

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory



Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne (aktualizacja październik 2024)

*Andrzej Tysarowski, Anna Szumera-Ciećkiewicz,
Andrzej Marszałek, Artur Kowalik, Katarzyna Seliga,
Mariusz Bidziński, Elżbieta Senkus-Konefka, Lucjan Wyrwicz,
Radosław Mądry, Adam Płużański, Magdalena Sakowicz,
Maciej Krzakowski, Piotr Rutkowski, Tomasz Kubiakowski*



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

Diagnostyka molekularna nowotworów

— podejście praktyczne

Andrzej Tysarowski, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Andrzej Marszałek, Artur Kowalik,
Katarzyna Seliga, Mariusz Bidziński, Elżbieta Senkus-Konefka, Lucjan Wyrwicz,
Radosław Mądry, Adam Płużański, Magdalena Sakowicz, Maciej Krzakowski,
Piotr Rutkowski, Tomasz Kubiowski

Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne

Niniejszy artykuł stanowi aktualizację (październik 2024) opracowania: Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A i wsp. Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne. Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory 2023; 8(3): 212–226.

Andrzej Tysarowski¹, Anna Szumera-Ciećkiewicz¹, Andrzej Marszałek^{2, 5}, Artur Kowalik^{3, 4},
Katarzyna Seliga¹, Mariusz Bidziński¹, Elżbieta Senkus-Konefka⁵, Lucjan Wyrwicz¹,
Radosław Mądry⁶, Adam Płużański¹, Magdalena Sakowicz¹, Maciej Krzakowski¹,
Piotr Rutkowski¹, Tomasz Kubiątkowski⁷

¹Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

³Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

⁴Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce

⁵Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁶Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁷Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

Wprowadzenie terapii celowanych opartych na przeciwciałach monoklonalnych lub drobnocząsteczkowych inhibitorach kinaz do leczenia chorób nowotworowych doprowadziło do istotnej poprawy wyników leczenia wybranych chorych. Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby czy przeżycia całkowitego wiąże się jednak z koniecznością wykonania na etapie diagnostyki szeregu oznaczeń molekularnych. Ich mnogość — narzucana zapisami programów lekowych — stwarza ogromne problemy we właściwym doborze poszczególnych oznaczeń oraz stanowi istotne wyzwanie w procesie rozliczania wykonanych badań. W tym opracowaniu podsumowano najważniejsze aspekty diagnostyki molekularnej nowotworów zalecanej i dostępnej w praktyce klinicznej w Polsce.

Słowa kluczowe: terapie celowane, diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych, rozliczanie badań genetycznych

Dynamiczny rozwój biologii molekularnej doprowadził do poznania szeregu zjawisk leżących u podstaw procesu transformacji nowotworowej oraz przyczynił się do szybkiego rozwoju terapii opartych na przeciwciałach monoklonalnych i drobnocząsteczkowych inhibitorach kinaz. Jak wykazano w licznych analizach, leki te są jednak skuteczne jedynie u wy-

branych chorych, stąd też konieczność wykonania na etapie diagnostyki wielu oznaczeń molekularnych pozwalających na identyfikację osób, które mogą odnieść największe korzyści z zastosowanego leczenia. Mnogość oznaczeń narzucanych zapisami programów lekowych rodzi wiele pytań dotyczących doboru metody badania, norm jakościowych jakie powinny

Jak cytować / Jak cytować / How to cite:

Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A, Kowalik A, Seliga K, Bidziński M, Senkus-Konefka E, Wyrwicz L, Mądry R, Płużański A, Sakowicz M, Krzakowski M, Piotr Rutkowski, Kubiątkowski T. *Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne*. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2024; 74: 1–18.

być spełnione przez laboratoria diagnostyczne oraz najważniejsze — dotyczące możliwości rozliczenia poszczególnych analiz. W tym opracowaniu podsumowano najważniejsze aspekty diagnostyki molekularnej nowotworów zalecanej i dostępnej w praktyce klinicznej w Polsce.

Wykonywanie badań genetycznych w medycznych laboratoriach diagnostycznych

Zakłady/Pracownie Diagnostyki Genetycznej zlokalizowane w referencyjnych ośrodkach onkologicznych powinny zatrudniać zespół doświadczonych diagnostów laboratoryjnych i specjalistów z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej. Podstawową rolą jednostki jest wykonywanie diagnostycznych badań genetycznych mających na celu identyfikację zmian germinalnych (zmiany konstytutywne) i somatycznych (badania genetyczne w nowotworach nabytych). Genetyczna diagnostyka nowotworów umożliwia przede wszystkim ich różnicowanie, kwalifikację pacjentów do terapii celowanych, jak również pozwala na monitorowanie przebiegu leczenia [1]. W procesie diagnostycznym analizy molekularne znajdują również zastosowanie w określeniu ryzyka rozwoju danego nowotworu oraz stanowią podstawę do objęcia poradnictwem genetycznym i profilaktyką członków rodzin z grup podwyższonego ryzyka zachorowania [2].

Wykonywanie badań genetycznych w ramach jednego podmiotu medycznego daje możliwość prowadzenia zintegrowanej, interdyscyplinarnej diagnostyki onkologicznej. Struktura organizacyjna i ścisła, wielospecjalistyczna współpraca diagnostów laboratoryjnych, klinicystów, patomorfologów i genetyków umożliwia przeprowadzenie specjalistycznej i kompleksowej diagnostyki w jednym ośrodku, bez konieczności wysyłania materiału do jednostek zewnętrznych. Dzięki temu czas badania jest skrócony do minimum, zapewniona jest możliwość skonsultowania przypadku przez specjalistów z różnych dziedzin medycznych, a jednocześnie ryzyko związane z transportem próbki (np. utrata materiału bądź jego jakości) jest ograniczone, poprzez stosowanie spójnych procedur zabezpieczania materiału. Co niezwykle istotne, materiał pozostaje w ośrodku i jest dostępny w razie konieczności wykonania ponownej analizy opartej na innej technologii. Dodatkowo, jeśli nie uzyskano wiarygodnego wyniku badania (np. z powodu degradacji materiału genetycznego), można szybko zareagować, pobierając nową próbkę lub wykorzystać materiał pobrany w trakcie innego zabiegu/biopsji (oczywiście jeśli materiał archiwalny jest reprezentatywny) [3].

Krew obwodową, do oceny zmian germinalnych lub zmian somatycznych (tzw. płynna biopsja) na poziomie pozakomórkowych kwasów nukleinowych (ctDNA, *circulating tumor DNA*), będącą materiałem do badań genetycznych, pobiera się po uprzednim uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta na diagnostyczne badanie genetyczne. Przekazuje się ją bezpośrednio do jednostki genetycznej. Materiał histopatologiczny stanowiący podstawę dla badania genetycznego (materiał

archiwalny utrwalony w postaci bloczków parafinowych), po uzyskaniu zgody pacjenta na diagnostyczne badanie genetyczne, musi podlegać ocenie patomorfologicznej, której elementem jest określenie przydatności materiału do badań molekularnych i dobór optymalnej próbki (patrz część dotycząca roli patomorfologii w diagnostyce molekularnej) [4].

Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego powinien zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego, genetyka klinicznego, patomorfologa oraz pacjenta, a także opis i zakres zastosowanej metody [5].

Badania genetyczne wykonuje się wyłącznie na aparaturze posiadającej pełną dokumentację techniczną obejmującą naprawy, prowadzone walidacje i potwierdzenia dokonywanych corocznie przeglądów (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2006 roku (Dz.U. 2006, nr 59, poz. 422 z późn. zm.). Laboratorium genetyczne powinno mieć również wieloletnie doświadczenie (przynajmniej 5 lat) w pracy z materiałem z krwi obwodowej, tkankowym, cytologicznym, pozakomórkowymi kwasami nukleinowymi oraz posiadać opracowane i wdrożone procedury, instrukcje laboratoryjne i wewnętrzne systemy kontroli jakości. Kierownikiem jednostki może być wyłącznie specjalista w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, a samo laboratorium musi posiadać udokumentowane doświadczenie (certyfikaty międzynarodowych kontroli jakości) w wykonywaniu badań zmian germinalnych i somatycznych. Również cały personel powinien posiadać doświadczenie i biegłość w interpretowaniu zidentyfikowanych wariantów genetycznych na podstawie medycznych baz danych, aktualnego piśmiennictwa medycznego oraz bioinformatycznych programów analitycznych *in silico*. Całość wymogów stawianych przed pracownikami diagnostycznymi reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz.U. 2019, poz. 1923).

