

# Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów

2023

# Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów

## RAPORT

### Partnerzy:



### Autorzy:

- prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
- dr n. med., prof. UWM Tomasz Kubiawski
- dr n. med. Andrzej Tysarowski
- prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
- prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg
- dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA
- dr n. med. Marcin Kaczor
- Artur Fątek
- Krzysztof Jakubiak

### Wydawca:

Modern Healthcare Institute

ISBN

978-83-962944-8-7



Warszawa, 2023

# Spis treści

Opinie organizacji pacjenckich	2
Opinia konsultant krajowej w dziedzinie genetyki klinicznej	4
Podsumowanie	7
<b>Rozdział 1.</b>	
Diagnostyka molekularna w onkologii: typy nowotworów, badania genetyczne jako podstawa efektywnych terapii <i>Piotr Rutkowski, Tomasz Kubiowski</i>	11
<b>Rozdział 2.</b>	
Badania genetyczne w onkologii: dostępne technologie, kierunki rozwoju <i>Andrzej Tysarowski</i>	19
<b>Rozdział 3.</b>	
Badania molekularne w praktyce klinicznej leczenia osób z chorobami nowotworowymi w Polsce. Wnioski dla organizacji systemu ochrony zdrowia <i>Maciej Krzakowski, Bartosz Wasąg</i>	31
<b>Rozdział 4.</b>	
Publiczne finansowanie diagnostyki molekularnej w obszarze onkologii <i>Krzysztof Jakubiak, Artur Fątek</i>	35
<b>Rozdział 5.</b>	
Wykorzystanie diagnostyki molekularnej w leczeniu nowotworów w latach 2017-2022 <i>Krzysztof Jakubiak</i>	43
<b>Rozdział 6.</b>	
Rozwiązania organizacyjne i systemowe w zakresie diagnostyki molekularnej w onkologii. Dostępność badań w wybranych krajach Unii Europejskiej <i>Jakub Gierczyński</i>	67
<b>Rozdział 7.</b>	
Efektywność kosztów kompleksowego profilowania genomowego nowotworów dla systemu ochrony zdrowia i refundacji nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych <i>Marcin Kaczor, Anna Panasiuk, Dariusz Pawlik, Rafał Wójcik</i>	77
Piśmiennictwo	89

**Krystyna Wechmann**  
**prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych**  
**prezes Federacji Stowarzyszeń Amazonki**

Wraz z nieustannym rozwojem medycyny, diagnostyka molekularna zaczyna odgrywać coraz ważniejszą rolę m.in. w onkologii oraz chorobach rzadkich. Dzięki precyzyjnemu oznaczaniu mutacji i podtypu choroby, lekarze zyskują możliwość zastosowania innowacyjnych terapii celowanych. Często warunkiem ich użycia jest natomiast przeprowadzenie pogłębionej diagnostyki genomowej – a z tym w naszym kraju nadal mamy problemy.

Od pewnego czasu możemy jednak zaobserwować, że temat ten jest coraz szerzej podejmowany w przestrzeni publicznej – tak przez ekspertów medycznych, decydentów, parlamentarzystów, jak i dziennikarzy oraz organizacje pacjenckie. Efektem tego są kolejne rozwiązania i instrumenty, które udostępniane są polskim lekarzom i pacjentom. To jednak dopiero początek tak potrzebnych i wyczekiwanych zmian. Do podjęcia kolejnych właściwych kroków potrzebujemy odpowiedniej i merytorycznej wiedzy i edukacji.

**Dorota Korycińska**  
**prezes zarządu Ogólnopolskiej Federacji Onkologicznej**

W tym roku mija równo 70 lat od odkrycia przez J. Watsona i F. Cricka struktury DNA (1953). Kamieniem milowym było zidentyfikowanie związku między profilem genetycznym człowieka a zachorowaniem na konkretne schorzenia, w tym onkologiczne i rzadkie.

Po 70 latach nauka nie tylko umożliwiła diagnostykę, ale również profilowanie molekularne, dzięki któremu możliwe jest dostosowanie terapii do indywidualnego pacjenta, czyli tzw. terapii celowanej.

Dlatego też cieszy mnie, że powstają takie raporty jak Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów, będące rzetelnym podsumowaniem i usystematyzowaniem najważniejszych kwestii i wniosków związanych z zastosowaniem diagnostyki molekularnej w onkologii, wykorzystaniem tego rozwiązania w innych państwach Unii Europejskiej, czy też perspektywą finansowania procedur ze środków publicznych. Fakt, że w jego opracowanie włączyli się najznamienitsi polscy eksperci w tym temacie – na czele z przedstawicielami Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz prof. Anną Latos-Bieleńską, nadaje opracowaniu dodatkowej wartości.

Dokument zawiera także konkretne wskazówki i rozwiązania, które mogą być cennym źródłem wiedzy przy systematycznym rozszerzaniu dostępu do diagnostyki molekularnej. Jako prezes organizacji, która aktywnie działa na rzecz pacjentów z chorobami onkologicznymi mam nadzieję, że wkrótce doczekamy kolejnych postępów i zmian w tym obszarze.

Zastosowanie kompleksowego profilowania genomowego (rodzaju diagnostyki molekularnej, która pozwala poddać analizie nawet kilkaset genów jednocześnie) umożliwia dodatkowo przyspieszenie i uproszczenie ścieżki diagnostycznej, co skraca całkowity czas oczekiwania na leczenie od momentu uzyskania diagnozy nowotworu. Tym samym pacjent może rozpocząć leczenie szybciej i z większą szansą na uzyskanie korzystnych rezultatów.



Model opieki onkologicznej oparty na profilowaniu molekularnym jest stosowany w wielu krajach, w tym również w Polsce.

Raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” jest pierwszym w Polsce tak kompleksowym opracowaniem, analizującym cały obszar wyzwań systemowych, które stawia ta dynamicznie rozwijająca się dziedzina nauki i medycyny w naszym kraju.

Raport dokonuje oceny stanu molekularnej diagnostyki onkologicznej w Polsce. Wskazuje różnice regionalne w dostępie do świadczeń z tego zakresu na poziomie ilościowym oraz jakościowym.

Analiza finansowa pokazuje przepaść między faktycznymi nakładami, i tym samym dostępem do diagnostyki molekularnej, a zapotrzebowaniem na nie w praktyce onkologicznej. Potencjał diagnostyki molekularnej nie jest wykorzystywany, a nakłady na nią stanowią zaledwie 0,5 proc. nakładów na leczenie nowotworów. To powoduje, że mimo refundacji nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie nie są one w pełni wykorzystywane a pacjenci, którzy mogliby osiągnąć korzyść zdrowotną z ich zastosowania, nie mają do nich dostępu.

Wniosek jest jednoznaczny – zdrowie to inwestycja, a terapie celowane powinny zmniejszyć nakłady finansowe na leczenie raka, warunkiem jest odpowiednie finansowanie badań molekularnych.

Słusznie Autorzy Raportu akcentują braki systemowe w zakresie badań molekularnych. Dotyczą one certyfikacji laboratoriów, bazy danych, informacji, potrzeb edukacyjnych oraz wielu innych.

Analizy, zawarte w Raporcie jednoznacznie wskazują na konieczność podjęcia wielu regulacji, porządkujących ten obszar z pełną świadomością, że nauka rozwija się szybciej niż prawo w tym zakresie.

Z całą pewnością Raport jest początkiem dyskusji i poszukiwania rozwiązań dla uporządkowania całego obszaru badań molekularnych w polskim systemie zdrowia, również w niepublicznej opiece zdrowotnej. Jestem przekonana, że zebrane dane przedstawione w raporcie, jak również wskazówki czołowych polskich ekspertów w dziedzinie onkologii, genetyki klinicznej i systemu ochrony zdrowia, będą cennym źródłem informacji i inspiracją dla osób odpowiedzialnych za politykę zdrowotną w naszym kraju.

Za podjęcie tego tematu oraz jego obszerność i szczegółowość należą się Autorom szczególne podziękowania, z pełną świadomością, że to dopiero początek dyskusji, ponieważ wątków do analizy jest wiele, a obszar nauki niezwykle dynamiczny. Owo wywołanie dyskusji było zamierzonym, i słusznie, jednym z celów Raportu „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów”.

# Opinia

Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska,

Przewodnicząca Rady ds. Chorób Rzadkich, konsultant krajowa w dziedzinie genetyki klinicznej,  
Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Centrum Biologii Medycznej

Diagnostyka genetyczna zmienia wiele dziedzin medycyny, ale w największym stopniu onkologię i choroby rzadkie. Jej rozwój napotykał w przeszłości na wiele barier, przede wszystkim na nieuzasadniony, a mocno rozpowszechniony pogląd, że jest kosztochłonna i nie ma należytego uzasadnienia klinicznego, a służy raczej badaniom naukowym. Tymczasem szybki rozwój medycyny personalizowanej/precyzyjnej i postęp w zakresie terapii celowanej, wymusił zmianę podejścia do diagnostyki genetycznej i obecnie jest ona doceniana jako niezbędna część diagnostyki i terapii. Przyczynił się do tego rozwój metod diagnostyki genetycznej, a zwłaszcza zastosowanie sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Koszt diagnostyki genetycznej nie jest już tak wysoki jak jeszcze kilka lat temu, a liczne opracowania wskazują na to, że odpowiednio wczesna i dobrze dobrana diagnostyka genetyczna (właściwa metoda, właściwa grupa docelowa) – to wielka oszczędność dla budżetu państwa.

