

Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

Diagnostyka molekularna nowotworów – podejście praktyczne

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 Kubiawski⁷

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 wybranych chorych, stąd też konieczność wykonania na etapie diagnostyki wielu oznaczeń molekularnych pozwalających na wyodrębnienie 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 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 za-

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, Rutkowski P, Kubiawski T. *Molecular diagnostics of cancers – practical approach*. NOWOTWORY J Oncol 2023, 73: 174–186.

trudniac 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 (*circulating tumour DNA* – ctDNA), 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 blozków 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 (*next generation sequencing* – NGS). Zaleca się, aby utkanie nowotworowe stanowiło nie mniej niż 20% pobranego materiału histopatologicznego. Zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodissekcji w celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego.
- **Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS):** technologia przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej umożliwiającej jednoczesną 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 (*micro-satellite instability* – MSI), ocena ładunku mutacyjnego guza (*tumour mutational burden* – TMB), ocena deficytu rekombinacji homologicznej (*homologous recombination deficiency* – HRD). Zarówno w przypadku badań zmian germinalnych, jak i somatycznych najczęściej zastosowanie ma tzw. panelowe (celowane) sekwencjonowanie następ-

nej 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 mikrodyssekcji.

- **Reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym** (qPCR; modyfikacja metody – *polymerase chain reaction* [PCR], 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 zawiązującym niewielką objętość utkania nowotworowego (5–15%) i krążącego DNA (*circulating tumour DNA* – ctDNA). W celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodyssekcji.
- **Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*** (*fluorescent in situ hybridization* – FISH; określana także jako *chromogenic in situ hybridization* (CISH) – to metoda rutynowo używana podczas diagnostyki rearanżacji genowych, takich jak fuzje genowe lub amplifikacje genów.
- **Odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy oparta na wielokrotnej ligacji** (*multiplex ligation-dependent probe amplification* – MLPA) – 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 pozwalające m.in. 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** (*single nucleotide polymorphism* – SNP) 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 (*World Health Organization* – WHO) 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 bloczków 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. Obowiązuje 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 – na które nadal oczekujemy.

Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych przez publicznego płatnika

Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka genetyczna nowotworów z użyciem nowoczesnych metod biologii molekularnej przekłada się pozytywnie na osiągnięte efekty leczenia chorych, jednak wymaga dodatkowych nakładów finansowych [8]. Koszty badań genetycznych wykonywanych u pacjentów onkologicznych są wysoce zróżnicowane, zależnie od użytej techniki badawczej i liczby/rodzaju wykonanych procedur, niezbędnych do uzyskania jednoznacznego, klinicznie użytecznego wyniku. Badania genetyczne mogą być rozliczone w ramach diagnostyki chorób nowotworowych na różne sposoby.

Publiczny płatnik, mając na uwadze zróżnicowane koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych, wprowadził od 2017 roku możliwość ich finansowania w ramach umowy leczenia szpitalnego, w zależności od rozpoznania ICD10, użytej technologii diagnostycznej (Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, ze zmianami), liczby i rodzaju wykonanych oznaczeń oraz momentu pobrania materiału do badania:

- materiału archiwalnego – dostarczonego z innego ośrodka lub pobranego w danym podmiocie leczniczym podczas

procedury diagnostycznej w trakcie wcześniejszej hospitalizacji (materiał tkankowy i cytologiczny utrwalony/ bloczki parafinowe i preparaty), lub

- materiału świeżego pobranego w trakcie hospitalizacji (krew obwodowa lub materiał pobrany w trakcie zabiegu operacyjnego i utrwalony w postaci bloczków parafinowych lub materiału cytologicznego).

Zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami) możliwość rozliczania diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych została przypisana 15 zakresom – zarówno zachowawczym, jak i zabiegowym (zgodnie z załącznikiem 1c do sumowania): chirurgii dziecięcej, chirurgii klatki piersiowej, chirurgii onkologicznej, chorobom płuc/chorobom płuc dla dzieci, endokrynologii, gastroenterologii, ginekologii onkologicznej, hematologii, neonatologii, neurochirurgii, onkologii i hematologii dziecięcej, onkologii klinicznej, otorynolaryngologii, położnictwu i ginekologii, urologii. Nie ma możliwości rozliczenia badań genetycznych w zakresie chirurgii ogólnej.

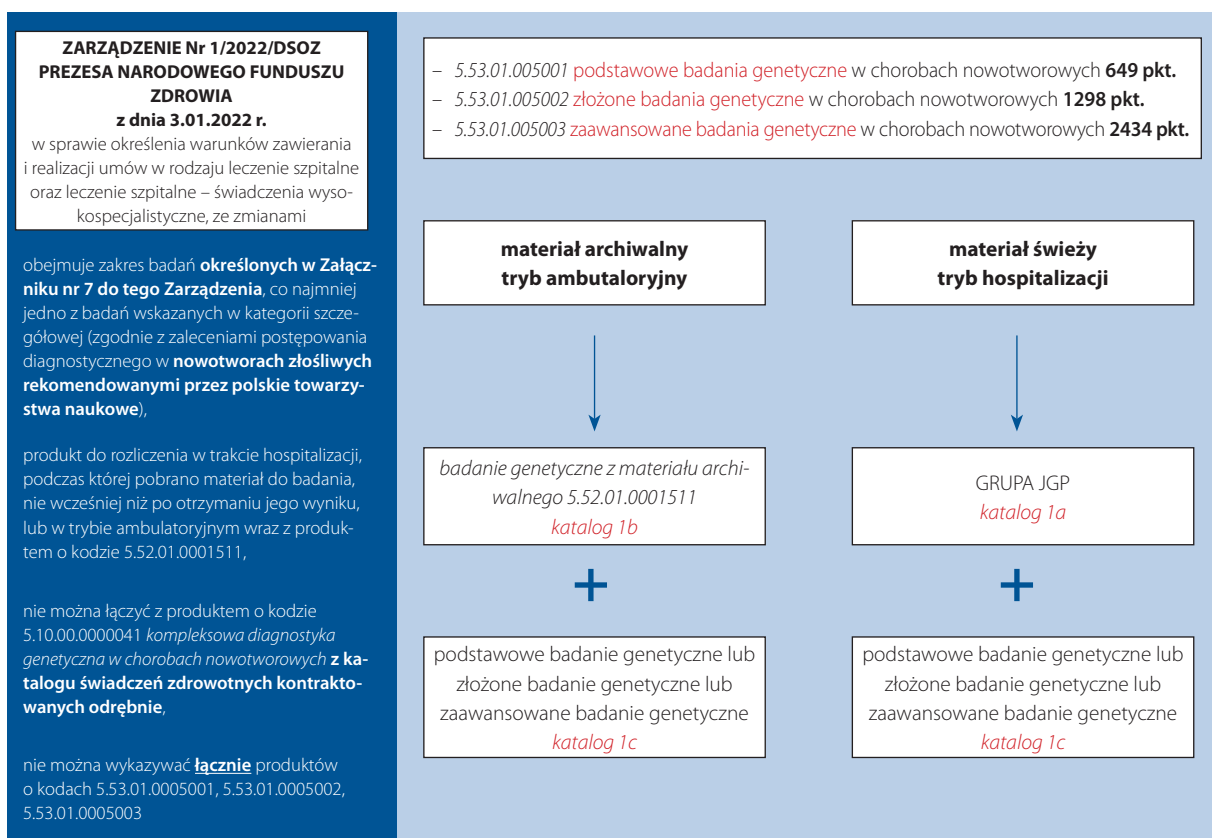
Rozliczeniu badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy na leczenie szpitalne służą produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które pozwalają sfinansować wykonane diagnostyczne badania genetyczne z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub z materiału archiwalnego:

- 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 stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych (ryc. 1).