Laboratoria wykonujące badania genetyczne na potrzeby diagnostyki onkologicznej muszą zapewniać stały dostęp do następujących badań molekularnych:

- sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera: zmiany germinalne i somatyczne – badania wybranych fragmentów DNA genów, w których mogą być zlokalizowane warianty patogenne; celowane badania wskazanych wariantów genetycznych; weryfikacja wariantów uzyskanych w metodach wielkoskalowych sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Zaleca się, aby utkanie nowotworowe stanowiło nie mniej niż 20% pobranego materiału histopatologicznego. Zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodyssekcji w celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego.
- sekwencjonowanie następnej generacji (NGS): technologia przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej umożliwiającej jednoczasową detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych

- (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, duże delecje, amplifikacja, fuzje genowe) w tym tzw. sygnatur genomowych, takich jak niestabilność mikrosatelitarna (MSI, *micro-satellite instability*), ocena ładunku mutacyjnego guza (TMB, *tumour mutational burden*), ocena deficytu rekombinacji homologicznej (HRD, *homologous recombination deficiency*). Zarówno w przypadku badań zmian germinalnych, jak i somatycznych najczęściej zastosowanie ma tzw. panelowe (celowane) sekwencjonowanie następnej generacji polegające na ocenie wybranej puli genów. Zaleca się, aby wykorzystane do oceny materiału histopatologicznego utkanie nowotworowe, stanowiło nie mniej niż 20% materiału badanych preparatów (w przypadku oceny statusu HRD — nie mniej niż 30%). W celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego w badanym preparacie poleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji;
- reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (qPCR; modyfikacja metody PCR, *polymerase chain reaction*), czyli tzw. ilościowy PCR, to szybka i charakteryzująca się wysoką czułością (1–0,2%) metoda stosowana do identyfikacji tylko znanych wariantów genetycznych; umożliwia ona identyfikację zmian genetycznych w materiale zawierającym niewielką objętość utkania nowotworowego (5–15%) i krążącego DNA (ctDN, *circulating tumour DNA*). W celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji;
 - fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*; określana także jako CISH, *chromogenic in situ hybridization*) — to metoda rutynowo używana podczas diagnostyki rearanżacji genowych, takich jak fuzje genowe lub amplifikacje genów;
 - odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy oparta na wielokrotnej ligacji (MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) – metoda przeznaczona do oceny dużych rearanżacji genetycznych, takich jak delecje i duplikacje. Wykorzystuje się ją przede wszystkim do oceny zmian germinalnych, często do weryfikacji zmian identyfikowanych za pomocą technik wielkoskalowych, takich jak NGS;
 - inne techniki: ddPCR (*droplet digital PCR*) — jedna z najbardziej czułych technik biologii molekularnej znajdująca zastosowanie w badaniu wybranych wariantów genetycznych szczególnie na poziomie ctDNA. Pirosekwencjonowanie — metoda pozwalająca między innymi na ocenę metylacji wybranych sekwencji DNA (aCGH, *array comparative genomic hybridization*);
 - metoda cytogenetyczna polegająca na detekcji utraty lub amplifikacji regionów chromosomowych lub genu/genów, charakteryzująca się bardzo dużą rozdzielczością. Inne macierze — do oceny polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) oraz do oceny profilu ekspresji genów.

Rola patomorfologii w diagnostyce molekularnej

Materiał tkankowy i cytologiczny jest wykorzystywany do badań metodami biologii molekularnej przede wszystkim w celu ustalenia właściwego rozpoznania patomorfologicznego nowotworu — zgodnie z aktualnie obowiązującymi klasyfikacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz do identyfikacji chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z terapii spersonalizowanych. W badania te zaangażowany jest zespół diagnostyczny obejmujący lekarzy patomorfologów, diagnostów laboratoryjnych, diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej, biologów i biotechnologów oraz techników laboratoryjnych. Zakłady/pracownie patomorfologii (jednostki diagnostyki patomorfologicznej), działające w strukturze wysoko specjalistycznych podmiotów leczniczych, pełniące funkcję ośrodków referencyjnych, bezwzględnie powinny zapewniać dostęp do wymienionych rodzajów badań, wykonywanych na bazie własnych pracowni bądź w ścisłej współpracy z medycznymi laboratoriami diagnostycznymi wykonującymi analizy z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej [6, 7].

Jakość materiału genetycznego (możliwie najmniejszy stopień degradacji DNA/RNA) zależy od zachowania właściwych procedur na poszczególnych etapach opracowania materiału biologicznego. Najważniejsze czynniki pozwalające zachować wysoką jakość materiału tkankowego to:

- możliwie jak najszybsze dostarczenie pobranego materiału do zakładu patomorfologii;
- utrwalenie w 10% buforowanej formalinie (4% roztwór formaldehydu, pH 7,2–7,4, w temperaturze nie wyższej niż pokojowa);
- dostosowanie czasu utrwalenia do wielkości materiału (materiał histologiczny mały: do 24/48 h, materiał histologiczny duży: do 48/72 h).

Proces dalszej obróbki materiału tkankowego musi podlegać standaryzacji zgodnie ze standardami/wytycznymi zaakceptowanymi przez Ministerstwo Zdrowia oraz procedurami rekomendowanymi przez Polskie Towarzystwo Patologów i ich kolejnymi aktualizacjami. Każda próbka (błoczek parafinowy i odpowiadający mu preparat mikroskopowy barwiony hematoksyliną i eozyną) — pochodząca z wyselekcjonowanego materiału z badania patomorfologicznego — przeznaczona do badania molekularnego musi być oceniona przez lekarza patomorfologa w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia obecności utkania nowotworowego (wraz z podaniem odsetka komórek nowotworowych w preparacie). Lekarz patomorfolog wybiera najlepszą możliwą próbkę (procedura kwalifikacji materiału do badania molekularnego) w kontekście rodzaju badania, uwzględniając także kolejność planowanych etapów diagnostyki. W przypadku materiałów nadesłanych z innych ośrodków, zasadne jest udostępnienie wszystkich błoczków parafinowych w celu wyboru materiału o najwyższej

jakości i odpowiedniej kwalifikacji do badania molekularnego. W przypadku braku odpowiedniego materiału do badania molekularnego (m.in. materiał zbyt skąpy, zbyt mały odsetek komórek nowotworowych, uszkodzenie techniczne materiału) lekarz patomorfolog może zalecić ponowne pobranie materiału od pacjenta. Wymogi techniczne pobrania materiału z bloczka parafinowego do celów izolacji kwasów nukleinowych (krojenie bloczków, sposób przechowywania i przekazywania do badań molekularnych) zostały szczegółowo omówione w przywołanych wyżej wytycznych.

Rozmazy cytologiczne (materiał cytologii złuszczeniowej i cytologii aspiracyjnej, w postaci rozmazów na szkiełkach podstawowych, utrwalonych 95–96% alkoholem) oraz cytobloki (materiał cytologii złuszczeniowej i cytologii aspiracyjnej utrwalony i zatopiony w bloczku parafinowym) również mogą stanowić wartościowy materiał do badań molekularnych. Obowiązują zasady kwalifikacji próbki przez lekarza patomorfologa tożsame z opisanymi powyżej i odnoszącymi się do materiału tkankowego. W przypadku rozmazów zaleca się cyfrową archiwizację preparatów przed przekazaniem ich do analizy molekularnej, gdyż materiał biologiczny niemal w całości jest nieodwracalnie zużywany.

Wynik oceny molekularnej, zarówno niezbędny do ustalenia rozpoznania patomorfologicznego, jak i na potrzeby leczenia spersonalizowanego, powinien zostać włączony do ostatecznego/kompleksowego raportu patomorfologicznego (zawierającego podsumowanie w postaci tzw. raportu synoptycznego) — w przypadku, gdy medyczne laboratorium diagnostyczne jest częścią jednostki diagnostyki patomorfologicznej — lub stanowić załącznik do raportu. Niezależnie od struktury organizacyjnej przekazywanie materiału do badania molekularnego wymaga współpracy i sprawnej komunikacji, aby zapewnić płynność i optymalny przebieg prowadzonej diagnostyki. Odpowiednią diagnostykę patomorfologiczną może ułatwić odrębne finansowanie tych badań w ramach przygotowanych zasad w oparciu o model JGPato.

Finansowania diagnostycznych badań genetycznych przez publicznego płatnika

Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka genetyczna nowotworu z użyciem nowoczesnych metod badawczych biologii molekularnej pozytywnie wpływa na efekty leczenia chorych, jednak wymaga dodatkowych nakładów finansowych. Koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych są zróżnicowane i zależą od użytej techniki badawczej oraz liczby/rodzaju wykonanych procedur, które są niezbędne dla uzyskania jednoznacznego, klinicznie użytecznego wyniku. W tabeli I. zamieszczono dane dotyczące diagnostyki genetycznej dla poszczególnych typów nowotworów wraz z metodą i rodzajem finansowania. Badania genetyczne w diagnostyce chorób nowotworowych mogą być rozliczane w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych, głównie

w trzech umowach zawieranych z Narodowym Funduszem Zdrowia.