W onkologii badania genetyczne dotyczą zmian somatycznych, występujących tylko w komórkach nowotworowych (i nie dziedziczących się) oraz zmian germinalnych (zmiana w każdej komórce ciała, z ryzykiem przekazania potomstwu). Jedne i drugie badania są bardzo ważne, mają swoje odrębności metodyczne, ale jedno i drugie muszą być najwyższej jakości. W badaniu zmian germinalnych diagnostyka genetyczna ma znaczenie nie tylko dla badanego pacjenta, ale również dla całej jego rodziny.

Dla rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii ważna była i jest ścisła współpraca onkologów, genetyków laboratoryjnych i genetyków klinicznych. Duże znaczenie dla rozwoju badań genetycznych w nowotworach miały działania dwojga Konsultantów Krajowych w dziedzinie genetyki klinicznej: prof. Jana Lubińskiego (KK 1998-2011)

i prof. Marii Sąsiadek (KK 2014-2019) oraz Przewodniczącej PT Genetyki Człowieka prof. Olgi Haus. Działania te przyczyniły się wydatnie do rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii, w każdym województwie rozwinęło się poradnictwo genetyczne w onkologii w oparciu o ogólne poradnie genetyczne oraz poradnie genetyczne onkologiczne, a wiele laboratoriów prowadzących diagnostykę genetyczną w onkologii ma świetnie wyszkolonych kierowników – specjalistów laboratoryjnej genetyki medycznej.

Nie było jednak do tej pory oceny, jaki jest ostatecznie stan diagnostyki genetycznej w onkologii. Ocena taka jest obecnie bardzo potrzebna, ponieważ Ustawa o Krajowej Sieci Onkologicznej zakłada, że każdy pacjent – niezależnie od miejsca zamieszkania – otrzyma opiekę onkologiczną opartą na jednakowych standardach diagnostyczno-terapeutycznych. Potrzebny jest zatem raport otwarcia.

„Raport: Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” jest takim raportem otwarcia i pierwszym opracowaniem dotyczącym stanu diagnostyki genetycznej w onkologii w Polsce.

Podstawą Raportu są dane uzyskane z NFZ dotyczące finansowania badań genetycznych w nowotworach wykonanych w latach 2017-2022. Jest to zatem opracowanie dotyczące diagnostyki genetycznej finansowanej ze środków publicznych. Badania molekularne w nowotworach są wykonywane także poza refundacją przez NFZ. Trudno ocenić ich skalę, nie wiadomo, jaki jest odsetek badań robionych ze wskazań medycznych, a jaki z inicjatywy pacjenta, często bez racjonalnych wskazań.

Dobrym i ważnym uzupełnieniem Raportu są rozdziały dotyczące wprowadzenia do diagnostyki genetycznej

w onkologii, dostępnych technologii, kierunków rozwoju, badań molekularnych w praktyce klinicznej z wnioskami dla organizacji ochrony zdrowia, a także rozdziały dotyczące rozwiązań organizacyjnych i systemowych w zakresie diagnostyki genetycznej w onkologii w innych krajach UE, oraz efektywności kompleksowego profilowania genomowego nowotworów dla systemu ochrony zdrowia.

### Co zatem z Raportu wynika?

Przede wszystkim Raport ujawnia uderzającą dysproporcję między zbyt małymi nakładami na diagnostykę molekularną a nakładami na terapię w onkologii. Jeśli wydatki na diagnostykę molekularną na poziomie 61 mln zł rocznie stanowią zaledwie 0,5% nakładów na leczenie nowotworów w Polsce, to z całą pewnością potencjał diagnostyki genetycznej nie jest wykorzystywany i, co za tym idzie, nie są wykorzystywane możliwości terapii celowanej u chorych na nowotwór ani możliwości profilaktyki w rodzinach z mutacjami germinálnymi. O zbyt małym wykorzystaniu diagnostyki genetycznej w onkologii świadczą także bardzo duże różnice w nakładach na diagnostykę molekularną pomiędzy poszczególnymi województwami. Z Raportu wynika, że rozwijają się zaawansowane badania genetyczne, jest to właściwa tendencja i w kolejnych latach coraz wyraźniejsza. Jednak zaznaczają się duże różnice dotyczące udziału zaawansowanych badań genetycznych w całości badań genetycznych w onkologii w poszczególnych województwach. Różnic między województwami w korzystaniu z diagnostyki genetycznej w onkologii – prostej i zaawansowanej – nie można tłumaczyć trudnościami w dostępie do diagnostyki genetycznej w postaci barier ze strony MZ czy NFZ, wynika to m.in. z braku kierowania na diagnostykę genetyczną i miejscami niewłaściwej logistyki.

Informacji zawartych w Raporcie jest znacznie więcej, jest to przebogaty materiał do dalszych analiz, Raport jest ważny dla wielu interesariuszy, będzie czytany, cytowany i będzie przedmiotem dyskusji.

Dużą wartością Raportu jest to, że trafnie wskazuje on na bariery w rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii i przedstawia zarazem propozycję konkretnych rozwiązań. Z perspektywy KK w dziedzinie genetyki klinicznej można dostrzec jeszcze inne zagrożenia i wskazać niezbędne kierunki działania. Nie wszystkie działania na rzecz rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii są w gestii Ministerstwa Zdrowia i NFZ, wiele zależy także od ekspertów.

Raport dotyczy diagnostyki genetycznej w onkologii. W chorobach rzadkich, w których diagnostyka genetyczna oparta jest prawie wyłącznie o aCGH i NGS, sytuacja jest nawet trudniejsza. Jednak Narodowa Strategia Onkologiczna oraz Plan dla Chorób Rzadkich uwzględniają działania na rzecz poprawy diagnostyki genetycznej, w tym z zastosowaniem wysokoprzepustowych badań genomowych, przewidują certyfikację laboratoriów genetycznych oraz opracowanie rekomendacji, co budzi uzasadnione nadzieje.

Po zapoznaniu się z Raportem i wynikającymi z niego wnioskami, można wskazać następujące działania na rzecz poprawy diagnostyki genetycznej w Polsce (część działań została już wcześniej podjęta):

### 1. Uproszczenie systemu finansowania badań genetycznych – prosty koszyk świadczeń gwarantowanych i duża rola standardów diagnostycznych.

Lista badań genetycznych szybko rośnie, odpowiednio zmieniają się (poszerzają) wskazania, sytuacja jest dynamiczna. Jest to moment, kiedy system finansowania diagnostyki genetycznej należy zdecydowanie uprościć. Koszyk świadczeń gwarantowanych powinien być prosty, oparty na metodach, bez wymieniania genów. To, które badania genetyczne zastosować i w jakiej kolejności, które geny/sekwencje badać w określonej grupie pacjentów określałyby rekomendacje/standardy diagnostyczne opracowywane przez towarzystwa naukowe i zespoły KK i regularnie aktualizowane. Tylko w ten sposób – stabilny koszyk świadczeń i regularnie aktualizowane standardy diagnostyczne, można uprościć diagnostykę genetyczną, w tym w onkologii. Zespół ekspertów pod kierunkiem KK w dziedzinie genetyki klinicznej opracowuje nowy koszyk genetycznych świadczeń gwarantowanych, wstępna propozycja została już przedstawiona w MZ. Standardy diagnostyczne w guzach litych, opracowane przez zespół ekspertów pod kierunkiem prof. Artura Kowalika, są już po konsultacjach społecznych i zostaną wkrótce ogłoszone.

### 2. Umożliwienie kierowania na badania genetyczne także w ramach AOS.

Sprawa była wielokrotnie podnoszona w trakcie debat. Poradnie genetyczne, zarówno ogólne, jak i onkologiczne, mogą kierować na diagnostykę genetyczną zmian germinálnych. W pozostałych przypadkach na diagnostykę genetyczną w onkologii mogą być kierowani pacjenci hospitalizowani, co jest dużym utrudnieniem. Możliwość

kierowania na diagnostykę genetyczną pacjentów onkologicznych także w ramach AOS innych niż poradnia genetyczna, zwiększyłoby szansę na diagnostykę wykonywaną na świeżym materiale biologicznych (krew, tkanka nowotworowa) i uprościłoby logistykę.

### **3. Uzupelnienie koszyka świadczeń gwarantowanych o aCGH, WES oraz CGP.**

W niektórych nowotworach diagnostyka genetyczna oparta jest nie tylko na prostych metodach molekularnych, metodach cytogenetyki molekularnej, małych i średnich panelach celowanych NGS, ale także na aCGH, WES oraz CGP. Tych badań nie ma jeszcze w koszyku świadczeń gwarantowanych, konieczne jest ich wprowadzenie na listę. Zwłaszcza CGP (kompleksowe profilowanie genomowe) jest badaniem, które w coraz większym stopniu będzie stosowane przed kwalifikacją do leczenia. WES i aCGH są po pozytywnej ocenie i mają zostać wprowadzone do koszyka w 2023 roku. Należy także dołożyć starań, żeby badania genetyczne, które już są w koszyku, były lepiej wykorzystane.

