszcza pod skórą i mięśniem piersiowym specjalny ekspander tkankowy, który stopniowo jest wypełniany płynem, aby rozciągnąć tkanki, tworząc przestrzeń na dla przyszłego implantu, w drugim etapie ekspander tkankowy jest zastępowany stałym implantem piersiowy). Są dostępne różne techniki rekonstrukcji piersi tj.: rekonstrukcja piersi za pomocą implantu oraz rekonstrukcja autologiczna (za pomocą wolnych płatów DIEP, PAP, TRAM, TUG, SGAP, IGAP). Nie ma dowodów naukowych, które potwierdzałyby zdecydowaną wyższość konkretnej procedury. **Operacja rekonstrukcji piersi jest bezpieczną procedurą z onkologicznego punktu widzenia, niezależnie od zastosowania autologicznej lub opartej na implantach metody rekonstrukcji i niezależnie od natychmiastowego lub opóźnionego czasu wykonania procedury.**

Opis świadczenia opieki zdrowotnej wg KŚOZ

- KŚOZ zawiera propozycję zmiany warunków realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia wskazanego w lp. 46 załącznika nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.).
- Zmiana dotyczy **rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii** jak i **uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi** w związku z profilaktyczną mastektomią (jednoczasowo albo dwuetapowo – tj. w późniejszym terminie albo bez rekonstrukcji piersi) wraz z określeniem nowych minimalnych warunków jego realizacji.

- Proponowane rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii obejmuje **uwzględnienie świadczeniobiorców będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, TP53 oraz PTEN** niezależnie od wywiadu rodzinnego oraz z patogenną mutacją **CHEK2** przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia.
- Nowy proponowany wariant realizacji świadczenia powinien uwzględniać dodatkowo **procedurę profilaktycznej mastektomii z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi albo sam zabieg profilaktycznej mastektomii (zabieg jednostronny lub obustronny) bez wykonania rekonstrukcji piersi.** Zaproponowana zmiana zakresu świadczeń jest podyktowana faktem, że nie wszyscy świadczeniobiorcy decydują się na jednoczasową rekonstrukcję piersi lub podejmują decyzję o rezygnacji z rekonstrukcji. Tym samym, zmiana umożliwi świadczeniobiorcom dokonanie odpowiedniego wyboru według własnych preferencji.

Wcześniejsze postępowanie administracyjne

- Profilaktyczna mastektomia stanowiła przedmiot oceny AOTMiT w 2018 r. w populacji u kobiet z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi. Na podstawie raportu analitycznego Agencji, Rada Rady Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko, a Prezes Agencji pozytywną rekomendację uznając tym samym za zasadne zakwalifikowanie omawianego świadczenia zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego w populacji kobiet z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi z:
  - potwierdzona mutacja BRCA 1/2 (ICD-10: Z15.01) lub
  - obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub
  - 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką) (ICD-10: Z15.01) lub
  - krewne I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi (ICD-10: Z15.01) lub
  - choroba proliferacyjna piersi przebiegająca z atypią komórkową.
- Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT, kwalifikacja do świadczenia jest prowadzona przez zespół wielodyscyplinarny, w skład, którego wchodzą psycholog, lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej, lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej, chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej. Zapewnia się rehabilitację po zabiegu do 14 dni lub maksymalnie do 90 dni od zabiegu oraz śródoperacyjne badania histopatologiczne. Kwalifikacja uwzględnia MRI piersi wykonane nie wcześniej niż 12 miesięcy przed kwalifikacją do zabiegu.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych

- W wyniku wyszukiwania, zidentyfikowano 8 **rekomendacji refundacyjnych / decyzji finansowych** odnoszących się m.in. do profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi oraz dotyczących kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii pacjentów z potwierdzonymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN.
  - **Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne / decyzje finansowe dotyczące profilaktycznej mastektomii były pozytywne**. Decyzje miały na celu m.in. wspieranie dostępu do różnych technik operacji rekonstrukcji piersi u pacjentek po profilaktycznej mastektomii tj.: przeszczep autologicznej tkanki tłuszczowej, DIEP, PAP, TMG czy rekonstrukcja piersi z wkładką syntetyczną (QH 2024a, QH 2024b, DHAC 2023, HAS 2020, RCMH 2024).
  - W dokumencie pochodzącym z Australii wskazano, że **DBR jest klinicznie wskazana w ciągu 365 dni**, w przypadku etapowych rekonstrukcji wszystkie zabiegi powinny być wykonywane w możliwie najkrótszym czasie (QH 2024a, QH 2024b).
  - W rekomendacjach odnoszących się do mutacji, które stanowią podstawę wskazania do RRM, **uwzględniano kobiety z grupy wysokiego ryzyka nosicielstwa mutacji**

m.in. PALB2, TP53 oraz PTEN (NHS 2023, NHS 2018, AETNA 2024). **Rekomendacje nie uwzględniają pacjentów z mutacją genetyczną genu CHEK2**, jedynie amerykańska firma ubezpieczeniowa AETNA zaznacza, że profilaktyczna mastektomia u kobiet z mutacją genu CHEK2 jest wskazaniem eksperymentalnym o niepotwierdzonej skuteczności (AETNA 2024).

Wytyczne praktyki klinicznej

- Odnaleziono 11 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących interwencji profilaktycznych / zmniejszających ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii, z uwzględnieniem pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN i ATM (NCCN 2024a, NICE 2023, NCCN 2024b, ESMO 2023, ASCO&ASRO&SSO 2020, PTOK 2020, SEOM 2019, Wright 2017, KCE 2015, AHS 2017, NVPC 2018).
- **Zalecanym postępowaniem u kobiet z wysokim lub podwyższonym ryzykiem związanym m. in. z występowaniem mutacji w genach i/lub obciążeniem rodzinnym jest RRM**. Odnalezione wytyczne różnią się pod względem wskazań do stosowania RRM w kontekście obecności patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów genetycznych w genach podatności na raka piersi (PALB2, PTEN, CHEK2 i TP53).
- Wytyczne europejskie ESMO 2023, kanadyjskie Wright 2017 wskazują, że u wszystkich nosicielek wariantu patogennego wysokiego ryzyka, CRRM zmniejsza częstość występowania kontralateralnego raka piersi bez udowodnionego wpływu na przeżycie całkowite.
- Wszystkie wytyczne formułują zalecenia jako „należy rozważyć" przeprowadzenie RRM – co oznacza, że należy wziąć pod uwagę inne czynniki takie jak indywidualną historię raka piersi w wywiadzie, obciążenie rodzinne, bilans korzyści i potencjalnych szkód oraz preferencje pacjenta. Poniżej w tabeli przedstawiono podsumowanie zaleceń dla analizowanych mutacji w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM.

Tabela 63. Podsumowanie zaleceń dotyczących profilaktycznej mastektomii u kobiet z mutacją w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM

Mutacja w genie	PALB2	CHEK 2	TP53	PTEN	ATM
NCCN 2024a NCCN 2024b	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Nie zalecana RRM** (postępowanie w oparciu o historię rodzinną)	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Nie zalecana RRM** (Postępowanie w oparciu o historię rodzinną)
NICE 2023	Nie analizowano	Nie analizowano	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi **Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet z rakiem piersi	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi Nie analizowano	Nie analizowano
ESMO 2023	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi Dotyczy kobiet z rakiem piersi	Nie analizowano	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Należy rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi Dotyczy kobiet z rakiem piersi	Nie analizowano
ASCO&ASRO &SSO 2020[1]	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano
PTOK 2020[2]	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano	Nie analizowano
SEOM 2019	**Można rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Można rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	Nie analizowano	**Można rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Można rozważyć BRRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi
Wright 2017	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet z wczesnym stadium raka piersi	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet z wczesnym stadium raka piersi	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet z wczesnym stadium raka piersi	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet z wczesnym stadium raka piersi	Nie analizowano

Mutacja w genie	PALB2	CHEK 2	TP53	PTEN	ATM
KCE 2015	Nie analizowano	**Można rozważyć CRRM** Dotyczy kobiet po rozpoznaniu raka piersi	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	**Należy rozważyć RRM** Dotyczy kobiet bez raka piersi	Nie analizowano
Siła zalecenia: Należy rozważyć		*Siła zalecenia: Można rozważyć*		*Siła zalecenia: Nie jest zalecana*	

[1] W wytycznych wskazano, że należy omówić z pacjentem opcję CRRM z zaoszczędzeniem brodawki sutkowej u pacjentek z nowotworem piersi i mutacją w genie o umiarkowanej penetracji. Decyzja dotycząca CRRM nie powinna opierać się wyłącznie na statusie mutacji; [2] Wytyczne wskazują jedynie, że do genów, których mutacje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą także ATM, NBN, NF1, CHEK2 i STK11. Nie sformułowano zaleceń wprost odnoszących się do mastektomii redukującej ryzyko w analizowanych mutacjach genów.

- Jedynie trzy odnalezione dokumenty odnosiły się bezpośrednio do rekonstrukcji piersi po RRM (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018).
    - Kobiety z rakiem piersi lub będące w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi powinny uzyskać wystandaryzowaną informację na temat rekonstrukcji piersi już w początkowym etapie podejmowania decyzji o mastektomii (AHS 2017).
    - Jednoczasowa rekonstrukcja piersi (IBR) jest uznawana za bezpieczną i powinna być proponowana pacjentkom, także po profilaktycznej mastektomii (ESMO 2023, AHS 2017, NVPC 2018). Podobnie u pacjentek z nowotworem piersi, u których wykonano terapeutyczną mastektomię, które nie wymagają lub prawdopodobnie nie będą wymagać radioterapii po mastektomii, także należy rozważyć IBR (AHS 2017).
    - Ryzyko powikłań pooperacyjnych może być wyższe w przypadku DBR w porównaniu do ryzyka przy IBR wykonanej po mastektomii profilaktycznej (NVPC 2018, w oparciu o dane bardzo niskiej pewności).

Alternatywne technologie medyczne

- Za adekwatny komparator dla ocenianego świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia (w zakresie dotyczącym rozszerzenia kryteriów kwalifikacji o nowe mutacje genowe PALB2, CHEK2, TP53, PTEN), należy uznać **aktywny nadzór profilaktyczny z wykorzystaniem nowoczesnych metod obrazowania zmian gruczołu piersiowego (MMG oraz MRI),** czyli działania ukierunkowane na zdiagnozowanie nowych przypadków raka piersi w jak najwcześniejszym stadium zaawansowania klinicznego, a nie zapobieganie ich powstawaniu.
- Za odpowiednią alternatywną technologię medyczną dla wnioskowanego świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia (w zakresie rozszerzenia wariantów realizacji świadczenia o procedurę rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie lub bez wykonania rekonstrukcji) należy uznać wariant profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi.

Opis populacji

Wnioskowaną populację stanowią świadczeniobiorcy będący nosicielami patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN związanych z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. Mutacja genetyczna ATM, nie jest wskazywana w wytycznych klinicznych dotyczących profilaktycznej mastektomii, a także przez ekspertów klinicznych jako podstawa do przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii z uwagi na umiarkowanie podwyższone ryzyko wystąpienia raka piersi i korzystne rokowanie. W związku z powyższym **nowe proponowane kryteria kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii obejmują wyłącznie pacjentki z potwierdzoną mutacją genów PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN.**

W ramach analizowanego zlecenia w kontekście rozszerzenia wariantów realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia, **populację docelową stanowią także świadczeniobiorcy, u których profilaktyczna mastektomia zostanie przeprowadzona w nowym wariancie, czyli z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie albo bez wykonania rekonstrukcji.**

Oszacowanie wielkości populacji

Populację docelową oszacowano na podstawie prognozy wykonanej w oparciu o informacje pochodzące z danych sprawozdawczych NFZ z lat 2020–2023, Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej i opinii ekspertów klinicznych.

Szacunkową liczbę pacjentów określono z uwzględnieniem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o patogenne mutacje genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN oraz różnych wariantów jej realizacji w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi (jednoczasowo albo dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi). Oszacowano również prognozowaną populację w przypadku braku wprowadzenia wskazanych powyżej zmian.

W obu przypadkach szacunki wykonano dla 3-letniego horyzontu czasowego.

W przypadku utrzymania obecnych regulacji dotyczących kryteriów kwalifikacji i sposobu realizacji profilaktycznej mastektomii szacunkowa liczba pacjentów wynosi:

- w 1. roku: 573 pacjentów,
- w 2. roku analizy: 608 pacjentów,
- w 3. roku analizy: 642 pacjentów,
- łącznie: 1 823 pacjentów.

W przypadku wprowadzenia ww. zmian szacunkowa liczba pacjentów wzrośnie do:

- w 1. roku: 878 pacjentów,
- w 2. roku analizy: 913 pacjentów,
- w 3. roku analizy: 947 pacjentów,
- łącznie: 2 738 pacjentów.

Analiza kliniczna

Zakres zlecenia: (A) Profilaktyczna mastektomia u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu

- Należy podchodzić do wnioskowania na temat skuteczności RRM u pacjentów z nowymi mutacjami genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM z ostrożnością uwzględniając ograniczenia analizy wynikające z małej liczby dostępnych badań, głównie o charakterze serii przypadków lub badań obserwacyjnych z grupą kontrolną o niskiej jakości. Natomiast wnioskowanie na temat bezpieczeństwa analizowanej interwencji nie było możliwe, z uwagi na brak raportowania w badaniach punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa RRM wśród pacjentów z patogennymi mutacjami genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN lub ATM.
- Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności można wnioskować, że zachorowanie/nawrót raka piersi jest częstsze w populacji pacjentów z potwierdzoną mutacją genów w porównaniu z brakiem potwierdzonej mutacji.
- Profilaktyczna mastektomia zapobiega zachorowaniu na raka piersi. W jednym z badań wykazano, że kontralateralny nowotwór piersi wystąpił u 49% (25/5) pacjentek z potwierdzoną mutacją genu TP53, u których nie wykonano CRRM w ciągu roku od diagnozy raka piersi, natomiast nie zdiagnozowano żadnego przypadku wśród pacjentów, u których wykonano CRRM (0%, 0/71 pacjentek) (Siegel 2022).
- Dodatkowo wyniki z zakresu wykrycia nowotworu w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM wskazują, że zarówno wśród pacjentów z rakiem piersi jak i bez raka piersi oraz z mutacją genu, wykryto raka przewodowego *in situ* lub utajone zmiany atypowe w materiale pobranym w trakcie BRRM/CRRM, co potwierdza zasadność wykonania zabiegu profilaktycznej mastektomii wśród pacjentów z potwierdzoną patogenną mutacją genową. Wykazano także wyższe prawdopodobieństwo wykrycia zmian nowotworowych w materiale pobranym podczas CRRM u pacjentów z mutacją genu o wysokiej penetracji (PALB2, CDH1, TP53, PTEN) niż w populacji pacjentów z mutacją genu o umiarkowanej penetracji (CHEK2, ATM, inne).

- Wyniki dotyczące skuteczności profilaktycznej mastektomii przedstawione w podziale na poszczególne patogenne mutacje genowe wskazują, że przeprowadzenie BRRM/CRRM powoduje zmniejszenie zachorowania na raka piersi. Przeżycie całkowite u pacjentów z mutacją TP53, u których przeprowadzono BRRM/CRRM, wynosiło 89%-100%. Ponadto odsetki pacjentów, u których w materiale tkankowym pobranym podczas BRRM/CRRM wykryto raka przewodowego *in situ* potwierdzają, że u pacjentów z obecnymi mutacjami w genach TP53, PALB2, CHEK2, PTEN lub ATM istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zachorowania na raka piersi, co podkreśla duże znaczenie redukującej ryzyko mastektomii, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności profilaktycznej mastektomii w zależności od patogennej mutacji genu TP53, PALB2, CHEK2, PTEN, ATM

Rodzaj mutacji	N	Rodzaj mastektomii	Przeżycie całkowite	Zachorowanie na raka piersi		Nawrót raka piersi	Wykrycie DCIS w materiale pobranym podczas BRRM/CRRM	
TP53	295	BRRM	15/15 (100%)	0/15 (0%)	0/3 (0%)	-	2/15 (13%)	
		CRRM	63/71 (89%)	1/46 (2%)	0/71 (0%)	-	3/56[a] (2%)	2/7[b] (29%)
		brak CRRM	-	25/51 (49%)		-	-	
PALB2	38	BRRM	-	-		-	3/9 (33%)[c]	
		CRRM	-	-		0/3 (0%)	-	
		brak CRRM	-	-		0/2 (0%)	-	
CHEK2	177	BRRM	-	0/10 (0%)		-	-	
		CRRM	-	0/29 (0%)		-	-	
PTEN	4	BRRM	-	0/2 (0%)		-	2/2 (100%)[c]	
		CRRM	-	-		-	-	
ATM*	29	BRRM	-	0/2 (0%)		-	-	
		CRRM	-	-		-	-	

[Opracowanie własne AOTMiT]

*DCIS – rak przewodowy in situ; * Pacjenci mieli również istotne obciążenie rodzinne w kierunku raka piersi; [a] CRRM w ciągu 1 roku od diagnozy; [b] CRRM powyżej 1 roku od diagnozy, [c] Pacjenci z mutacją genu lub z obciążeniem rodzinnym występowania raka piersi w rodzinie*

Zakres zlecenia: (B) Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji)

- Należy podejść z ostrożnością do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa opóźnionej rekonstrukcji po redukującej ryzyko mastektomii z uwagi na małą liczbę dostępnych danych naukowych i ograniczenia włączonych do analizy badań.
- Na podstawie analizy skuteczności można wnioskować, że wykonanie zabiegu IBR u pacjentów z/bez raka piersi, wiąże się z częstszą koniecznością reoperacji oraz koniecznością ponownej hospitalizacji niż u pacjentów, u których wykonano DBR, zarówno w odniesieniu do jednostronnej jak i obustronnej rekonstrukcji po mastektomii.
- W zakresie niepowodzenia rekonstrukcji odnotowano niski odsetek pacjentów zarówno po IBR jak i DBR, wynoszący <1% pacjentów (Orr 2019).
- Na podstawie analizy bezpieczeństwa można wnioskować, że powikłania po rekonstrukcji piersi wykonanej u pacjentów po BRRM częściej występowały u pacjentów, u których rekonstrukcja została wykonana ≥ 3 dni w porównaniu z wykonaniem rekonstrukcji w ciągu 2 dni. Powikłania częściej występowały w grupie pacjentek poddanych DBR (2,2%-7,5%) niż w grupie IBR (1,4%-5-7%) (Chang 2015).

DODATKOWA ANALIZA

Przeglądy systematyczne – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii

- Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie zależność w zakresie czasu wykonania/braku rekonstrukcji piersi wyłącznie w zakresie przeżycia całkowitego oraz występowania przerzutów odległych.
- Przeżycie całkowite oraz przerzuty odległe oceniono w jednym przeglądzie systematycznym przeprowadzonym wśród pacjentów z rakiem piersi po TM, u których wykonano DBR lub IBR lub nie wykonano rekonstrukcji piersi. Wykazano, że występuje istotnie statystycznie większa szansa przeżycia całkowitego w grupie pacjentów, u których wykonano DBR w porównaniu z pacjentami, u których wykonano IBR lub nie wykonano rekonstrukcji piersi. Przerzuty odległe występowały częściej w grupie pacjentów, u których nie wykonano rekonstrukcji piersi niż w grupie pacjentów z DBR (Shen 2020).
- Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykazano, że u pacjentów z rakiem piersi poddanych DBR po TM/RRM[211] występuje istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po rekonstrukcji piersi w porównaniu z grupą pacjentów, u których wykonano IBR w czasie TM/RRM (Shen 2020, Matar 2022).
- Wśród pacjentów z rakiem piersi poddanych DBR po TM/RRM w porównaniu z pacjentami, u których wykonano IBR w czasie TM/RRM odnotowano istotnie statystycznie mniej poszczególnych powikłań, jak: krwiak lub surowiczak (Matar 2022), choroba zakrzepowo-zatorowa (Ahmed 2024), przykurcz (O'Donnell 2021). Jednocześnie w grupie pacjentów z przeprowadzonym zabiegiem DBR po TM w porównaniu z IBR w czasie TM odnotowano istotnie statystycznie więcej takich poszczególnych powikłań, jak: surowiczak (Hershenhouse 2021).
- Do wnioskowania w oparciu o wyniki pochodzące z przeglądów systematycznych należy podchodzić z ostrożnością, mając na uwadze, że populację w nich stanowią pacjenci z rakiem piersi po TM. Zarówno na wyniki dotyczące skuteczności jak i bezpieczeństwa wpływ może mieć przebieg choroby nowotworowej.