Publiczny płatnik, uwzględniając zróżnicowane koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych, wprowadził od 2017 roku możliwość ich finansowania w umowie leczenia szpitalne. Finansowanie to zależy od rozpoznania ICD-10, użytej technologii diagnostycznej, liczby i rodzaju wykonanych oznaczeń oraz od momentu pobrania materiału do badania, to jest:

- materiału archiwalnego — dostarczonego z innego ośrodka lub pobranego w danym podmiocie leczniczym podczas procedury diagnostycznej w trakcie wcześniejszej hospitalizacji bądź wizyty ambulatoryjnej (bloczki i szkiełka);
- materiału świeżego — pobranego w trakcie hospitalizacji (krew obwodowa lub materiał pobrany w trakcie zabiegu).

Zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącego warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (z późn. zm.), możliwość rozliczania genetycznych badań diagnostycznych w chorobach nowotworowych została przypisana piętnastu zakresom, zarówno zachowawczym, jak i zabiegowym (zgodnie z załącznikiem 1c do powyższego Zarządzenia). Są to:

- chirurgia dziecięca;
- chirurgia klatki piersiowej;
- chirurgia onkologiczna;
- choroby płuc (w tym u dzieci);
- endokrynologia;
- gastroenterologia;
- ginekologia onkologiczna;
- hematologia;
- neonatologia;
- neurochirurgia;
- onkologia i hematologia dziecięca;
- onkologia kliniczna;
- otorynolaryngologia;
- położnictwo i ginekologia;
- urologia.

Nie ma możliwości rozliczenia badań genetycznych w zakresie chirurgii ogólnej.

Rozliczeniu badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenia szpitalne dedykowane są produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które umożliwiają sfinansowanie diagnostycznych badań genetycznych z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub z materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym:

- podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001) — refundacja 649 pkt;
- złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002) — refundacja 1298 pkt;
- zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) — refundacja 2434 pkt.

Obecnie jest to najkorzystniejszy wariant rozliczenia badań genetycznych w chorobach nowotworowych (ryc. 1).

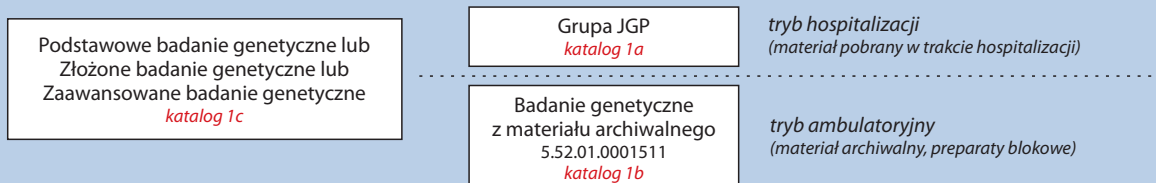
**ZARZĄDZENIE NR 37/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 marca 2024 r.
w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne**

- produkty rozliczeniowe obejmujące **zakres badań określony w zał. nr 7** — co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej,
- produkty do rozliczenia **w dacie hospitalizacji** podczas, której pobrano materiał do badania, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku,
- lub **w trybie ambulatoryjnym** rozliczane z produktem o kodzie: 5.52.01.0001511 — *badanie archiwalne*,
- **nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041** — *kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych z zakresu badania genetycznego z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie*,
- nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002, 5.53.01.0005003.

- **Podstawowe badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001) — **649 pkt**
- **Złożone badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002) — **1298 pkt**
- **Zaawansowane badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) — **2 434 pkt**

MOŻLIWOŚĆ ROZLICZENIA W PAKIECIE ONKOLOGICZNYM

Produkty rozliczeniowe możliwe do sumowania z grupami JGP z katalogu 1a lub z produktem rozliczeniowym: badanie genetyczne z materiału archiwalnego



Opracowanie własne. ŹRÓDŁO: 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

Rycina 1. Produkty rozliczeniowe z katalogu 1 c (do sumowania), które umożliwiają sfinansowanie wykonanych diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym

Podstawowym warunkiem rozliczenia badań genetycznych w ramach umowy na leczenie szpitalne w chorobach nowotworowych jest posiadanie kontraktu z NFZ na udzielanie świadczeń zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego w przynajmniej jednym z wymienionych obszarów z katalogu 1c zarządzenia. Hospitalizacja, w ramach której pobierany jest materiał świeży do badania genetycznego, powinna być uzasadniona względami medycznymi i odpowiednio udokumentowana. Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego należy dosumować do grupy JGP z katalogu 1a odpowiedni produkt rozliczeniowy wskazany przez pracownię genetyczną: podstawowe, złożone lub zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.

Dopuszczalne jest również rozliczenie powyższych produktów rozliczeniowych w trybie ambulatoryjnym z materiału archiwalnego w przypadku konieczności modyfikacji planu leczenia. Wówczas sprawozdaje się i rozlicza badanie genetyczne z produktem 5.52.01.0001511 badanie genetyczne z materiału archiwalnego, którego wartość wynosi 0 pkt. Obowiązkowe jest również sprawozdanie pierwotnej daty pobrania materiału do badania.

Ponadto refundacja badań genetycznych w chorobach nowotworowych może odbywać się w ramach innych umów zawieranych przez świadczeniodawców z Narodowym Funduszem Zdrowia (ryc. 2), czyli:

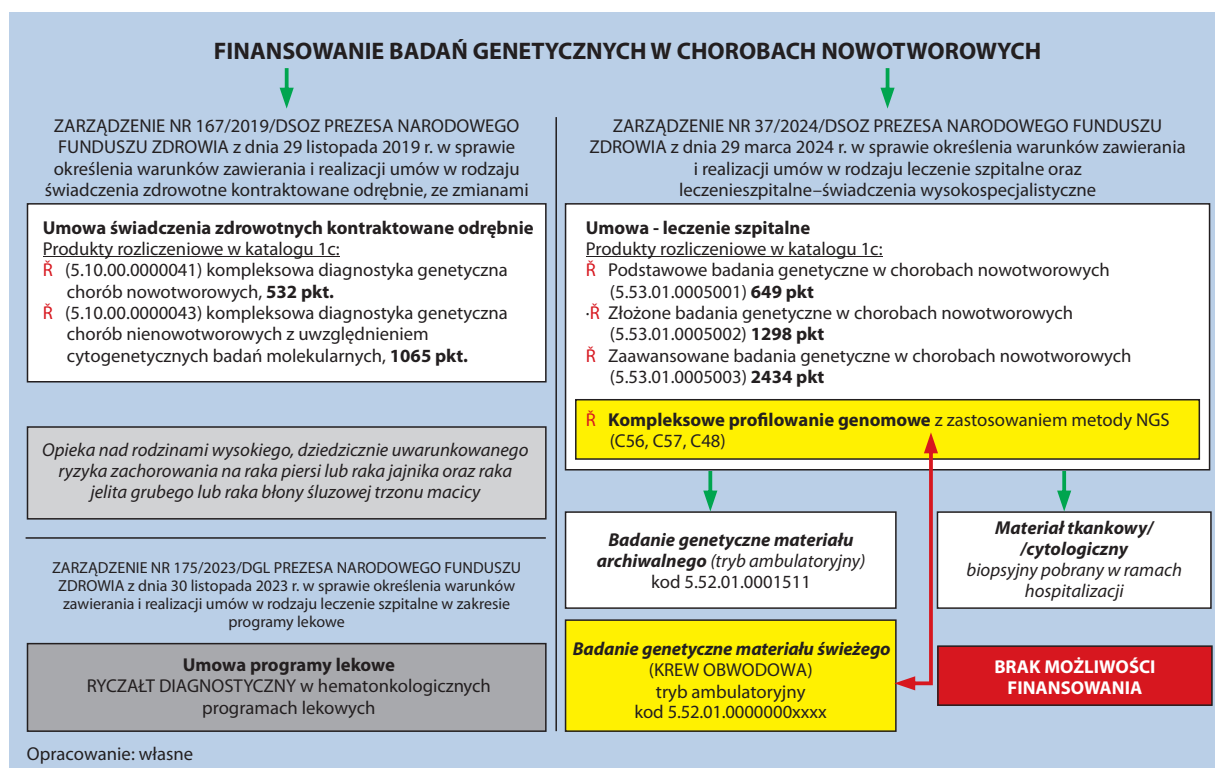
- umowy w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane (SOK) — badanie na materiale pobranym w trakcie

procedury diagnostycznej ambulatoryjnej lub szpitalnej można rozliczyć i sprawozdzać w ramach produktu (5.10.00.0000041) kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych 534 pkt.;

- umowy w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej za pomocą produktu rozliczeniowego 5.03.00.0000021 — wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE) 300 pkt (jest to opcja najmniej korzystna finansowo);
- hematologiczne programy lekowe — dopuszczalne jest rozliczenie badań genetycznych w trakcie kwalifikacji do programów lekowych jako świadczenie tzw. ryczałt diagnostyczny;
- programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznego uwarunkowanego ryzyka — od września 2022 niektórzy świadczeniodawcy mogą realizować określone badania genetyczne w ramach programów dotyczących ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika oraz raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy.