### **4. Jedna wspólna baza danych genomowych.**

Należy stworzyć jedną wspólną bazę danych dla gromadzenia danych genomowych uzyskanych z aCGH i NGS. Jest to niezwykle ważne dla interpretacji wyników badań genetycznych, w tym wariantów o nieznanym patogenicznym i do identyfikacji mutacji założycielskich.

### **5. Ustawa o testach genetycznych.**

Za rozwojem genetyki medycznej nie nadążają regulacje prawne, jest tak też w innych krajach. Ustawa o testach genetycznych jest obecnie niezbędna dla uporządkowania rynku badań genetycznych w Polsce, ureguje wszystkie sprawy związane z diagnostyką genetyczną, w tym jakością badań genetycznych, ochroną danych genetycznych, repozytoriami materiału genetycznego i in. Aktualny projekt ustawy został w 2023 roku przygotowany przy udziale zespołu ekspertów pod kierunkiem KK w dziedzinie genetyki klinicznej.

### **6. Certyfikacja laboratoriów genetycznych.**

Jest przewidziana w Narodowej Strategii Onkologicznej na rok 2023. Standardy dla laboratoriów genetycznych są aktualnie opracowywane przez zespół ekspertów pod kierunkiem KK w dziedzinie genetyki klinicznej.

### **7. Zabezpieczenie kadr dla diagnostyki genetycznej i poradnictwa genetycznego.**

Jest to najważniejsza, najpilniejsza, a zarazem najtrudniejsza sprawa. Już obecnie specjaliści laboratoryjnej genetyki medycznej są poszukiwani, a wkrótce nastąpi skokowy, wielki wzrost zapotrzebowania na diagnostykę genetyczną – oprócz rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii, jest również wzrost zapotrzebowania na diagnostykę genetyczną w chorobach rzadkich. Szansą na uzupełnienie braków kadrowych jest otwarcie się na absolwentów kierunków ściśle związanych z genetyką. Dzięki zapisowi w ustawie o medycynie laboratoryjnej, powstała nowa specjalizacja „medyczna genetyka molekularna” dla absolwentów biologii, biotechnologii, genetyki i biomedycyny. Program specjalizacji został opracowany przez zespół ekspertów pod kierunkiem KK w dziedzinie genetyki klinicznej i złożony w CMKP.

Konieczne jest również wsparcie kadrowe poradnictwa genetycznego. Onkogenetyka jest na liście umiejętności dla specjalistów specjalności onkologicznych. W toku jest sprawa specjalizacji w pielęgniarstwie: „pielęgniarstwo genetyczne”. Powinien również zostać utworzony nowy zawód medyczny „doradca genetyczny w onkologii”.

### **8. Edukacja i informacja.**

Raport wskazuje na to, że są wielkie nierówności pomiędzy poszczególnymi województwami w korzystaniu z diagnostyki genetycznej w onkologii. Może to oznaczać nierówny dostęp do informacji nt. badań genetycznych. Bez upowszechnienia badań genetycznych zmian somatycznych nie wykorzysta się potencjału terapeutycznego terapii celowanych, a bez upowszechnienia badania zmian germinalnych możliwości profilaktyki w rodzinach wysokiego genetycznego ryzyka zachorowania na nowotwór. Dobrym narzędziem będzie Narodowa Platforma Onkologiczna, gdzie w jednym miejscu będzie całość informacji.

Reasumując stwierdzam, że Raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” jest opracowaniem niezwykle potrzebnym i jest dobrym odniesieniem dla przyszłych podobnych raportów. Składam podziękowanie Panu Prezesowi Krzysztofowi Jakubiakowi za wyjście z tą ceną inicjatywą.



## Podsumowanie

*Badania genetyczne stały się już nieodłączną częścią procesu diagnostyczno-terapeutycznego pacjenta onkologicznego. W warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej dostępnych i refundowanych jest wiele terapii ukierunkowanych molekularnie, mających zastosowanie w leczeniu różnych typów nowotworów.*

Wykonywanie pogłębionej diagnostyki molekularnej jest uzasadnione ekonomicznie, gdyż pozwala wybrać najbardziej optymalną terapię oraz uniknąć terapii nieefektywnych lub suboptymalnych, a tym samym uniknąć kosztów nieracjonalnych z punktu widzenia systemu.

Na przestrzeni ostatnich kilku lat dokonał się ogromny postęp w genetyce i technikach biologii molekularnej. Rozwój ten daje olbrzymie możliwości w zakresie zaawansowanej diagnostyki genetycznej i pozwala

na poznanie podłoża wielu chorób uwarunkowanych genetycznie, w tym także nowotworów. W najbliższych latach wiedza na temat biologii molekularnej organizmu człowieka będzie się prawdopodobnie pogłębiać bardzo szybko. W konsekwencji proces diagnostyczny, w szczególności na etapie interpretacji wyniku badania genetycznego, wymagać będzie coraz większej interdyscyplinarności, przede wszystkim w zakresie współpracy lekarzy różnych specjalności, diagnostów laboratoryjnych z dziedziny laboratoryjnej genetyki medycznej oraz bioinformatyków.



**Stale powiększająca się liczba markerów genetycznych koniecznych do określenia w poszczególnych grupach pacjentów sprawia, że jeszcze dosyć powszechne w laboratoriach testy jednogenowe tracą rację bytu na korzyść technik wielkoskalowych, takich jak sekwencjonowanie następnej generacji (NGS).**



**W latach 2017-2022 wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na badania genetyczne w chorobach nowotworowych wyniosły ponad 250 mln zł.**

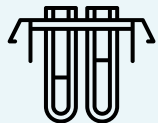
Budżet państwa finansował dodatkowo koszty badań genetycznych, realizowanych w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka nowotworowego.



**Wydatki na diagnostykę molekularną na poziomie 61 mln zł rocznie stanowią zaledwie pół procenta wszystkich nakładów na leczenie nowotworów w Polsce.**

Liczba badań genetycznych w onkologii, finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w postaci trzech rodzajów badań szpitalnych rosta w latach 2017-2019, po czym nastąpiły perturbacje związane z niestabilnością systemu ochrony zdrowia z powodu pandemii COVID-19. W 2021 roku odnotowano rekordowy poziom badań złożonych i zaawansowanych, który został utrzymany w 2022 roku. Natomiast liczba badań podstawowych w 2022 roku była nadal niższa niż w latach poprzednich.

W latach 2017-2022 prawie połowę badań molekularnych w szpitalach wykonano u chorych z czterema typami choroby nowotworowej – rakiem płuca, rakiem jelita grubego, białaczką szpikową i białaczką limfatyczną.



**Wydatki na diagnostykę genetyczną wykazują silne zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi województwami, których nie można wytłumaczyć różną liczbą mieszkańców ani różnym stopniem rozwoju sieci szpitali. Możliwość wykonywania badań genetycznych nie jest w pełni wykorzystywana.**

Skomplikowany system rozliczania badań stanowi wyzywanie nie tylko dla lekarzy zlecających badania, ale również dla laboratoriów realizujących diagnostykę molekularną.



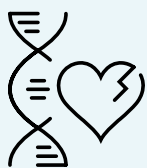
**Do czynników, które utrudniają upowszechnienie diagnostyki molekularnej, zaliczyć należy:**

- brak aktualnych standardów w zakresie diagnostyki i ich upowszechnienia
- brak standardu jakościowego
- brak certyfikacji laboratoriów/pracowni
- brak standardu odczytu badania tj. powiązania wyniku z predykcją w konkretnej sytuacji klinicznej
- brak zbioru danych umożliwiającego działania w obszarze Data Mining
- braku wiedzy o dostępnych metodach i możliwościach ich rozliczenia z NFZ wśród świadczeniodawców i personelu medycznego
- nieefektywny sposób wdrażania nowych świadczeń gwarantowanych.



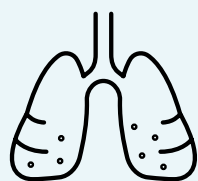
**Badania kompleksowego profilowania genomowego,**

wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) umożliwiają wykrywanie czterech głównych klas zmian genomowych o znanym związku z rozwojem nowotworów złośliwych: substytucji, insercji i delecji oraz zmian liczby kopii genów, a także wybranych rearanżacji genowych i sygnatur genomowych w DNA lub DNA/RNA wyizolowanym z próbki guza (utrwalonej w parafinie i zatopionej w bloczku parafinowym) lub w krążącym we krwi DNA pochodzenia nowotworowego (ctDNA). Profilowanie genetyczne z wykorzystaniem ctDNA może odzwierciedlać całkowity profil mutacji całej masy guza, w tym nowych subklonów odpowiedzialnych za przerzutę. Stąd też w płynnej biopsji możliwe jest wykrycie mutacji, która nie jest obecna w pierwotnej biopsji tkanki. Co więcej, płynne biopsje pozwalają na analizę profilu genomowego nowotworu, nawet jeśli guz znajduje się w niedostępnym dla tradycyjnej biopsji obszarze. Są niezastąpione w przypadkach, gdy nie ma dostępnego materiału histologicznego od pacjenta.