Opinie ekspertów klinicznych

- W ramach analizy wysłano prośbę o wypełnienie formularza opinii łącznie do 7 ekspertów klinicznych, w tym do dwóch KK w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz genetyki klinicznej, otrzymano 2 odpowiedzi. O opinię zwrócono się także do fundacji i stowarzyszeń pacjentów, uzyskano 2 odpowiedzi w tym jedną odmowną.
    - Eksperci kliniczni oraz osoba reprezentująca stowarzyszenie pacjentów **uznali za zasadne uwzględnienie nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii tj.: bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny).** Eksperci uznali, że w każdym z wnioskowanych wariantów uzyskuje się efekt oczekiwany – redukcje ryzyka raka piersi, a dostęp do różnych wariantów świadczenia jest zgodny z międzynarodowymi standardami opieki medycznej.
    - Eksperci kliniczni oraz przedstawiciel stowarzyszenia pacjentów **uznali za zasadne rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentki z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 oraz PTEN.** Zgadzają się również, że pacjentki powinny mieć możliwość wykonania profilaktycznej mastektomii w przypadku potwierdzonych patogennych mutacji genowych **PALB2, TP53 oraz PTEN**, **niezależnie od wywiadu rodzinnego**. W przypadku nosicielek patogennej mutacji **CHEK2** (mutacje skracające białko charakterystyczne dla populacji

[211] *W kryteriach włączenia badań do przeglądu systematycznego Matar 2022 podano informację, że włączano pacjentki po TM lub RRM, jednak nie przedstawiono charakterystyki badań włączonych ostatecznie do przeglądu.*

polskiej: del5395, IVS2+1G>A, IIOOdelC) eksperci kliniczni wskazują dodatkowo na **kryterium występowania przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia.**

- Eksperci kliniczni zgodnie oszacowali wielkości rocznej populacji kwalifikującej się do wykonania jednostronnej lub obustronnej profilaktycznej mastektomii w związku z rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji świadczenia o nowe patogenne mutacje genowe, a także roczną liczbę pacjentek kwalifikującą się do jednostronnej lub obustronnej profilaktycznej mastektomii w zależności od wybranego wariantu realizacji świadczenia (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 65. Oszacowana roczna liczba pacjentek w Polsce będących nosicielami patogennych mutacji genowych oraz kwalifikujących się do różnych wariantów realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia

Mutacje genetyczne	Liczba dodatkowych zabiegów jednostronnej RRM	Liczba dodatkowych zabiegów obustronnej RRM
PALB	70	45
CHEK2	100	80
TP53 i PTEN	~5 zabiegów *Mutacje tych genów występują skrajnie rzadko, rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o te mutacje genowe będzie skutkować dodatkowymi pojedynczymi zabiegami, nieistotnymi w skali budżetu kraju.*	

Wariant świadczenia	Roczna liczba zdrowych pacjentek kwalifikujących się do RRM
RRM wraz z IBR	270
RRM wraz z DBR	15
RRM bez wykonania rekonstrukcji piersi	15 *W opinii KK zabieg bez wykonania rekonstrukcji może dotyczyć około 10-20% pacjentek z potwierdzoną mutacją genową.*

- Eksperci podkreślają, że u pacjentek po zabiegu profilaktycznym będzie możliwe zmniejszenie częstości kontrolnych badań obrazowych lub nawet całkowita rezygnacja z nich. Ostrożność onkologiczna u pacjentek z patogennymi mutacjami skłania do częstszego niż wśród ogółu populacji zlecania interwałowych badań USG piersi po nieprawidłowym wyniku MRI piersi oraz biopsji mammotomicznych i tumorektomii. Jednorazowy koszt zabiegu mastektomii jest wysoki, jednak nie przewyższa nakładów potrzebnych na coroczne badanie MRI, USG piersi oraz MMG. Zabieg profilaktyczny z dużym prawdopodobieństwem pozwoli uniknąć kosztownego leczenia onkologicznego oraz będzie miał znaczenia w kontekście kosztów pośrednich tj.: absencja chorobowa, niezdolność do pracy, renty, przedwczesne zgony oraz sieroctwa.
- Opinie wszystkich ekspertów klinicznych są zgodne w kwestii **nieposzerzania kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentki z potwierdzoną mutacją genu ATM**, ponieważ u tych pacjentek ryzyko raka piersi jest tylko umiarkowanie podwyższone (około 33%) a rokowanie korzystne. Ewentualną decyzję o zabiegu profilaktycznym należy oprzeć w całości o historię rodzinną.

Przegląd rozwiązań międzynarodowych

- Przegląd rozwiązań międzynarodowych w zakresie profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi pozwolił na zidentyfikowanie dokumentów wspierających proces decyzyjny zarówno pacjentek, jak i lekarzy w trzech krajach (Francji, Australii i Nowej Zelandii). Dokumenty te zapewniają równy dostęp do świadczeń oraz spójność procedur, uwzględniając również kryteria kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii.
  - We Francji **obustronna profilaktyczna mastektomia jest dostępna od 30. roku życia**, głównie dla osób z mutacjami genów predysponujących do nowotworów. Mastektomia kontralateralna jest możliwa w przypadku inwazyjnego raka i obecności predysponującego genu, a także na życzenie pacjentki.

- W Australii profilaktyczna mastektomia (bilateralna lub kontralateralna) jest wykonywana wyłącznie na podstawie wskazań klinicznych u osób z wysokim ryzykiem raka, w tym z mutacjami genów predysponujących do raka piersi. Decyzje o rekonstrukcji piersi po jednostronnym raku i BRRM podejmuje zespół multidyscyplinarny.
- W Nowej Zelandii mastektomia kontralateralna jest wykonywana na podstawie wskazań medycznych, takich jak wysokie obciążenie rodzinne lub genetyczne ryzyko raka piersi. Decyzje o CRRM i rekonstrukcji piersi są podejmowane indywidualnie przez lekarzy, zależnie od dostępności zasobów.

Analiza ekonomiczna

- Odnalezione w ramach analizy ekonomicznej badania wskazują, że strategie oceny ryzyka kwalifikujące do zabiegów profilaktycznego odjęcia piersi oparte na diagnostyce paneli wielogenowych mogą być opcjami opłacalnymi kosztowo w porównaniu do oceny występowania mutacji w genach BRCA1/2. Opłacalność kosztowa postępowania opartego na ich wykorzystaniu wzrasta wraz z odsetkiem kobiet będących nosicielkami, które poddają się profilaktycznej mastektomii.
- Zastosowanie RRM lub RRM w połączeniu z RRSO u pacjentek będących nosicielkami mutacji w genie PALB2, w porównaniu do wzmożonego nadzoru w skojarzeniu z chemoprewencją wiąże się z dodatkowym kosztem przypadającym na każdy zyskany rok życia skorygowanego o jakość, przy czym koszt ten nie przekracza przyjętego w analizach progu opłacalności.
- Nie odnaleziono dowodów naukowych na opłacalność kosztową opóźnionej rekonstrukcji po profilaktycznej mastektomii piersi. Raportowane w warunkach niemieckich koszty RRM z opóźnioną rekonstrukcją były wyższe w porównaniu do rekonstrukcji jednoczasowej, przy czym w przypadku rekonstrukcji piersi płatem DIEP różnica ta nie przekraczała 800 EUR.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie profilaktyczna mastektomia jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Przedmiotowe świadczenie zostało ujęte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) w katalogu świadczeń wymagających spełnienia dodatkowych warunków. Świadczenie jest udzielane świadczeniobiorcom z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u których wykluczono nowotwór złośliwy piersi i którzy spełniają co najmniej jeden z dodatkowych warunków (należą do nich m.in. potwierdzona obecność mutacji BRCA1/BRCA2 lub obciążający wywiad rodzinny).

Zgodnie z ww. rozporządzeniem profilaktyczna mastektomia obejmuje procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) w połączeniu z procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny). Skutkuje to brakiem możliwości dostosowania sposobu realizacji świadczenia, np. w związku z obrazem klinicznym lub preferencjami pacjenta/pacjentki (w zakresie terminu wykonania rekonstrukcji piersi lub rezygnacji z jej przeprowadzenia). Ponadto, aktualne kryteria kwalifikacji do świadczenia dotyczące mutacji genów nie obejmują innych mutacji niż BRCA1/BRCA2.

Zgodnie z zarządzeniem nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.) obecnie świadczenie Profilaktyczna mastektomia rozliczane jest w oparciu o dwa produkty rozliczeniowe (5.51.01.0009052 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej oraz 5.51.01.0009053 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera) finansowane w ramach grup JGP J01G oraz J01H.

W latach 2019–2023 ww. produkty rozliczono łącznie w przypadku 1 501 pacjentek (1 568 hospitalizacji), z czego zdecydowana większość została ujęta w produkcie rozliczeniowym 5.51.01.0009053 (grupa JGP J01H) – 1 492 pacjentki i 1 558 hospitalizacji. Łączna wartość

zrealizowanych świadczeń w latach 2019–2023 wyniosła 20 893 230 zł, a wartość świadczeń rozliczonych – 28 406 318 zł.

Dane sprawozdawcze NFZ wskazują, że w analizowanym okresie zarówno liczba pacjentek, liczba hospitalizacji, jak i wartość świadczeń rozliczonych wykazywała tendencję wzrostową.

Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjentkę w ramach produktu jednostkowego 5.51.01.0009053 (grupa JGP J01H) stale rosła w latach 2019–2023 (w 2019 r. nie rozliczono żadnego świadczenia, w pozostałych latach średnia wartość wzrosła z 12 790 zł w 2020 r. do 22 868 zł w 2023 r.). Z uwagi na niską liczebność populacji (łącznie 10 pacjentek w latach 2022–2023) nie jest możliwe określenie trendu dla wartości rozliczanych świadczeń w ramach produktu jednostkowego 5.51.01.0009052 (Grupa JGP J01G).

Mastektomia jest także finansowana w ramach grup JGP J04G, J04H i J02, jednak jej rozliczenie w ramach tych grup wymaga rozpoznania nowotworu złośliwego lub innych chorób w obrębie piersi (nie jest więc zabiegiem mającym charakter profilaktyczny).

Ze środków publicznych finansowane są także specjalistyczne wyroby medyczne wykorzystywane w okresie rekonwalescencji po przeprowadzeniu mastektomii, w tym zabiegu redukującego ryzyko. Zaliczają się do nich m.in. specjalistyczna bielizna czy protezy piersi. Ponadto finansowane są także wyroby medyczne (proteza piersi, biustonosze pooperacyjne lub do protez piersi) objęte refundacją po operacyjnym leczeniu nowotworów piersi, wad rozwojowych czy urazów.

Opinia Prezesa NFZ

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ liczba i wartość świadczeń rozliczonych dla produktów 5.51.01.0009052 (grupa JGP J01G) i 5.51.01.0009053 (grupa JGP J01H) wyniosła:

- w 2022 r. 486 świadczeń w kwocie 9 284 547,42 zł,
- w 2023 r. 518 świadczeń w kwocie 11 556 671,58 zł,
- w 2024 r. (dane dla I półrocza) 282 świadczenia w kwocie 6 212 581,94 zł.

Wartość świadczeń rozliczonych w ramach produktu 5.51.01.0009053 stanowiła ok. 98,2% wszystkich świadczeń rozliczonych dla obu produktów rozliczeniowych.

W opinii wskazano, że koszt jednego świadczenia uzależniony jest od grupy JGP, ceny za punkt w zależności od rodzaju umowy, zakresu świadczeń i odpowiednich współczynników, które mogą mieć zastosowanie w ramach świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia. Koszt zabiegu jednostronnego wynosił od 18 470 zł do 36 940 zł, a dla zabiegu obustronnego od 28 443,80 zł do 56 889 zł. Wskazano także, że szacunkowa ocena skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w przypadku zmiany warunków zakwalifikowania realizacji ww. świadczenia gwarantowanego polegającej na rozszerzeniu wskazań do zabiegu o kolejne mutacje jest trudna do oszacowania. **Zakres potencjalnego wzrostu kosztów dla płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem wskazań do zabiegu o kolejne mutacje oszacowano w wysokości od 6,7 mln do 10,6 mln zł.** Natomiast odnosząc się do zmiany warunków wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią szacunkowo skutek finansowy może wzrosnąć do 12,1 mln zł m.in. z uwagi na dwa pobyty pacjenta w szpitalu w przypadku rekonstrukcji opóźnionej.

Analiza wpływu na budżet

- Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025–2027). W jej ramach porównano scenariusz „istniejący” zakładający realizację świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia zgodnie z obowiązującymi warunkami realizacji oraz scenariusz „nowy” zakładający rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia o pacjentki o potwierdzonej obecności mutacji w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN) oraz możliwość przeprowadzenia opóźnionej rekonstrukcji piersi lub całkowitej rezygnacji z tego zabiegu. W ramach obu scenariuszy dokonano oszacowania kosztów w 3 wariantach: podstawowym, uwzględniającym najbardziej prawdopodobne wartości parametrów wykorzystanych w analizie oraz minimalnym

i maksymalnym, w których uwzględniono zakres wartości odzwierciedlający niepewność oszacowania dla najważniejszych parametrów.

Szacowana liczba hospitalizacji w latach 2025–2027 wynosi:

- scenariusz „istniejący”:
  - wariant minimalny: 478 (1. rok), 510 (2. rok), 541 (3. rok); 1 529 (łącznie),
  - wariant podstawowy: 598 (1. rok), 637 (2. rok), 676 (3. rok); 1 911 (łącznie),
  - wariant maksymalny: 717 (1. rok), 764 (2. rok), 811 (3. rok); 2 292 (łącznie),
- scenariusz „nowy”:
  - wariant minimalny: 726 (1. rok), 760 (2. rok), 790 (3. rok); 2 276 (łącznie),
  - wariant podstawowy: 910 (1. rok), 949 (2. rok), 988 (3. rok); 2 847 (łącznie),
  - wariant maksymalny: 1 092 (1. rok), 1 140 (2. rok), 1 189 (3. rok), 3 421 (łącznie).

Koszty scenariusza „istniejącego” oraz „nowego” oszacowane zgodnie z przyjętą w analizie metodyką w latach 2025–2027 wynoszą:

- scenariusz „istniejący”:
  - wariant minimalny: 10 538 198 zł (1. rok), 11 238 946 zł (2. rok), 11 921 225 zł (3. rok); 33 698 369 zł (łącznie),
  - **wariant podstawowy: 13 181 982 zł (1. rok), 14 031 968 zł (2. rok), 14 881 953 zł (3. rok); 42 095 903 zł (łącznie),**
  - wariant maksymalny: 15 817 270 zł (1. rok), 16 844 936 zł (2. rok), 17 872 603 zł (3. rok); 50 534 809 zł (łącznie),
- scenariusz „nowy”:
  - wariant minimalny: 15 244 439 zł (1. rok), 15 941 683 zł (2. rok), 16 554 919 zł (3. rok); 47 741 040 zł (łącznie),
  - **wariant podstawowy: 19 803 186 zł (1. rok), 20 618 874 zł (2. rok), 21 472 920 zł (3. rok); 61 894 981 zł (łącznie),**
  - wariant maksymalny: 24 204 298 zł (1. rok), 25 242 351 zł (2. rok), 26 308 847 zł (3. rok); 75 755 496 zł (łącznie).

- **Wprowadzenie ocenianych zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego.**
- **Koszt inkrementalny w latach 2025–2027 wariantu podstawowego wynosi odpowiednio:**
  - **1. rok: 6 621 204 zł,**
  - **2. rok: 6 586 907 zł,**
  - **3. rok: 6 590 967 zł,**
  - **łącznie: 19 799 078 zł.**

Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości zarówno w wariancie minimalnym, jak i maksymalnym również wskazują, że wprowadzenie ocenianych zmian w rozporządzeniu MZ wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w każdym roku analizy.

Proponowane warunki realizacji

- W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej w związku ze zmianą warunków realizacji świadczenia gwarantowanego zaproponowano zmianę:
  - Warunków kwalifikacji do świadczenia: rozszerzenie warunków o potwierdzoną obecność mutacji PALB2, TP53 i PTEN oraz potwierdzoną obecność mutacji CHEK2 i obciążający wywiad rodzinny (jedno zachorowanie u krewnych I lub II stopnia)

- Zakresu świadczenia: rozszerzenie zakresu świadczenia o procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi albo procedurę mastektomii lub odjęcia piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wraz z procedurą rekonstrukcji piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) wykonaną w późniejszym terminie.
- Organizacja udzielania świadczenia: rozszerzenie wyników badania genetycznego stwierdzającego obecność mutacji patogennej o nowe mutacje PALB2, CHEK2, TP53, PTEN będącego podstawą do kwalifikacji świadczeniodawca potwierdza w badaniu materiału biologicznego z drugiego niezależnego pobrania.

Kluczowe wnioski

- Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do świadczenia opieki zdrowotnej pn. Profilaktyczna mastektomia w kontekście uwzględnienia świadczeniobiorców z potwierdzonymi patogennymi mutacjami genowymi PALB2, TP53 oraz PTEN niezależnie od wywiadu rodzinnego oraz z patogenną mutacją CHEK2 przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia, znajduje uzasadnienie w przeprowadzonej analizie wytycznych praktyki klinicznej, pozyskanych opiniach ekspertów, KŚOZ a także opinii Prezesa NFZ.
- Nosicielki patogennej mutacji genów o wysokiej penetracji TP53, PTEN oraz PALB2, mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi wynoszące odpowiednio 85%, 80% i 50%. W przypadku nosicielek patogennej mutacji genu o umiarkowanej penetracji – genu CHEK2, przy współistnieniu przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia ryzyko zachorowania na raka piersi jest pięciokrotnie wyższe.
- Poszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii oraz wprowadzenie nowych wariantów świadczenia odnoszących się do czasu wykonania rekonstrukcji piersi może stanowić dodatkową opcję postępowania u świadczeniobiorców z wysokim ryzykiem zachorowania raka piersi obok ścisłego nadzoru profilaktycznego opartego na wykonywaniu badań obrazowych (MRI, MMG). Jednakże należy podkreślić, że celem profilaktycznej mastektomii jest redukcja ryzyka zachorowania na raka piersi, a celem nadzoru profilaktycznego opartego na badaniach obrazowych jest jedynie wykrycie nowych przypadków raka piersi w możliwie jak najwcześniejszym stadium zaawansowania klinicznego. Ostateczna decyzja w zakresie optymalnego postępowania leży po stronie lekarza oraz pacjenta, uwzględniając jego wartości i preferencje.
- Uwzględnienie nowych wariantów realizacji świadczenia opieki zdrowotnej pn. Profilaktyczna mastektomia tj.: bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny), pozwala na wybór optymalnej metody postępowania u świadczeniobiorcy uwzględniając jego oczekiwania i preferencje. Jednocześnie zebrane dane naukowe wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa interwencji. W każdym z wnioskowanych wariantów uzyskuje się efekt oczekiwany – redukcję ryzyka raka piersi, a dostęp do różnych wariantów świadczenia jest zgodny z międzynarodowymi standardami opieki medycznej. Ponadto decyzja o wykonaniu profilaktycznej mastektomii u nosicielek patogennych mutacji genowych nie powinna być uzależniona od decyzji pacjentki o jednoczasowym przeprowadzeniu rekonstrukcji piersi.
- Należy podchodzić do wnioskowania na temat skuteczności RRM u pacjentów z mutacjami genów PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM z ostrożnością uwzględniając ograniczenia analizy wynikające z małej liczby dostępnych badań, głównie o charakterze serii przypadków lub badań obserwacyjnych z grupą kontrolną o niskiej jakości.
- Eksperci wskazują, że koszt związany z przeprowadzeniem zabiegu mastektomii nie przewyższa nakładów potrzebnych na coroczne badanie MRI, USG piersi oraz MMG wśród pacjentek z grupy ryzyka. Zabieg profilaktyczny pozwala uniknąć kosztownego leczenia onkologicznego oraz ma znaczenie w kontekście kosztów pośrednich związanych z absencjami chorobowymi, niezdolnością do pracy, rentami, przedwczesnymi zgonami oraz sieroctwem.

- Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne / decyzje finansowe dotyczące profilaktycznej mastektomii były pozytywne i miały na celu zwiększenie dostępu do różnych technik operacji rekonstrukcji piersi po RRM, gwarantując tym samym możliwość wyboru techniki operacyjnej zgodnej z preferencjami pacjentek. Ponadto w rekomendacjach uwzględniano kobiety z grupy wysokiego ryzyka nosicielstwa patogennej mutacji genu m.in. PALB2, TP53 oraz PTEN u których należy/można rozważyć RRM na podstawie prognozy choroby, ryzyka i korzyści oraz preferencji pacjenta.
- Analiza wpływu na budżet wskazuje, że uwzględnienie nowych wariantów realizacji świadczenia opieki zdrowotnej pn. Profilaktyczna mastektomia związane będzie ze wzrostem kosztów inkrementalnych.
- Analizę wpływu na budżet przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, ale konsekwencje finansowe będą obejmować dłuższy horyzont czasowy i potencjalnie wiązać się z niższymi kosztami w zakresie m.in. mniejszej liczby badań kontrolnych (brak ścisłego nadzoru) oraz kosztów leczenia raka piersi w przyszłości w związku ze znaczną redukcją ryzyka jego wystąpienia po profilaktycznej mastektomii.
- Eksperci wskazują, że kobiety rozważają obecnie RRM z uwagi na obciążenie genetyczne i rodzinne z dużym prawdopodobieństwem i tak przejdą operację mastektomii tylko, że terapeutyczną poprzedzoną kosztownym procesem kwalifikacji i uzupełnioną leczeniem onkologicznym, a także związaną z większym urazem tkankowym.
- RRM pozwala na zapewnienie dostępu do alternatywnej metody redukującej ryzyka wystąpienia raka piersi u pacjentów obciążonych świadomością możliwości wystąpienia u nich choroby nowotworowej.

12. Piśmiennictwo

Akty prawne	
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. (Dz.U. 2024 poz. 500)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2024 poz. 500)
Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. (Dz.U. 2023 poz. 870)	Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r. poz. 870, z późn. zm.).
Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r. (Dz.U. 2022 poz. 1542)	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2022 poz. 1542).
Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. (poz. 189)	Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20200000189/O/M20200189.pdf, dostęp z 19.08.2024 r.
Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.	Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)
Wytyczne praktyki klinicznej	
AHS 2017	Alberta Health Services (AHS). (2017). Breast Reconstruction Following Prophylactic or Therapeutic Mastectomy for Breast Cancer. Clinical Practice Guideline BR-016 – Version 2.
ASCO&ASRO&SSO 2020	Tung, N. M., Boughey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., Dragun, A., Gelpi, J. B., Hofstatter, E. W., Isaacs, C. J., Jatoi, I., Kennedy, E., Litton, J. K., Mayr, N. A., Qamar, R. D., Trombetta, M. G., Harvey, B. E., Somerfield, M. R., & Zakalik, D. (2020). Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 38(18), 2080–2106. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00299.
ESMO 2023	Sessa, C., Balmaña, J., Bober, S. L., Cardoso, M. J., Colombo, N., Curigliano, G., Domchek, S. M., Evans, D. G., Fischerova, D., Harbeck, N., Kuhl, C., Lemley, B., Levy-Lahad, E., Lambertini, M., Ledermann, J. A., Loibl, S., Phillips, K. A., Paluch-Shimon, S., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2023). Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 34(1), 33–47. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004.
KCE 2015	The Belgian Health Care Knowledge Centre. (2015). Oncogenetic testing and follow-up for women with familial breast/ovarian cancer, Li Fraumeni syndrome and Cowden syndrome. Pozyskano z: https://kce.fgov.be/en/publications/all-reports/oncogenetic-testing-and-follow-up-for-women-with-familial-breastovarian-cancer-li-fraumeni-syndrome, dostęp z 20.07.2024 r.
NCCN 2024a	National Comprehensive Cancer Network. (2024). Breast Cancer Risk Reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2024. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf, dostęp z 08.08.2024 r.
NCCN 2024b	National Comprehensive Cancer Network. (2024). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2024.
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence. (2023). Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline CG 164. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/cg164, dostęp z 02.08.2024 r.
NVPC 2018	Mureau, M. A. M., & Breast Reconstruction Guideline Working Group (2018). Dutch breast reconstruction guideline. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS, 71(3), 290–304. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.12.020.