Jedną z barier rozwoju zaawansowanej diagnostyki genetycznej jest przede wszystkim brak możliwości korzystnego finansowania badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym z materiału świeżego np. krwi obwodowej.

Obecnie konieczne jest zwiększenie dostępu do finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych w przypadku materiału świeżego (krwi obwodowej)



Rycina 2. Aktualny stan finansowania i dostępności badań genetycznych w chorobach nowotworowych

pobranego podczas porady ambulatoryjnej w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych w umowie na leczenie szpitalne.

W aktualnej konfiguracji świadczenie badanie genetyczne materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym uwzględnia wyłącznie finansowanie badań z materiału archiwalnego (utrwalonego w bločku parafinowym). Utrudnia to na przykład finansowanie badań genetycznych, które mają na celu ocenę zmian germinalnych w nowotworach piersi i trzustki (ocena statusu genów *BRCA1* i *BRCA2*) oraz badań genetycznych wykonywanych z płynnej biopsji do oceny statusu genów *BRCA1*, *BRCA2* w raku prostaty. Na trudności te napotyka również ocena panelu markerów genetycznych w raku płuca na poziomie pozakomórkowych kwasów nukleinowych pochodzenia nowotworowego obecnych we krwi obwodowej pacjenta (ctDNA, *circulating tumor DNA*). Omawiając bariery w finansowaniu niektórych technologii wykonywania badań genetycznych należy wspomnieć o kompleksowym profilowaniu genomowym (CGP, *Comprehensive Genomic Profiling*). Jest to badanie wykonywane w technologii sekwencjonowania następnej generacji, przeznaczone do kompleksowej diagnostyki genomowej, pozwalające na przeprowadzenie jednoczesowej oceny większej liczby genów pod względem każdego rodzaju aberracji — tak zwane „duże panele NGS — CGP”.

Aktualne zapisy w zarządzeniu Prezesa NFZ dotyczące umowy na leczenie szpitalne nie uwzględniają możliwości wykorzystania i finansowania technologii CGP jako

zaawansowanych badań genetycznych. Powinny one przewidywać rozliczenie nowego produktu — kompleksowego profilowania genomowego — który obejmowałby koszty związane z obligatoryjnymi badaniami CGP.

Kolejną barierą jest brak możliwości finansowania w ramach podstawowych, złożonych i zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w rozpoznaniach ICD10: C22.1 — rak przewodów żółciowych wewnątrz wątrobowych (wRDŻ), C24.0 — rak dróg żółciowych zewnątrz wątrobowych, C24.1 — brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.8 — zmiany przekraczające granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych; C24.9 — rak dróg żółciowych o nieokreślonym umiejscowieniu. W załączniku nr 7 nie wskazano powyższych rozpoznań, co uniemożliwia sfinansowanie badań genetycznych w przypadku raka pęcherzyka żółciowego.

Badania genetyczne pozwoliłyby na precyzyjne dopasowanie terapii lekowych i/lub zabiegowych do pacjenta z rozpoznaniem nowotworem dróg żółciowych. Diagnostyka genetyczna umożliwiłaby też określenie:

- mutacji *IDH1*, występującej w 10–20% wewnątrz wątrobowych raka dróg żółciowych;
- rearanżacji lub fuzji genu *FGFR2*, występującej w 9–15% wRDŻ;
- amplifikacji *HER2*, występującej u 5–20% chorych z wRDŻ, a u 30% z nowotworem pęcherzyka żółciowego;
- mutacji *BRAF* 600E występującej u 1–5% chorych wRDŻ,

Załącznik nr 7. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych

Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych		
(ICD-10: C15 – C20, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57, C61, C64, C67, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C78.6, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C 92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 — z rozszerzeniami do pięciu znaków)		
Lp.	Zakres badań genetycznych	Kategoria szczegółowa
1.	Proste badanie genetyczne	1.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej
		1.2. FISH ²⁾ /ISH ³⁾ (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym
		1.3. Prosty test — badanie molekularne
		Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR ¹⁾ / sekwencjonowania Sangera/ prostych zestawów diagnostycznych
		lub analiza ekspresji/obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR)
2.	Złożone badanie genetyczne	2.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych
		2.2. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH ²⁾ z użyciem 1-2 zestawów sond lub z prostym badaniem molekularnym
		2.3 FISH ²⁾ /ISH ³⁾ do komórek nowotworowych z zastosowaniem kilku sond (od 2 do 3 zestawów sond)
		2.4. FISH ²⁾ do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 1 do 2 sond) z równoległą analizą kariotypu lub z prostym badaniem molekularnym
		2.5. C-Ig-FISH ²⁾ (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmacytów (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi)
		2.6. Złożony test — badanie molekularne Analiza 6–40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS lub analiza kilkudziesięciu mutacji przy użyciu prostej reakcji PCR ¹⁾ z wykorzystaniem 2–3 prostych zestawów diagnostycznych lub jednego złożonego zestawu diagnostycznego do oceny statusu co najmniej 2–3 genów/badanie mutacji dynamicznych/analiza duplikacji/delekcji/analiza metylacji
3.	Zaawansowane badanie genetyczne	3.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem > 2 zestawów sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne)
		3.2. FISH/ISH ^{2),3)} do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 zestawów sond lub z zastosowaniem co najmniej 3 ⁴⁾ zestawów sond z równoległym badaniem molekularnym
		3.3. Test zaawansowany — badanie molekularne Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) — różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)

¹⁾Badanie metodą PCR lub modyfikacjami tej metody (RT-PCR, RQ-PCR, nested-PCR, real time PCR i inne); ²⁾Oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację *in situ*; ³⁾Oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (np. CISH, SISH i metody pokrewne); ⁴⁾Treść zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne, o ile w równoległym badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych

— fuzji NTRK, u < 1% rozpoznąć;
— mutacji BRCA1/2 lub PALB2, pozytywny wynik u 3% chorych.
Należy podkreślić, że dostępne jest leczenie w programie lekowym B.144 — dotyczącym pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Na etapie kwalifikacji obligatoryjne jest stwierdzenie obecności fuzji genu NTRK za pomocą zwalidowanego testu sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*), wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu. Niestety, wykonując badania genetyczne w ramach kwalifikacji do B.144 dla rozpoznania ICD10: C22.1, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9, nie można sfinansować ich w ra-

mach dopuszczalnych produktów rozliczeniowych z umowy na leczenie szpitalne. Powodem jest brak tych rozpoznaw ICD10 w załączniku nr 7 do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącego warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne.

Perspektywy rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii — kompleksowe profilowanie genomowe

Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP, *comprehensive genomic profiling*) jest to badanie wykonywane w technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) pozwalające

na przeprowadzenie jednoczesowej oceny wielu regionów genomu w tym sygnatur genomowych. NGS stanowi grupę technik zróżnicowaną pod względem czułości, specyficzności, rozmiaru analizowanych fragmentów oraz liczby sekwencjonowanych genów. Panele NGS „Hotspot”, finansowane przez NFZ, to tak zwane „małe panele genowe”, w przypadku których zakres oceny jest zawężony do wybranych regionów genów stanowiących przedmiot zainteresowania. Technologie kompleksowego profilowania genomowego umożliwiające jednoczesną analizę znacznie większej liczby genów pod względem każdego rodzaju aberracji to „duże panele NGS–CGP”. Badania kompleksowego profilowania genomowego, wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS), są testami umożliwiającymi wykrywanie czterech głównych klas zmian genomowych o znanym związku z rozwojem nowotworów złośliwych: substytucji, insercji, delecji i zmian liczby kopii genów. Dodatkowo, mogą identyfikować wybrane rearanżacje genowe i sygnatury genomowe w DNA lub DNA/RNA wyizolowanym z próbki guza utrwalonej w parafinie lub w krążącym we krwi DNA pochodzenia nowotworowego (ctDNA). W tego typu badaniach zwykle analizie poddawane jest — w zależności od producenta testu — od 300 do 700 genów jednocześnie. Analizowane są także sygnatury genomowe MSI, TMB i HRD, dlatego wynik tak szerokiego badania NGS jest nazywany kompleksowym profilowaniem genomowym.

Należy zwrócić uwagę, że tego typu badania mają zasadność jedynie w określonych przypadkach klinicznych w wybranych nowotworach. Wykonywanie ich w całej populacji chorych nie znajduje zastosowania i jest kosztowo nieuzasadnione.