**Kompleksowe profilowanie genomowe w onkologii jest obecnie wykorzystywane w stopniu niewystarczającym do przełożenia indywidualnych korzyści klinicznych na poprawę zauważalną w skali populacyjnej.**

Przełożenie indywidualnych efektów zdrowotnych na korzyści w skali populacyjnej, przyczyniające się do poprawy zdrowia publicznego, są jednak możliwe do uzyskania wyłącznie w przypadku zapewnienia szerokiej dostępności wspomnianych metod diagnostycznych w rutynowej praktyce klinicznej.

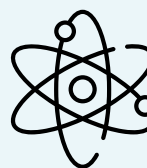


**Rak płuca – to nowotwór, w którym jest dostępnych najwięcej terapii celowanych, a tym samym diagnostyka genetyczna jest najbardziej rozbudowana.**

Poza lekami dostępnymi w ramach programów lekowych istnieje duża grupa leków, która jest dostępna w ramach badań klinicznych.

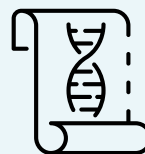
Bardzo istotną grupą pacjentów mogących odnieść wymierną korzyść z grupy badań zaliczanych do kompleksowego profilowania genetycznego są pacjenci chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Leczenie NDRP wymaga obecnie oceny największej liczby markerów genetycznych w celu doboru właściwego leczenia.

Porównując leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w przypadku Polski, podobnie jak Wielkiej Brytanii, stwierdza się najniższe wartości wskaźnika chorych poddanych leczeniu wynoszące poniżej 50 proc. chorych, dla których zgodnie z wytycznymi zalecane jest leczenie farmakologiczne.



**W krajach Unii Europejskiej i Wielkiej Brytanii istnieją regionalne dysproporcje w dostępie do testów biomarkerów i ich jakości. Kraje Europy Północnej i Zachodniej osiągają najwyższe wyniki w zakresie uwzględnionych wskaźników, odzwierciedlające ich wyższe inwestycje w opiekę zdrowotną.**

Kraje Europy Południowej i Środkowej oraz kraje bałtyckie mają zwykle umiarkowaną dostępność medycyny precyzyjnej i rozsądny standard badań biomarkerów, z powszechnymi ograniczeniami, takimi jak regionalne różnice w dostępie do infrastruktury badawczej i finansowania. W Europie Wschodniej i krajach bałtyckich absorpcja NGS jest ograniczona albo przez brak możliwości laboratoryjnych, albo przez brak refundacji publicznej.



**Konieczne jest ustawiczne kształcenie lekarzy, co zapewni najbardziej optymalne zlecenie badań genetycznych pod względem klinicznym i ekonomicznym.**

W podjęciu decyzji klinicznych powinny pomagać ogólnodostępne standardy diagnostyki i leczenia.

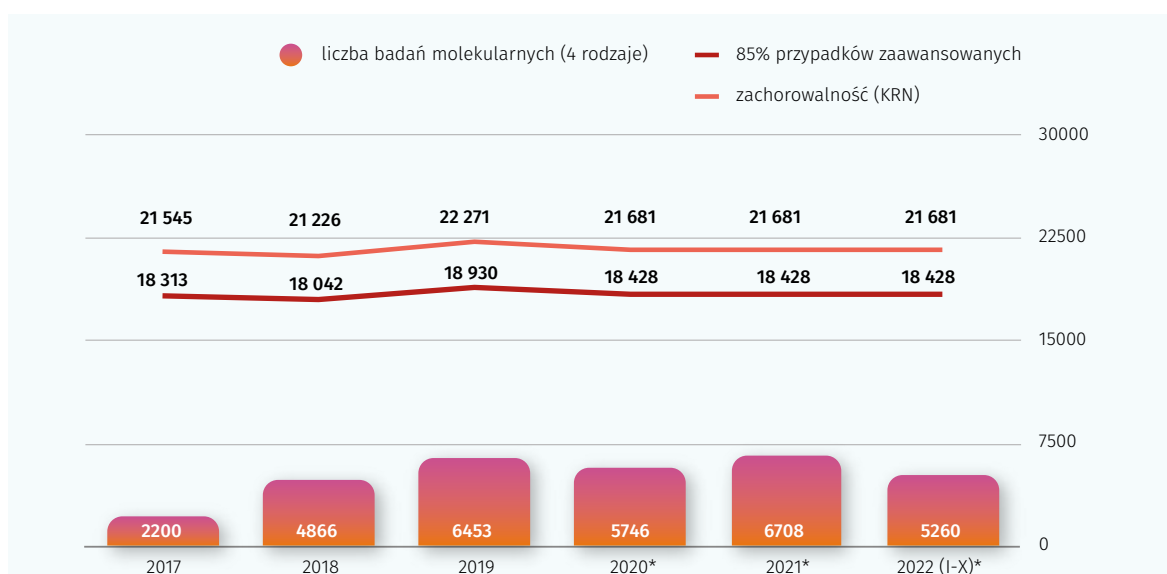
**Systematycznej ocenie powinien podlegać system finansowania badań genetycznych,**

aby zapewnić dostęp do najnowocześniejszych i najbardziej skutecznych metod diagnostycznych oraz eliminować nieskuteczne. Ze względu na ograniczoną wycenę świadczeń, nie jest obecnie możliwe wykonywanie niektórych badań molekularnych, które stanowią podstawę do leczenia. Ponadto, ze względu na zapisy dotyczące możliwości realizacji poszczególnych świadczeń, są grupy chorych, u których nie można zastosować optymalnych metod diagnostycznych.

**Tabela 1.** Najczęstsze typy nowotworów pacjentów, u których wykonywano badania molekularne (3 świadczenia szpitalne) w latach 2017-2022

ICD-10	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
C34 (płuco)	1889	4448	6076	5423	6397	5069	29 302
C18 (jelito grube)	179	728	2071	2571	2952	2567	18 819
C20 (odbytnica)	91	355	1125	1409	1453	1231	
C19 (okrężnica)	33	155	429	492	556	422	
D47	1497	1990	2189	2070	2899	2354	12 999
C92 (białaczka szpikowa)	1110	1736	1682	1871	2075	1533	10 007
C91 (białaczka limfatyczna)	840	1316	1336	1349	1571	1148	7 560
C56 (jajnik)	104	414	1042	1187	1752	1505	6 336
C48 (otrzewna)	8	35	55	29	44	43	
C57 (nieokreślone narządy żeńskie)	0	7	26	22	33	30	
C50 (piers)	321	604	883	931	1309	1172	5 220
D46 (zesp. mielodyspl.)	449	688	863	653	897	616	4 166
C43 (czerniak)	45	315	831	818	1065	844	3 918
C71 (mózg)	259	442	513	574	766	796	3 350
C90 (szpiczak mnogi)	258	461	556	684	904	758	3 621
C85 (chłoniak)	151	243	292	273	322	198	1 479
C73 (tarczyca)	15	18	117	189	236	344	919
...							
C61 (prostate)	9	13	41	37	81	149	330
C25 (trzustka)	2	0	8	3	15	43	71

D47 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych  
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



**Wykres 1.** Liczba wykonywanych badań genetycznych w związku z rakiem płuca C34 i zachorowalność

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia, Krajowy Rejestr Nowotworów

\* Średnia zachorowalność z lat 2017-2019



## Rozdział 1.

# Diagnostyka molekularna w onkologii: typy nowotworów, badania genetyczne jako podstawa efektywnych terapii

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie  
dr hab. n. med. Tomasz Kubiawski, prof. UWM, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

*Rozwój biologii molekularnej obserwowany na przestrzeni ostatnich lat doprowadził do lepszego zrozumienia procesu transformacji nowotworowej, jak też opisanie nowych zaburzeń na poziomie wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału stymulujących transformujące komórki do proliferacji oraz hamujących proces apoptozy. Obserwacje te stanowiły podstawę dla opracowania szeregu przeciwciał monoklonalnych oraz drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz blokujących funkcję poszczególnych białek receptorowych lub przekaźnikowych w komórkach nowotworowych.*

Wprowadzenie nowoczesnych terapii celowanych istotnie przyczyniło się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, jak też przeżycia całkowitego w wybranych nowotworach. Wyniki badań faz wczesnych dowiodły występowania korzyści terapeutycznych wyłącznie u wybranych chorych, wykazujących w badaniach genetycznych obecność określonych zaburzeń w komórce. Obserwacje te implikowały zatem konieczność wprowadzenia do rutynowej diagnostyki chorób nowotworowych szeregu badań molekularnych, pozwalających na proste i efektywne oznaczanie poszczególnych zaburzeń oraz identyfikowanie chorych odnoszących największe korzyści ze stosowanych terapii. Początkowo rola predykcyjna odpowiedzi na terapię celowane przypisywana poszczególnym zaburzeniom molekularnym w komórce postrzegana była jako charakterystyczna dla wybranych nowotworów, jednakże dalsze pogłębione analizy wykazały pewną uniwersalność opisywanych zmian i umożliwiły zastosowanie tych samych terapii w leczeniu różnych nowotworów.