PTOK 2020	Jassem, J., Krzakowski, M., Bobek-Billewicz, B., Duchnowska, R., Jeziorski, A., Olszewski, W., Senkus-Konefka, E., Tchórzewska-Korba, H., Wysocki., P. (2020). Rak piersi. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.
SEOM 2019	González-Santiago, S., Ramón Y Cajal, T., Aguirre, E., Alés-Martínez, J. E., Andrés, R., Balmaña, J., Graña, B., Herrero, A., Llort, G., González-Del-Alba, A., & SEOM Hereditary Cancer Working Group (2020). SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, 22(2), 193–200. https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0.
Wright 2017	Wright, F. C., Look Hong, N. J., Quan, M. L., Beyfuss, K., Temple, S., Covelli, A., Baxter, N., & Gagliardi, A. R. (2018). Indications for Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Consensus Statement Using Modified Delphi Methodology. Annals of surgery, 267(2), 271–279. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002309
Wytyczne refundacyjne	
AETNA 2024	AETNA. (2024). Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene Testing, Prophylactic Mastectomy, and Prophylactic Oophorectomy. Pozyskano z: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0227.html#dummyLink1, dostęp z 02.09.2024 r.
DHAC 2023	Australian Government Department of Health and Aged Care. (2023). Plastic and reconstructive surgery changes – Breast cancer surgery and reconstruction. Last updated 10 May 2023. Pozyskano z: https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/F788EE29A9250679CA2589A40003DBBC/$File/PDF%20version%20-%20Fact%20Sheet%20-%201%20July%202023%20Plastic%20and%20Rec~structive%20Surgery%20changes%20-%20Breast%20Cancer%20Surgery%20and%20Reconstruction%20-%20May%202023.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.
	Australian Government. Department of Health and Aged Care. MBS Online. Medicare Benefits Schedule. Pozyskano z: https://www9.health.gov.au/mbs/search.cfm?rpp=10&q=mastectomy%20&qt=&sopt=S&st=y&start=11, dostęp z 05.09.2024 r.
HAS 2020	INAHTA brief -Haute Autorité de santé. (2020). Autologous breast reconstruction methods as alternatives to breast implants. Pozyskano z: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/inahta_brief_autologous_breast_reconstruction_methods.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.
Medicare & Medicaid	Medicare & Medicaid coverage of risk-reducing surgery varies. Pozyskano z: https://www.facingourrisk.org/support/insurance-paying-for-care/screening-and-prevention/risk-reducing-surgery/medicare-and-medicaid, dostęp z 02.09.2024 r.
NHS 2018	National Health Service (2018). Risk Reducing Surgery – Mastectomy or Oophorectomy. Pozyskano z: https://www.nhsglos.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/07/Risk-Reducing-Surgery-1.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.
NHS 2023	National Health Service. (2023). Risk Reducing Mastectomy. Criteria Based Access. All Patients. v2223.2.1. Pozyskano z: https://bnssg.icb.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/02/Risk-Reducing-Masectomy-v2223.2.1.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.
QH 2024a	Queensland Health. (2024). Breast Reconstruction Surgery. Department of Health Standard. QH-IMP-463. Pozyskano z: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0029/813719/qh-imp-463.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.
QH 2024b	Queensland Health. (2024). Breast Reconstruction Surgery. Department of Health Standard. QH-POL-463. Pozyskano z: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0028/813718/qh-pol-463.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.
RCMH 2024	Regulation of the Ministry of Health, which issues a list of medical procedures with point values. (2024) Czech Republic Current version from 1 January 2024 (320/2023 Coll.). Pozyskano z: https://www.e-sbirka.cz/sb/1998/134?zalozka=text, dostęp z 28.08.2024 r.
Pozostałe publikacje	
Admoun 2022	Admoun, C., Mayrovitz, H.N. (2022). The Etiology of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; Aug 6. Chapter 2
Ahmed 2024	Ahmed, S. H., Shekouhi, R., Gerhold, C., Mattia, A., Azizi, A., Donath, G., & Chim, H. (2024). Contributors to post-operative venous thromboembolism risk after breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS, 94, 106–118. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2024.05.003.
Amstar 2	AMSTAR 2. (2021). Amstar checklist. Pozyskano z: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp z 04.10.2024 r.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp z 09.09.2024 r.
AOTMiT 2018a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. NR: OT.430.1.2018.

AOTMiT 2018b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi" jako świadczenia gwarantowanego.
AOTMiT 2018c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Rekomendacja nr 72/2018 z dnia 30 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi" jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.
American Cancer Society 2019	American Cancer Society. (2019). Breast Cancer Facts and Figures 2019–2020. Pozyskano z: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf, dostęp z 15.09.2024 r.
Antoniou 2008	Antoniou, A. C., Hardy, R., Walker, L., Evans, D. G., Shenton, A., Eeles, R., Shanley, S., Pichert, G., Izatt, L., Rose, S., Douglas, F., Eccles, D., Morrison, P. J., Scott, J., Zimmern, R. L., Easton, D. F., & Pharoah, P. D. (2008). Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. Journal of medical genetics, 45(7), 425–431. https://doi.org/10.1136/jmg.2007.056556.
Antoniou 2014	Antoniou, A. C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkäs, K., Roberts, J., Lee, A., Subramanian, D., De Leeneer, K., Fostira, F., Tomiak, E., Neuhausen, S. L., Teo, Z. L., Khan, S., Aittomäki, K., Moilanen, J. S., Turnbull, C., Seal, S., Mannermaa, A., Kallioniemi, A., … Tischkowitz, M. (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. The New England journal of medicine, 371(6), 497–506. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382.
Apostolou 2017	Apostolou, P., & Papasotiriou, I. (2017). Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. Breast cancer (Dove Medical Press), 9, 331–335. https://doi.org/10.2147/BCTT.S111394.
Baker 2013	Baker, J. L., Mailey, B., Tokin, C. A., Blair, S. L., & Wallace, A. M. (2013). Postmastectomy reconstruction is associated with improved survival in patients with invasive breast cancer: a single-institution study. The American surgeon, 79(10), 977–981.
Barton 2005	Barton, M. B., West, C. N., Liu, I. L., Harris, E. L., Rolnick, S. J., Elmore, J. G., Herrinton, L. J., Greene, S. M., Nekhlyudov, L., Fletcher, S. W., & Geiger, A. M. (2005). Complications following bilateral prophylactic mastectomy. Journal of the National Cancer Institute. Monographs (35), 61–66. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi039.
Bergstrom 2021	Bergstrom, C., Pence, C., Berg, J. et al. Clinicopathological Features and Outcomes in Individuals with Breast Cancer and ATM, CHEK2, or PALB2 Mutations. Ann Surg Oncol 28, 3383–3393 (2021). https://doi.org/10.1245/s10434-020-09158-2.
Boyraz 2024	Boyraz, B., Ly, A., (2024). Spectrum of histopathologic findings in risk-reducing bilateral prophylactic mastectomy in patients with and without BRCA mutations, Human Pathology, Volume 151, 105534, 2024,ISSN 0046-8177, https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.11.010.
Brierley 2016	Brierley, J.D., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C. (2016). Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. John Wiley & Sons, Inc.
Chagpar 2024	Chagpar, A.,B., Berman, R., S., Vora, S., R. (2024). Contralateral prophylactic mastectomy. UpToDate. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/contralateral-prophylactic-mastectomy, dostęp z 06.08.2024 r.
Chang 2015	Chang, E. I., Chang, E. I., Soto-Miranda, M. A., Zhang, H., Nosrati, N., Ghali, S., & Chang, D. W. (2015). Evolution of Bilateral Free Flap Breast Reconstruction over 10 Years: Optimizing Outcomes and Comparison to Unilateral Reconstruction. Plastic and reconstructive surgery, 135(6), 946e–953e. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001233.
Coombes 2004	Coombes, R. C., Hall, E., Gibson, L. J., Paridaens, R., Jassem, J., Delozier, T., Jones, S. E., Alvarez, I., Bertelli, G., Ortmann, O., Coates, A. S., Bajetta, E., Dodwell, D., Coleman, R. E., Fallowfield, L. J., Mickiewicz, E., Andersen, J., Lønning, P. E., Cocconi, G., Stewart, A., … Intergroup Exemestane Study (2004). A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. The New England journal of medicine, 350(11), 1081–1092. https://doi.org/10.1056/NEJMoa040331.
Cummings 2019	Cummings, S. R., Eckert, S., Krueger, K. A., Grady, D., Powles, T. J., Cauley, J. A., Norton, L., Nickelsen, T., Bjarnason, N. H., Morrow, M., Lippman, M. E., Black, D., Glusman, J. E., Costa, A., & Jordan, V. C. (1999). The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA, 281(23), 2189–2197. https://doi.org/10.1001/jama.281.23.2189.
Cummings 2023	Cummings, S., Alfonso, A., Hughes, E., Kucera, M., Mabey, B., Singh, N., & Eng, C. (2023). Cancer Risk Associated With PTEN Pathogenic Variants Identified Using Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. JCO precision oncology, 7, e2200415. https://doi.org/10.1200/PO.22.00415.
Cuzick 2013	Cuzick, J., Sestak, I., Bonanni, B., Costantino, J. P., Cummings, S., DeCensi, A., Dowsett, M., Forbes, J. F., Ford, L., LaCroix, A. Z., Mershon, J., Mitlak, B. H., Powles, T., Veronesi, U., Vogel, V., Wickerham, D. L., & SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. (2013). Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet (London, England), 381(9880), 1827–1834. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60140-3.

Cybulski 2015	Cybulski, C., Kluźniak, W., Huzarski, T., Wokołorczyk, D., Kashyap, A., Jakubowska, A., Szwiec, M., Byrski, T., Dębniak, T., Górski, B., Sopik, V., Akbari, M. R., Sun, P., Gronwald, J., Narod, S. A., Lubiński, J., & Polish Hereditary Breast Cancer Consortium (2015). Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. The Lancet. Oncology, 16(6), 638–644. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70142-7.
Daly 2023	Daly, M. B., Pal, T., Maxwell, K. N., Churpek, J., Kohlmann, W., AlHilli, Z., Arun, B., Buys, S. S., Cheng, H., Domchek, S. M., Friedman, S., Giri, V., Goggins, M., Hagemann, A., Hendrix, A., Hutton, M. L., Karlan, B. Y., Kassem, N., Khan, S., Khoury, K., … Darlow, S. D. (2023). NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 21(10), 1000–1010. https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051.
EBCTCG 2005	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet (London, England), 365(9472), 1687–1717. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
Gail 2989	Gail, M. H., Brinton, L. A., Byar, D. P., Corle, D. K., Green, S. B., Schairer, C., & Mulvihill, J. J. (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. Journal of the National Cancer Institute, 81(24), 1879–1886. https://doi.org/10.1093/jnci/81.24.1879.
Garmendia 2024	Garmendia, D., Weidner, A., Venton, L., & Pal, T. (2024). Comparing Cancer Risk Management between Females with Truncating CHEK2 1100delC versus Missense CHEK2 I157T Variants. Genes, 15(7), 881. https://doi.org/10.3390/genes15070881.
Grobmyer 2019	Grobmyer, S. R., Pederson, H. J., Valente, S. A., Al-Hilli, Z., Radford, D., Djohan, R., Yetman, R., Eng, C., & Crowe, J. P. (2018). Evolving indications and long-term oncological outcomes of risk-reducing bilateral nipple-sparing mastectomy. BJS open, 3(2), 169–173. https://doi.org/10.1002/bjs5.50117.
GBD 2022	GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators (2022). The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet (London, England), 400(10352), 563–591. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6.
Gierej 2021	Gierej, P., Rajca, B., Górecki-Gomoła A., et al. (2021). Bilateral risk-reducing mastectomy – surgical procedure, complications and financial benefit. Pol Przegl Chir, 93(3), 48-54. https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.7878
Gonzalez 2009	Gonzalez, K. D., Noltner, K. A., Buzin, C. H., Gu, D., Wen-Fong, C. Y., Nguyen, V. Q., Han, J. H., Lowstuter, K., Longmate, J., Sommer, S. S., & Weitzel, J. N. (2009). Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 27(8), 1250–1256. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6959.
Goss 2011	Goss, P. E., Ingle, J. N., Alés-Martínez, J. E., Cheung, A. M., Chlebowski, R. T., Wactawski-Wende, J., McTiernan, A., Robbins, J., Johnson, K. C., Martin, L. W., Winquist, E., Sarto, G. E., Garber, J. E., Fabian, C. J., Pujol, P., Maunsell, E., Farmer, P., Gelmon, K. A., Tu, D., Richardson, H., … NCIC CTG MAP.3 Study Investigators (2011). Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. The New England journal of medicine, 364(25), 2381–2391. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103507.
Gradishar 2022	Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Anderson, B., Burstein, H. J., Chew, H., Dang, C., Elias, A. D., Giordano, S. H., Goetz, M. P., Goldstein, L. J., Hurvitz, S. A., Isakoff, S. J., Jankowitz, R. C., Javid, S. H., Krishnamurthy, J., Leitch, M., … Kumar, R. (2022). Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 20(6), 691–722. https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0030.
Gurioli 2022	Gurioli, G., Tedaldi, G., Farolfi, A., Petracci, E., Casanova, C., Comerci, G., Danesi, R., Arcangeli, V., Ravegnani, M., Calistri, D., Zampiga, V., Cangini, I., Fonzi, E., Virga, A., Tassinari, D., Rosati, M., Ulivi, P., & De Giorgi, U. (2022). Clinical Impact of Next-Generation Sequencing Multi-Gene Panel Highlighting the Landscape of Germline Alterations in Ovarian Cancer Patients. International journal of molecular sciences, 23(24), 15789. https://doi.org/10.3390/ijms232415789.
Gurrado 2023	Gurrado, A., Pasculli, A., Toma, A., Maruccia, M., Elia, R., Moschetta, M., Telegrafo, M., De Luca, G. M., Lavermicocca, W., Poli, E., Prete, F. P., Sgaramella, L. I., Giudice, G., & Testini, M. (2023). Mastectomy with one-stage or two-stage reconstruction in breast cancer: analysis of early outcomes and patient's satisfaction. Updates in surgery, 75(1), 235–243. https://doi.org/10.1007/s13304-022-01416-0.
HAS 2023	Haute Autorite de Sante (2023). INFORMER LES FEMMES sur la RECONSTRUCTION MAMMAIRE après mastectomie totale Partie 1 : état des lieux Validé. Pobrano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/synthese_informer_les_femmes_sur_la_rm.pdf, dostęp z 05.09.2024 r.
Hartmann 1999	Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., Crotty, T. P., Myers, J. L., Arnold, P. G., Petty, P. M., Sellers, T. A., Johnson, J. L., McDonnell, S. K., Frost, M. H., & Jenkins, R. B. (1999). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. The New England journal of medicine, 340(2), 77–84. https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400201.
Hershenhouse 2021	Hershenhouse, K. S., Bick, K., Shauly, O., Kondra, K., Ye, J., Gould, D. J., & Patel, K. M. (2021). Systematic review and meta-analysis of immediate versus delayed autologous breast reconstruction in the setting of post-mastectomy adjuvant radiation therapy. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 74(5), 931-944.

Hsieh 2014	Hsieh, T. Y., Lin, Y. N., Lin, S. D., Lai, C. S., Chang, K. P., Lee, S. S., Huang, S. H., Hou, M. F., Chen, F. M., & Ou-Yang, F. (2014). Immediate transverse rectus abdominis musculocutaneous flap reconstruction is associated with improved cancer-specific survival in locally advanced breast cancer. Annals of plastic surgery, 73 Suppl 1, S31–S36. https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000251.
Hu 2020	Hu, C., Polley, E. C., Yadav, S., Lilyquist, J., Shimelis, H., Na, J., Hart, S. N., Goldgar, D. E., Shah, S., Pesaran, T., Dolinsky, J. S., LaDuca, H., & Couch, F. J. (2020). The Contribution of Germline Predisposition Gene Mutations to Clinical Subtypes of Invasive Breast Cancer From a Clinical Genetic Testing Cohort. Journal of the National Cancer Institute, 112(12), 1231–1241. https://doi.org/10.1093/jnci/djaa023.
Jabo 2018	Jabo, B., Lin, A. C., Aljehani, M. A., Ji, L., Morgan, J. W., Selleck, M. J., Kim, H. Y., & Lum, S. S. (2018). Impact of Breast Reconstruction on Time to Definitive Surgical Treatment, Adjuvant Therapy, and Breast Cancer Outcomes. Annals of surgical oncology, 25(10), 3096–3105. https://doi.org/10.1245/s10434-018-6663-7.
Kalmar 2024	Kalmar, C. L., Montorfano, L., Thayer, W. P., Kassis, S., Higdon, K. K., & Perdikis, G. (2024). Timing of Autologous Tissue Breast Reconstruction Does Not Affect Free Flap Failure. Annals of plastic surgery, 92(6), 663–666. https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000003900.
Kołomańska 2022	Kołomańska, M. M., Nawacki, Ł., Madej, Ł., Matykiewicz, J., Kubala-Kukuś, A., & Głuszek, S. (2022). PTEN gene mutations in malignant tumours – a systematic review and clinical implications for tumour treatment. Medical Studies/Studia Medyczne, 38(4), 336-350. https://doi.org/10.5114/ms.2022.122392.
Kuchenbaecker 2017	Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., Jervis, S., van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F., Antoniou, A. C., BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog, L., Evans, D. G., Barrowdale, D., Frost, D., … Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA, 317(23), 2402–2416. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112.
Lalloo 2003	Lalloo, F., Varley, J., Ellis, D., Moran, A., O'Dair, L., Pharoah, P., Evans, D. G., & Early Onset Breast Cancer Study Group (2003). Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. Lancet (London, England), 361(9363), 1101–1102. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12856-5.
Li 2017	Li, Y., Arellano, A. R., Bare, L. A., Bender, R. A., Strom, C. M., & Devlin, J. J. (2017). A multigene test could cost-effectively help extend life expectancy for women at risk of hereditary breast cancer. Value in Health, 20(4), 547-555.
Mai 2016	Mai, P. L., Best, A. F., Peters, J. A., DeCastro, R. M., Khincha, P. P., Loud, J. T., Bremer, R. C., Rosenberg, P. S., & Savage, S. A. (2016). Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. Cancer, 122(23), 3673–3681. https://doi.org/10.1002/cncr.30248.
Manchanda 2018	Manchanda, R., Patel, S., Gordeev, V. S., Antoniou, A. C., Smith, S., Lee, A., ... & Legood, R. (2018). Cost-effectiveness of population-based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 mutation testing in unselected general population women. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 110(7), 714-725.
Masanam 2022	Masanam, M. K., Pitcher, C. W., Sogunro, O., Starks, L. K., Murray, A. B., & Boisvert, M. E. (2022). Risk-reducing surgery in PALB2 mutations carriers with breast cancer: a case series and literature review. Translational breast cancer research: a journal focusing on translational research in breast cancer, 3, 37. https://doi.org/10.21037/tbcr-22-33.
Matar 2022	Matar, D. Y., Wu, M., Haug, V., Orgill, D. P., & Panayi, A. C. (2022). Surgical complications in immediate and delayed breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS, 75(11), 4085–4095. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.08.029.
McCuaig 2012	McCuaig, J. M., Armel, S. R., Novokmet, A., Ginsburg, O. M., Demsky, R., Narod, S. A., & Malkin, D. (2012). Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time?. Familial cancer, 11(4), 607–613. https://doi.org/10.1007/s10689-012-9557-z.
Menon 2024	Menon, G., Alkabban, F.M., Ferguson, T. (2024). Breast Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/, dostęp z 12.08.2024 r.
MHNZ 2021	Ministry of Health New Zealand Government (2021). Breast Reconstruction: National guidelines for bestpractice. ISBN 978-1-99-100727-8. Pozyskano z: https://consult.health.govt.nz/communications/breast-reconstruction-national-guidelines-best-pra/user_uploads/breast-reconstruction---national-guidelines-for-best-practice---final-1-july-2.pdf, dostęp z 05.09.2024 r.
Mocellin 2019	Mocellin, S., Goodwin, A., & Pasquali, S. (2019). Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews, 4(4), CD012191. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012191.pub2.
Nahabedian 2024	Nahabedian, M., Changpar, A.B., Colwell, A.S., Collins, K.,A. (2024) Overview of breast reconstruction. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-breast-reconstruction/print, dostęp z 07.08.2024 r.