Podstawowym warunkiem rozliczenia badań genetycznych w zakresie umowy w rodzaju „leczenie szpitalne w chorobach nowotworowych” jest posiadanie kontraktu z NFZ na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne, w co najmniej jednym z wymienionych zakresów z katalogu 1c zarządzenia. Hospitalizacja, w ramach której pobieramy materiał do badania genetycznego powinna być uzasadniona względami medycznymi i właściwie udokumentowana. Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego należy dodać do grupy JGP z katalogu 1a odpowiedni, wskazany przez pracownię genetyczną produkt rozliczeniowy „proste lub złożone lub zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”.

Pierwotnie sprawozdanie badań genetycznych wiązało się z koniecznością hospitalizacji pacjenta, w trakcie której pobrany został materiał do wykonania badania diagnostycznego. Kolejna zmiana pojawiła się z początkiem 2018 roku.



Rycina 1. Produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które pozwalają sfinansować wykonane diagnostyczne badania genetyczne z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub z materiału archiwalnego

Wówczas wprowadzono możliwość rozliczania diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w trybie ambulatoryjnym wykonanych z materiału archiwalnego pobranego również u innych świadczeniodawców. W tym przypadku korzystamy z produktu 5.52.01.0001511 „badanie genetyczne z materiału archiwalnego”. Wartość tego produktu wynosi 0, ale umożliwia sprawozdanie i rozliczenie badań genetycznych: prostych, złożonych i zaawansowanych w sytuacji konieczności modyfikacji planu leczenia. Świadczenie „badanie genetyczne z materiału archiwalnego” (kod 5.52.01.0001511) przeznaczone jest do procedur ambulatoryjnych, ale rozliczane w umowie szpitalnej. Obowiązkowe jest również sprawozdanie pierwotnej daty pobrania materiału do badania.

Ponadto refundacja badań genetycznych w chorobach nowotworowych może się odbywać na podstawie innych umów zawieranych przez świadczeniodawców z Narodowym Funduszem Zdrowia:

1. Umowy w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane (SOK), w ramach której można sfinansować badanie na materiale pobranym w trakcie procedury diagnostycznej

ambulatoryjnej lub szpitalnej jako produkt (5.10.00.0000041) – „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” – 534 pkt.

2. Najmniej korzystnie finansowo rozliczane jest badanie genetyczne w umowie ambulatoryjna opieka specjalistyczna za pomocą produktu rozliczeniowego (5.03.00.0000021) – „wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych” (PCR/PFGE) – 300 pkt.
3. W przypadku programów lekowych hematologicznych dopuszczalne jest rozliczenie badań genetycznych w trakcie kwalifikacji do programów lekowych jako tzw. ryczałt diagnostyczny.
4. Dodatkowo, od września 2022 roku, niektórzy świadczeniodawcy mogą realizować określone badania genetyczne w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika oraz raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy.

W tabeli I zamieszczono dane dotyczące diagnostyki genetycznej dla poszczególnych typów nowotworów wraz z metodą i rodzajem finansowania.