W warunkach systemu opieki zdrowotnej w Polsce dostępnych i refundowanych jest wiele terapii ukierunkowanych molekularnie, mających zastosowanie w leczeniu różnych typów nowotworów. Wszystkie one wymagają wykonania na etapie diagnostyki szeregu oznaczeń dowodzących obecności u danego chorego zaburzeń o charakterze predykcyjnym. Diagnostyka ta obejmuje m.in. ocenę rearanżacji genowych (fuzje genowe, amplifikacje genów), zmian germinalnych i somatycznych obejmujących wiele klas mutacji/zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, duże delecje, amplifikacje, fuzje genowe), sygnatur genomowych, niestabilności mikrosatelitarnej (MSS vs. MSI), nagromadzenia mutacji w genomie (TMB, *tumor mutational burden*) czy ocenę zmian warunkujących zaburzenie naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej (HRD, *homologous recombination repair deficiency*, deficyt rekombinacji homologicznej).

Współczesna diagnostyka onkologiczna oparta o badania molekularne ma następujące zadania:

- diagnostykę typu nowotworu (np. w mięśniakach i chłoniakach)
- ocenę czynników predykcyjnych dla doboru terapii ukierunkowanej molekularnie
- ocenę czynników prognostycznych
- monitorowanie choroby resztkowej lub mutacji warunkujących oporność na prowadzoną terapię (np. biopsja płynna – *liquid biopsy*).

Dla doboru terapii w praktyce klinicznej (w tym programach lekowych) niezbędne jest wykonanie określonych oznaczeń molekularnych warunkowanych zapisami zawartymi w charakterystykach poszczególnych leków. W niniejszym rozdziale podsumowano najważniejsze aspekty diagnostyki molekularnej nowotworów zalecanej i dostępnej w praktyce klinicznej w Polsce w odniesieniu do różnych typów nowotworów litych. W Tabeli 1 podsumowano leki ukierunkowane molekularnie w onkologii, zarejestrowane przez FDA i EMA, zaś w Tabeli 2 podstawowe badania molekularne, zalecane w poszczególnych typach nowotworów i dostępne terapie w ramach programów lekowych w Polsce.

**1. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)** – jednym z głównych zaburzeń molekularnych stwierdzanych w tym typie nowotworu są mutacje zlokalizowane w eksonach 19 i 21 genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), których obecność warunkuje odpowiedź kliniczną na doustne inhibitory drobnocząsteczkowe blokujące domenę wewnątrzkomórkową receptora. Ponadto w egzonach 19 i 20 opisano szereg mutacji o typie delecji lub insercji, których rola w generowaniu odpowiedzi na terapię celowane jest słabiej poznana. Innym, wchodzącym obecnie do kanonu oznaczeń molekularnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest ocena mutacji T790M warunkującej pierwotną lub nabytą oporność na drobnocząsteczkowe inhibitory pierwszej i drugiej generacji. Stwierdzenie tej mutacji jest wskazaniem do zastosowania leków generacji trzeciej. Z innych wykonywanych rutynowo oznaczeń wymienić należy ocenę rearanżacji genu *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*), która stwierdzana jest u 3-7 proc. chorych na NDRP, przy czym zaburzenie to dotyczy niemal wyłącznie chorych na raka gruczołowego płuca i częściej chorych niepalących. Stwierdzenie

powyższej rearanżacji jest wskazaniem do zastosowania w pierwszej i kolejnych liniach leczenia doustnych inhibitorów, z których część dostępna jest w ramach programu lekowego. Rutynowy panel diagnostyczny uzupełniony jest oznaczeniami mutacji w genie *ROS1*, których stwierdzenie jest warunkiem koniecznym dla rozpoczęcia terapii celowanej. Do rzadziej stwierdzanych zaburzeń molekularnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca zaliczyć możemy mutacje w genach rodziny *RAF* (*BRAF<sup>V600E</sup>*), *RAS* (w szczególności zlokalizowana w kodonie 12 genu *KRAS*), *MET* (ekson 14), *RET* (rearanżacje z *KIF5B*, *NCOA4*, *CCDC6*), amplifikacje *ERBB2* oraz fuzje/rearanżacje *NTRK* (gen neurotroficznego receptora tyrozynowego). Ze względu na dużą liczbę możliwych zaburzeń molekularnych, dostępność



**W warunkach systemu opieki zdrowotnej w Polsce dostępnych i refundowanych jest wiele terapii ukierunkowanych molekularnie, mających zastosowanie w leczeniu różnych typów nowotworów.**

terapii i z reguły małą objętość materiału histopatologicznego do badań, preferowaną techniką jest sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) którego dostępność w codziennej praktyce klinicznej w Polsce jest wciąż wysoce niedostateczna (jedynie jedna trzecia wykonywanych badań molekularnych w raku płuca w Polsce). Ograniczone wykonywanie badań genetycznych w Polsce (co potwierdzają dane sprawozdawcze z NFZ wskazujące, że badania te wykonywane są jedynie u około 1/4 chorych rozpoznawanych co roku w Polsce) prowadzi do zbyt rzadkiego wykorzystywania nowoczesnych terapii u chorych na NDRP. Jak wykazano w raporcie IHE 2022:2 w większości krajów europejskich zwiększył się istotnie odsetek pacjentów z rozpoznaniem NDRP poddanych leczeniu, przy czym w żadnym z tych krajów nie osiągnął on zalecanego przez ESMO poziomu 75 proc. chorych. W przypadku Polski, podobnie jak Wielkiej Brytanii stwierdzono niższe wartości wskaźnika chorych poddanych leczeniu,

**Tabela 1.** Leki ukierunkowane molekularnie w onkologii zarejestrowane przez FDA i EMA

<b>1997</b>	Rituksymab	CD20	<b>2019</b>	Peksidartynib Zanubrutynib Entrektytib Erdafitinib Quizartinib Fedratinib Alpelisib Polatuzumab vedotin Enfortumab vedotin Trastuzumab deruxtecan	CSF1R/KIT/FLT3 BTK TRK FGFR FLT3 JAK2 PI3K $\alpha$ CD79B Nectin-4 HER2
<b>1998</b>	Trastuzumab	HER2	<b>2020</b>	Pemigatinib Awapritynib Ripretynib Selumetinib Capmatinib Tepotinib Tucatinib Almonertinib Tazemetostat Selpercatinib Pralsetinib Neratinib Brexucabtagene autoleucel Brigatynib Olaparib Rukaparib Erlotynib Enkorafenib Isatuksymab Belantamab mafodotin Sacituzumab govitecan Tafasitamab Naksitamab Margetuximab	FGFR KIT/PDGFR KIT/PDGFR MEK 1/2 MET MET HER2 EGFR EZH2 RET RET HER2 CD19 ALK HRR/BRCA BRCA EGFR BRAF V600E CD38 BCMA TROP-2 CD19 GD2 HER2
<b>2001</b>	Imatynib Alemtuzumab	BCR-ABL/PDGFR/KIT CD52	<b>2021</b>	Tivozanib Lorlatinib Umbralisib Tepotinib Crizotinib Carfilzomib Asciminib Abemacyklib Ruxolitinib Kabozantynib Mobocertinib Zanubrutynib Ivosidenib Leventanib Avaprytinib Infigratinib Sotorasib Dostarlimab Amivantamab Loncastuximab tesirine Tisotumab vedotin	VEGFR1/2/3 ALK PI3K $\delta$ /CK1 $\gamma$ MET ALK/ROS 1 Proteasome ABL/BCR-ABL1 HER2 JAK1/2 VEGFR/MET/KIT/RET/AXL/FLT3 EGFR ekson 20 BTK IDH1 VEGFR/FGFR/PDGFR/RET/KIT KIT/PDGFR FGFR2 KRAS G12C PD-1 EGFR/cMET CD19 TF
<b>2002</b>	Ibritumomab tiuksetan	CD20	<b>2022</b>	Alpelisib Olaparib Pacritinib Tebentafusp Relatlimab Adagrasib	PIK3CA PARP JAK2/FLT3 gp100/CD3 LAG-3 RAS/KRAS
<b>2003</b>	Gefitynib Bortezomib	EGFR Proteasome			
<b>2004</b>	Erlotinib Cetuksymab Bewacyzumab	EGFR EGFR VEGF			
<b>2005</b>	Sorafenib	VEGFR/KIT/FLT3/PDGFR			
<b>2006</b>	Sunitynib Dazatynib Worynostat Panitumumab	PDGFR/VEGFR/FLT3/KIT/RET BCR-ABL/Src/KIT/LCK/PDGFR HDAC EGFR			
<b>2007</b>	Nilotinib Lapatinib Temsyrolimus	BCR-ABL HER2/EGFR mTOR			
<b>2009</b>	Pazopanib Ewerolimus Ofatumumab	PDGFR/VEGFR/KIT/FGFR/ITK mTOR CD20			
<b>2010</b>	Romidepsin	HDAC			
<b>2011</b>	Ikotynib Kryzotynib Wandetanib Ruksolitinib Wemurafenib Ipilimumab Brentuximab vedotin	EGFR ALK/ROS/c-MET EGFR/VEGFR/RET JAK1/JAK2 RAF CTLA-4 CD30			
<b>2012</b>	Aksytynib Radotinib Bosutinib Wismodegib Karfilzomib Regorafenib Pertuzumab Ado-trastuzumab emtansine	VEGFR BCR-ABL Abl1/Src SMO Proteasome VEGFR/PDGFR/FGFR/RAF/ RET/KIT HER2 HER2			
<b>2018</b>	Anlotynib Lorlatinib Fruquintynib Binimetynib Enkorafenib Dakomitynib Gilteritinib Glasdegib Ivosidenib Larotrektytib Talazoparib Duwelisib Cemiplimab Moxetumomab pasudotox	VEGFR/PDGFR/FGFR ALK VEGFR MEK1/2 RAF EGFR FLT3 SMO IDH1 TRK PARP PI3K $\delta$ /PI3K $\gamma$ PD-1 CD22			