National Library od Medicine 2023	National Library od Medicine. (2023). PALB2 partner and localizer of BRCA2 [Homo sapiens (human)]. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79728, dostęp z 08.08.2024 r.
Newman 2000	Newman, L. A., Kuerer, H. M., Hung, K. K., Vlastos, G., Ames, F. C., Ross, M. I., & Singletary, S. E. (2000). Prophylactic mastectomy. Journal of the American College of Surgeons, 191(3), 322–330. https://doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00361-6.
NFZ 2023	Narodowy Fundusz Zdrowia. (2023). Mammografia i cytologia. Ważne zmiany w programach profilaktycznych na NFZ. Pozyskano z: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/mammografia-i-cytologia-wazne-zmiany-w-programach-profilaktycznych-na-nfz,8497.html, dostęp z 19.08.2024 r.
O'Donnell 2021	O'Donnell, J. P. M., Murphy, D., Ryan, É. J., Gasior, S. A., Sugrue, R., O'Neill, B. L., ... & McInerney, N. M. (2021). Optimal reconstructive strategies in the setting of post-mastectomy radiotherapy-A systematic review and network meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology, 47(11), 2797-2806.
Orr 2019	Orr, J. P., Shammas, R. L., Thomas, A. B., Truong, T., Cho, E. H., Kuchibhatla, M., & Hollenbeck, S. T. (2019). Bleeding After Free Flap-Based Breast Reconstruction: A NSQIP Analysis. Journal of reconstructive microsurgery, 35(6), 417–424. https://doi.org/10.1055/s-0038-1677037.
Padmalatha 2021	Padmalatha, S., Tsai, Y. T., Ku, H. C., Wu, Y. L., Yu, T., Fang, S. Y., & Ko, N. Y. (2021). Higher risk of depression after total mastectomy versus breast reconstruction among adult women with breast cancer: A systematic review and metaregression. Clinical breast cancer, 21(5), e526-e538.
Peshkin 2023	Peshkin, B. N., Isaacs, C. (2023). Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. UpToDate. Pozyskano z: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes, dostęp z 14.08.2024 r.
Qin 2018	Qin, Q., Tan, Q., Lian, B., Mo, Q., Huang, Z., & Wei, C. (2018). Postoperative outcomes of breast reconstruction after mastectomy: A retrospective study. Medicine, 97(5), e9766. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009766.
Queensland Health 2024a	Queensland Health. (2024). Breast Reconstruction Surgery. Department of Health Standard. QH-IMP-463. Pozyskano z: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0029/813719/qh-imp-463.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.
Queensland Health 2024b	Queensland Health. (2024). Breast Reconstruction Surgery. Department of Health Standard. QH-POL-463. Pozyskano z: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0028/813718/qh-pol-463.pdf, dostęp z 02.09.2024 r.
Rebbeck 1999	Rebbeck, T. R., Levin, A. M., Eisen, A., Snyder, C., Watson, P., Cannon-Albright, L., Isaacs, C., Olopade, O., Garber, J. E., Godwin, A. K., Daly, M. B., Narod, S. A., Neuhausen, S. L., Lynch, H. T., & Weber, B. L. (1999). Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute, 91(17), 1475–1479. https://doi.org/10.1093/jnci/91.17.1475.
Rebbeck 2002	Rebbeck, T. R., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., Narod, S. A., Van't Veer, L., Garber, J. E., Evans, G., Isaacs, C., Daly, M. B., Matloff, E., Olopade, O. I., Weber, B. L., & Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group (2002). Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. The New England journal of medicine, 346(21), 1616–1622. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012158.
Reiner 2018	Reiner, A. S., Sisti, J., John, E. M., Lynch, C. F., Brooks, J. D., Mellemkjær, L., Boice, J. D., Knight, J. A., Concannon, P., Capanu, M., Tischkowitz, M., Robson, M., Liang, X., Woods, M., Conti, D. V., Duggan, D., Shore, R., Stram, D. O., Thomas, D. C., Malone, K. E., Bernstein, J. L. (2018). Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 36(15), 1513–1520. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.3424.
Roy 2024	Roy, N., Downes, M. H., Ibelli, T., Amakiri, U. O., Li, T., Tebha, S. S., Balija, T. M., Schnur, J. B., Montgomery, G. H., & Henderson, P. W. (2024). The psychological impacts of post-mastectomy breast reconstruction: a systematic review. Annals of breast surgery : an open access journal to bridge breast surgeons across the world, 8, 19. https://doi.org/10.21037/abs-23-33.
Sandoval 2022	Sandoval, R. L., Polidorio, N., Leite, A. C. R., Cartaxo, M., Pisani, J. P., Quirino, C. V., Cezana, L., Pereira, N. G., Pereira, A. A. L., Rossi, B. M., & Achatz, M. I. (2022). Breast Cancer Phenotype Associated With Li-Fraumeni Syndrome: A Brazilian Cohort Enriched by TP53 p.R337H Carriers. Frontiers in oncology, 12, 836937. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.836937.
Schon 2018	Schon, K., & Tischkowitz, M. (2018). Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. Breast cancer research and treatment, 167(2), 417–423. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4531-y.
Schrauder 2019	Schrauder, M. G., Brunel-Geuder, L., Häberle, L., Wunderle, M., Hoyer, J., Csorba, R., Reis, A., Schulz-Wendtland, R., Beckmann, M. W., & Lux, M. P. (2019). Cost effectiveness of bilateral risk-reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy. European journal of medical research, 24(1), 32. https://doi.org/10.1186/s40001-019-0391-8.
Sciaraffa 2020	Sciaraffa, T., Guido, B., Khan, S. A., & Kulkarni, S. (2020). Breast cancer risk assessment and management programs: A practical guide. The breast journal, 26(8), 1556–1564. https://doi.org/10.1111/tbj.13967.
Shea 2017	Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that

	include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)*, *358*, j4008. https://doi.org/10.1136/bmj.j4008.
Shen 2020	Shen, Z., Sun, J., Yu, Y., et al., Oncological safety and complication risks of mastectomy with or without breast reconstruction: A Bayesian analysis, [w]: Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, Volume 74, Issue 2, February 2021, Pages 290-299; https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.08.121.
Siegel 2022	Siegel, A., Bremer, R. C., Klein, W. M. P., Savage, S. A., Loud, J. T., & Khincha, P. P. (2022). Uptake and timing of bilateral and contralateral risk-reducing mastectomy in women with Li-Fraumeni syndrome. Breast cancer research and treatment, 191(1), 159–167. https://doi.org/10.1007/s10549-021-06410-5.
Simion 2024	Simion, L., Petrescu, I., Chitoran, E., Rotaru, V., Cirimbei, C., Ionescu, S. O., Stefan, D. C., Luca, D., Stanculeanu, D. L., Gheorghe, A. S., Doran, H., & Dogaru, I. M. (2024). Breast Reconstruction following Mastectomy for Breast Cancer or Prophylactic Mastectomy: Therapeutic Options and Results. Life (Basel, Switzerland), 14(1), 138. https://doi.org/10.3390/life14010138.
Strona internetowa Clinical Trials.gov	Badanie kliniczne NCT04714463. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04714463?cond=NCT04714463%20&rank=1, dostęp z 27.09.2024 r.
	Badanie kliniczne NCT03261323. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03261323?term=NCT03261323%20&rank=1, dostęp z 27.09.2024 r.
Strona internetowa Institute for Health Metrics and Evaluation	Institute for Health Metrics and Evaluation. Breast Cancer – Level 3 cause. Pozyskano z: https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-breast-cancer-level-3-disease, dostęp z 14.08.2024 r.
Strona internetowa National Cancer Institute	National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. Pozyskano z: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/breast-cancer, dostęp z 07.08.2024 r.
Tan 2020	Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., van Diest, P., White, V. A., Lokuhetty, D., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology, 77(2), 181–185. https://doi.org/10.1111/his.14091.
Thompson 2023	Thompson, J. L., Sinco, B. R., McCaffrey, R. L., Chang, A. E., Sabel, M. S., Dossett, L. A., Hughes, T. M., & Jeruss, J. S. (2023). Prophylactic mastectomy and occult malignancy: Surgical and imaging considerations. Journal of surgical oncology, 127(1), 18–27. https://doi.org/10.1002/jso.27088.
Wei 2024	Wei, X., Sun, L., Slade, E., Fierheller, C. T., Oxley, S., Kalra, A., ... & Manchanda, R. (2024). Cost-effectiveness of gene-specific prevention strategies for ovarian and breast cancer. JAMA Network Open, 7(2), e2355324-e2355324.
Wells 2021	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al. (2021). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Pozyskano z: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp., dostęp z 07.10.2024 r.
Wu 2011	Wu, C. C., Krahe, R., Lozano, G., Zhang, B., Wilson, C. D., Jo, E. J., Amos, C. I., Shete, S., & Strong, L. C. (2011). Joint effects of germ-line TP53 mutation, MDM2 SNP309, and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome. Human genetics, 129(6), 663–673. https://doi.org/10.1007/s00439-011-0957-1.
Wysocki 2023	Wysocki., W. (2023). Rak piersi - objawy, leczenie, rokowanie. Pozyskano z: https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/162061,rak-piersi-objawy-leczenie-rokowanie, dostęp z 07.08.2024 r.
Yang 2020	Yang, X., Leslie, G., Doroszuk, A., Schneider, S., Allen, J., Decker, B., Dunning, A. M., Redman, J., Scarth, J., Plaskocinska, I., Luccarini, C., Shah, M., Pooley, K., Dorling, L., Lee, A., Adank, M. A., Adlard, J., Aittomäki, K., Andrulis, I. L., Ang, P., … Tischkowitz, M. (2020). Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 38(7), 674–685. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907.
Yari 2024	Yari, K., Hakimi, A., Mohammadi, M., Ammari-Allahyari, M., Salari, N., & Ghasemi, H. (2024). The Association of PTEN Gene Mutations with the Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Biochemical genetics, 62(3), 1617–1635. https://doi.org/10.1007/s10528-023-10464-z.

13. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności profilaktycznej mastektomii w zależności od patogennej mutacji genu TP53, PALB2, CHEK2, PTEN, ATM 20

Tabela 2. Ryzyko wystąpienia raka piersi w zależności od wariantu genu 40

Tabela 3. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi wg WHO 41

Tabela 4. Stopień zaawansowania raka piersi 43

Tabela 5. Schemat badań kontrolnych u kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka raka piersi 44

Tabela 6. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi 45

Tabela 7. Dane epidemiologiczne dla świata, Europy Środkowej i Polski dotyczące nowotworów złośliwych piersi w latach 2018 – 2021 r. 46

Tabela 8. Wagi niesprawności dla poszczególnych stadiów nowotworu złośliwego piersi 47

Tabela 9. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy piersi w latach 2017–2021 w Polsce ... 47

Tabela 10. Podsumowanie zaleceń dotyczących profilaktycznej mastektomii u kobiet z mutacją w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM 66

Tabela 11. Dotychczasowe stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące profilaktycznej mastektomii 76

Tabela 12. Opis zagranicznych rekomendacji refundacyjnych / decyzje finansowe 78

Tabela 13. Szacunkowa liczba pacjentów w przypadku wprowadzenia zmian ocenianych w niniejszym zleceniu w latach 2025–2027 w podziale na warunki kwalifikacji 84

Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających profilaktyczną mastektomię u pacjentów z patogenną mutacją genu PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM 86

Tabela 15. Kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających opóźnioną rekonstrukcję piersi lub brak rekonstrukcji piersi u pacjentów po profilaktycznej mastektomii 87

Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo opóźnionej rekonstrukcji piersi wśród pacjentek po terapeutycznej mastektomii 88

Tabela 17. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących profilaktycznej mastektomii u pacjentów z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM 89

Tabela 18. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących rozszerzenia wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji) 103

Tabela 19. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub braku rekonstrukcji u pacjentek z rakiem piersi 114

Tabela 20. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności profilaktycznej mastektomii u pacjentów z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, PTEN, TP53, ATM 130

Tabela 21. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji) 133

Tabela 22. Wyniki dotyczące skuteczności terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub braku rekonstrukcji u pacjentek z rakiem piersi 134

Tabela 23. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi (opóźniona rekonstrukcja, brak rekonstrukcji) 137

Tabela 24. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub braku rekonstrukcji u pacjentek z rakiem piersi 139

Tabela 25. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku w bazach ClinicalTrials.gov i EudraCT .. 141

Tabela 26. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku w bazach ClinicalTrials.gov i EudraCT .. 141

Tabela 27. Podsumowanie informacji na temat zidentyfikowanych badań w toku 142

Tabela 28. Opinie ekspertów klinicznych – kluczowe przyczyny, dla których wnioskowane świadczenie powinno/nie powinno być finansowane ze środków publicznych w określonych wskazaniach 158

Tabela 29. Opinie ekspertów klinicznych dotycząca zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentów z potwierdzoną mutacją genu ATM 160

Tabela 30. Opinie ekspertów klinicznych – aktualne postępowanie profilaktyczne w Polsce w przedmiotowym zakresie wnioskowanego rozszerzenia świadczenia 160

Tabela 31. Opinie ekspertów klinicznych – porównanie aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu 162

Tabela 32. Opinia ekspertów klinicznych – uzasadnieni rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii (pkt A) oraz rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii (pkt B) w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej 163

Tabela 33. Rozwiązania międzynarodowe dotyczące profilaktycznej mastektomii, rekonstrukcji piersi oraz kwalifikacji pacjentów z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53, PTEN i ATM 166

Tabela 34. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej – profilaktyczna mastektomia u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN 169

Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia dla analizy efektywności ekonomicznej – profilaktyczna mastektomia lub odjęcie piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) 169

Tabela 36. Charakterystyka włączonych badań/analiz ekonomicznych – profilaktyczna mastektomia u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN 171

Tabela 37. Charakterystyka retrospektywnej analizy kosztów dotyczącej zastosowania procedury profilaktycznej mastektomii lub odjęcia piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny) 185

Tabela 38. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, które są udzielane po spełnieniu dodatkowych warunków ich realizacji, oraz dodatkowe warunki realizacji tych świadczeń (załącznik nr 4 do rozporządzenia MZ Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.) 190

Tabela 39. Produkty rozliczeniowe dedykowane dla świadczeń, dla których w rozporządzeniu określono dodatkowe warunki ich realizacji 192

Tabela 40. Charakterystyka grup JGP 192

Tabela 41. Katalog grup – grupy JGP J01G oraz J01H 198

Tabela 42. Katalog grup – grupy JGP J02, J04G oraz J04H 199

Tabela 43. Katalog produktów dedykowanych dla wybranych rozpoznań onkologicznych (produkty objęte współczynnikiem korygującym) 201

Tabela 44. Podsumowanie informacji nt. świadczeń rozliczonych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009052 oraz 5.51.01.0009053 u pacjentek z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: Z40.0 Profilaktyczne zabiegi chirurgiczne z powodu czynników ryzyka związanych z nowotworami złośliwymi w latach 2019–2023 201

Tabela 45. Charakterystyka wartości rozliczonych świadczeń na 1 pacjentkę z rozpoznaniem Z40.0 w latach 2019–2023 w podziale na produkty jednostkowe 5.51.01.0009052 oraz 5.51.01.0009053 202

Tabela 46. Liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym Z40.0, u których sprawozdano wykonanie procedury ICD-9 85.46 Obustronne radykalne odjęcie piersi w grupach JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej oraz J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera w latach 2020–2023 203

Tabela 47. Podsumowanie informacji nt. świadczeń rozliczonych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009002, 5.51.01.0009054 oraz 5.51.01.0009055 u wszystkich pacjentów w latach 2019–2023 204

Tabela 48. Podsumowanie informacji nt. świadczeń rozliczonych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009052, 5.51.01.0009053 oraz 5.51.01.0009002 u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem C50 wraz z rozszerzeniami w latach 2020–2023 205

Tabela 49. Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie 207

Tabela 50. Nakłady finansowe poniesione przez NFZ w latach 2022–2024 w ramach świadczenia gwarantowanego pn. Profilaktyczna mastektomia 209

Tabela 51. Prognozowana liczba unikalnych pacjentów i hospitalizacji w latach 2025–2027 (scenariusz „istniejący" i „scenariusz nowy") 211

Tabela 52. Roczna liczba pacjentów z mutacjami genów PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN (scenariusz „nowy") 212

Tabela 53. Wartości odsetków zmiennych w zależności od analizy: podstawowej oraz wrażliwości (wariant: minimalny oraz maksymalny). 212

Tabela 54. Grupy JGP wykorzystane do oszacowania kosztów procedur mastektomii i rekonstrukcji piersi w scenariuszu „istniejącym" i scenariuszu „nowym" 213

Tabela 55. Wycena hospitalizacji w ramach grup JGP J01G, J01H, J02, J04G i J04H 213

Tabela 56. Założenia analizy dotyczące udziału procentowego zabiegów jednostronnych / dwustronnych, udziału grup JGP J01G i J01H oraz stosunku liczby hospitalizacji do unikalnej liczby pacjentów 214

Tabela 57. Scenariusz „istniejący" – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji w latach 2025–2027 214

Tabela 58. Scenariusz „nowy" – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji w latach 2025–2027 215

Tabela 59. Scenariusz „istniejący – wyniki analizy minimalnej, podstawowej oraz maksymalnej w latach 2025–2027 215

Tabela 60. Koszt inkrementalny – wyniki analizy minimalnej, podstawowej oraz maksymalnej w latach 2025–2027 216

Tabela 61. Projekt zmiany warunków realizacji świadczenia lp. 46 z załącznika nr 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r., poz. 870 z późn. zm.) 219

Tabela 62. Ryzyko wystąpienia raka piersi w zależności od wariantu genu 222

Tabela 63. Podsumowanie zaleceń dotyczących profilaktycznej mastektomii u kobiet z mutacją w genach PALB2, CHEK2, TP53, PTEN, ATM 225

Tabela 64. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności profilaktycznej mastektomii w zależności od patogennej mutacji genu TP53, PALB2, CHEK2, PTEN, ATM 228

Tabela 65. Oszacowana roczna liczba pacjentek w Polsce będących nosicielami patogennych mutacji genowych oraz kwalifikujących się do różnych wariantów realizacji świadczenia pn. Profilaktyczna mastektomia 230

Tabela 66. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorii preferencji uwzględnione w NCCN 248

Tabela 67. Poziom jakości dowodów uwzględniony ESMO 248

Tabela 68. Poziom jakości dowodów uwzględniony ASCO 249

Tabela 69. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji wg PTOK 249

Tabela 70. Jakość dowodów naukowych wg NVPC 2018 249

Tabela 71. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 19.08.2024) 250

Tabela 72. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase *via* Ovid (data wyszukiwania 19.08.2024) 251

Tabela 73. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 20.08.2024) 251

Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 20.08.2024) 253

Tabela 75. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase *via* Ovid (data wyszukiwania 20.08.2024) 254

Tabela 76. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 20.08.2024) 255

Tabela 77. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 10.09.2024) 257

Tabela 78. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase *via* Ovid (data wyszukiwania 10.09.2024) 258

Tabela 79. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 10.09.2024) 259

Tabela 80. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 4.09.2024) 264

Tabela 81. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 04.09.2024) 265

Tabela 82. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 05.09.2024) 266

Tabela 83. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 06.09.2024) 267

Tabela 84. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 4.09.2024) 267

Tabela 85. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE *via* Ovid (data wyszukiwania 04.09.2024) 269

Tabela 86. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 05.09.2024) 270

Tabela 87. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 06.09.2024) 271

Tabela 88. Opinie ekspertów klinicznych – skutki następstw choroby w analizowanych wskazaniach, istotność wnioskowanego świadczenia 275

Tabela 89. Opinie ekspertów klinicznych – pozostałe uwagi, opinie dotyczące wnioskowanego zakresu świadczenia 276

Tabela 90. Podsumowanie informacji nt. świadczeń rozliczonych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009052, 5.51.01.0009053 oraz 5.51.01.0009002 u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem C50 wraz z rozszerzeniami w latach 2020–2023 277

Tabela 91. Produkty rozliczeniowe dedykowane dla świadczeń udzielanych na podstawie Karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego, o której mowa w art. 39 ust. 1 ustawy o Krajowej Sieci Onkologicznej. 278

Tabela 92. Scenariusz „istniejący” – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne 282

Tabela 93. Scenariusz „nowy” – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi 283

Tabela 94. Scenariusz „nowy” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji w latach 2025–2027 284

Tabela 95. Scenariusz „nowy” – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji, pacjentów z mutacją genu PALB2 w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi 285

Tabela 96. Scenariusz „nowy” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów z mutacją genu PALB2 w latach 2025–2027 286

Tabela 97. Scenariusz „nowy” – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji, pacjentów z mutacją genu CHEK2 w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi 286

Tabela 98. Scenariusz „nowy” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów z mutacją genu CHEK2 w latach 2025–2027 287

Tabela 99. Scenariusz „nowy” – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji, pacjentów z mutacją genu TP53 + PTEN w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi 288

Tabela 100. Scenariusz „nowy” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów z mutacją genu TP53 + PTEN w latach 2025–2027 289

Tabela 101. Scenariusz „nowy” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji wszystkich pacjentów (aktualnie spełniających warunki kwalifikacji, z mutacją genów PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN) w latach 2025–2027 289

Tabela 102. Scenariusz „istniejący” – szacowane koszty w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne 290

Tabela 103. Scenariusz „nowy” – szacowane koszty zabiegów u pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi 290

Tabela 104. Scenariusz „nowy” – łączne szacowane koszty zabiegów u pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji w latach 2025–2027 291

Tabela 105. Scenariusz „nowy” – szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genu PALB2 w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi 291

Tabela 106. Scenariusz „nowy” – łączne szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genu PALB2 w latach 2025–2027 292

Tabela 107. Scenariusz „nowy” – szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genu CHEK2 w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi 292

Tabela 108. Scenariusz „nowy” – łączne szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genu CHEK2 w latach 2025–2027 293

Tabela 109. Scenariusz „nowy” – szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genów TP53 + PTEN w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi 293

Tabela 110. Scenariusz „nowy” – łączne szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genów TP53 + PTEN w latach 2025–2027 293

Tabela 111. Scenariusz „nowy” – łączne szacowane koszty zabiegów u wszystkich pacjentów (aktualnie spełniających warunki kwalifikacji, z mutacją genów PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN) w latach 2025–2027 294

14. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz kategorii rekomendacji wraz z siłą dowodów uwzględniony w wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 66. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorii preferencji uwzględnione w NCCN

Kategoria	Jakość dowodów naukowych
1	Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie fazy III lub wysokiej jakości, wiarygodne metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.
2A	Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.
2B	Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.
3	Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje znacząca niezgodność wśród NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
Określenie dotyczące preferencji	**Opis kategorii**
Interwencja preferowana	Interwencje oparte na wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz gdy jest to odpowiednie, opłacalności kosztowej.
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; lub znacznie mniej efektywne kosztowo przy podobnych wynikach.
Użyteczna w pewnych okolicznościach	Inne interwencje, które mogą być stosowane dla wybranych populacji pacjentów.

Tabela 67. Poziom jakości dowodów uwzględniony ESMO

Poziom	Interpretacja
Klasa I	Dowody naukowe pochodzą z przynajmniej jednego dużego RCT, którego jakość metodologiczna jest dobra (niskie ryzyku błędu systematycznego) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań z randomizacją, w których brak jest heterogeniczności
Klasa II	Badania z randomizacją przeprowadzone na małych próbach lub badania z randomizację z dużą liczebnością populacji z podejrzeniem występowania błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy wymienionych badań lub badań, w których występuje heterogeniczność
Klasa III	Prospektywne badania kohortowe
Klasa IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
Klasa V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	
A	Silne dowody naukowe na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane
B	Silne lub umiarkowane dowody naukowe na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane
C	Niewystarczające dowody naukowe na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), opcjonalne
D	Umiarkowane dowody naukowe przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik, ogólnie niezalecane
E	Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik, nigdy nie zalecane

Tabela 68. Poziom jakości dowodów uwzględniony ASCO

Ocena pewności GRADE	Definicja
Wysoka	Wysoka pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny.
Niska	Zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu.
Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu.
Siła rekomendacji	
Silne	Silne zalecenie oznacza, że u większości lub wszystkich osób zalecana interwencja będzie najlepsza.
Słabe (warunkowe)	Słabe zalecenie oznacza, że nie wszystkie osoby będą otrzymają zalecany sposób działania. Należy rozważyć uważniej niż zwykle okoliczności, preferencje i wartości danego pacjenta. W przypadku słabych zaleceń opiekunowie muszą przeznaczyć więcej czasu na wspólne podejmowanie decyzji, upewniając się, że jasno i kompleksowo wyjaśniają potencjalne korzyści i szkody dla pacjenta.

Tabela 69. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji wg PTOK

Jakość dowodów naukowych	Opis
I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją
II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)
III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
IV	Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów
Kategoria rekomendacji	**Opis**
A	Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
C	Wskazania określane indywidualnie

Tabela 70. Jakość dowodów naukowych wg NVPC 2018

Ocena pewności GRADE	Definicja
Wysoka	Wysoka pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny.
Niska	Zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu.
Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu.