Tabela 1. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp. [1]	Nazwa [2]	ICD 10 [3]	Cel diagnostycznej [4]	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum [5]	Metoda badawcza [6]	Materiał [7]	Sposób finansowania/produktu rozliczeniowe/ [8]	Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych [9]	Metoda badawcza [10]	Sposób finansowania [11]	Leki w programie lekowym stan 01.03.2023 [12]	Nr zał. MZ [13]
1	leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	C15, C16, C17, C18, C20, C48	kwalifikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	(KIT, PDGFRA) ^{1,2}	sekwencjonowanie Sangera lub panel NGS	• tkanka – bloček parafinowy, • krew obwodowa – w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych	• 5.53.01.0005001 proste lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne, • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa SOK	(KIT, PDGFRA) ^{1,2} (KRAS, NRAS, PIK3CA) ² BRAF ^{1,2} , SDHA/B/CC/D, NTRK3 (fuzeje) ^{1,2} , FGFR1 (fuzeje) ^{1,2} , BRAF (fuzeje) ^{1,2}	• panel NGS, • FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>), • MLPA, • mikromacie-rze aCGH	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne	imatinib sunitynib sorafenib	B.3
2	leczenie mięsaków tkanek miękkich	C48, C49	kwalifikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	panel podstawowy: EWSR1, SS18, FOXO1, FUS, PDGFB, MDM2 (amplifikacja), USP6, DDIT3	FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>), panel NGS, rekomendowana metoda: • typowe przypadki wykonywane są badaniami techniką FISH (pojedyncze rearanżacje), • panel NGS – w przypadku złożonej diagnostyki różnicowej	• tkanka – bloček parafinowy, • krew obwodowa – w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych	• 5.53.01.0005001 proste lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne, • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa SOK	diagnostyka: (BCOR, CAMTA1, CIC, CSF1, CTNMB1, EPC1, ERG, ESR1, EWSR1, FOS, FOSB, FOXO1, FUS, GLI1, HMGGA2, JAZF1) ² (MDM2) ^{1,2} , (MEAF6, MET, MGEA5, MKL2, MYOD1, NCOA1, NCOA2, NR4A3, NUTM1, PAX3) ² (PDGFβ) ^{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} , EGFR2, (FGFR1, FGFR2, FGFR3) ¹ , (NTRK1, NTRK2) ² , NTRK3 ^{1,2} , (RET, ROS1 i inne) ¹	• rozszerzony panel NGS (fuzeje genowe) lub • w wybranych przypadkach Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzeje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe – MSI, TMB	brak refundacji NFZ	trabectedyna pazopanib sunitynib	B.8
3	leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca oraz międzybłonniaka oplotkowej	C34, C45	kwalifikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	(EGFR, KRAS (p.Gly12Cys), ALK, ROS1) ¹ badania immunohistochemiczne	qPCR, FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>), sekwencjonowanie Sangera, panel NGS	• tkanka – bloček parafinowy, • krew obwodowa – w wybranych, rzadkich przypadkach	• 5.53.01.0005001 proste lub 5.53.01.0005002 złożone lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych	(EGFR, KRAS, BRAF, HER2, ALK, ROS1, RET, NTRK1-3, MET, i inne, sygnatury genomowe TMB) ¹	• panel NGS (fuzeje genowe) lub • w wybranych przypadkach kompleksowe	panel NGS wykonywany na tkance lub preparacie cytologicznym: • 5.53.01.0005003 zaawansowane	kryzotymib ozymetynib niwolumab pembrolizumab atezolizumab	B.6

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

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]
				(stopień ekspresji PD-1 lub PD-L1)	<p>rekomendowana metoda: panel NGS</p>	<p>do oceny zmian germlinalnych, preparaty cytologiczne w postaci cytobłoków lub rozmazów na szkiełkach,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ctdNA: <ul style="list-style-type: none"> - EGFR badanie wybranych zmian w eksponach 18, 19, 20, 21 – w przypadku braku materiału • niediagnostycznego lub braku materiału, monitorowanie leczenia – badanie zmian p.Thr790Met w EGFR, - kompleksowe profilowanie genetyczne z ctdNA (profil rozszerzony) 	<p>(materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa ŚOK 		<p>profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe – MSI, TMB</p>	<p>badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) – brak refundacji 	<p>afatynib nintedanib alektynib certynib brygatynib durwalumab dakomitynib lorlatynib entraktynib cemiplimab ipilimumab</p>	
4	leczenie nowotworów kości	C48; C49	<p>kwalfikacja do terapii celowanych¹ diagnostyka różnicowa²</p>	<p>TP53², CDK4², (WDM2)^{1,2}, RB1², IDH1/2², GNAS², (H3.3A)^{1,2}, H3.3B², BCOR², NR4A3²</p>	<p>FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>), panel NGS</p> <p>rekomendowana metoda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • technika FISH – typowe przypadki, pojedyncze badanie; panel NGS – złożona diagnostyka różnicowa 	<p>tkanka – blok czek parafinowy, krew obwodowych rzadkich przypadkach do oceny zmian germlinalnych</p>	<p>5.53.01.0005001 proste lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenie szpitalne,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa ŚOK 	<p>(PTEN, FOS, FOSB, TF3, CAMTA1, NCOA2, PHF1, CSF1)², TMB¹</p>	<p>rozszerzony panel NGS (fuzje genowe) lub w wybranych przypadkach kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe – MSI, TMB</p>	<p>brak refundacji NFZ</p>		