Podstawowe zalety paneli klasy CGP w zestawieniu z panelami Hotspot:

- panele Hotspot zwykle dedykowane są do oceny markerów genetycznych w określonym typie nowotworu, co wiąże się z koniecznością zastosowania kilku różnych paneli NGS, na przykład paneli dedykowanych do raka piersi, raka płuca, nowotworów tkanek miękkich i kości (mięsaków). Z kolei panel NGS–CGP pokrywa wszystkie markery genetyczne potrzebne do oceny guzów litych w jednym badaniu;
- panele Hotspot zwykle dedykowane są do oceny markerów genetycznych na poziomie DNA (ocena zmian klasy SNP, małych delecji/insercji, amplifikacji) lub RNA (ocena fuzji genowych, wariantów splicingowych oraz wybranych fragmentów sekwencji kodujących genów). W praktyce oznacza to, że do pełnej oceny diagnostycznej w raku płuca czy w mięsakach należałoby wykonać dwa małe panele Hotspot. Jest to już koszt panelu CGP, który ocenia wszystkie klasy mutacji genetycznych — wraz z całą sekwencją kodującą w bardzo dużej puli genów na poziomie DNA i RNA (niektóre panele CGP zoptymalizowane są do

- badań wszystkich zmian na poziomie DNA) — w jednym badaniu, z jednej porcji materiału biologicznego;
- panele Hotspot mają zbyt mały zakres analizy, aby oceniać w jednym badaniu genomowym sygnatury genomowe takie jak MSI, TMB, czy HRD, panele klasy CGP uwzględniają zaś ocenę tych trzech klas sygnatur genomowych w jednym badaniu;
- stosowanie jednego panelu CGP do diagnostyki guzów litych umożliwia wypracowanie jednego zwalidowanego standardu diagnostycznego, obniża koszty analizy, umożliwia łatwiejszą certyfikację jednego testu genetycznego, optymalizuje pracę i zwiększa przepustowość laboratorium;
- dane literaturowe wskazują, że stosowanie paneli CGP — w porównaniu do paneli Hotspot — zwiększa identyfikację istotnych dla pacjenta zmian genetycznych o 81%.

Nowotworem, który bezwzględnie wymaga badania genetycznego z zakresu kompleksowego profilowania nowotworu, jest rak jajnika. W jego przypadku ocena statusu genów *BRCA1/BRCA2* oraz sygnatury genomowej HRD jest niezbędna do kwalifikacji chorych do terapii anty-PARP. Leczenie pacjentek, u których zidentyfikowano deficyt rekombinacji homologicznej (HRD dodatni), jest dostępne w Polsce w programie lekowym od listopada 2022. Zastosowanie inhibitorów PARP było do niedawna możliwe jedynie u pacjentek z wariantem patogennym w genach *BRCA1/2*. Obecnie grupa pacjentek odnoszących korzyść terapeutyczną z wyżej wymienionymi inhibitorami została powiększona o osoby, u których nie zidentyfikowano mutacji w genach *BRCA1/2*, ale nowotwór charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD). Mutacje patogene w genach *BRCA1/2* są powszechnie znaną przyczyną niedoboru rekombinacji homologicznej. Ostatnie badania kliniczne wykazały jednak znaczne zwiększenie odsetka pacjentek mogących odnieść korzyść terapeutyczną, jeśli badanie wykracza poza rutynowe oznaczanie samych genów *BRCA1/2*. Nowe podejście diagnostyczne jest określane jako „testy niestabilności genomowej HRD” lub „testy skazy genomowej HRD”.

Panele CGP NGS obejmują zwykle ocenę statusu wybranych genów, takich jak *BRCA1* i *BRCA2*, jednocześnie analizując liczne aberracje genomowe, które powstały w wyniku niesprawnego systemu naprawy DNA. Ze względu na złożoność badania oraz konieczność analizy wielu danych, metoda ta wymaga zastosowania wysokoprzepustowych sekwenatorów genomowych. Koszt takiego badania jest bardzo wysoki i obecnie kształtuje się na poziomie 8000 zł za jedno oznaczenie, co niestety znacznie przekracza możliwości sfinansowania badania przez NFZ.

Inną grupą nowotworów, w przypadku których zastosowanie kompleksowego profilowania genomowego ma zastosowanie kliniczne i terapeutyczne, są *mięsaki*. *Mięsaki tkanek miękkich i kości to grupa rzadkich, heterogennych nowotworów o wysokim stopniu śmiertelności, z których każdy ma inną biologię i odmienny przebieg kliniczny.* Stanowią 20% wszystkich

nowotworów wieku dziecięcego i około 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u dorosłych. Diagnostyka patomorfologiczna i genetyczna z zastosowaniem klasycznych metod często jest niewystarczająca do ostatecznego rozpoznania, co wiąże się z wdrożeniem właściwej terapii. W takich przypadkach pomocna staje się technologia sekwencjonowania następnej generacji (NGS), która umożliwia przeanalizowanie wielu genów oraz klas mutacji w pojedynczym oznaczeniu, przy minimalnym zużyciu materiału tkankowego. Szerokie profilowanie genomowe umożliwia w wielu przypadkach nie tylko postawienie prawidłowej diagnozy, ale także identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych dla nowoczesnych terapii celowanych w onkologii.

Zastosowanie CGP NGS powinno dotyczyć tych rodzajów mięsaków, w przypadku których takie postępowanie może być przydatne przy doborze terapii (zmiana decyzji terapeutycznej, głównie przypadki nieresekcyjne lub przerzutowe) oraz pogłębieniu szczegółowej diagnostyki. Analiza techniką NGS powinna być wykonywana w trudnych przypadkach diagnostycznych w ocenie patologiczno-radiologicznej lub w przypadku *wątpliwych* wyników otrzymanych inną metodą (np. FISH). Zastosowanie techniki NGS pozwala na analizę wielu genów jednocześnie, identyfikację znanych oraz scharakteryzowanie nowych zmian genetycznych istotnych do różnicowania i weryfikacji rozpoznania, a także na wykrycie potencjalnych celów terapeutycznych. Taka diagnostyka powinna być prowadzona całościowo w ośrodkach referencyjnych dla chorych na mięsaki, które w swej strukturze posiadają laboratoria genetyczne. Co więcej, decyzje dotyczące kwalifikacji oraz znaczenia wykrywanych zaburzeń molekularnych powinny być omawiane w ramach utworzonego w ośrodku wielospecjalistycznego panelu eksperckiego konsylium molekularnego (MTB, *molecular tumor board*).

W ramach dostępu do szerokiego profilowania genomowego — poza nowotworami jajnika oraz mięsakami — należy uwzględnić nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia. Jest to grupa nowotworów, w przypadku których proces diagnostyczny jest szczególnie trudny. Wykonanie całego profilu genetycznego guza pozwoliłoby na zastosowanie właściwego podejścia terapeutycznego dostosowanego do uzyskanego profilu.

Kolejną bardzo istotną grupą pacjentów, którzy mogą odnieść wymierne korzyści z badań zaliczanych do kompleksowego profilowania genomowego, są osoby z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Rak płuca to nowotwór, w którego przypadku dostępnych jest najwięcej terapii celowanych, co przekłada się na bardziej rozwiniętą diagnostykę genetyczną. Poza lekami dostępnymi w ramach programów lekowych istnieje duża grupa leków dostępnych w ramach badań klinicznych. Ponadto, poza koniecznością analizy

podstawowych zmian genetycznych, takich jak zmiany pojedynczych nukleotydów czy analiza małych delecji insercji, wymagane jest także ocenianie takich rearanżacji genetycznych jak fuzje genowe czy amplifikacje genów. W identyfikacji tego rodzaju zaburzeń genetycznych najlepiej sprawdzają się duże panele NGS-CGP, ponieważ analizują one genom ze znacznie większą dokładnością i rozdzielczością niż małe panele NGS. Ponadto małe panele nie umożliwiają zwykle oceny wszystkich klas mutacji w jednym badaniu, nawet w małej puli genów, co podkreśla zasadność zastosowania kompleksowego profilowania genomowego. Szersza analiza genetyczna umożliwia *również poznanie ewentualnych mechanizmów komórkowych*, które mogą wpływać na efektywność leczenia celowanego oraz immunoterapii. Dodatkowo pozwala na zidentyfikowanie mechanizmów kardiotoxyczności. Według najnowszych badań mutacje w genach *STK11* i/lub *KEAP1*, współwystępujące z mutacjami w genie *KRAS*, są istotnymi biomarkerami odpowiedzi na chemioimmunoterapię u pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Są one często powiązane z „zimnym” mikrośrodowiskiem guza (czyli takimi nowotworami, które nie powodują nasilonej odpowiedzi mikrośrodowiska nowotworu), co może obniżyć efektywność kombinacji immunoterapii anty-PD-L1 u pacjentów ze zmutowanymi genami *STK11/KEAP1*, dlatego zasadna jest ocena tych dwóch dodatkowych genów jako biomarkerów oceny predykcji odpowiedzi na leczenie immunokompetentne i chemioterapię u pacjentów z przerzutowym NDRP [9–14].

W ramach kompleksowego profilowania genomowego należy również wspomnieć o możliwości oceny profilu genetycznego na poziomie ctDNA. Ma ona kluczowe zastosowanie w nowotworach płuca w przypadkach gdy materiał tkankowy jest skąpy, źle utrwalony bądź niedostępny, a sytuacja kliniczna pacjenta wymaga wykonania jak najszerszego profilowania genetycznego.