Załącznik 2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe mutacje genowe

Tabela 71. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 19.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Breast Neoplasms/	357 272
2	(breast adj6 cancer$).tw.	389 261
3	(breast adj6 neoplasm$).tw.	3 244
4	(breast adj6 carcinoma$).tw.	54 236
5	(breast adj6 tumo?r$).tw.	66 956
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	501 491
7	exp Genes, p53/	15 703
8	exp PTEN Phosphohydrolase/	11 633
9	exp Ataxia Telangiectasia Mutated Proteins/	6 945
10	exp Li-Fraumeni Syndrome/	972
11	exp Hamartoma Syndrome, Multiple/	1 694
12	PTEN.tw.	22 118
13	TP53.tw.	23 760
14	p53.tw.	107 687
15	ATM.tw.	19 127
16	CHEK2.tw.	1 525
17	PALB2.tw.	1 374
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	167 143
19	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Prophylactic Mastectomy/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	38 468
20	mastectom$.tw.	28 653
21	mamm?plast$.tw.	4 270
22	exp Mammaplasty/	18 445
23	prophylac$.tw.	100 140
24	prophylaxis.tw.	117 140
25	prevent$.tw.	1 857 080
26	risk reducing.tw.	2 476
27	risk reduction.tw.	25 211
28	19 or 20 or 21 or 22	61 953
29	23 or 24 or 25 or 26 or 27	2 013 858
30	28 and 29	5 152
31	(prophylactic$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	2 540
32	(prevent$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	697
33	(risk reducing adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	675
34	(risk reduction adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	77
35	30 or 31 or 32 or 33 or 34	7 050
36	**6 and 18 and 35**	**136**

Tabela 72. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase *via* Ovid (data wyszukiwania 19.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Breast Neoplasms/	690 072
2	(breast adj6 cancer$).tw.	571 106
3	(breast adj6 neoplasm$).tw.	4 028
4	(breast adj6 carcinoma$).tw.	71 550
5	(breast adj6 tumo?r$).tw.	99 247
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	790 084
7	exp Genes, p53/	85 052
8	exp PTEN Phosphohydrolase/	34 727
9	exp Ataxia Telangiectasia Mutated Proteins/	17 067
10	exp Li-Fraumeni Syndrome/	1 249
11	exp Hamartoma Syndrome, Multiple/	2 123
12	PTEN.tw.	36 347
13	TP53.tw.	47 794
14	p53.tw.	141 215
15	ATM.tw.	29,299
16	CHEK2.tw.	3 614
17	PALB2.tw.	3 392
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	307 515
19	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Prophylactic Mastectomy/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	76 962
20	mastectom$.tw.	43 505
21	mamm?plast$.tw.	5 172
22	exp Mammaplasty/	31 459
23	prophylac$.tw.	144 740
24	prophylaxis.tw.	181 709
25	prevent$.tw.	2 424 765
26	risk reducing.tw.	4 068
27	risk reduction.tw.	36 602
28	19 or 20 or 21 or 22	101 404
29	23 or 24 or 25 or 26 or 27	2 660 032
30	28 and 29	9 169
31	(prophylactic$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	4 008
32	(prevent$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	1 001
33	(risk reducing adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	1 287
34	(risk reduction adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	174
35	30 or 31 or 32 or 33 or 34	12 088
36	**6 and 18 and 35**	**857**

Tabela 73. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 20.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20356
#2	(breast near cancer*):ti,ab,kw	45354
#3	(breast near neoplasm*):ti,ab,kw	22572
#4	(breast near carcinoma*):ti,ab,kw	3283

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	(breast near tumor*):ti,ab,kw OR (breast near tumour*):ti,ab,kw	4321
#6	{OR #1-#5}	48146
#7	MeSH descriptor: [Genes, p53] explode all trees	94
#8	MeSH descriptor: [Hamartoma Syndrome, Multiple] explode all trees	8
#9	MeSH descriptor: [PTEN Phosphohydrolase] explode all trees	64
#10	MeSH descriptor: [Ataxia Telangiectasia Mutated Proteins] explode all trees	26
#11	MeSH descriptor: [Li-Fraumeni Syndrome] explode all trees	2
#12	MeSH descriptor: [Checkpoint Kinase 2] explode all trees	4
#13	MeSH descriptor: [Fanconi Anemia Complementation Group N Protein] explode all trees	4
#14	(PTEN):ti,ab,kw	584
#15	(TP53):ti,ab,kw OR (p53):ti,ab,kw	2248
#16	(ATM):ti,ab,kw	564
#17	(CHEK2):ti,ab,kw	63
#18	(PALB2):ti,ab,kw	112
#19	{OR #7-#18}	3247
#20	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	2536
#21	MeSH descriptor: [Mastectomy, Extended Radical] explode all trees	6
#22	MeSH descriptor: [Mastectomy, Modified Radical] explode all trees	250
#23	MeSH descriptor: [Mastectomy, Segmental] explode all trees	796
#24	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	45
#25	MeSH descriptor: [Mastectomy, Subcutaneous] explode all trees	7
#26	MeSH descriptor: [Prophylactic Mastectomy] explode all trees	9
#27	MeSH descriptor: [Mastectomy, Radical] explode all trees	368
#28	(mastectom*):ti,ab,kw	6682
#29	(mammaplast*):ti,ab,kw OR (mammoplast):ti,ab,kw	598
#30	MeSH descriptor: [Mammaplasty] explode all trees	571
#31	{OR #20-#30}	7112
#32	(prophylac*):ti,ab,kw	20183
#33	(prophylaxis):ti,ab,kw	30518
#34	(prevent*):ti,ab,kw	295701
#35	("risk reducing"):ti,ab,kw	272
#36	("risk reduction"):ti,ab,kw	13390
#37	{OR #32-#36}	318989
#38	#31 AND #37	1503
#39	(prevent* next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)):ti,ab,kw	656
#40	(risk reducing next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)):ti,ab,kw	62
#41	(risk reduction next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)):ti,ab,kw	170
#42	(prophylactic* next (surger* or resect* or mastectom* or mammoplast* or mammaplast*)):ti,ab,kw	116
#43	{OR #38-#42}	2343
#44	**#6 AND #19 AND #43**	**7**

Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 20.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Breast Neoplasms/	357 348
2	(breast adj6 cancer$).tw.	389 389
3	(breast adj6 neoplasm$).tw.	3 248
4	(breast adj6 carcinoma$).tw.	54 251
5	(breast adj6 tumo?r$).tw.	66 974
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	501 634
7	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Prophylactic Mastectomy/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	38 472
8	mastectom$.tw.	28 661
9	(post$ adj6 mastectom$).tw.	2 756
10	(breast adj3 resection$).tw.	1 118
11	(breast adj3 amputation$).tw.	149
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	50 259
13	prophylac$.tw.	100 161
14	prophylaxis.tw.	117 177
15	prevent$.tw.	1,857 721
16	risk reducing.tw.	2 477
17	risk reduction.tw.	25 219
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	2 014 543
19	12 and 18	4 493
20	(prophylactic$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	2 541
21	(prevent$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	699
22	(risk reducing adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	675
23	(risk reduction adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	77
24	19 or 20 or 21 or 22 or 23	6 398
25	exp Mammaplasty/	18 447
26	exp Breast Implants/	6 669
27	exp "Prostheses and Implants"/	608 093
28	exp Surgical Flaps/	70 045
29	exp Breast Implantation/	3 538
30	mamm?plast$.tw.	4 271
31	Breast Implant$.tw.	5 166
32	Expander Prosthesis.tw.	33
33	Expander Implant$.tw.	502
34	(breast adj6 reconstruct$).tw.	15 046
35	DIEP flap$.tw.	1 426
36	Pedicle flap$.tw.	1 876
37	Transverse rectus abdominis muscle flap$.tw.	40
38	TRAM flap$.tw.	1 180
39	free muscle sparing flap$.tw.	1
40	deep inferior epigastric perforator free flap$.tw.	28
41	SIEA free flap$.tw.	10
42	SIEA flap$.tw.	147

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
43	latissimus dorsi flap$.tw.	1 526
44	thoracodorsal artery perforator flap$.tw.	199
45	TDAP flap$.tw.	94
46	lumbar artery perforator flap$.tw.	45
47	LAP flap$.tw.	29
48	gluteal artery perforator flap$.tw.	164
49	GAP flap$.tw.	27
50	Gracilis flap$.tw.	363
51	Perforator flap$.tw.	4 156
52	Reconstructive Surg$.tw.	18 767
53	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52	702 520
54	delay$.tw.	602 206
55	postpone$.tw.	12 538
56	late$.tw.	1 737 743
57	stage$.tw.	1 403 189
58	secondary.tw.	925 231
59	54 or 55 or 56 or 57 or 58	4 234 227
60	53 and 59	128 833
61	**6 and 24 and 60**	**452**

Tabela 75. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase *via* Ovid (data wyszukiwania 20.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Breast Neoplasms/	690 072
2	(breast adj6 cancer$).tw.	571 106
3	(breast adj6 neoplasm$).tw.	4 028
4	(breast adj6 carcinoma$).tw.	71 550
5	(breast adj6 tumo?r$).tw.	99 247
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	790 084
7	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Prophylactic Mastectomy/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	76 962
8	mastectom$.tw.	43 505
9	(post$ adj6 mastectom$).tw.	4 826
10	(breast adj3 resection$).tw.	1 726
11	(breast adj3 amputation$).tw.	149
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	83 897
13	prophylac$.tw.	144 740
14	prophylaxis.tw.	181 709
15	prevent$.tw.	2 424 765
16	risk reducing.tw.	4 068
17	risk reduction.tw.	36 602
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	2 660 032
19	12 and 18	8 119
20	(prophylactic$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	4 008
21	(prevent$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	1 001
22	(risk reducing adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	1 287
23	(risk reduction adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	173

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
24	19 or 20 or 21 or 22 or 23	11 047
25	exp Mammaplasty/	31 459
26	exp Breast Implants/	7 600
27	exp "Prostheses and Implants"/	427 336
28	exp Surgical Flaps/	25 993
29	exp Breast Implantation/	7 087
30	mamm?plast$.tw.	5 172
31	Breast Implant$.tw.	5 959
32	Expander Prosthesis.tw.	45
33	Expander Implant$.tw.	617
34	(breast adj6 reconstruct$).tw.	18 307
35	DIEP flap$.tw.	1 562
36	Pedicle flap$.tw.	2 082
37	Transverse rectus abdominis muscle flap$.tw.	43
38	TRAM flap$.tw.	1 422
39	free muscle sparing flap$.tw.	1
40	deep inferior epigastric perforator free flap$.tw.	26
41	SIEA free flap$.tw.	10
42	SIEA flap$.tw.	157
43	latissimus dorsi flap$.tw.	1 749
44	thoracodorsal artery perforator flap$.tw.	189
45	TDAP flap$.tw.	89
46	lumbar artery perforator flap$.tw.	37
47	LAP flap$.tw.	22
48	gluteal artery perforator flap$.tw.	176
49	GAP flap$.tw.	32
50	Gracilis flap$.tw.	448
51	Perforator flap$.tw.	4 412
52	Reconstructive Surg$.tw.	25 911
53	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52	504 140
54	delay$.tw.	831 352
55	postpone$.tw.	17 718
56	late$.tw.	2 304 205
57	stage$.tw.	1 935 213
58	secondary.tw.	1 312 771
59	54 or 55 or 56 or 57 or 58	5 731 249
60	53 and 59	100 420
61	**6 and 24 and 60**	**682**

Tabela 76. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 20.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20 356
#2	(breast near cancer*):ti,ab,kw	45 354
#3	(breast near neoplasm*):ti,ab,kw	22 572
#4	(breast near carcinoma*):ti,ab,kw	3 283
#5	(breast near tumor*):ti,ab,kw OR (breast near tumour*):ti,ab,kw	4 321

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	{OR #1-#5}	48 146
#7	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	2 536
#8	MeSH descriptor: [Mastectomy, Extended Radical] explode all trees	6
#9	MeSH descriptor: [Mastectomy, Modified Radical] explode all trees	250
#10	MeSH descriptor: [Mastectomy, Segmental] explode all trees	796
#11	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	45
#12	MeSH descriptor: [Mastectomy, Subcutaneous] explode all trees	7
#13	MeSH descriptor: [Prophylactic Mastectomy] explode all trees	9
#14	MeSH descriptor: [Mastectomy, Radical] explode all trees	368
#15	(mastectom*):ti,ab,kw	6 682
#16	(post* next mastectom*):ti,ab,kw OR (mammoplast):ti,ab,kw	475
#17	(breast near resection*):ti,ab,kw	284
#18	(breast near amputation*):ti,ab,kw	11
#19	{OR #7-#18}	6 866
#20	(prophylac*):ti,ab,kw	20 183
#21	(prophylaxis):ti,ab,kw	30 518
#22	(prevent*):ti,ab,kw	295 701
#23	("risk reducing"):ti,ab,kw	272
#24	("risk reduction"):ti,ab,kw	13390
#25	{OR #20-#24}	318 989
#26	#19 AND #25	1 351
#27	(prevent* next (surger* or resect* or mastectom*)):ti,ab,kw	656
#28	(risk reducing next (surger* or resect* or mastectom*)):ti,ab,kw	62
#29	(risk reduction next (surger* or resect* or mastectom*)):ti,ab,kw	147
#30	(prophylactic* next (surger* or resect* or mastectom*)):ti,ab,kw	116
#31	{OR #26-#30}	2 185
#32	MeSH descriptor: [Mammaplasty] explode all trees	571
#33	MeSH descriptor: [Breast Implantation] explode all trees	75
#34	MeSH descriptor: [Breast Implants] explode all trees	110
#35	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] explode all trees	26 081
#36	MeSH descriptor: [Surgical Flaps] explode all trees	1 819
#37	(mammoplast*):ti,ab,kw OR (mammaplast*):ti,ab,kw	680
#38	(Breast Implant*):ti,ab,kw	1 017
#39	(Expander Prosthesis):ti,ab,kw	35
#40	(Expander Implant*):ti,ab,kw	171
#41	(breast near reconstruct*):ti,ab,kw	1 072
#42	(DIEP flap*):ti,ab,kw OR (Pedicle flap*):ti,ab,kw OR (Transverse rectus abdominis muscle flap*):ti,ab,kw OR (TRAM flap*):ti,ab,kw OR (free muscle sparing flap*):ti,ab,kw	327
#43	(deep inferior epigastric perforator free flap*):ti,ab,kw OR (SIEA free flap*):ti,ab,kw OR (SIEA flap*):ti,ab,kw OR (latissimus dorsi flap*):ti,ab,kw OR (thoracodorsal artery perforator flap*):ti,ab,kw	134
#44	(TDAP flap*):ti,ab,kw OR (lumbar artery perforator flap*):ti,ab,kw OR (LAP flap*):ti,ab,kw OR (gluteal artery perforator flap*):ti,ab,kw OR (GAP flap*):ti,ab,kw	120
#45	(Gracilis flap*):ti,ab,kw OR (Perforator flap*):ti,ab,kw OR (Reconstructive Surg*):ti,ab,kw	2 020
#46	{OR #32-#45}	31 180
#47	(delay*):ti,ab,kw OR (postpone*):ti,ab,kw OR (late*):ti,ab,kw OR (stage*):ti,ab,kw OR (secondary):ti,ab,kw	630 768
#48	#46 AND #47	9 321
#49	**#6 AND #31 AND #48**	**92**

Dodatkowe wyszukiwanie – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub bez rekonstrukcji piersi– przeglądy systematyczne

Tabela 77. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 10.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Breast Neoplasms/	358 188
2	(breast adj6 cancer$).tw.	390 788
3	(breast adj6 neoplasm$).tw.	3 256
4	(breast adj6 carcinoma$).tw.	54 341
5	(breast adj6 tumo?r$).tw.	67 180
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	503 156
7	Mastectomy, Subcutaneous/ or Mastectomy, Simple/ or Mastectomy, Extended Radical/ or Mastectomy, Segmental/ or mastectomy.mp. or Mastectomy, Radical/ or Mastectomy/ or Mastectomy, Modified Radical/	49 517
8	mastectom$.tw.	28 758
9	(post$ adj6 mastectom$).tw.	2 774
10	(breast adj3 resection$).tw.	1 121
11	(breast adj3 amputation$).tw.	149
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	50 685
13	exp Mammaplasty/	18 523
14	exp Breast Implants/	6 700
15	exp "Prostheses and Implants"/	609 281
16	exp Surgical Flaps/	70 197
17	exp Breast Implantation/	3 567
18	mamm?plast$.tw.	4 279
19	Breast Implant$.tw.	5 180
20	Expander Prosthesis.tw.	33
21	Expander Implant$.tw.	502
22	(breast adj6 reconstruct$).tw.	15 108
23	DIEP flap$.tw.	1 442
24	Pedicle flap$.tw.	1 881
25	Transverse rectus abdominis muscle flap$.tw.	40
26	TRAM flap$.tw.	1 181
27	free muscle sparing flap$.tw.	1
28	deep inferior epigastric perforator free flap$.tw.	28
29	SIEA free flap$.tw.	10
30	SIEA flap$.tw.	147
31	latissimus dorsi flap$.tw.	1 532
32	thoracodorsal artery perforator flap$.tw.	200
33	TDAP flap$.tw.	94
34	lumbar artery perforator flap$.tw.	46
35	LAP flap$.tw.	29
36	gluteal artery perforator flap$.tw.	165
37	GAP flap$.tw.	27
38	Gracilis flap$.tw.	363
39	Perforator flap$.tw.	4 185
40	Reconstructive Surg$.tw.	18 833
41	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	703 958
42	delay$.tw.	604 135

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
43	postpone$.tw.	12 573
44	late$.tw.	1 74 749
45	stage$.tw.	1 408 001
46	secondary.tw.	929 246
47	42 or 43 or 44 or 45 or 46	4 248 438
48	41 and 47	129 169
49	6 and 12 and 48	3 348
50	exp "systematic review"/	272 515
51	"systematic review".ab,pt,ti.	357 442
52	(systematic* and review*).ab,pt,ti.	464 459
53	50 or 51 or 52	470 706
54	**49 and 53**	**100**

Tabela 78. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase *via* Ovid (data wyszukiwania 10.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Breast Neoplasms/	692 199
2	(breast adj6 cancer$).tw.	573 000
3	(breast adj6 neoplasm$).tw.	4 039
4	(breast adj6 carcinoma$).tw.	71 673
5	(breast adj6 tumo?r$).tw.	99 566
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	792 453
7	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	77 234
8	mastectom$.tw.	43 639
9	(post$ adj6 mastectom$).tw.	4 854
10	(breast adj3 resection$).tw.	1 730
11	(breast adj3 amputation$).tw.	149
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	84 174
13	exp Mammaplasty/	31 565
14	exp Breast Implants/	7 631
15	exp "Prostheses and Implants"/	428 300
16	exp Surgical Flaps/	26 137
17	exp Breast Implantation/	7 108
18	mamm?plast$.tw.	5 181
19	Breast Implant$.tw.	5 972
20	Expander Prosthesis.tw.	45
21	Expander Implant$.tw.	620
22	(breast adj6 reconstruct$).tw.	18 370
23	DIEP flap$.tw.	1 568
24	Pedicle flap$.tw.	2 088
25	Transverse rectus abdominis muscle flap$.tw.	44
26	TRAM flap$.tw.	1 425
27	free muscle sparing flap$.tw.	1
28	deep inferior epigastric perforator free flap$.tw.	26
29	SIEA free flap$.tw.	10
30	SIEA flap$.tw.	157

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
31	latissimus dorsi flap$.tw.	1 753
32	thoracodorsal artery perforator flap$.tw.	190
33	TDAP flap$.tw.	89
34	lumbar artery perforator flap$.tw.	38
35	LAP flap$.tw.	23
36	gluteal artery perforator flap$.tw.	176
37	GAP flap$.tw.	32
38	Gracilis flap$.tw.	448
39	Perforator flap$.tw.	4 441
40	Reconstructive Surg$.tw.	25 967
41	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	505 362
42	delay$.tw.	833 611
43	postpone$.tw.	17 755
44	late$.tw.	2 309 965
45	stage$.tw.	1 940 640
46	secondary.tw.	1 316 994
47	42 or 43 or 44 or 45 or 46	5 747 075
48	41 and 47	100 711
49	6 and 12 and 48	4 639
50	exp "systematic review"/	486 217
51	"systematic review".ab,pt,ti.	378 919
52	(systematic* and review*).ab,pt,ti.	544 041
53	50 or 51 or 52	697 424
54	**49 and 53**	**134**