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

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]
5	leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych	C43	kwalfikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	BRAF ¹ zmiany w kodonie 600, NRAS ² , KIT ^{1,2} , (GNAQ, GNAI1) ² , promotor genu TERT ²	qPCR, sekwencjonowanie Sangera rekombondowana metoda: • qPCR do szybkiej diagnostyki zmian w kodonie 600 genu BRAF w tkance i w ctDNA; • weryfikacja wariantów Val600 techniką sekwencjonowania Sangera	• tkanka – block parafinowy, • krew obwodowa – w wybranych przypadkach do oceny mutacji germinalnych, preparaty cytologiczne w postaci cytobloków, • płynna biopsja ctDNA	• 5.53.01.0005001 proste 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, • 5.1.0.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa SOK	BRAF ¹ , NRAS, KIT ^{1,2} , GNAQ, GNAI1, CTNNB1, MAP2K1, NF1, PIK3CA, PTEN, TP53 ² , NTRK1-3 ¹ , sygnatura genomowa TMB ¹	• panel NGS (fuzje genowe) lub w wybranych przypadkach Komplexowe profilowanie z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) – umowa • 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 niwolumab pembrolizumab wemurafenib kobimetynib dabrafenib trametynib binimetynib enkorafenib	B.59
6	leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej	C56, C57, C48	kwalfikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ² profilaktyka ³	BRCA1, BRCA2, HRD ¹	BRCA1, BRCA2 – panel NGS weryfikacja wyników metodą sekwencjonowania Sangera Uwaga! W momencie zidentyfikowania wariantu patogenego w materiale tkankowym pochodzenia nowotworowego wynik badania genetycznego powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu weryfikacji na krwi obwodowej czy	• tkanka – block 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 genetyczne (CGP) – brak refundacji	(BRCA1, BRCA2) ¹ , HRD ¹ , (BRCA1, 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 genetyczne (CGP) – brak refundacji	olaparyb niraparyb	B.50

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

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]
					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.							
7	leczenie raka nerki	C64	kwalifikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	<p>somatyczne: VHL, TSC1, TFE3 (fuzje), TFE3 (fuzje), ELOC², ALK (fuzje)^{1,2}, SWIARCH1²</p> <p>germinalne: VHL, FH, TSC1/TSC2, SDHB/C/D, PTEN, BAP1, MET, FLCN</p>	<p>panel NGS, małe panele celowane</p> <p>oceniające mutacje i fuzje,</p> <p>panel NGS wykonany z krwi obwodowej</p> <p><u>rekomendowana metoda:</u> panel NGS</p>	<ul style="list-style-type: none"> tkanka – blocek parafinowy, krew obwodowa, wybranych przypadkach podejrzenia o postać uwarunkowaną genetycznie 	<ul style="list-style-type: none"> 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenie szpitalne 	<ul style="list-style-type: none"> panel NGS 	<ul style="list-style-type: none"> 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych – umowa leczenie szpitalne 	<ul style="list-style-type: none"> sunitynib ewerolimus sorafenib pazopanib aktywninib niwolumab ipilimumab temsylolimus kabozantynib 	B.10	
8	leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	C61	kwalifikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ² profilaktyka ³	<p><u>rekomendowana metoda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> panel NGS oceniający status genów <i>BRCA1, BRCA2</i> <i>BRCA1, BRCA2</i> – weryfikacja wyników metodą sekwencjonowania Sangera 	<ul style="list-style-type: none"> tkanka – blocek parafinowy, ctDNA – brak tkanki, krew obwodowa – weryfikacja 	<ul style="list-style-type: none"> 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 SOK 	<ul style="list-style-type: none"> panel NGS z tkanki nowotworowej lub w przypadku braku dostępności lub materiału niediagnostycznego panel NGS należący wykonany z ctDNA 	<ul style="list-style-type: none"> ctDNA – brak refundacji 	<ul style="list-style-type: none"> olaparyb enzalutamid dichlorek radu Ra223 apalutamid kabazytaksel daratumumab 	B.56		