**Tabela 2.** Podstawowe badania molekularne zalecane w poszczególnych typach nowotworów i dostępne terapie w ramach programów lekowych

Typ nowotworu	ICD 10	Cel diagnostyki genetycznej	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum	Metodyka badawcza	Leki w programie lekowym	Nr zał. MZ
<b>NIEDROBNOKO-MÓRKOWY RAK PŁUCA</b>	C34	kwalfikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różni-cowa <sup>2</sup>	<i>EGFR, KRAS, ALK, ROS1</i> <sup>1</sup> badania immunohistochemiczne (stopień ekspresji PD1 lub PDL1)	panele NGS (preferowane) qPCR, FISH, sekwencjonowanie Sangera,	Kryzotynib Ozymertynib Niwolumab Pembrolizumab Atezolimumab Afatynib Nintedanib Alektynib Ceritynib Brygatynib Durwalumab Dacomitinib Lorlatynib	B.6
<b>RAK PIERSI</b>	C50	kwalfikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różni-cowa <sup>2</sup>	<i>HER2, BRCA1/BRCA2, PIK3CA</i> <sup>1</sup>	FISH Sekwencjonowanie Sangera, NGS – Sekwencjonowanie Następnej Generacji	Trastuzumab Trasruzumab emtanzyna Lapatynib Pertuzumab Palbocyklb Rybocyklb Abemacyklb Apelisyb Talazoparyb Sacytuzumab gowitekan	B.9
<b>RAK JELITA GRUBEGO</b>	C18, C19, C20	kwalfikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różni-cowa <sup>2</sup>	( <i>KRAS, NRAS, BRAF</i> , niestabilność mikro-satelitarna) <sup>1</sup>	sekwencjonowanie Sangera, qPCR	Cetuksmab Panitumumab Aflibercept Trifluridinum tipiracilum Pembrolizumab Niwolumab Ipilimumab	B.4
<b>CZERNIAK SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH</b>	C43	kwalfikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różni-cowa <sup>2</sup>	<i>BRAF</i> <sup>1</sup> zmiany w kodonie 600, <i>NRAS</i> <sup>2</sup> , <i>KIT</i> <sup>1,2</sup> , ( <i>GNAQ, GNA11</i> ) <sup>2</sup> , promotor genu TERT	qPCR, Sekwencjonowanie Sangera	Ipilimumab Niwolumab Pembrolizumab Wemurafenib Kobimetynib Dabrafenib Trametynib Binimetynib Enkorafenib	B.59
<b>NOWOTWORY PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST)</b>	C15, C16, C17, C18, C20, C48	kwalfikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różni-cowa <sup>2</sup>	( <i>KIT, PDGFRA</i> ) <sup>1,2</sup>	Sekwencjonowanie Sangera, ew NGS	Imatynib Sunitynib Sorafenib	B.32
<b>MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH</b>	C48, C49	kwalfikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różni-cowa <sup>2</sup>	<u>Panel podstawowy:</u> <i>EWSR1, SS18, FOXO1, FUS, PDGFB, MDM2</i> (amplifikacja), <i>USP6, DDIT3</i>	FISH, panel NGS	Trabektydyna Pazopanib Sunitynib	B.8
<b>NOWOTWORY KOŚCI</b>	C48-C49	kwalfikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różni-cowa <sup>2</sup>	<i>TP53, CDK4, (MDM2)</i> <sup>1,2</sup> , <i>RB1, IDH1/2, GNAS, (H3.3A)</i> <sup>1,2</sup> , <i>H3.3B, BCOR, NR4A3</i>	FISH, panel NGS		
<b>RAK JAJNIKA, RAK JAJOWODU LUB RAK OTRZEWNEJ</b>	C56, C57, C48	kwalfikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różni-cowa <sup>2</sup>	<i>BRCA1, BRCA2, HRD</i> <sup>1</sup>	panel NGS	Olaparyb Niraparyb	B.50



**Tabela 2.** Podstawowe badania molekularne zalecane w poszczególnych typach nowotworów i dostępne terapie w ramach programów lekowych (ciąg dalszy)

Typ nowotworu	ICD 10	Cel diagnostyki genetycznej	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum	Metodyka badawcza	Leki w programie lekowym	Nr zał. MZ
<b>RAK NERKI</b>	C64	kwalifikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różnicowa <sup>2</sup>	<u>Somatyczne:</u> ( <i>VHL</i> , <i>TSC1</i> , <i>TFE3</i> (fuzje), <i>TFEB</i> (fuzje), <i>ELOC</i> ) <sup>2</sup> , <i>ALK</i> (fuzje) <sup>1,2</sup> , <i>SMARCB1</i> <sup>2</sup>  <u>Germinalne:</u> <i>VHL</i> , <i>FH</i> , <i>TSC1/TSC2</i> , <i>SDHB</i> / <i>C/D</i> , <i>PTEN</i> , <i>BAP1</i> , <i>MET</i> , <i>FLCN</i>	NGS, małe panele celowane oceniające mutacje i fuzje  mały panel genowy wykonany z krwi obwodowej	Sunitynib Ewerolimus Sorafenib Pazopanib Aksytynib Niwolumab Ipilimumab Temsirolimus Kabozantynib	B.10
<b>OPORNY NA KASTRACJĘ RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO</b>	C61	kwalifikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różnicowa <sup>2</sup>	<i>BRCA1/2</i> <sup>1</sup> , <i>PTEN</i> <sup>2</sup> , <i>AR</i> <sup>1</sup>	małe panele genowe NGS	Abirateron Enzalutamid dichlorek radu Ra223 Apalutamid Darolutamid	B.56
<b>RAK UROTELIALNY (pęcherz moczowy)</b>	C67	kwalifikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różnicowa <sup>2</sup>	<i>FGFR1/2/3</i> <sup>1</sup>	mały panel genowy NGS oceniający zmiany na poziomie nukleotydów, fuzje genowe, amplifikacje	Awelumab	B. 141
<b>RAK TRZUSTKI</b>	C25	kwalifikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różnicowa <sup>2</sup>	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	mały panel genowy NGS sekwencje kodujące genu <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	Olaparyb	B.85
<b>ZAAWANSOWANY RAK PRZEŁYKU I ŻOŁĄDKA</b>	C15, C16, C17	kwalifikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różnicowa <sup>2</sup>	ocena <i>HER2</i> <sup>1</sup>	FISH	Niwolumab Ramucyrumab	B.58
<b>NOWOTWORY OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO</b>	C71	kwalifikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różnicowa <sup>2</sup>	( <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> ) <sup>2</sup> , metylacja promotora <i>MGMT</i> <sup>1</sup> , ko-delecja <i>1p/19q</i> <sup>2</sup>	sekwencjonowanie Sangera, qPCR, FISH, pyroseqwencjonowanie,		
<b>NOWOTWORY TARCZYCY</b>	C73	kwalifikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różnicowa <sup>2</sup>	<i>BRAF</i> <sup>1,2</sup> , ( <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>HRA</i> ) <sup>2</sup> , ( <i>RET</i> , <i>NTRK3</i> ) <sup>1</sup>	qPCR, małe panele NGS	Inhibitory <i>BRAF</i> i <i>MEK</i> oraz inhibitor <i>RET</i>	
<b>NOWOTWORY O NIEZNANYM PUNKCIE WYJŚCIA</b>	C80	kwalifikacja do terapii celowanych <sup>1</sup> diagnostyka różnicowa <sup>2</sup>	( <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>NTRK1/2/3</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> ) <sup>1,2</sup>	małe panele NGS	w zależności od typu nowotworu	
<b>RAK BŁONY ŚLIZOWEJ TRZONU MACICY, RAK ENDOMETRIUM</b>	C54	klasyfikacja do podtypu molekularnego związanego z różną prognozą oraz leczeniem	<i>POLE</i> , <i>MSI</i>	Sanger, qPCR	Dostarlimab – nie ma go jeszcze w programie lekowym	brak

\**NTRK* jest oznaczane w NGS w wielu typach nowotworu dla możliwości zastosowania inhibitora *NTRK*

wynoszące poniżej 50 proc. chorych, dla których zgodnie z wytycznymi zalecane jest leczenie farmakologiczne. Wprowadzenie terapii celowanych oraz immunoterapii doprowadziło do istotnych zmian stosowanego leczenia. Mimo to, jak podkreślają autorzy raportu, pacjenci wciąż nie otrzymują leczenia zgodnie ze standardami opartymi na wytycznych ESMO. Co ważne, często obserwowane było zbyt rzadkie stosowanie zarówno terapii celowanych, jak i immunoterapii. W Polsce w ramach programu lekowego B.6 (oraz katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii) refundowane są następujące terapie:

- inhibitory EGFR: afatynib, dakomitynib, ozymertynib, i starsze leki I generacji (erlotynib, gefitynib),
- inhibitory ALK: kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib
- inhibitory ROS1: kryzotynib, entrektynib
- lek antyangiogeny: nindetanib

Dodatkowo refundowana jest immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, takimi jak: niwolumab, pembrolizumab, atezolimumab, durwolumab, gdzie w części niezbędna jest ocena ekspresji PD-L1 metodami immunohistochemicznymi.