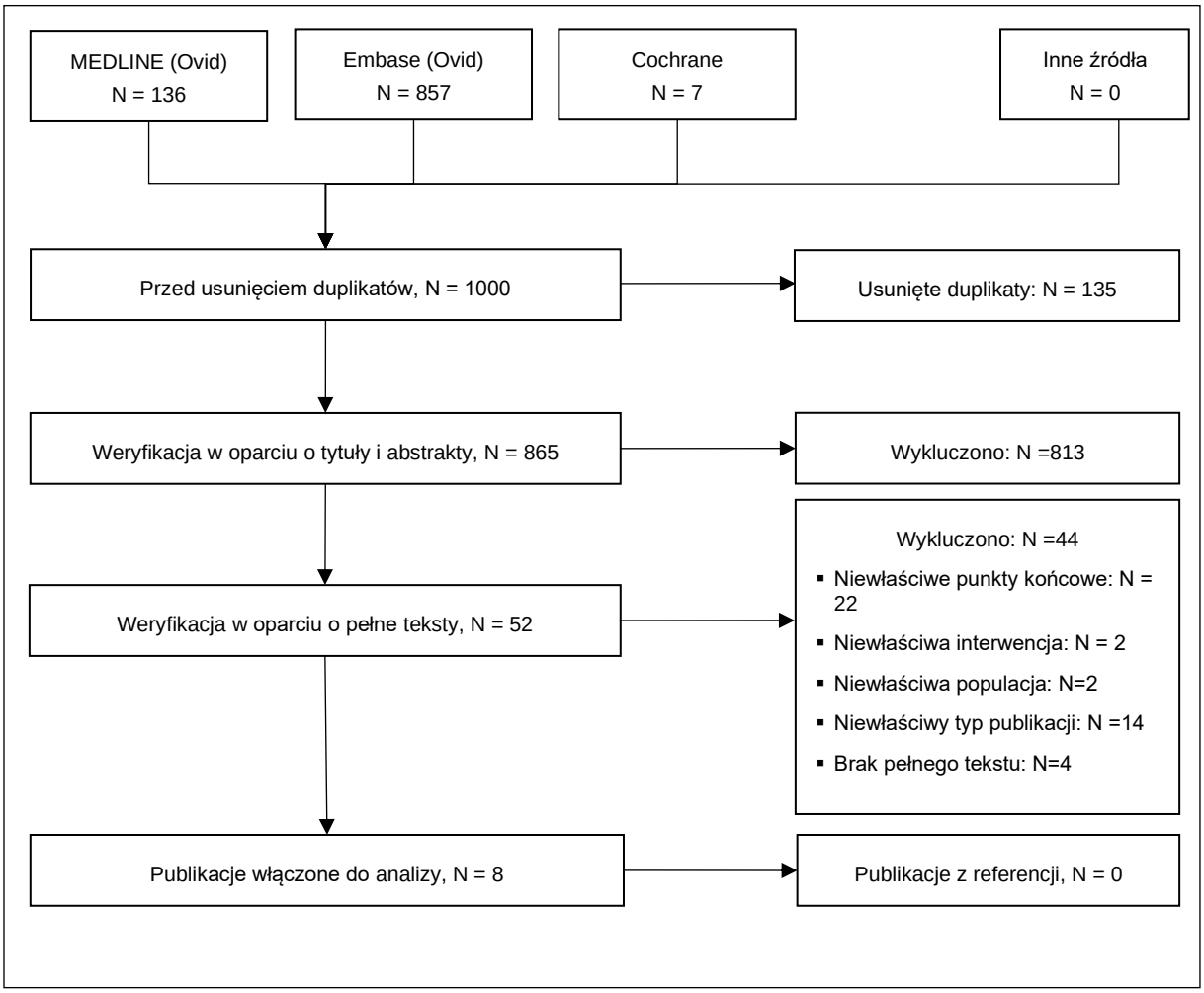
Tabela 79. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 10.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20 444
#2	(breast near cancer*):ti,ab,kw	45 635
#3	(breast near neoplasm*):ti,ab,kw	22 689
#4	(breast near carcinoma*):ti,ab,kw	3 294
#5	(breast near tumor*):ti,ab,kw OR (breast near tumour*):ti,ab,kw	4 340
#6	{OR #1-#5}	48 437
#7	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	2 546
#8	MeSH descriptor: [Mastectomy, Extended Radical] explode all trees	6
#9	MeSH descriptor: [Mastectomy, Modified Radical] explode all trees	252
#10	MeSH descriptor: [Mastectomy, Segmental] explode all trees	796
#11	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	45
#12	MeSH descriptor: [Mastectomy, Subcutaneous] explode all trees	7
#13	MeSH descriptor: [Prophylactic Mastectomy] explode all trees	9
#14	MeSH descriptor: [Mastectomy, Radical] explode all trees	370
#15	(mastectom*):ti,ab,kw	6 719
#16	(post* next mastectom*):ti,ab,kw OR (mammoplast):ti,ab,kw	481
#17	(breast near resection*):ti,ab,kw	288
#18	(breast near amputation*):ti,ab,kw	11
#19	{OR #7-#18}	6 906

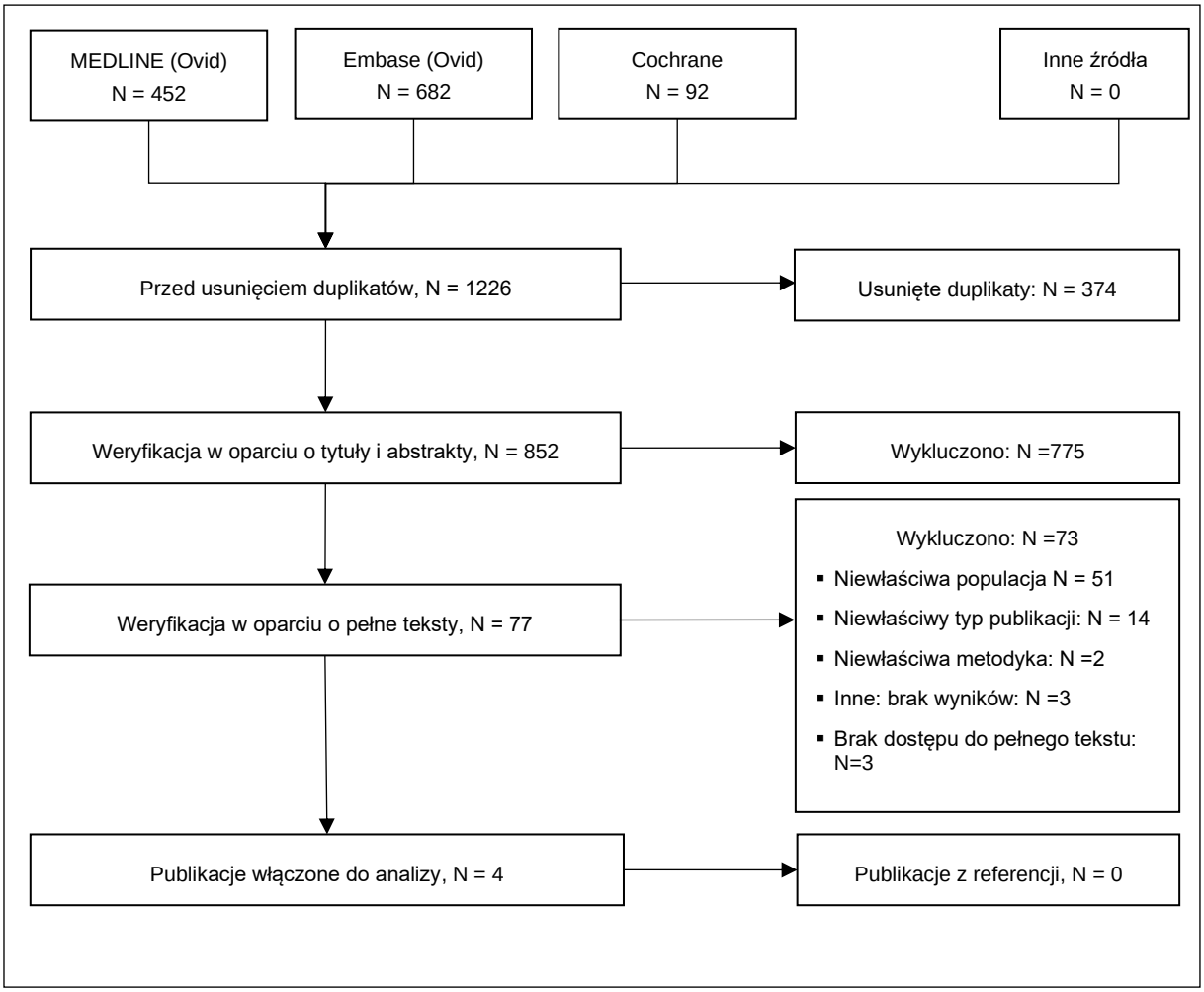
Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	MeSH descriptor: [Mammaplasty] explode all trees	576
#21	MeSH descriptor: [Breast Implants] explode all trees	112
#22	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] explode all trees	26 158
#23	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] explode all trees	26 158
#24	(mammoplast*):ti,ab,kw OR (mammaplast*):ti,ab,kw	685
#25	(Breast Implant*):ti,ab,kw	1 036
#26	(Expander Prosthesis):ti,ab,kw	35
#27	(Expander Implant*):ti,ab,kw	174
#28	(breast near reconstruct*):ti,ab,kw	1 080
#29	(DIEP flap*):ti,ab,kw OR (Pedicle flap*):ti,ab,kw OR (Transverse rectus abdominis muscle flap*):ti,ab,kw OR (TRAM flap*):ti,ab,kw OR (free muscle sparing flap*):ti,ab,kw	331
#30	(deep inferior epigastric perforator free flap*):ti,ab,kw OR (SIEA free flap*):ti,ab,kw OR (SIEA flap*):ti,ab,kw OR (latissimus dorsi flap*):ti,ab,kw OR (thoracodorsal artery perforator flap*):ti,ab,kw	135
#31	(TDAP flap*):ti,ab,kw OR (lumbar artery perforator flap*):ti,ab,kw OR (LAP flap*):ti,ab,kw OR (gluteal artery perforator flap*):ti,ab,kw OR (GAP flap*):ti,ab,kw	122
#32	(Gracilis flap*):ti,ab,kw OR (Perforator flap*):ti,ab,kw OR (Reconstructive Surg*):ti,ab,kw	2 027
#33	{OR #20-#32}	29 973
#34	(delay*):ti,ab,kw OR (postpone*):ti,ab,kw OR (late*):ti,ab,kw OR (stage*):ti,ab,kw OR (secondary):ti,ab,kw	637 198
#35	#33 AND #34	9 085
#36	#6 AND #19 AND #35	324
#37	"systematic review"	16 476
#38	((systematic* and review*)):ti,ab,kw	13 948
#39	("systematic review"):ti,ab,kw	9 414
#40	{OR #37-#39}	20 038
#41	**#36 AND #40**	**11**

Załącznik 3. Diagram selekcji badań pierwotnych i wtórnych

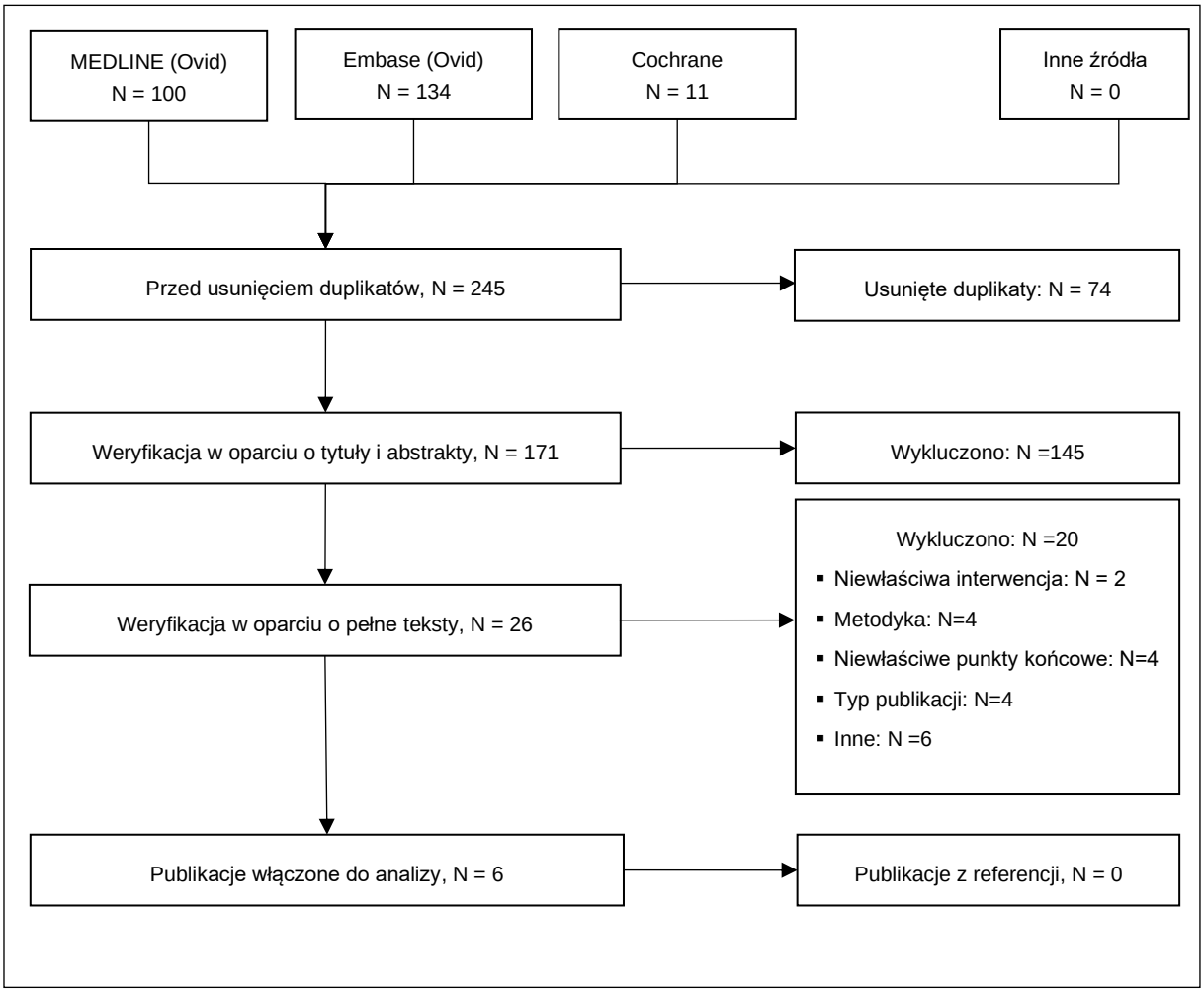
Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe mutacje genowe



Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi



Dodatkowe wyszukiwanie – pacjentki z rakiem piersi po terapeutycznej mastektomii i opóźnionej rekonstrukcji piersi lub bez rekonstrukcji piersi– przeglądy systematyczne



Załącznik 4. Strategie wyszukiwania badań ekonomicznych

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o nowe mutacje genowe

Tabela 80. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 4.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Breast Neoplasms/	357 995
2.	(breast adj6 cancer$).tw.	390 464
3.	(breast adj6 neoplasm$).tw.	3 252
4.	(breast adj6 carcinoma$).tw.	54 317
5.	(breast adj6 tumo?r$).tw.	67 136
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	502 792
7.	exp Genes, p53/	15 704
8.	exp PTEN Phosphohydrolase/	11 657
9.	exp Ataxia Telangiectasia Mutated Proteins/	6 964
10.	exp Li-Fraumeni Syndrome/	973
11.	exp Hamartoma Syndrome, Multiple/	1 696
12.	PTEN.tw.	22 162
13.	TP53.tw.	23 892
14.	p53.tw.	107 885
15.	ATM.tw.	19 168
16.	CHEK2.tw.	1 535
17.	PALB2.tw.	1 383
18.	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	167 529
19.	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Prophylactic Mastectomy/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	38 518
20.	mastectom$.tw.	28 736
21.	mamm?plast$.tw.	4 278
22.	exp Mammaplasty/	18 519
23.	prophylac$.tw.	100 378
24.	prophylaxis.tw.	117 392
25.	prevent$.tw.	1 863 032
26.	risk reducing.tw.	2 480
27.	risk reduction.tw.	25 307
28.	19 or 20 or 21 or 22	62 097
29.	23 or 24 or 25 or 26 or 27	2 020 159
30.	28 and 29	5 171
31.	(prophylactic$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	2 546
32.	(prevent$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	703
33.	(risk reducing adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	676
34.	(risk reduction adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	77
35.	30 or 31 or 32 or 33 or 34	7 076
36.	6 and 18 and 35	138
37.	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or	801 533

	"pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").tw.	
38.	36 and 37	8

Tabela 81. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 04.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Breast Neoplasms/	691 609
2.	(breast adj6 cancer$).tw.	572 496
3.	(breast adj6 neoplasm$).tw.	4 039
4.	(breast adj6 carcinoma$).tw.	71 647
5.	(breast adj6 tumo?r$).tw.	99 469
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	791 801
7.	exp Genes, p53/	85 165
8.	exp PTEN Phosphohydrolase/	34 758
9.	exp Ataxia Telangiectasia Mutated Proteins/	17 081
10.	exp Li-Fraumeni Syndrome/	1 263
11.	exp Hamartoma Syndrome, Multiple/	2 125
12.	PTEN.tw.	36 395
13.	TP53.tw.	47 992
14.	p53.tw.	141 483
15.	ATM.tw.	29 355
16.	CHEK2.tw.	3 621
17.	PALB2.tw.	3 410
18.	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	308 166
19.	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Prophylactic Mastectomy/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	77 168
20.	mastectom$.tw.	43 603
21.	mamm?plast$.tw.	5 179
22.	exp Mammaplasty/	31 538
23.	prophylac$.tw.	144 994
24.	prophylaxis.tw.	181 991
25.	prevent$.tw.	2 430 157
26.	risk reducing.tw.	4 073
27.	risk reduction.tw.	36 661
28.	19 or 20 or 21 or 22	101 654
29.	23 or 24 or 25 or 26 or 27	2 665 813
30.	28 and 29	9 192
31.	(prophylactic$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	4 013
32.	(prevent$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	1 005
33.	(risk reducing adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	1 289
34.	(risk reduction adj (surger$ or resect$ or mastectom$ or mamm?plast$)).tw.	174
35.	30 or 31 or 32 or 33 or 34	12 115
36.	6 and 18 and 35	859
37.	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").tw.	1 044 070

38.	36 and 37	49

Tabela 82. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 05.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20 444
2.	(breast near cancer*):ti,ab,kw	45 635
3.	(breast near neoplasm*):ti,ab,kw	22 689
4.	(breast near carcinoma*):ti,ab,kw	3 294
5.	(breast near tumor*):ti,ab,kw OR (breast near tumour*):ti,ab,kw	4 340
6.	{OR #1-#5}	48 437
7.	MeSH descriptor: [Genes, p53] explode all trees	94
8.	MeSH descriptor: [Hamartoma Syndrome, Multiple] explode all trees	8
9.	MeSH descriptor: [PTEN Phosphohydrolase] explode all trees	64
10.	MeSH descriptor: [Ataxia Telangiectasia Mutated Proteins] explode all trees	26
11.	MeSH descriptor: [Li-Fraumeni Syndrome] explode all trees	2
12.	MeSH descriptor: [Checkpoint Kinase 2] explode all trees	4
13.	MeSH descriptor: [Fanconi Anemia Complementation Group N Protein] explode all trees	4
14.	(PTEN):ti,ab,kw	591
15.	(TP53):ti,ab,kw OR (p53):ti,ab,kw	2 263
16.	(ATM):ti,ab,kw	572
17.	(CHEK2):ti,ab,kw	64
18.	(PALB2):ti,ab,kw	115
19.	{OR #7-#18}	3 278
20.	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	2 546
21.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Extended Radical] explode all trees	6
22.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Modified Radical] explode all trees	252
23.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Segmental] explode all trees	796
24.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	45
25.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Subcutaneous] explode all trees	7
26.	MeSH descriptor: [Prophylactic Mastectomy] explode all trees	9
27.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Radical] explode all trees	370
28.	(mastectom*):ti,ab,kw	6 719
29.	(mammaplast*):ti,ab,kw OR (mammoplast):ti,ab,kw	603
30.	MeSH descriptor: [Mammaplasty] explode all trees	576
31.	{OR #20-#30}	7 152
32.	(prophylac*):ti,ab,kw	20 260
33.	(prophylaxis):ti,ab,kw	30 607
34.	(prevent*):ti,ab,kw	296 970
35.	("risk reducing"):ti,ab,kw	275
36.	("risk reduction"):ti,ab,kw	13 422
37.	{OR #32-#36}	320 339
38.	#31 AND #37	1 512
39.	(prevent* next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)):ti,ab,kw	657
40.	(risk reducing next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)):ti,ab,kw	62
41.	(risk reduction next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)):ti,ab,kw	172
42.	(prophylactic* next (surger* or resect* or mastectom* or mammoplast* or mammaplast*)):ti,ab,kw	116
43.	{OR #38-#42}	2 355
44.	#6 AND #19 AND #43	7

45.	((economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment")):ti,ab,kw	82 994
46.	#44 AND #45	3

Tabela 83. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 06.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	(mastectom* or mammectom*) and (prophylac* or prophylaxis or prevent* or "risk reducing"or "risk reduction")	87
2.	PALB2 or CHEK2 or TP53 or p53 or "Li-Fraumeni Syndrome" or PTEN or "Hamartoma Syndrome" or ATM	62
3.	economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment"	38 756
4.	#1 and #2 and #3	1

Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

Tabela 84. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 4.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Breast Neoplasms/	357 995
2.	(breast adj6 cancer$).tw.	390 464
3.	(breast adj6 neoplasm$).tw.	3 252
4.	(breast adj6 carcinoma$).tw.	54 317
5.	(breast adj6 tumo?r$).tw.	67 136
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	502 792
7.	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Prophylactic Mastectomy/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	38 518
8.	mastectom$.tw.	28 736
9.	(post$ adj6 mastectom$).tw.	2 771
10.	(breast adj3 resection$).tw.	1 121
11.	(breast adj3 amputation$).tw.	149
12.	7 or 8 or 9 or 10 or 11	50 345
13.	prophylac$.tw.	100 378
14.	prophylaxis.tw.	117 392
15.	prevent$.tw.	1 863 032
16.	risk reducing.tw.	2 480
17.	risk reduction.tw.	25 307
18.	13 or 14 or 15 or 16 or 17	2 020 159
19.	12 and 18	4 500
20.	(prophylactic$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	2 546
21.	(prevent$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	703
22.	(risk reducing adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	676

23.	(risk reduction adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	77
24.	19 or 20 or 21 or 22 or 23	6 410
25.	exp Mammaplasty/	18 519
26.	exp Breast Implants/	6 699
27.	exp "Prostheses and Implants"/	608 997
28.	exp Surgical Flaps/	70 172
29.	exp Breast Implantation/	3 566
30.	mamm?plast$.tw.	4 278
31.	Breast Implant$.tw.	5 179
32.	Expander Prosthesis.tw.	33
33.	Expander Implant$.tw.	502
34.	(breast adj6 reconstruct$).tw.	15 094
35.	DIEP flap$.tw.	1 440
36.	Pedicle flap$.tw.	1 878
37.	Transverse rectus abdominis muscle flap$.tw.	40
38.	TRAM flap$.tw.	1 181
39.	free muscle sparing flap$.tw.	1
40.	deep inferior epigastric perforator free flap$.tw.	28
41.	SIEA free flap$.tw.	10
42.	SIEA flap$.tw.	147
43.	latissimus dorsi flap$.tw.	1 531
44.	thoracodorsal artery perforator flap$.tw.	200
45.	TDAP flap$.tw.	94
46.	lumbar artery perforator flap$.tw.	46
47.	LAP flap$.tw.	29
48.	gluteal artery perforator flap$.tw.	164
49.	GAP flap$.tw.	27
50.	Gracilis flap$.tw.	363
51.	Perforator flap$.tw.	4 173
52.	Reconstructive Surg$.tw.	18 820
53.	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52	703 619
54.	delay$.tw.	603 705
55.	postpone$.tw.	12 563
56.	late$.tw.	1 741 636
57.	stage$.tw.	1 406 889
58.	secondary.tw.	928 360
59.	54 or 55 or 56 or 57 or 58	4 245 254
60.	53 and 59	129 088
61.	6 and 24 and 60	452
62.	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").tw.	801 533
63.	61 and 62	19