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

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]	
					<p>Uwagi! Dla potrzeb terapii celowanej w programie lekowym badanie <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> jest zlecane przez onkologa klinicznego z materiału archiwalnego. W przypadku kiedy materiał tkankowy jest niedostępny lub niediagnostyczny badanie <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> powinno być zlecane z płynnej biopsji (ctDNA). Obenie badanie z płynnej biopsji nie jest finansowane w ramach NFZ</p>								
9	leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (pęcherz moczowy)	C67	kwalifikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	<i>FGFR1/2/3</i> ¹	<p>zalecana przez onkologa klinicznego z materiału archiwalnego. W przypadku kiedy materiał tkankowy jest niedostępny lub niediagnostyczny badanie <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> powinno być zlecane z płynnej biopsji (ctDNA). Obenie badanie z płynnej biopsji nie jest finansowane w ramach NFZ</p>	tkanka – blo- czek parafinowy	5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenie szpitalne	(<i>RB1</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , <i>KDM6A</i> , <i>ELF3</i> , <i>ERCC2</i> , <i>CDKN2B</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>EGFR</i> , <i>ERBB2/3/4</i>), <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	B, 141	

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

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]
10	leczenie raka piersi	C50	kwalfikacja do terapii celowanych ¹ profilaktyka ²	BRCA1 ^{1,2} , BRCA2 ^{1,2} , PIK3CA ¹ , HER2 ²	BRCA1, BRCA2 – panel NGS weryfikacja wyników metodą Sangera PIK3CA – rekombendowany panel qPCR HER2 – metoda IHC (w wybranych przypadkach weryfikacja metodą FISH) Uwaga! Badanie genetyczne BRCA1; BRCA2 z krwi obwodowej (zmiany germinalne) do programu lekowego zlecane jest przez onkologa klinicznego. Po zidentyfikowaniu wariantu patogennego pacjent powinien być skierowany 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 – BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, tkanka lub ctDNA – PIK3CA, tkanka – NTRK1-3 – białek parafinowy, tkanka – sygnatura genowa TMB	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna na chorób nowotworowych – umowa SOK, 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji) – umowa leczenie szpitalne, badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 metodą NGS – umowa SOK	(BRCA1, BRCA2, HER2, PIK3CA, ESR1, PALB2, CHEK2, NTRK) ^{1,3}	• panel NGS	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych – umowa SOK, brak refundacji dla zaawansowanych paneli i materiału pobranego w trybie ambulatoryjnym	trastuzumab emtanzyna lapatinib pertuzumab palbociclib rybociclib abemacyclic alpelisyb talazoparyb sacytuzumab gowitekan	B9
11	leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	C18, C19, C20	kwalfikacja do terapii celowanych ¹	KRAS, NRAS, BRAF, MSI – niestabilność	sekwencjonowanie Sangera, qPCR	• tkanka – białek parafinowy	• 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany	ocena statusu genów: (ALK, BRAF), BRCA1/2, EGFR, ERBB2, HER2), FGFR1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, NRG1, PIK3CA	• panel NGS	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany	cetuxymab panitumumab aflibercept	B.4