Panele NGS wykonywane na ctDNA/ctRNA, które zazwyczaj mają mniejszy zakres analizy niż panele stosowane na tkance, pozwalają ocenić kilka lub nawet kilkadziesiąt genów z uwzględnieniem analizy różnych klas zmian genetycznych. Z uwagi na koszty technologii dedykowanej do analizy płynnej biopsji, takie badania również należy zaliczyć do grupy badań kompleksowego profilowania genomowego. Koszt kilkudziesięciogenowego panelu wykonanego na ctDNA wyceniany jest — w zależności od zakresu analizy — na poziomie od 6000 do 12000 zł.

Wnioski

Należy podkreślić, że aktualnie diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych jest finansowana ze środków publicznych w kilku różnych modelach rozliczeniowych. Jednak

Tabela I. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotorach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum zgodnie z Programami Lekowymi na dzień 1.10.2024	Metodyka badawcza	Materiał	Sposób finansowania/ /produkty rozliczeniowe
1	LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST) C15, C16, C17, C18, C20, C48,	(KIT, PDGFRA) ^{1,2}	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • panel NGS • Sekwencjonowanie Sangera	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germlinalnych	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
2	LECZENIE MIĘSAKÓW TKANEK MIĘKKICH C48, C49	Panel podstawowy: EWSR1, SS18, FOXO1, FUS, PDGFB, MDM2 (amplifikacja), USP6, DDIT3	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • typowe przypadki wykonywane są badaniami techniką FISH (pojedyncze rearanżacje) • panel NGS — w przypadku złożonej diagnostyki różnicowej	• tkanka — bloczek parafinowy, krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germlinalnych	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
3	LECZENIE NIEDROBNO-KOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA ORAZ MIEDZYLŁONIAKA OPŁUCNEJ C34,C45	(EGFR, KRAS [p. Gly12Cys], ALK, ROS1, NTRK), badania immuno-histochemiczne (stopień ekspresji PD1 lub PDL1)	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • panel NGS • qPCR, FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>), sekwencjonowanie Sangera, panel NGS	• tkanka — bloczek parafinowy • preparaty cytologiczne w postaci cytobłoków lub rozmazów na szkiełkach • ctDNA: 1) EGFR badanie wybranych zmian w eksonach 18, 19, 20, 21 — w przypadku materiału niediagnostycznego lub braku materiału 2) monitorowanie leczenia — badanie zmian p.Thr790Met w EGFR 3) kompleksowe profilowanie genetyczne z ctDNA (profil rozszerzony) 4) mały panel NGS w przypadku braku materiału tkankowego lub jeśli materiał tkankowy jest niediagnostyczny. • krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germlinalnych	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
4	LECZENIE NOWOTWORÓW KOŚCI	TP53 ² , CDK4 ² , (MDM2) ^{1,2} , RB1 ² , IDH1/2 ² , GNAS ² , (H3.3A) ^{1,2} , H3.3B ² , BCOR ² , NR4A3 ²	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • technika FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>) — typowe przypadki, pojedyncze badanie • panel NGS — złożona diagnostyka różnicowa	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obwodowa — w wybranych rzadkich przypadkach do oceny zmian germlinalnych	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
5	LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH C43	BRAF ¹ zmiany w kodonie 600, NRAS ² , KIT ^{1,2} , (GNAQ, GNAI1) ² , promotor genu TERT ²	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • qPCR do szybkiej diagnostyki zmian w kodonie 600 genu BRAF w tkance i w ctDNA • weryfikacja wariantów Val600 techniką sekwencjonowania Sangera	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny mutacji germlinalnych • preparaty cytologiczne w postaci cytobłoków • płynna biopsja ctDNA	• 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • w przypadku wykonania więcej genów może być 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK

Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii stan 01.10.2024	Nr zał.
(KIT, PDGFRA) ^{1,2} (KRAS, NRAS, PIK3CA) ² , BRAF ^{1,2} , SDHA/B/C/D ² , NTRK3 (fuzje) ^{1,2} , FGFR1 (fuzje) ^{1,2} , BRAF (fuzje) ^{1,2}	• panel NGS • FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>) • MLPA • mikromacierze aCGH	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Imatynib Sunitynib Sorafenib	Załącznik 1n chemioterapia
Diagnostyka: (BCOR; CAMTA1; CIC; CSF1; CTNNB1; EPC1; ERG; ESR1; EWSR1; FOS; FOSB; FOXO1; FUS; GLI1; HMGA2; JAZF1) ² (MDM2) ^{1,2} ; (MEAF6; MET; MGEA5; MKL2; MYOD1; NCOA1; NCOA2; NR4A3; NUTM1; PAX3) ² ; (PDGFB) ^{1,2} ; (PHF1; PLAG1; PRKCA; PRKCB; PRKCD; RAF1; SS18; STAT6; TAF15; TCF12; TFE3; TFG; USP6; VGLL2; YAP1; YWHAE, i inne) ² Terapia celowana: (ALK; BRAF) ^{1,2} ; EGFR ² ; (FGFR1, FGFR2, FGFR3) ¹ , (NTRK1; NTRK2) ² ; NTRK3 ^{1,2} ; (RET; ROS1 i inne) ¹	• rozszerzony panel NGS (fuzje genowe) lub • w wybranych przypadkach Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB	Brak refundacji NFZ	Pazopanib Sunitynib	B.8 Załącznik 1n chemioterapia
(EGFR, KRAS, BRAF, HER2, ALK, ROS1, RET, NTRK1-3, MET, STK11, KEAP1, TP53, NUTM1, MDM2, BRCA1/2 i inne, sygnatury genomowe TMB) ¹	• panel NGS (fuzje genowe) lub • w wybranych przypadkach Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB	Panel NGS wykonywany na tkance lub preparacie cytologicznym: • 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji	Krizotynib Ozymetyrynib Nivolumab Pembrolizumab Atezolimumab Afatinib Nintedanib Alectinib Brygatynib Durwalumab Dakomitynib Lorlatynib Entraktynib Cemiplimab Ipilimumab Sotorasib	B.6
(PTEN, FOS, FOSB, TF3, CAMTA1, NCOA2, PHF1, CSF1) ² , TMB ¹	• rozszerzony panel NGS (fuzje genowe) lub • w wybranych przypadkach Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB	Brak refundacji NFZ,		
BRAF ¹ , NRAS, KIT ^{1,2} , (GNAQ, GNA11, CTNNB1, MAP2K1, NF1, PIK3CA, PTEN, TP53) ² , NTRK1-3 ¹ , ROS1 ¹ sygnatura genomowa TMB ¹ ,	• panel NGS (fuzje genowe) lub • w wybranych przypadkach Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji	Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab Wemurafenib Kobimetynib Dabrafenib Trametyrynib Binimetynib Enkorafenib Relatlimab	B.59

Tabela I (cd.). Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum zgodnie z Programami Lekowymi na dzień 1.10.2024	Metodyka badawcza	Materiał	Sposób finansowania/ /produkty rozliczeniowe
6	Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej C56, C57, C48	<i>BRCA¹ BRCA2¹ HRD¹</i>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • panel NGS: <i>BRCA1, BRCA2</i> • weryfikacja wyników NGS metodą sekwencjonowania Sangera • panel kompleksowe profilowanie genomowe metoda NGS — status HRD Uwaga! W momencie zidentyfikowania wariantu patogennego w materiale tkankowym pochodzenia nowotworowego wynik badania genetycznego powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu weryfikacji na krwi obwodowej czy jest to wariant somatyczny czy germinalny. Ma to szczególne znaczenia dla profilaktyki w rodzinie pacjenta. Badnie genetyczne do programu lekowego zlecane jest przez onkologa klinicznego. W przypadku, gdy Pacjent posiada już wynik genetyczny z poradni genetycznej może być on wykorzystany do włączenia do programu lekowego	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obwodowa — weryfikacja/lub brak tkanki	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • w przypadku HRD: kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji
7	LECZENIE RAKA NERKI C64	<u>Somatyczne:</u> (<i>VHL, TSC1, TFE3</i> (fuzje), <i>TFEB</i> (fuzje), <i>ELOC</i>)², <i>ALK</i> (fuzje)^{1,2}, <i>SMARCB1</i>² <u>Germinalne:</u> <i>VHL, FH, TSC1/TSC2, SDHB/C/D, PTEN, BAP1, MET, FLCN</i>	<u>Rekomendowana metoda:</u> • panel NGS, małe panele celowane oceniające mutacje i fuzje • panel NGS wykonany z krwi obwodowej	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obwodowa, wybranych przypadkach podejrzenia o postać uwarunkowaną genetycznie	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne
8	LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO C61	<i>BRCA1¹ BRCA2¹</i>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • panel NGS oceniający status genów <i>BRCA1, BRCA2</i> • <i>BRCA1, BRCA2</i> — weryfikacja wyników metodą sekwencjonowania Sangera Uwaga! Dla potrzeb terapii celowanej w programie lekowym badanie <i>BRCA1, BRCA2</i> jest zlecane przez onkologa klinicznego z materiału archiwalnego. W przypadku kiedy materiał tkankowy jest niedostępny lub niediagnostyczny badanie <i>BRCA1, BRCA2</i> powinno być zlecane z płynnej biopsji (ctDNA). Obenie badanie z płynnej biopsji nie jest finansowane w ramach NFZ.	• tkanka — bloczek parafinowy • ctDNA — brak tkanki • krew obwodowa — weryfikacja wariantów germinalnych	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne chorób nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK

Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii stan 01.10.2024	Nr zał.
(BRCA1, BRCA2, RET) ¹ HRD ¹ , (BRAF, KRAS, PDGFRA, FOXL2, TP53) ²	- panel NGS lub - w wybranych przypadkach Komplexowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — HRD, TMB	5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, z materiału archiwalnego lub pobranego w ramach hospitalizacji — umowa leczenie szpitalne - w przypadku HRD: kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji	Olaparyb	B.50
			Niraparyb	
(PRBM1, BAP1, SETD2, KDMC5, TP53, PTEN, TET, ARID1A, TERT promotor, FOXI1, RHCG, MET) ²	panel NGS	5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych — umowa leczenie szpitalne	Sunitynib	Załącznik 1n chemioterapia
			Everolimus	
			Sorafenib	
			Aksytynib	
			Temsoyrolimus	
			Pazopanib	B.10
			Niwolumab	
			Ipilimumab	
			Kabozantinib	
			Pembrolizumab	
BRCA1 ¹ , BRCA2 ¹ PTEN ² , AR ¹ : (ATM, PALB2, FANCL, BARD1, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, CDK12, FGFR2, FGFR3, BRIP1, CHEK1, CHEK2) ¹	- panel NGS z tkanki nowotworowej lub - w przypadku braku dostępności lub materiału niediagnostycznego panel NGS należy wykonać z ctDNA	ctDNA — brak refundacji	Olaparyb	B.56
			Enzalutamid	
			Apalutamid	
			Daratumumab	
			Kabazytaksel	
			Dichlorek radu Ra223	Załącznik 1n chemioterapia



Tabela I (cd.). Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum zgodnie z Programami Lekowymi na dzień 1.10.2024	Metodyka badawcza	Materiał	Sposób finansowania/ /produkty rozliczeniowe
9	LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (pęcherz moczowy) C61, C65, C66, C67, C68	<i>FGFR1/2/3¹</i>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel NGS oceniający zmiany na poziomie nukleotydów, fuzje genowe, amplifikacje	• tkanka — bloczek parafinowy	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne
10	LECZENIE RAKA PIERSI C50	<i>BRCA1^{1,3} BRCA2^{1,3} PIK3CA¹ NTRK^{1,2} HER2¹</i>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> <i>panel NGS: BRCA1, BRCA2</i> weryfikacja wyników metodą Sangera <i>PIK3CA</i> — rekomendowany panel qPCR <i>HER2</i> — metoda IHC (w wybranych przypadkach weryfikacja metoda FISH / ISH) <i>NTRK</i> — mały panel NGS (RNA-seq) Uwaga! Badanie genetyczne <i>BRCA1</i> ; <i>BRCA2</i> z krwi obwodowej (zmiany germinalne) do programu lekowego zlecane jest przez onkologa klinicznego. Po zidentyfikowaniu wariantu patogennego wynik powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu objęcia rodziny pacjenta programem profilaktyki. Jeśli pacjent posiada już wynik z poradni genetycznej może być on wykorzystany do włączenia do programu lekowego	• krew obwodowa — <i>BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2</i> • tkanka lub ctDNA — <i>PIK3CA</i> • tkanka - <i>NTRK1-3</i> — bloczek parafinowy	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK • 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji) — umowa leczenie szpitalne • badanie mutacji w genach <i>BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2</i> metodą NGS — umowa ŚOK
11	LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO C18, C19, C20	<i>(KRAS, NRAS, BRAF, MSI — niestabilność mikrosatelitarna)¹</i>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • qPCR • sekwencjonowanie Sangera	• tkanka — bloczek parafinowy • w wybranych rzadkich przypadkach można zastosować krew obwodową do oceny zmian germinalnych • ctDNA	• 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK lub • w przypadku materiału z krwi obwodowej — ctDNA: <i>KRAS, NRAS, BRAF</i>
12	LECZENIE GRUCZOLAKORAKA TRZUSTKI C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7	<i>BRCA1^{1,3} BRCA2^{1,3}</i>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel NGS oceniający status genów <i>BRCA1, BRCA2</i> Uwaga! Badanie genetyczne <i>BRCA1, BRCA2</i> z krwi obwodowej (zmiany germinalne) do programu lekowego zlecane jest przez onkologa klinicznego. Po zidentyfikowaniu wariantu patogennego wynik powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu objęcia rodziny pacjenta programem profilaktyki.	• krew obwodowa — <i>BRCA1, BRCA2,</i>	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK • 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji) — umowa leczenie szpitalne
13	LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZĘŁYKU I ŻOŁĄDKA C15, C16, C17, C18, C20, C48	ocena <i>HER2¹</i>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel immunohistochemiczny IHC FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>)/ISH	• tkanka — bloczek parafinowy	• 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK

Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii stan 01.10.2024	Nr zał.
(<i>RB1, CDKN2A, TP53, KDM6A, ELF3, ERCC2, CDKN2B, PIK3CA, EGFR, ERBB2/3/4</i>) ² , <i>TMB</i> ¹	• panel NGS	5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Awelumab Nivolumab Enfortumab vedotyny	B. 141
(<i>BRCA1, BRCA2, HER2, PIK3CA, ESR1, PALB2, CHEK2, NTRK, AKT, PTEN</i>) ^{1, 3}	• panel NGS	5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych — umowa ŚOK - brak refundacji dla zaawansowanych paneli i materiału świeżego (krew obwodowa) pobranego w trybie ambulatoryjnym	Trastuzumab Trastuzumab emtazyna Trastuzumab derukstekan Tukatynib Pertuzumab Palbocyklid Rybocyklid Abemacyklid Alpelisyb Talizoparyb Olaparyb Lapatynib Pembrolizumab Sacytuzumab gowitekan	B.9
Ocena statusu genów: (<i>ALK, BRAF</i>) ¹ , <i>BRCA1/2, EGFR, ERBB2 (HER2)</i> ¹ , <i>FGFR1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, NRG1, PIK3CA, PMS2, POLE, PTEN, RET, ROS1, KRAS, NRAS</i>	• panel NGS	5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, (materiał archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne - kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji	Cetuksymab Panitumumab Aflibercept Triflurydyna + typiracyl Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab	B.4
(<i>KRAS, SMAD4, FGFR1/2/3</i>) ² (<i>GNAS, CDKN2A</i>) ²	• panel NGS	5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Olaparyb Paclitaxel z albuminą	B.85
<i>BRAF, EGFR, HER2</i> ¹ , <i>FGFR2, KIT, KRAS, MET, NRG1, PIK3CA, PDGFR, TP53</i>	• panel NGS	5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Nivolumab Pembrolizumab Ramucyrumab Ipilimumab + Nivo Trifluridinum tipiracilum	B.58

Tabela I (cd.). Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum zgodnie z Programami Lekowymi na dzień 1.10.2024	Metodyka badawcza	Materiał	Sposób finansowania/ produkty rozliczeniowe
14	OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY C71	(IDH1, IDH2) ² , metylacja promotora MGMT ¹ , ko-delecja 1p/19q ²	<u>Rekomendowana metodyka:</u> Sekwencjonowanie Sangera, qPCR, FISH (Fluorescencyjna hybrydacja <i>in situ</i>), pyrosekwencjonowanie	• tkanka — bloczek parafinowy	• 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
15	NOWOTWORY TARCZYCY C73	BRAF ^{1,2} , (KRAS, NRAS, PIK3CA, TERT) ² , (RET, NTRK3) ¹ RET ³ zmiany na poziomie DNA	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • panele NGS • qPCR rekomendowany do szybkiej diagnostyki BRAF	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obodowa — zmiany germinalne (w niektórych przypadkach)	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
16	NOWOTWORY O NIEZNANYM PUNKCIE WYJŚCIA C80	(EGFR, KRAS, BRAF, NTRK1/2/3, ALK, ROS1) ^{1,2}	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel NGS	• tkanka — bloczek parafinowy • ctDNA	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK • badanie niefinansowane w ramach umowy leczenia szpitalnego z powodu braku rozpoznania C80 w załączniku nr 7
17	LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM C54	(POLE, TP53) ² , (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, sygnatura MSI) ^{1,2}	<u>Rekomendowana metodyka:</u> *panel NGS: POLE, TP53, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, sygnatura MSI • qPCR: POLE, MSI • IHC: MMR, TP53 Sekwencjonowanie Sangera, elektroforeza kapilarna	• tkanka — bloczek parafinowy • ctDNA w przypadku gdy brak jest materiału tkankowego lub materiał jest niediagnostyczny	• 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne
18	LECZENIE PACJENTÓW Z GUZAMI LITYMI Z FUZJĄ GENU RECEPTOROWEJ KINAZY TYROZYNOWEJ DLA NEUROTROFIN (NTRK) ICD10 w guzach litych z fuzją genu NTRK	(NTRK1, NTRK2, NTRK3 — fuzje genowe) ¹	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel NGS (RNA-seq)	• tkanka — bloczek parafinowy, ctDNA w przypadku gdy brak jest materiału tkankowego lub materiał jest niediagnostyczny	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
	m.in. C22, C23, C24				• brak możliwości finansowania zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych z powodu braku rozpoznania ICD10: C22-C24 w załączniku nr 7

Cel diagnostyki genetycznej: ¹kwalifikacja do terapii celowanych; ²diagnostyka różnicowa; ³profilaktyka.

Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): badania obligatoryjne, badanie wskazane, badanie zalecane

Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii stan 01.10.2024	Nr zał.
(IDH1, IDH2) ² , metylacja promotora MGMT ¹ , ko-delecja 1p/19q ² , EGFR (amplifikacja) ^{1, 2} , CDKN2A/B (delecja homozygotyczna), mutacja w promotorze genu TERT, H3.3 (mutacja), ocena cytogenetyczna chromosomu +7/-10 ² , fuzje BRAF, EGFR, (ROS1, ALK, NTRK1/2/3) ^{1, 2} i inne fuzje powiązane z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego	• panel NGS • FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>) • MLPA • mikromacierze aCGH	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji		
Brak				
		• kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji		
• panel NGS: (POLE, TP53, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, BRCA1, BRCA2, CTNNB1, sygnatura MSI)^{1, 2}	• panel NGS	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Dostarlimab Pembrolizumab	B.148
NTRK1, NTRK2, NTRK3 — fuzje genowe na poziomie ctDNA, FGFR1-3	* panel NGS z ctDNA	• kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) z ctDNA — brak refundacji	Entraktytib Larotrektytib	B.144

wraz z rozwojem medycyny personalizowanej oraz zaawansowanych technik biologii molekularnej system finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych powinien być regularnie aktualizowany i modyfikowany. Zapewni to dostęp do najnowocześniejszych i najbardziej skutecznych metod diagnostyki genetycznej, który pozwoli na zastosowanie optymalnej terapii u pacjentów.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

AT, AS-C, AM, AK, KS, MB, LW, RM, AP, MS, MK — nie zgłoszono. ESK: honoraria od firm: AstraZeneca, Cancérodigest, Curio Science, Egis, Eli Lilly, Exact Sciences, Gilead, high5md, MSD, Novartis, Oncompass Medicine, Pfizer, Pierre Fabre, Roche; wsparcie podróże: Amgen, Egis, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche; badania kontraktowe: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, OBI Pharma, Pfizer, Roche, Samsung; pisanie medyczne: AstraZeneca, Eli Lilly; tantiemy: Springer; prezeska: Stowarzyszenie Różowy Motyl; akcje: AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer. PR: honoraria za wykłady i advisory board: BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Merck, Philogen, AstraZeneca (bez wpływu na treść artykułu). TK: honoraria za wykłady: BMS, Novartis, Gilead (bez wpływu na treść artykułu).

Finansowanie

Grant AstraZeneca.

Piśmiennictwo

1. Sasiadek M, Łaczmarska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
2. Stembalska A, Pesz K. The role of genetic counselling in oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 73(3): 207–210, doi: 10.5603/njo.2022.0030.
3. Raquel V, Wallis CL. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) for Molecular Based Tests Used in Diagnostic Laboratories. *Wide Spectra of Quality Control*. 2011, doi: 10.5772/23963.

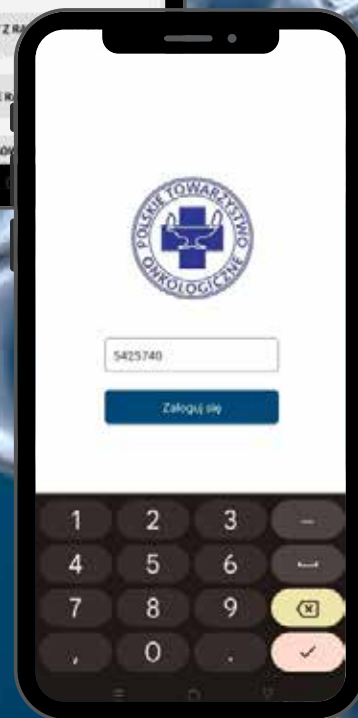
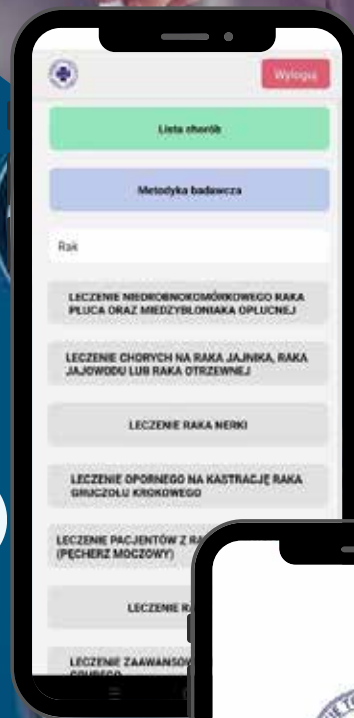
4. Pieńkowska-Grela B, Chorostowska-Wynimko J, Cybulski C, et al. Wytyczne dla laboratoriów genetyki nowotworów litych. *Biuletyn PTO NOWOTWORÓW*. 2016; 1(2): 184–189.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015; 17(5): 405–424, doi: 10.1038/gim.2015.30.
6. Langfort R, Marszałek A, Ryś A. ed. Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii. <http://pol-pat.pl/index.php/2020/08/29/standardy-i-wytyczne>.
7. Kutaj-Wąsikowska H, Marszałek A (ed.). Program akredytacji. Jednostki Diagnostyki Patomorfologicznej – zestaw standardów. https://pol-pat.pl/wp-content/uploads/2023/01/04_zestaw-standardow-akredytacyjnych-dla-jdp.pdf.
8. Walewski J, Dziurda D, Bidziński M, et al. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 72(1): 44–50, doi: 10.5603/njo.2022.0005.
9. Drilon A, Wang Lu, Arcila ME, et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(16): 3631–3639, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2683, indexed in Pubmed: 25567908.
10. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017; 23(8): 703–713, doi: 10.1038/nm.4333.
11. Ali SM, Hensing T, Schrock AB, et al. Comprehensive Genomic Profiling Identifies a Subset of Crizotinib-Responsive ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Not Detected by Fluorescence In Situ Hybridization. *Oncologist*. 2016; 21(6): 762–770, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0497, indexed in Pubmed: 27245569.
12. Reitsma M, Fox J, Borre PV, et al. Effect of a Collaboration Between a Health Plan, Oncology Practice, and Comprehensive Genomic Profiling Company from the Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019; 25(5): 601–611, doi: 10.18553/jmcp.2019.18309, indexed in Pubmed: 30632889.
13. Kopetz S, Mills Shaw KR, Lee JJ, et al. Use of a Targeted Exome Next-Generation Sequencing Panel Offers Therapeutic Opportunity and Clinical Benefit in a Subset of Patients With Advanced Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3, doi: 10.1200/PO.18.00213, indexed in Pubmed: 32914008.
14. Hofman P, Berezowska S, Kazdal D, et al. Current challenges and practical aspects of molecular pathology for non-small cell lung cancers. *Virchows Arch*. 2024; 484(2): 233–246, doi: 10.1007/s00428-023-03651-1, indexed in Pubmed: 37801103.



1691N PTOAPP

PTO APP

Pierwsza aplikacja mobilna dla lekarzy z bazą badań molekularnych w diagnostyce i terapii onkologicznej



Co zawiera aplikacja?

- ✓ Aplikacja zawiera pełną, aktualną bazę z klasyfikacją chorób nowotworowych ICD-10
- ✓ Po wprowadzeniu rozpoznania nowotworowego aplikacja wskazuje rodzaj materiału genetycznego, który należy pobrać
- ✓ W kolejnym kroku aplikacja wskazuje rodzaj badania molekularnego, które należy wykonać u pacjenta oraz możliwości finansowania zgodnie z kodami NFZ

Jak korzystać?

- ✓ Aplikacja jest bezpłatna. Aby zalogosować się do niej należy podać nr PZW z bazy NIL
- ✓ Aplikacja działa w trybie off-line.

www.pto.med.pl