Tabela 85. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE *via* Ovid (data wyszukiwania 04.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Breast Neoplasms/	691 609
2.	(breast adj6 cancer$).tw.	572 496
3.	(breast adj6 neoplasm$).tw.	4 039
4.	(breast adj6 carcinoma$).tw.	71 647
5.	(breast adj6 tumo?r$).tw.	99 469
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	791 801
7.	exp Mastectomy/ or exp Mastectomy, Modified Radical/ or exp Mastectomy, Segmental/ or exp Prophylactic Mastectomy/ or exp Mastectomy, Radical/ or exp Mastectomy, Subcutaneous/ or exp Mastectomy, Simple/ or exp Mastectomy, Extended Radical/	77 168
8.	mastectom$.tw.	43 603
9.	(post$ adj6 mastectom$).tw.	4 845
10.	(breast adj3 resection$).tw.	1 728
11.	(breast adj3 amputation$).tw.	149
12.	7 or 8 or 9 or 10 or 11	84 103
13.	prophylac$.tw.	144 994
14.	prophylaxis.tw.	181 991
15.	prevent$.tw.	2 430 157
16.	risk reducing.tw.	4 073
17.	risk reduction.tw.	36 661
18.	13 or 14 or 15 or 16 or 17	2 665 813
19.	12 and 18	8 137
20.	(prophylactic$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	4 013
21.	(prevent$ adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	1 005
22.	(risk reducing adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	1 289
23.	(risk reduction adj (surger$ or resect$ or mastectom$)).tw.	173
24.	19 or 20 or 21 or 22 or 23	11 069
25.	exp Mammaplasty/	31 538
26.	exp Breast Implants/	7 618
27.	exp "Prostheses and Implants"/	428 002
28.	exp Surgical Flaps/	26 098
29.	exp Breast Implantation/	7 105
30.	mamm?plast$.tw.	5 179
31.	Breast Implant$.tw.	5 966
32.	Expander Prosthesis.tw.	45
33.	Expander Implant$.tw.	620
34.	(breast adj6 reconstruct$).tw.	18 349
35.	DIEP flap$.tw.	1 565
36.	Pedicle flap$.tw.	2 088
37.	Transverse rectus abdominis muscle flap$.tw.	44
38.	TRAM flap$.tw.	1 425
39.	free muscle sparing flap$.tw.	1
40.	deep inferior epigastric perforator free flap$.tw.	26
41.	SIEA free flap$.tw.	10
42.	SIEA flap$.tw.	157
43.	latissimus dorsi flap$.tw.	1 753
44.	thoracodorsal artery perforator flap$.tw.	189
45.	TDAP flap$.tw.	89

46.	lumbar artery perforator flap$.tw.	37
47.	LAP flap$.tw.	22
48.	gluteal artery perforator flap$.tw.	176
49.	GAP flap$.tw.	32
50.	Gracilis flap$.tw.	448
51.	Perforator flap$.tw.	4 425
52.	Reconstructive Surg$.tw.	25 950
53.	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52	504 995
54.	delay$.tw.	833 114
55.	postpone$.tw.	17 737
56.	late$.tw.	2 308 608
57.	stage$.tw.	1 939 260
58.	secondary.tw.	1 315 910
59.	54 or 55 or 56 or 57 or 58	5 743 152
60.	53 and 59	100 636
61.	6 and 24 and 60	684
62.	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").tw.	1 044 070
63.	61 and 62	35

Tabela 86. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 05.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20 444
2.	(breast near cancer*):ti,ab,kw	45 635
3.	(breast near neoplasm*):ti,ab,kw	22 689
4.	(breast near carcinoma*):ti,ab,kw	3 294
5.	(breast near tumor*):ti,ab,kw OR (breast near tumour*):ti,ab,kw	4 340
6.	{OR #1-#5}	48 437
7.	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	2 546
8.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Extended Radical] explode all trees	6
9.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Modified Radical] explode all trees	252
10.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Segmental] explode all trees	796
11.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	45
12.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Subcutaneous] explode all trees	7
13.	MeSH descriptor: [Prophylactic Mastectomy] explode all trees	9
14.	MeSH descriptor: [Mastectomy, Radical] explode all trees	370
15.	(mastectom*):ti,ab,kw	6 719
16.	(post* next mastectom*):ti,ab,kw OR (mammoplast):ti,ab,kw	481
17.	(breast near resection*):ti,ab,kw	288
18.	(breast near amputation*):ti,ab,kw	11
19.	{OR #7-#18}	6 906
20.	(prophylac*):ti,ab,kw	20 260
21.	(prophylaxis):ti,ab,kw	30 607
22.	(prevent*):ti,ab,kw	296 969
23.	("risk reducing"):ti,ab,kw	275

24.	("risk reduction"):ti,ab,kw	13 422
25.	{OR #20-#24}	320 338
26.	#19 AND #25	1 357
27.	(prevent* next (surger* or resect* or mastectom*)):ti,ab,kw	657
28.	(risk reducing next (surger* or resect* or mastectom*)):ti,ab,kw	62
29.	(risk reduction next (surger* or resect* or mastectom*)):ti,ab,kw	149
30.	(prophylactic* next (surger* or resect* or mastectom*)):ti,ab,kw	116
31.	{OR #26-#30}	2 194
32.	MeSH descriptor: [Mammaplasty] explode all trees	576
33.	MeSH descriptor: [Breast Implantation] explode all trees	77
34.	MeSH descriptor: [Breast Implants] explode all trees	112
35.	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] explode all trees	26 158
36.	MeSH descriptor: [Surgical Flaps] explode all trees	1 826
37.	(mammoplast*):ti,ab,kw OR (mammaplast*):ti,ab,kw	685
38.	(Breast Implant*):ti,ab,kw	1 036
39.	(Expander Prosthesis):ti,ab,kw	35
40.	(Expander Implant*):ti,ab,kw	174
41.	(breast near reconstruct*):ti,ab,kw	1 080
42.	(DIEP flap*):ti,ab,kw OR (Pedicle flap*):ti,ab,kw OR (Transverse rectus abdominis muscle flap*):ti,ab,kw OR (TRAM flap*):ti,ab,kw OR (free muscle sparing flap*):ti,ab,kw	331
43.	(deep inferior epigastric perforator free flap*):ti,ab,kw OR (SIEA free flap*):ti,ab,kw OR (SIEA flap*):ti,ab,kw OR (latissimus dorsi flap*):ti,ab,kw OR (thoracodorsal artery perforator flap*):ti,ab,kw	135
44.	(TDAP flap*):ti,ab,kw OR (lumbar artery perforator flap*):ti,ab,kw OR (LAP flap*):ti,ab,kw OR (gluteal artery perforator flap*):ti,ab,kw OR (GAP flap*):ti,ab,kw	122
45.	(Gracilis flap*):ti,ab,kw OR (Perforator flap*):ti,ab,kw OR (Reconstructive Surg*):ti,ab,kw	2 027
46.	{OR #32-#45}	31 298
47.	(delay*):ti,ab,kw OR (postpone*):ti,ab,kw OR (late*):ti,ab,kw OR (stage*):ti,ab,kw OR (secondary):ti,ab,kw	637 196
48.	#46 AND #47	9 379
49.	#6 AND #31 AND #48	93
50.	((economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment")):ti,ab,kw	82 994
51.	#49 AND #50	13

Tabela 87. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Centre for Reviews and Dissemination (data wyszukiwania 06.09.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	(mastectom* or mammectom*) and (prophylac* or prophylaxis or prevent* or "risk reducing"or "risk reduction")	87
2.	(mammaplast* or mammoplast* or reconstruct* or implant* or flap* or implant* or prosthes* or TRAM or DIEP or SIEA or TDAP or LAP or GAP) and (delay* or postpone* or late* or stage* or secondary)	1 007
3.	economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment"	38 756
4.	#1 and #2 and #3	8

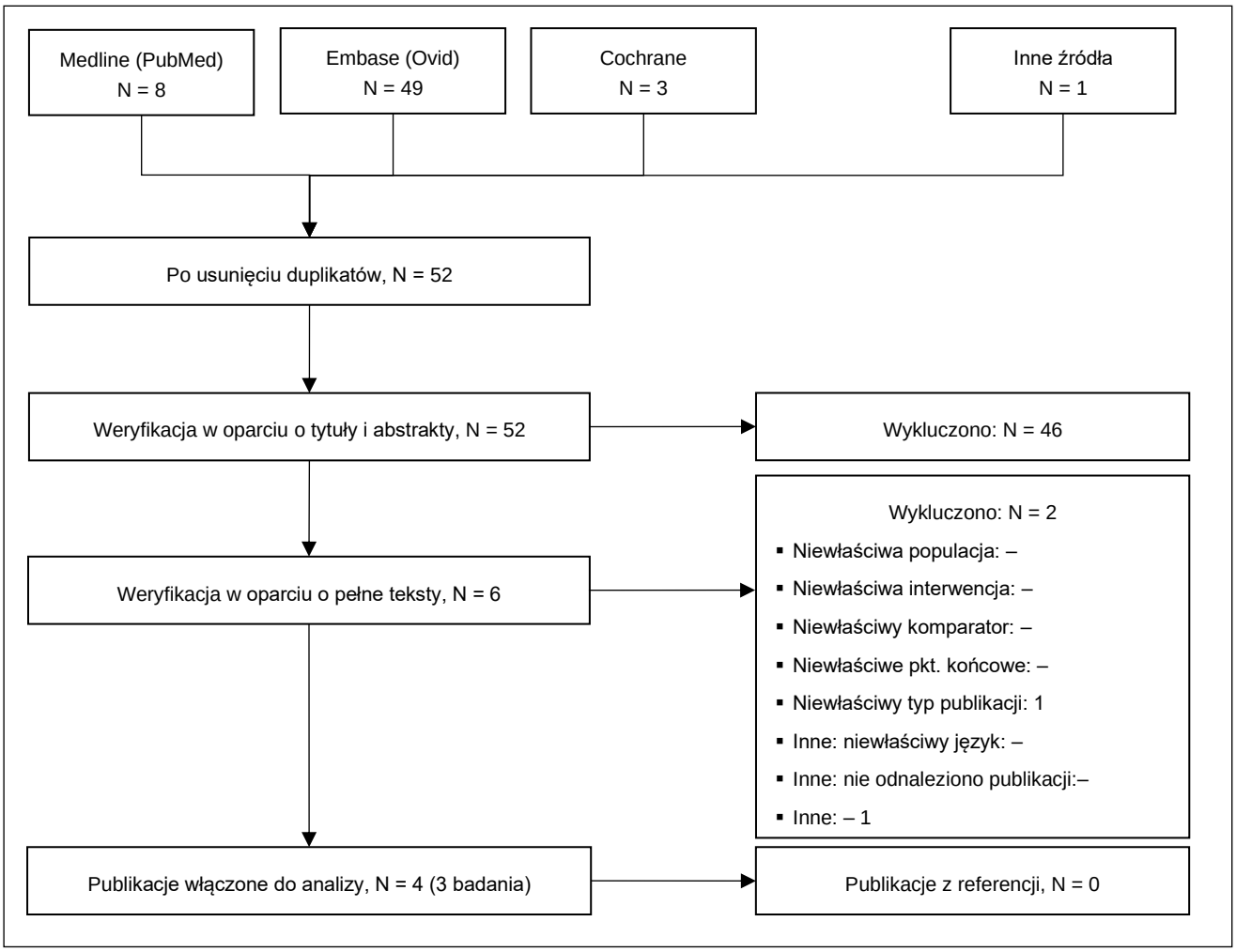
Dodatkowo przeszukano bazę:

- Rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR (ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*) CEA Registry - Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (cear.tuftsmedicalcenter.org/):
- Słowa kluczowe: *mastectomy, mammectomy, mammoplasty, mammaplasty, reconstruction, implant, flap, prosthesis, TRAM, DIEP, SIEA, TDAP, LAP, GAP*

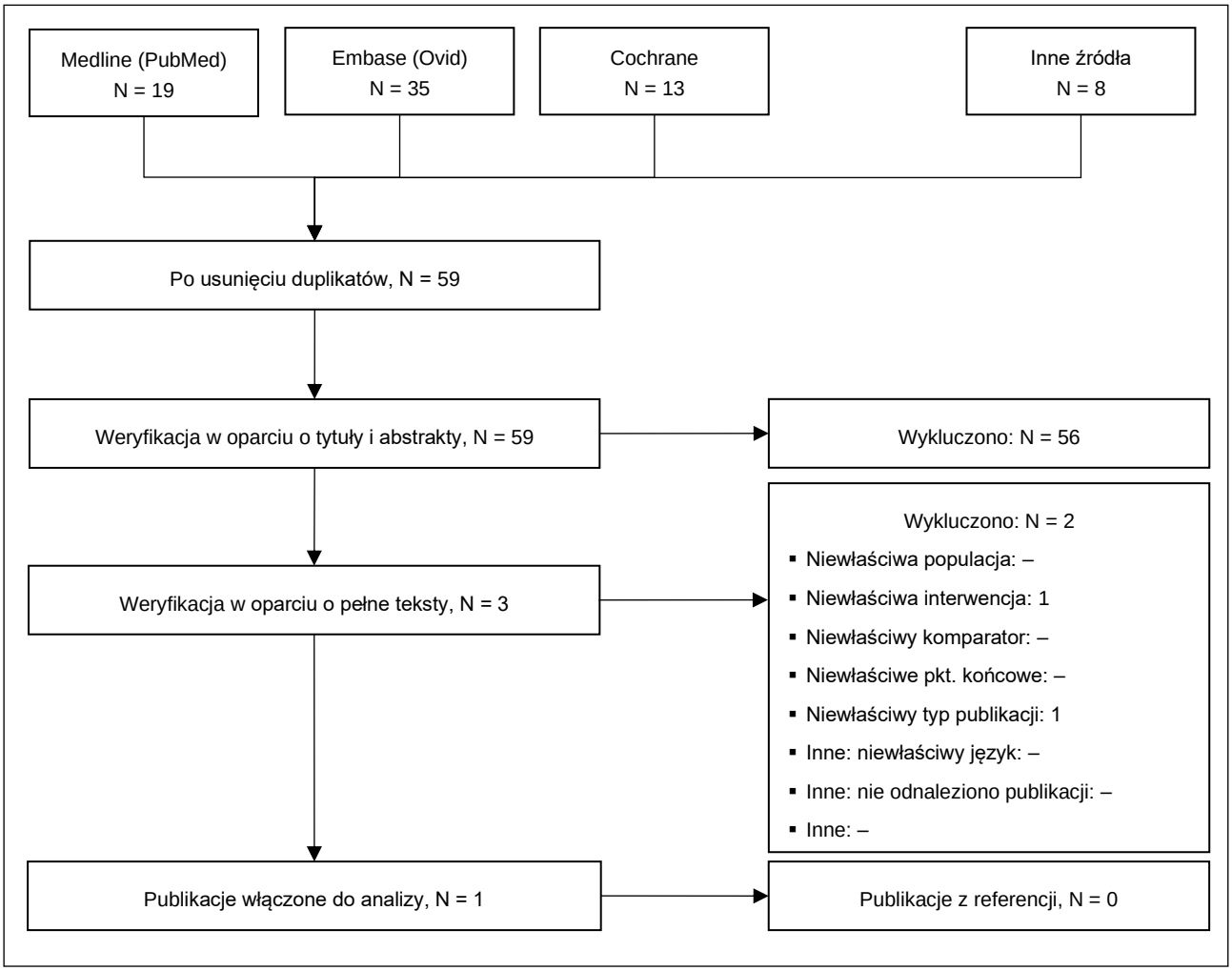
Liczba wyników: 0 (data wyszukiwania 07.09.2024).

Załącznik 5. Diagram selekcji badań ekonomicznych

Rysunek 1. Diagram selekcji badań ekonomicznych – profilaktyczna mastektomia u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN



Rysunek 2. Diagram selekcji badań ekonomicznych – profilaktyczna mastektomia lub odjęcie piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny)



Załącznik 6. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 88. Opinie ekspertów klinicznych – skutki następstw choroby w analizowanych wskazaniach, istotność wnioskowanego świadczenia

Ekspert	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego w analizowanym wskazaniu wraz z uzasadnieniem	Istotność wnioskowanego świadczenia wraz z uzasadnieniem
Prof. dr hab. Wojciech Zegarski	• przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielne; egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. **Uzasadnienie** Zachorowanie na raka piersi u zdrowych pacjentek będących nosicielkami patogennych mutacji genu BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, TP53, PTEN może wiązać się ze wszystkimi z wymienionymi powyżej następstwami choroby nowotworowej (rodzaj następstw i częstość ich występowania jest uzależniony od wyjściowego stopnia zaawansowania nowo rozpoznanego raka piersi oraz odległych wyników leczenia choroby).	• ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi **Uzasadnienie** Możliwość zastosowania leczenia operacyjnego zmniejszającego ryzyko zachorowania na raka piersi w omawianej grupie pacjentek (tzw. mastektomia profilaktyczna - niezależnie od wariantu dotyczącego leczenia odtwórczego) w sposób istotny redukuje prawdopodobieństwo wystąpienia tego nowotworu złośliwego (o ok. 97-98%). Z tego powodu powyższe działanie może być uznane za ratujące życie i prowadzące do pełnego wyzdrowienia oraz zapobiegające przedwczesnemu zgonowi (u części pacjentek po wystąpieniu zachorowania z całą pewnością nie uda się uzyskać trwałego wyleczenia raka piersi).
[redacted]	• przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielne; egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. **Uzasadnienie** • Raport Krajowego Rejestru Nowotworów wskazuje, że obserwowana długość życia kobiety chorej na raka piersi w latach 2010-2015 wynosiła 70 lat, a zatem była niższa od oczekiwanej dla Polek. Leczenie onkologiczne nierzadko jest okaleczające dla pacjentek. Około 23% pacjentek doświadcza po nim niepełnosprawności wraz ze wszystkimi jej skutkami.	• ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi **Uzasadnienie** Po zabiegu profilaktycznym nosicielki dalej będą musiały pozostawać pod nadzorem ze względu na podwyższone ryzyko innych nowotworów: • jajnika i trzustki wgröd nosicielek mutacji PALB2 tarczycy w'röd nosicieli mutacji CHEK2 • endometrium, jelifa grubego, centralnego Uk+adu nerwowego, nerki, sköry wgröd nosicieli mutacji PTEN • miesaköw, guzÖW uk+adu nerwowego, raköw kory nadnerczy wéröd nosicieli mutacji TP53
[redacted]	• przedwczesny zgon, • niezdolność do samodzielne; egzystencji, • niezdolność do pracy, • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia.	• ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi **Uzasadnienie** Nosicielki mutacji pozostaną pod stałą kontrolą.

Tabela 89. Opinie ekspertów klinicznych – pozostałe uwagi, opinie dotyczące wnioskowanego zakresu świadczenia

Ekspert	Opinia, stanowisko
[redacted]	Jako [redacted] Federacji Stowarzyszeń Amazonki pozytywnie opiniuję wniosek o rozszerzenie możliwości kwalifikacji do zabiegu profilaktycznej mastektomii. Rak piersi jest najczęstszą chorobą nowotworową wśród Polek. Od 25 lat z zaniepokojeniem obserwujemy systematyczny wzrost liczby nowo zdiagnozowanych przypadków. Gdy na początku tysiąclecia rocznie stwierdzano ich około 12000, aktualnie jest ich już ponad 20000. Minione lata przyniosły rozwój genetyki onkologicznej, co pozwala identyfikować pacjentki zagrożone rakiem piersi z wyprzedzeniem i objąć je programami badań przesiewowych. Niestety, mammografia i USG mają swoje ograniczenia i nie zapobiegają rozwojowi choroby. Często skutkują niepotrzebnymi procedurami, takimi jak kontrolne USG i biopsje, które są okupione stresem dla pacjentek i dają tylko chwilowe poczucie bezpieczeństwa. Gdy po paru latach wykrywa się inną zmianę, sytuacja nierzadko się powtarza. Wprowadzenie refundacji profilaktycznej mastektomii dla kobiet z mutacją BRCAI, BRCA2 poprawiło los tych pacjentek. Dane naukowe wykazują, że zabieg ten praktycznie całkowicie zapobiega rozwojowi raka, a udoskonalenie technik rekonstrukcji pozwala zachować dobrą jakość życia. Nosicielki mutacji mogą z dużym prawdopodobieństwem uniknąć wyczerpującego leczenia onkologicznego i groźnych powikłań z nim związanych. Tysiące matek przestaje się obawiać o los swoich dzieci, zagrożonych widmem sieroctwa. Jest to zatem sztandarowy i doskonale wdrożony przykład medycyny prospektywnej, gdzie celem jest uniknięcie choroby. Aktualna wiedza naukowa wskazuje, że istnieją inne grupy kobiet, które również są zagrożone wysokim ryzykiem raka piersi. Niestety, aktualnie nie przewiduje się możliwości profilaktycznej mastektomii dla nosicielek części mutacji wysokiego ryzyka. Mając na celu dobro tych pacjentek popieram projekt zmian przedstawiony przez [redacted]

Załącznik 7. Dodatkowe informacje na temat świadczeń obejmujących mastektomię terapeutyczną i przeprowadzanej w jej wyniku rekonstrukcji piersi

Tabela 90. Podsumowanie informacji nt. świadczeń rozliczonych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009052, 5.51.01.0009053 oraz 5.51.01.0009002 u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem C50 wraz z rozszerzeniami w latach 2020–2023

Rok	Liczba świadczeniodawców	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba hospitalizacji	Wartość rozliczonych świadczeń [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjenta [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń w ramach 1 hospitalizacji [zł]
Grupa JGP J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009052)						
Wszyscy świadczeniodawcy						
2020	16	94	95	2 132 795	22 689	22 450
2021	15	239	243	5 740 236	24 018	23 622
2022	21	269	278	8 478 561	31 519	30 498
2023	30	319	320	13 080 514	41 005	40 877
Razem	**-**	**921**	**936**	**29 432 106**	**-**	**-**
Grupa JGP J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009053)						
Wszyscy świadczeniodawcy						
2020	56	818	820	10 182 423	12 448	12 418
2021	69	1 934	1 956	26 455 307	13 679	13 525
2022	67	2 139	2 152	41 272 958	19 295	19 179
2023	75	2 436	2 451	57 642 752	23 663	23 518
Razem	**-**	**7 327**	**7 379**	**135 553 440**	**-**	**-**
Grupa JGP J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009002)						
Świadczeniodawcy, u których możliwe było zastosowanie współczynnika 1,25[212]						
2020	19	9 393	9 599	78 450 058	8 352	8 173
2021	15	9 348	9 678	89 476 255	9 572	9 245
2022	18	10 857	11 188	148 722 529	13 698	13 293
2023	21	12 074	12 437	202 796 869	16 796	16 306

[212] *Świadczeniodawcy, u których możliwe było zastosowanie współczynnika 1,25 to świadczeniodawcy udzielający świadczeń na podstawie karty DiLO, którzy w roku poprzedzającym rok, w którym stosowany jest współczynnik korygujący, zrealizowali świadczenia w rozpoznaniach zasadniczychICD-10 C50 wraz z rozszerzeniami i w liczbie co najmniej 250.*

Rok	Liczba świadczeniodawców	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba hospitalizacji	Wartość rozliczonych świadczeń [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń na 1 pacjenta [zł]	Średnia wartość rozliczonych świadczeń w ramach 1 hospitalizacji [zł]
Razem	**-**	**41 672**	**42 902**	**519 445 711**	**-**	**-**
Wszyscy świadczeniodawcy						
2020	167	13 186	13 507	104 431 533	7 920	7 732
2021	154	14 641	15 099	128 601 012	8 784	8 517
2022	156	15 811	16 275	198 235 549	12 538	12 180
2023	151	16 689	17 175	260 572 873	15 613	15 172
Razem	**-**	**60 327**	**62 056**	**691 840 967**	**-**	**-**

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

W analizowanych latach nie odnotowano świadczeniodawcy, który sprawozdałby przeprowadzenie co najmniej 250 zabiegów rozliczanych w ramach produktów jednostkowych 5.51.01.0009052 lub 5.51.01.0009053.