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

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]
			diagnozyka różnicowa ²	mikrosatelitarna) ¹	<p>rekomendowana metoda: qPCR</p> <ul style="list-style-type: none"> w wybranych rzadkich przypadkach można zastosować krew obwodową do oceny zmian germinalnych, ctDNA 	<ul style="list-style-type: none"> 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: KRAS, NRAS, BRAF 	PMS2, POLE, PTEN, RET, ROS1, KRAS, NRAS		<p>robach nowotworowych (materiał archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenie szpitalne,</p> <ul style="list-style-type: none"> kompleksowe profilowanie genetyczne (CGP) – brak refundacji 	<p>triflurydyna+ typracyl ipilimumab niwolumab pembrolizumab</p>		
12	leczenie nowotworu trzustki	C25.4	<p>kwalfikacja do terapii celowanych¹</p> <p>diagnozyka różnicowa²</p> <p>profilaktyka³</p>	BRCA1, ^{1,3} BRCA2, ^{1,3}	<p>rekomendowana metoda: panel NGS oceniający status genów BRCA1, BRCA2</p> <p>Uwaga! Badanie genetyczne BRCA1, BRCA2 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> krew obwodowa – BRCA1, BRCA2 	<ul style="list-style-type: none"> 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa ŚOK 	<ul style="list-style-type: none"> panel NGS 	<ul style="list-style-type: none"> 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne 	<p>ewerolimus sunitynib</p>	B.53	

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

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]
13	leczenie zaawansowanego raka przelyku i żołądka	C15, C16, C17, C18, C20, C48	kwalfikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	ocena <i>HER2</i> ¹	FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>)	tkanka – blo- czek parafinowy	5.53.01.0005001 proste badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne lub	<i>BRAF</i> , <i>EGFR</i> , <i>HER2</i> ¹ , <i>FGFR2</i> , <i>KIT</i> , <i>KRAS</i> , <i>MET</i> , <i>NRG1</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PDGFR</i> , <i>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 leczenia szpitalne	niwolumab pembrolizumab ramucyrumab	B.58
14	ośrodkowy układ nerwowy	C71	kwalfikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	(<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i>) ² , metylacja promotora <i>MGMT</i> ¹ , ko-delecja <i>1p/19q</i> ²	sekwencjonowanie Sangera, qPCR, FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>), prosekwencjonowanie	tkanka – blo- czek parafinowy	5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne lub	(<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i>) ² , metylacja promotora <i>MGMT</i> ¹ , ko-delecja <i>1p/19q</i> ² , <i>EGFR</i> (amplifikacja) ^{1,2} , (<i>CDKN2A/B</i> (delecja homozygotyczna), mutacja w promotorze genu <i>TERT</i> , <i>H33</i> (mutacja), ocena cytotogenetyczna chromosomu +7/-10) ² , fuzyje <i>BRAF</i> , <i>EGFR</i> , (<i>ROS1</i> , <i>ALK</i> , <i>NTRK1/2/3</i>) ^{1,2} , i inne fuzyje powiązane z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego	panel NGS, FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>), MLPA, mikromacie-rze aCGH	5.53.01.0005001 proste 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 leczenia szpitalne, kompleksowe profilowanie genetyczne (CGP) – brak refundacji		
15	nowotwory tarczycy	C73	kwalfikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ² profilaktyka ³	<i>BRAF</i> ^{1,2} , (<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>TERT</i>) ² , (<i>RET</i> , <i>NTRK3</i>) ¹ <i>RET</i> ³ zmiany na poziomie DNA	qPCR, panel NGS rekomendowana metoda: • panele NGS, • qPCR rekomendowany do szybkiej diagnostyki <i>BRAF</i>	tkanka – blo- czek 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 leczenia szpitalne lub	brak				