Pozostałe leki częściowo dostępne są w ramach procedury RDTL.

**2. Rak piersi** – podstawowym zaburzeniem molekularnym dotyczącym około 15-20 proc. przypadków jest amplifikacja genu *ERBB2* kodującego receptorowe białko powierzchniowe HER2. Z innych wymienić należy zaburzenia związane z naprawą DNA (mutacje germinalne genów *BRCA1/2*, których wykrycie stanowi podstawę dla zastosowania w leczeniu inhibitorów PARP) czy obecność mutacji w genie kodującym podjednostkę katalityczną kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (*PIK3CA*). Występowanie powyższej mutacji stanowi wskazanie do zastosowania alpelisibu w skojarzeniu z fulwestranem u chorych na zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi po menopauzie. Obecnie w Polsce w ramach programów lekowych refundowane są leki anty-HER2 (trastuzumab, trastuzumab emtanzyna, pertuzumab, lapatynib), inhibitory CDK 4/6 (palbocycylib, rybocycylib, abemacyclicylib), związane z zaburzeniem *PIK3CA* (alpelisyb), Trop-2 (sacytuzumab gowitekan) oraz obecnością mutacji *BRCA 1/2* (talazoparyb).

**3. Rak jelita grubego** – najczęstszym zaburzeniem molekularnym mającym znaczenie dla doboru terapii jest obecność mutacji w genach rodziny *RAS* mającej

znaczenie predykcyjne dla odpowiedzi na inhibitory EGFR (receptora naskórkowego czynnika wzrostu), w ramach programu lekowego dostępne są inhibitory EGFR – cetuksymab i panitumumab; stosuje się również inhibitor angiogenezy aflibercept. Bewacyzumab, będący inhibitorem czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyń (VEGF), dostępny jest obecnie w katalogu substancji terapeutycznych.

Rzadkie sytuacje kliniczne dotyczą chorych na raka jelita grubego z obecnością mutacji *BRAF<sup>V600E</sup>* (skojarzenie enkorafenibu z cetuksymabem cechuje się porównywalnym efektem klinicznym do tego obserwowanego przy łącznym stosowaniu cetuksymabu, enkorafenibu i binimetinibu, przy istotnie mniejszej toksyczności leczenia) oraz niestabilności mikrosatelitarnej (pembrolizumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) – leki te nie są standardowo refundowane w naszym kraju.

**4. Rak żołądka i przetyku** – jak dotąd zidentyfikowano jedynie pojedyncze biomarkery molekularne, takie jak MSI, HER2 i ekspresja PD-L1. W programach lekowych dostępna jest immunoterapia niwolumabem i leczenie antyangiogenne ramucirumabem, stosowane są również leki anty-HER2.

**5. Nowotwory układu moczowego** – W raku nerki diagnostyka molekularna ma znaczenie w diagnostyce różnicowej i predykcyjnej. W ramach programu lekowego dostępne są inhibitory kinaz o działaniu głównie antyangiogenym (sunitynib, pazopanib, aksytynib, sorafenib, kabozantynib), inhibitory mTOR (ewerolimus, temsiriolimus) i immunoterapia (niwolumab, ipilimumab).

W raku gruczołu krokowego w około 10 proc. przypadków stwierdza się zaburzenia genów naprawy DNA takich jak *BRCA1* i *BRCA2*, co wiąże się z wrażliwością na inhibitory PARP.

**6. Czerniak** – podstawowym biomarkerem molekularnym jest ocena mutacji *BRAF* (stwierdzanej w około 50 proc. sporadycznych czerniaków) i będącym podstawą kwalifikacji zarówno w leczeniu uzupełniającym (dabrafenib z trametynibem), jak u chorych na czerniaka zaawansowanego (3 kombinacje inhibitorów *BRAF* i *MEK*: enkorafenib z binimetynibem, dabrafenib z trametynibem oraz wemurafenib z kobimetynibem). Leki te są dostępne w ramach programu lekowego, liczba wykonywanych oznaczeń mutacji *BRAF* w Polsce jest na wysokim poziomie około 80 proc. docelowej populacji. Wskazania

pozarejestryjne mogą wiązać się z zastosowaniem inhibitorów KIT w przypadku stwierdzenia mutacji *KIT* (występującej głównie w czerniakach błon śluzowych i akralno-lentiginalnych).

**7. Nowotwory jajnika, raka jajowodu lub otrzewnej** są związane z istotnym odsetkiem z mutacjami genów *BRCA 1* lub *2* bądź zaburzeniami naprawy opartej na rekombinacji homologicznej (HRD, *homologous recombination deficiency*), co pozwala na skuteczne zastosowanie inhibitorów PARP (olaparyb, niraparyb) dostępnych w ramach programu lekowego. Istotnym problemem jest brak refundacji rozszerzonego badania panelu molekularnego NGS pozwalającego na ocenę HRD w Polsce.

**8. Mięsaki** stanowią bardzo heterogenną grupę nowotworów, w chwili obecnej diagnostyka molekularna jest podstawą rozpoznania kilku typów mięsaków (np. synovial sarcoma, myxoid liposarcoma, mięsak Ewinga) i doboru leczenia ukierunkowanego (np. imatynib w dermatofibrosarcoma protuberans, sunitynib w alveolar soft part sarcoma, inhibitory ALK w inflammatory myofibroblastic tumor).

Modelowym typem nowotworu tkanek miękkich, gdzie leczenie ukierunkowane molekularnie stanowi podstawę terapii jest GIST (nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego). Ocena mutacji *KIT/PDGFR* służy kwalifikacji do leczenia adjuwantowego (imatynib) oraz jest podstawowym czynnikiem predykcyjnym dla leczenia przypadków zaawansowanych. W Polsce w ramach programu lekowego dostępny jest imatynib, sunitynib i sorafenib. Nierefundowane są regorafenib, ripretynib oraz awaprytynib (ten ostatni jest wskazany w leczeniu chorych na zaawansowany GIST z obecnością mutacji *PDGFRA D842V*).

Oddzielnym zagadnieniem jest jedyna zarejestrowana skuteczna ukierunkowana molekularnie terapia agnostyczna związana z działaniem na rzadko występujące zaburzenia genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK). Ocena (najlepiej za pomocą techniki NGS) powinna być przeprowadzona w wybranych typach nowotworów o zwiększonej częstości występowania rearanżacji/fuzji *NTRK*. Zarejestrowane są 2 terapie (inhibitory NTRK): larotrektytib i entrektytib. Od marca 2023 roku larotrektytib jest dostępny w ramach programu lekowego.





# Badania genetyczne w onkologii: dostępne technologie, kierunki rozwoju

dr n. med. Andrzej Tysarowski, Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie

*XXI wiek określany jest mianem ery genomowej i ery medycyny spersonalizowanej. Zapoczątkował je ogromny postęp w genetyce i technikach biologii molekularnej, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich kilku lat. Rozwój ten daje olbrzymie możliwości w zakresie zaawansowanej diagnostyki genetycznej i pozwala na poznanie podłoża wielu chorób uwarunkowanych genetycznie, w tym także nowotworów. W najbliższych latach wiedza na temat biologii molekularnej organizmu człowieka będzie się prawdopodobnie pogłębiać bardzo szybko. W konsekwencji proces diagnostyczny, w szczególności na etapie interpretacji wyniku badania genetycznego, wymagać będzie coraz większej interdyscyplinarności, przede wszystkim w zakresie współpracy lekarzy różnych specjalności, diagnostów laboratoryjnych z dziedziny laboratoryjnej genetyki medycznej oraz bioinformatyków.*

Diagnostyka genetyczna jest obecnie jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin diagnostyki laboratoryjnej szczególnie w onkologii. Stawia to bardzo duże wyzwanie przed współczesnymi jednostkami diagnostyki genetycznej, które muszą na bieżąco aktualizować wiedzę dotyczącą nowych markerów genetycznych, nowych technik diagnostycznych i nowoczesnej aparatury.

Diagności laboratoryjni muszą posiadać wiedzę i doświadczenie w zakresie zarówno badań genetycznych w nowotworach uwarunkowanych genetycznie, gdzie oceniane są zmiany germinalne mające kluczowe znaczenia dla rozpoznania nowotworu, oceny predyspozycji do zachorowania na dany typ nowotworu, a obecnie również kwalifikacji do terapii celowanych np. w nowotworach BRCA-zależnych, jak i badań zmian somatycznych, występujących jedynie w komórkach nowotworowych nabywanych w trakcie życia. Zmiany somatyczne stanowią obecnie podstawę kwalifikowania do współczesnych onkologicznych terapii celowanych, monitorowania leczenia oraz – w coraz większej liczbie przypadków – są niezbędne do klasyfikacji i postawienia ostatecznego rozpoznania nowotworu.