Tabela 91. Produkty rozliczeniowe dedykowane dla świadczeń udzielanych na podstawie Karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego, o której mowa w art. 39 ust. 1 ustawy o Krajowej Sieci Onkologicznej.

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Kod grupy	Nazwa produktu	Kod procedury	Nazwa procedury
1) Realizacja świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia onkologicznego zgodnie z warunkami określonymi w § 4a obowiązującego rozporządzenia szpitalnego i rozporządzenia w sprawie Karty DiLO; **2) Dla rozpoznania zasadniczego nowotworu określonego wg ICD-10: C00 - C43, C45 - C97, D00 - D03, D05 - D09, D11.0, D14.0 (nie obejmuje polipów zatoki przynosowej, ucha środkowego i jamy nosowej), D32, D33.0 - D33.4, D35.2, D35.4, D45, D46, D47.0 - D47.7, D75.2, D76.0, w przypadku świadczeń teleradioterapii z poz. 23: dla rozpoznania zasadniczego Z51.0 i rozpoznania współistniejącego określonego wg ICD-10: C00 - C43, C45 - C97, D00 - D03, D05-D09, D11.0, D14.0 (nie obejmuje polipów zatoki przynosowej, ucha środkowego i jamy nosowej), D32, D33.0 - D33.4, D35.2, D35.4, D45, D46, D47.0 - D47.7, D75.2, D76.0**						
03.4500.930.02	CHIRURGIA OGÓLNA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4540.930.02	CHIRURGIA ONKOLOGICZNA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Kod grupy	Nazwa produktu	Kod procedury	Nazwa procedury
03.4540.930.02	CHIRURGIA ONKOLOGICZNA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4550.930.02	CHIRURGIA PLASTYCZNA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
03.4550.930.02	CHIRURGIA PLASTYCZNA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4250.930.02	GINEKOLOGIA ONKOLOGICZNA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4450.940.02	POŁOŻNICTWO I GINEKOLOGIA - HOSPITALIZACJA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4450.950.02	POŁOŻNICTWO I GINEKOLOGIA - HOSPITALIZACJA II POZIOM REFERENCYJNY - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4450.960.02	POŁOŻNICTWO I GINEKOLOGIA - HOSPITALIZACJA III POZIOM	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Kod grupy	Nazwa produktu	Kod procedury	Nazwa procedury
	REFERENCYJNY - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4450.970.02	POŁOŻNICTWO I GINEKOLOGIA - HOSPITALIZACJA (dotyczy świadczeniodawców realizujących wyłącznie świadczenia w rodzaju ginekologia) - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4500.931.02	CHIRURGIA OGÓLNA - HOSPITALIZACJA PLANOWA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4540.931.02	CHIRURGIA ONKOLOGICZNA - HOSPITALIZACJA PLANOWA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4550.931.02	CHIRURGIA PLASTYCZNA - HOSPITALIZACJA PLANOWA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4250.931.02	GINEKOLOGIA ONKOLOGICZNA - HOSPITALIZACJA PLANOWA - PAKIET	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Kod grupy	Nazwa produktu	Kod procedury	Nazwa procedury
	ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4450.931.02	POŁOŻNICTWO I GINEKOLOGIA - HOSPITALIZACJA PLANOWA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		
03.4450.971.02	POŁOŻNICTWO I GINEKOLOGIA (dotyczy świadczeniodawców realizujących wyłacznie świadczenia w rodzaju ginekologia) - HOSPITALIZACJA PLANOWA - PAKIET ONKOLOGICZNY	5.51.01.0009052	J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej *		
		5.51.01.0009053	J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera *		

(*) oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

[Opracowanie własne AOTMiT na podstawie załącznika nr 3b do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)]

Załącznik 8. Szczegółowe tabele dotyczące liczby unikalnych pacjentów, hospitalizacji oraz kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika

Szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji

Tabela 92. Scenariusz „istniejący" – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Zabiegi jednostronne			
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	301	377	451
2026	319	400	479
2027	337	422	505
Razem	**957**	**1 199**	**1 435**
Liczba hospitalizacji			
2025	157	196	236
2026	167	208	251
2027	176	220	265
Razem	**500**	**624**	**752**
Zabiegi dwustronne			
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	315	394	472
2026	336	420	503
2027	356	446	534
Razem	**1 007**	**1 260**	**1 509**
Liczba hospitalizacji			
2025	163	204	245
2026	174	217	261
2027	185	230	277
Razem	**522**	**651**	**783**
Łącznie			

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	458	573	687
2026	486	608	730
2027	**513**	**642**	**770**
Razem	**1 457**	**1 823**	**2 187**
Liczba hospitalizacji			
2025	478	598	717
2026	510	637	764
2027	541	676	811
Razem	**1 529**	**1 911**	**2 292**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 93. Scenariusz „nowy" – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi jednostronne									
Liczba unikalnych pacjentów									
2025	226	320	406	61	37	22	15	19	22
2026	239	340	432	64	40	24	16	20	24
2027	253	358	455	68	42	25	17	21	25
Razem	**718**	**1 018**	**1 293**	**193**	**119**	**71**	**48**	**60**	**71**
Liczba hospitalizacji									
2025	236	335	425	63	39	23	16	20	23
2026	252	357	453	68	42	25	17	21	25
2027	267	379	481	72	44	27	18	22	27
Razem	**755**	**1 071**	**1 359**	**203**	**125**	**75**	**51**	**63**	**75**
Zabiegi dwustronne									
Liczba unikalnych pacjentów									

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
2025	118	168	213	31	20	12	8	9	12
2026	126	178	226	33	21	12	8	9	12
2027	132	188	239	35	22	13	9	11	13
Razem	**376**	**534**	**678**	**99**	**63**	**37**	**25**	**29**	**37**
Liczba hospitalizacji									
2025	123	175	221	32	20	12	8	9	12
2026	131	186	235	35	22	13	9	9	13
2027	139	197	250	37	23	14	9	11	14
Razem	**393**	**558**	**706**	**104**	**65**	**39**	**26**	**29**	**39**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 94. Scenariusz „nowy” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	459	573	687
2026	486	608	730
2027	514	642	770
Razem	**1 459**	**1 823**	**2 187**
Liczba hospitalizacji			
2025	478	598	716
2026	512	637	764
2027	542	676	813
Razem	**1 532**	**1 911**	**2 293**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 95. Scenariusz „nowy” – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji, pacjentów z mutacją genu PALB2 w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi jednostronne									
Liczba unikalnych pacjentów									
2025	42	60	75	11	7	4	3	3	4
2026	42	60	75	11	7	4	3	3	4
2027	42	60	75	11	7	4	3	3	4
Razem	**126**	**180**	**225**	**33**	**21**	**12**	**9**	**9**	**12**
Liczba hospitalizacji									
2025	43	61	78	11	7	4	3	4	4
2026	43	61	78	11	7	4	3	4	4
2027	43	61	78	11	7	4	3	4	4
Razem	**129**	**183**	**234**	**33**	**21**	**12**	**9**	**12**	**12**
Zabiegi dwustronne									
Liczba unikalnych pacjentów									
2025	27	39	48	7	4	3	2	2	3
2026	27	39	48	7	4	3	2	2	3
2027	27	39	48	7	4	3	2	2	3
Razem	**81**	**117**	**144**	**21**	**12**	**9**	**6**	**6**	**9**
Liczba hospitalizacji									
2025	28	39	50	7	5	3	2	2	3
2026	28	39	50	7	5	3	2	2	3
2027	28	39	50	7	5	3	2	2	3
Razem	84	117	150	21	15	9	6	6	9

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 96. Scenariusz „nowy” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów z mutacją genu PALB2 w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	92	115	137
2026	92	115	137
2027	92	115	137
Razem	**276**	**345**	**411**
Liczba hospitalizacji			
2025	94	118	142
2026	94	118	142
2027	94	118	142
Razem	**282**	**354**	**426**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 97. Scenariusz „nowy” – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji, pacjentów z mutacją genu CHEK2 w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi jednostronne									
Liczba unikalnych pacjentów									
2025	60	85	108	16	10	6	4	5	6
2026	60	85	108	16	10	6	4	5	6
2027	60	85	108	16	10	6	4	5	6
Razem	**180**	**255**	**324**	**48**	**30**	**18**	**12**	**15**	**18**
Liczba hospitalizacji									
2025	62	87	112	16	10	6	4	5	6
2026	62	87	112	16	10	6	4	5	6
2027	62	87	112	16	10	6	4	5	6
Razem	**186**	**261**	**336**	**48**	**30**	**18**	**12**	**15**	**18**
Zabiegi dwustronne									

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Liczba unikalnych pacjentów									
2025	48	68	86	13	8	5	3	4	5
2026	48	68	86	13	8	5	3	4	5
2027	48	68	86	13	8	5	3	4	5
Razem	**144**	**204**	**258**	**39**	**24**	**15**	**9**	**12**	**15**
Liczba hospitalizacji									
2025	49	70	89	13	8	5	3	4	5
2026	49	70	89	13	8	5	3	4	5
2027	49	70	89	13	8	5	3	4	5
Razem	**147**	**210**	**267**	**39**	**24**	**15**	**9**	**12**	**15**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 98. Scenariusz „nowy” – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów z mutacją genu CHEK2 w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	144	180	216
2026	144	180	216
2027	144	180	216
Razem	**432**	**540**	**648**
Liczba hospitalizacji			
2025	147	184	223
2026	147	184	223
2027	147	184	223
Razem	**441**	**552**	**669**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 99. Scenariusz „nowy” – szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji, pacjentów z mutacją genu TP53 + PTEN w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi jednostronne									
Liczba unikalnych pacjentów									
2025	4	6	8	1	1	0	0	0	0
2026	4	6	8	1	1	0	0	0	0
2027	4	6	8	1	1	0	0	0	0
Razem	**12**	**18**	**24**	**3**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**
Liczba hospitalizacji									
2025	4	6	8	1	1	0	0	0	0
2026	4	6	8	1	1	0	0	0	0
2027	4	6	8	1	1	0	0	0	0
Razem	**12**	**18**	**24**	**3**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**
Zabiegi dwustronne									
Liczba unikalnych pacjentów									
2025	2	3	3	0	0	0	0	0	0
2026	2	3	3	0	0	0	0	0	0
2027	2	3	3	0	0	0	0	0	0
Razem	**6**	**9**	**9**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Liczba hospitalizacji									
2025	2	3	3	0	0	0	0	0	0
2026	2	3	3	0	0	0	0	0	0
2027	2	3	3	0	0	0	0	0	0
Razem	6	9	**9**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 100. Scenariusz „nowy" – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji pacjentów z mutacją genu TP53 + PTEN w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	7	10	11
2026	7	10	11
2027	7	10	11
Razem	**21**	**30**	**33**
Liczba hospitalizacji			
2025	7	10	11
2026	7	10	11
2027	7	10	11
Razem	21	30	33

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 101. Scenariusz „nowy" – łączna szacowana liczba unikalnych pacjentów i liczba hospitalizacji wszystkich pacjentów (aktualnie spełniających warunki kwalifikacji, z mutacją genów PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN) w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Liczba unikalnych pacjentów			
2025	**702**	**878**	**1 051**
2026	**729**	**913**	**1 094**
2027	**757**	**947**	**1 134**
Razem	**2 188**	**2 738**	**3 279**
Liczba hospitalizacji			
2025	**726**	**910**	**1 092**
2026	**760**	**949**	**1 140**
2027	**790**	**988**	**1 189**
Razem	**2 276**	**2 847**	**3 421**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Szacowane koszty

Tabela 102. Scenariusz „istniejący" – szacowane koszty w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Zabiegi jednostronne			
2025	5 873 435 zł	7 351 028 zł	8 791 682 zł
2026	6 261 303 zł	7 831 246 zł	9 364 249 zł
2027	6 630 701 zł	8 311 464 zł	9 936 817 zł
Razem	**18 765 439 zł**	**23 493 738 zł**	**28 092 748 zł**
Zabiegi dwustronne			
2025	4 664 763 zł	5 830 954 zł	7 025 588 zł
2026	4 977 643 zł	6 200 722 zł	7 480 687 zł
2027	5 290 524 zł	6 570 489 zł	7 935 786 zł
Razem	**14 932 930 zł**	**18 602 165 zł**	**22 442 061 zł**
Łącznie			
2025	10 538 198 zł	13 181 982 zł	15 817 270 zł
2026	11 238 946 zł	14 031 968 zł	16 844 936 zł
2027	11 921 225 zł	14 881 953 zł	17 872 603 zł
Razem	**33 698 369 zł**	**42 095 903 zł**	**50 534 809 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 103. Scenariusz „nowy" – szacowane koszty zabiegów u pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi jednostronne									
2025	4 395 841 zł	6 242 833 zł	7 923 596 zł	766 579 zł	474 549 zł	279 862 zł	359 816 zł	449 770 zł	517 235 zł
2026	4 691 360 zł	6 649 171 zł	8 440 753 zł	827 419 zł	511 053 zł	304 198 zł	382 304 zł	472 258 zł	562 212 zł
2027	4 968 408 zł	7 055 509 zł	8 957 911 zł	876 090 zł	535 388 zł	328 534 zł	404 793 zł	494 747 zł	607 189 zł
Razem	**14 055 609 zł**	**19 947 514 zł**	**25 322 260 zł**	**2 470 088 zł**	**1 520 990 zł**	**912 594 zł**	**1 146 912 zł**	**1 416 774 zł**	**1 686 636 zł**

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi dwustronne									
2025	3 527 016 zł	5 034 531 zł	6 342 940 zł	599 635 zł	374 772 zł	224 863 zł	277 058 zł	311 690 zł	415 587 zł
2026	3 754 565 zł	5 347 411 zł	6 741 151 zł	655 851 zł	412 249 zł	243 602 zł	311 690 zł	311 690 zł	450 219 zł
2027	3 982 115 zł	5 660 292 zł	7 167 807 zł	693 328 zł	430 988 zł	262 340 zł	311 690 zł	380 955 zł	484 852 zł
Razem	**11 263 696 zł**	**16 042 234 zł**	**20 251 898 zł**	**1 948 814 zł**	**1 218 009 zł**	**730 805 zł**	**900 439 zł**	**1 004 336 zł**	**1 350 658 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 104. Scenariusz „nowy" – łączne szacowane koszty zabiegów u pacjentów, którzy spełniają aktualne warunki kwalifikacji w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2025	9 925 945 zł	12 888 145 zł	15 704 083 zł
2026	10 623 189 zł	13 703 833 zł	16 742 136 zł
2027	11 236 425 zł	14 557 879 zł	17 808 633 zł
Razem	**31 785 558 zł**	**41 149 856 zł**	**50 254 852 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 105. Scenariusz „nowy" – szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genu PALB2 w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi jednostronne									
2025	794 207 zł	1 126 665 zł	1 440 654 zł	133 847 zł	85 175 zł	48 672 zł	67 465 zł	89 954 zł	89 954 zł
2026	794 207 zł	1 126 665 zł	1 440 654 zł	133 847 zł	85 175 zł	48 672 zł	67 465 zł	89 954 zł	89 954 zł
2027	794 207 zł	1 126 665 zł	1 440 654 zł	133 847 zł	85 175 zł	48 672 zł	67 465 zł	89 954 zł	89 954 zł
Razem	**2 382 620 zł**	**3 379 995 zł**	**4 321 961 zł**	**401 541 zł**	**255 526 zł**	**146 015 zł**	**202 396 zł**	**269 862 zł**	**269 862 zł**
Zabiegi dwustronne									
2025	796 423 zł	1 109 303 zł	1 422 184 zł	131 170 zł	93 693 zł	56 216 zł	69 265 zł	69 265 zł	103 897 zł
2026	796 423 zł	1 109 303 zł	1 422 184 zł	131 170 zł	93 693 zł	56 216 zł	69 265 zł	69 265 zł	103 897 zł

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
2027	796 423 zł	1 109 303 zł	1 422 184 zł	131 170 zł	93 693 zł	56 216 zł	69 265 zł	69 265 zł	103 897 zł
Razem	**2 389 269 zł**	**3 327 910 zł**	**4 266 552 zł**	**393 511 zł**	**281 079 zł**	**168 647 zł**	**207 794 zł**	**207 794 zł**	**311 690 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 106. Scenariusz „nowy" – łączne szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genu PALB2 w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2025	1 992 377 zł	2 574 055 zł	3 161 576 zł
2026	1 992 377 zł	2 574 055 zł	3 161 576 zł
2027	1 992 377 zł	2 574 055 zł	3 161 576 zł
Razem	**5 977 130 zł**	**7 722 166 zł**	**9 484 727 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 107. Scenariusz „nowy" – szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genu CHEK2 w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi jednostronne									
2025	1 145 135 zł	1 606 883 zł	2 087 101 zł	194 687 zł	121 679 zł	73 008 zł	89 954 zł	112 442 zł	134 931 zł
2026	1 145 135 zł	1 606 883 zł	2 087 101 zł	194 687 zł	121 679 zł	73 008 zł	89 954 zł	112 442 zł	134 931 zł
2027	1 145 135 zł	1 606 883 zł	2 087 101 zł	194 687 zł	121 679 zł	73 008 zł	89 954 zł	112 442 zł	134 931 zł
Razem	**3 435 405 zł**	**4 820 649 zł**	**6 261 303 zł**	**584 060 zł**	**365 038 zł**	**219 023 zł**	**269 862 zł**	**337 327 zł**	**404 793 zł**
Zabiegi dwustronne									
2025	1 393 740 zł	1 991 057 zł	2 531 487 zł	243 602 zł	149 909 zł	93 693 zł	103 897 zł	138 529 zł	173 161 zł
2026	1 393 740 zł	1 991 057 zł	2 531 487 zł	243 602 zł	149 909 zł	93 693 zł	103 897 zł	138 529 zł	173 161 zł
2027	1 393 740 zł	1 991 057 zł	2 531 487 zł	243 602 zł	149 909 zł	93 693 zł	103 897 zł	138 529 zł	173 161 zł
Razem	**4 181 220 zł**	**5 973 172 zł**	**7 594 462 zł**	**730 805 zł**	**449 726 zł**	**281 079 zł**	**311 690 zł**	**415 587 zł**	**519 484 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 108. Scenariusz „nowy" – łączne szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genu CHEK2 w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2025	3 171 014 zł	4 120 500 zł	5 093 381 zł
2026	3 171 014 zł	4 120 500 zł	5 093 381 zł
2027	3 171 014 zł	4 120 500 zł	5 093 381 zł
Razem	**9 513 043 zł**	**12 361 499 zł**	**15 280 143 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 109. Scenariusz „nowy" – szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genów TP53 + PTEN w latach 2025–2027 w podziale na zabiegi jednostronne i dwustronne oraz różne warianty przeprowadzenia rekonstrukcji piersi

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
	I: Procedura profilaktycznej mastektomii wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi			II: Procedura profilaktycznej mastektomii bez wykonania rekonstrukcji piersi			III: Profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją piersi wykonaną w późniejszym terminie		
Zabiegi jednostronne									
2025	73 880 zł	110 820 zł	147 759 zł	12 168 zł	12 168 zł	0 zł	12 168 zł	12 168 zł	12 168 zł
2026	73 880 zł	110 820 zł	147 759 zł	12 168 zł	12 168 zł	0 zł	12 168 zł	12 168 zł	12 168 zł
2027	73 880 zł	110 820 zł	147 759 zł	12 168 zł	12 168 zł	0 zł	12 168 zł	12 168 zł	12 168 zł
Razem	**221 639 zł**	**332 459 zł**	**443 278 zł**	**36 504 zł**	**36 504 zł**	**0 zł**	**36 504 zł**	**36 504 zł**	**36 504 zł**
Zabiegi dwustronne									
2025	56 887 zł	85 331 zł	85 331 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
2026	56 887 zł	85 331 zł	85 331 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
2027	56 887 zł	85 331 zł	85 331 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Razem	**170 662 zł**	**255 993 zł**	**255 993 zł**	**0 zł**	**0 zł**	**0 zł**	**0 zł**	**0 zł**	**0 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 110. Scenariusz „nowy" – łączne szacowane koszty zabiegów u pacjentów z mutacją genów TP53 + PTEN w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2025	155 103 zł	220 486 zł	245 258 zł
2026	155 103 zł	220 486 zł	245 258 zł
2027	155 103 zł	220 486 zł	245 258 zł
Razem	**465 309 zł**	**661 459 zł**	**735 775 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]

Tabela 111. Scenariusz „nowy" – łączne szacowane koszty zabiegów u wszystkich pacjentów (aktualnie spełniających warunki kwalifikacji, z mutacją genów PALB2, CHEK2, TP53 i PTEN) w latach 2025–2027

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2025	15 244 439 zł	19 803 186 zł	24 204 298 zł
2026	15 941 683 zł	20 618 874 zł	25 242 351 zł
2027	16 554 919 zł	21 472 920 zł	26 308 847 zł
Razem	**47 741 040 zł**	**61 894 981 zł**	**75 755 496 zł**

[Opracowanie własne AOTMiT.]