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

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]
16	nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia	C80	kwalifikacja do terapii celowanych ¹ diagnostyka różnicowa ²	(EGFR, KRAS, BRAF, NTRK1/2/3, ALK, ROS1) ^{1,2}	panel NGS	tkanka – blo- czek parafinowy • ctDNA	<ul style="list-style-type: none"> 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa SOK 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa SOK badanie niefinansowane w ramach umowy leczenia szpitalne z powodu braku rozpoznania C80 w Załączniku nr 7 			<ul style="list-style-type: none"> kompleksowe profilowanie genetyczne (CGP) – brak refundacji 		
17	Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy, rak endometrium	C54	klasyfikacja do podtypu molekularnego związanego z różną prognozą oraz leczeniem ²	POLE ² , MSI ²	sekwencjonowanie Sangera, elektroforeza kapilarna	tkanka – blo- czek parafinowy	<ul style="list-style-type: none"> 5.53.01.0005001 proste badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne lub 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne 	(POLE, TP53, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, BRCA1, BRCA2, CTNNB1, sygnatura MS) ²	panel NGS	<ul style="list-style-type: none"> 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne nowe w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne 	dostarli mab leku nie ma w programie lekowym	brak
18	leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)	ICD10 w guzach litych z fuzją genu NTRK, badanie po kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Pacjentów z Guzami Litymi	kwalifikacja do terapii celowanych ¹	(NTRK1, NTRK2, NTRK3 – fuzje genowe) ¹	rekomendowana metoda: NGS (RNA-seq)	tkanka – blo- czek parafinowy	<ul style="list-style-type: none"> 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) – umowa leczenia szpitalne lub 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – umowa SOK 	NTRK1, NTRK2, NTRK3 – fuzje genowe na poziomie ctDNA	panel NGS z ctDNA	<ul style="list-style-type: none"> kompleksowe profilowanie genetyczne (CGP) z ctDNA – brak refundacji 	larotrektylib	B.144

Konflikt interesów: Andrzej Tysarowski, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Andrzej Marszałek, Artur Kowalik, Katarzyna Seliga, Mariusz Bidziński, Lucjan Wyrwicz, Radosław Mądry, Adam Płużański, Magdalena Sakowicz, Maciej Krzakowski – nie zgłoszono.

Elżbieta Senkus-Konefka otrzymała honoraria od firm: AstraZeneca, Cancérodigest, Curio Science, Egis, Eli Lilly, Exact Sciences, Gilead, high5md, MSD, Novartis, Oncompass Medicine, Pfizer, Pierre Fabre, Roche; *travel support*: Amgen, Egis, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche; *contracted research*: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, OBI Pharma, Pfizer, Roche, Samsung; *medical writing*: AstraZeneca, Eli Lilly; *royalties*: Springer; prezesa: Stowarzyszenie Różowy Motyl; *stock*: AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer. Piotr Rutkowski otrzymał honoraria za wykłady i *advisory board*: BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Merck, Philogen i AstraZeneca (bez wpływu na treść artykułu). Tomasz Kubiawski otrzymał honoraria za wykłady od firm: BMS, Novartis, Gilead (bez wpływu na treść artykułu).

Finansowanie: grant AstraZeneca

Tomasz Kubiawski

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

ul. Michała Oczapowskiego 2

10-719 Olsztyn

e-mail: tomasz_kubiawski@icloud.com

Otrzymano: 21 marca 2023

Zaakceptowano: 28 marca 2023

Piśmiennictwo

1. Szaśiadek M, Łaczmńska 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; 72(3): 207–210, doi: 10.5603/njo.2022.0030.
3. Viana RV, 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 NOWOTWORY*. 2016; 1(2): 184–189.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405–424, doi: 10.1038/gim.2015.30, indexed in Pubmed: 25741868.
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-w-patomorfologii/>.
7. Kutaj-Wąsikowska H, Marszałek A (ed.). Program akredytacji. Jednostki Diagnostyki Patomorfologicznej – zestaw standardów. https://www.cmj.org.pl/patomorfologia/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.