## 2.1. Podstawowy podział badań genetycznych wykonywanych w onkologii: badania genetyczne wariantów germinalnych i somatycznych

W diagnostyce genetycznej nowotworów uwarunkowanych genetycznie (tzw. dziedzicznych – około 10 proc. wszystkich nowotworów) bada się zmiany germinalne, a więc warianty DNA obecne w każdej komórce ciała, odziedziczone od rodziców, które mogą być przekazane potomstwu. Ponieważ cały organizm człowieka wywodzi się z pojedynczej komórki – zygoty, zmiany germinalne obecne są w każdej komórce ciała. Stąd też do identyfikacji wariantów germinalnych można wykorzystać dowolną tkankę. Najczęściej, ze względów praktycznych jest to krew, z której izoluje się DNA z komórek jądrzastych. Jest to materiał genetyczny, który można pozyskać w małoinwazyjny i łatwy sposób. DNA z takiego materiału charakteryzuje się bardzo dobrą jakością i zazwyczaj jest dostępne w dużych ilościach.

Badania genetyczne w nowotworach uwarunkowanych genetycznie najczęściej zlecane są przez genetyków klinicznych w poradniach genetycznych, gdzie trafiają chorzy z podejrzeniem dziedzicznego nowotworu. Badanie

jest konieczne do wyjaśnienia genetycznej przyczyny powstawania nowotworu. Do poradni genetycznej trafiają również zdrowi członkowie rodzin pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami genetycznymi w celu oceny predyspozycji do zachorowania na dany nowotwór. Ma to szczególne znaczenie dla wdrożenia wczesnej profilaktyki dla osób, u których nowotwór nie zaczął się jeszcze rozwijać.

Obecnie zmiany germinalne są również wykorzystywane w celu wdrożenia terapii celowanych np. w nowotworach *BRCA*-zależnych, takich jak rak piersi, jajnika, prostaty czy trzustki. Badanie zlecane jest wówczas przez onkologa klinicznego w klinice zajmującej się leczeniem danego typu nowotworu. Natomiast po zidentyfikowaniu zmiany genetycznej i wdrożeniu leczenia chory powinien zostać przekierowany do poradni genetycznej wraz z członkami rodziny.

Warianty somatyczne – to z kolei zmiany nabyte, które powstają w pojedynczych komórkach podczas całego życia człowieka. W onkologii dotyczą tzw. nowotworów sporadycznych (około 90 proc. wszystkich nowotworów). Nie są one dziedziczne ani przekazywane potomstwu (z wyjątkiem sytuacji, gdy pojawią się w komórkach linii płciowej). W zależności od tego, na którym etapie rozwoju człowieka zmiany się pojawiły, będą więc obecne w całych tkankach (jeśli powstały na etapie rozwoju zarodkowego) lub w pojedynczych komórkach np. guza nowotworowego, gdy pojawiły się u osoby dorosłej.

Identyfikacja poszczególnych zmian somatycznych w tkance nowotworowej ma znaczenie prognostyczne. Stanowi także istotne kryterium w wyborze postępowania terapeutycznego, zwłaszcza przy kwalifikacji do leczenia personalizowanego, umożliwia także monitorowanie przebiegu terapii. W wybranych nowotworach, takich jak np. mięsaki czy nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, zmiany somatyczne są podstawą klasyfikacji i ostatecznego rozpoznania. Z tego względu

**możliwość identyfikacji zmian  
somatycznych ma znaczenie kluczowe  
we współczesnej onkologii.**

---

Identyfikacja tego rodzaju wariantów jest jednak metodycznie znacznie trudniejsza niż w przypadku zmian germinalnych, ponieważ konieczne jest wykonanie analizy na materiale pochodzącym z wysoce heterogenicznej

tkanki nowotworowej. A zatem metody stosowane do wykrywania wariantów somatycznych w nowotworach muszą charakteryzować się wysoką wydajnością (z uwagi na ograniczoną ilość materiału) oraz wysoką czułością konieczną do wykrycia zmian występujących w niewielkim odsetku komórek.

Badania genetyczne zmian somatycznych zlecane są przez onkologów klinicznych w celu wdrożenia właściwego postępowania terapeutycznego, a materiał do badania genetycznego kwalifikowany jest przez lekarza patomorfologa.

Należy podkreślić, że w trakcie badania genetycznego materiału pochodzącego z komórek nowotworowych identyfikowane są w nim zarówno zmiany somatyczne, jak i germinalne. Dlatego przy identyfikacji zmiany, która może mieć charakter germinalny (np. zmiany identyfikowane w genach *BRCA*), należy bezwzględnie ustalić podłoże zidentyfikowanej zmiany – czy ma ona charakter germinalny, czy somatyczny. W tym celu zleca się badanie genetyczne ukierunkowane na tę zmianę z krwi obwodowej pacjenta. Jeśli zmiana zostanie potwierdzona we krwi (zdrowej tkance) – to oznacza, że ma ona charakter germinalny, jeśli nie – to oznacza, że ma ona charakter somatyczny i występuje tylko w komórkach nowotworu. W przypadku zidentyfikowania wariantu o charakterze germinalnym, pacjent powinien zostać przekierowany do poradni genetycznej w celu uzupełnienia diagnostyki wśród swoich krewnych.

**2.2. Organizacja i funkcjonowanie współczesnego laboratorium wykonującego kompleksowe badania genetyczne na potrzeby pacjentów onkologicznych**

Jednostki (zakłady/pracownie/laboratoria) wykonujące kompleksową diagnostykę genetyczną na potrzeby pacjentów onkologicznych powinny ściśle współpracować z klinikami onkologicznymi, poradniami genetycznymi i jednostkami diagnostyki patomorfologicznej w ramach jednego podmiotu leczniczego. Umożliwia to prowadzenie zintegrowanej, interdyscyplinarnej diagnostyki przy współpracy chirurgów, onkologów klinicznych, patomorfologów oraz diagnostów laboratoryjnych z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej, a także genetyków klinicznych. Ścisła współpraca oraz zapewnienie wysokiej jakości badań jest szczególnie ważna w kontekście szybko rozwijającej się medycyny personalizowanej. Taka struktura i organizacja umożliwia specjalistyczną i kompleksową diagnostykę w jednym miejscu, bez konieczności wysyłania materiału do jednostek

zewnątrznych. Dzięki temu czas badania redukuje się do minimum, zapewniona jest możliwość skonsultowania przypadku przez specjalistów z różnych dziedzin medycznych, a jednocześnie ryzyko związane z transportem próbki (np. utrata jakości materiału) jest zniwelowane. Co niezwykle istotne, także materiał od pacjenta pozostaje dostępny w razie konieczności ponownej analizy molekularnej np. opartej na innej technologii.

Badania genetyczne muszą być wykonywane na aparaturze posiadającej pełną dokumentację techniczną obejmującą naprawy, prowadzone walidacje i potwierdzenia dokonywanych corocznych przeglądów (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2006 roku (Dz.U. 2006, nr 59, poz. 422 z późn. zm.). Laboratorium genetyczne powinno mieć wieloletnie doświadczenie (przynajmniej 5 lat) w pracy z materiałem z krwi obwodowej, tkankowym, cytologicznym, pozakomórkowymi kwasami nukleinowymi (ctDNA) oraz posiadać opracowane i wdrożone procedury, instrukcje laboratoryjne, jak też wewnętrzne systemy kontroli jakości. Laboratorium musi być zarejestrowane w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL), musi być kierowane przez specjalistę z dziedziny laboratoryjnej genetyki medycznej i bezwzględnie powinno posiadać udokumentowane doświadczenie (certyfikaty międzynarodowych kontroli jakości) w wykonywaniu badań zmian germinalnych i somatycznych.

Personel musi posiadać doświadczenie i biegłość w interpretowaniu zidentyfikowanych wariantów genetycznych na podstawie medycznych baz danych, literatury medycznej oraz bioinformatycznych programów analitycznych *in silico*. Całość wymogów stawianych przed pracownikami diagnostycznymi opisana została w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz.U. 2019, poz. 1923).

Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego musi zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego, genetyka klinicznego, patomorfologa oraz pacjenta, a także opis i zakres zastosowanej metodologii. Wynik badania genetycznego może być autoryzowany jedynie przez diagnostę laboratoryjnego. Zaleca się, aby ostatecznej autoryzacji dokonywał specjalista z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej. Tylko tak przygotowany wynik stanowi dokument medyczny i może być wykorzystany do postępowania terapeutycznego

pacjenta oraz rozliczony jako świadczenie refundowane przez NFZ.

### 2.2.1. Materiał do badań genetycznych

Krew obwodowa, pobrana w kierunku oceny zmian germinalnych lub do oceny zmian somatycznych (tzw. płynna biopsja) na poziomie pozakomórkowych kwasów nukleinowych – ctDNA (ang. *circulating tumor DNA*), będąca materiałem do badań genetycznych, pobrana po uzgodnieniu z lekarzem, powinna być kierowana bezpośrednio do jednostki genetycznej.

Materiał do badań genetycznych wykonywanych na materiale histologicznym (materiał archiwalny utrwalony w postaci bloczków parafinowych lub preparatów cytologicznych), po uzyskaniu zgody pacjenta na diagnostyczne badanie genetyczne, musi podlegać ocenie patomorfologicznej, określającej jego przydatność do badań molekularnych i dobór optymalnej próbki. Materiałem referencyjnym w tym badaniu jest tkanka zatopiona w bloczku parafinowym, ale dopuszcza się także wykorzystywanie preparatów cytologicznych (cytobloki lub rozmazy na szkiełkach). Kwalifikacji materiału do analizy molekularnej powinien zawsze dokonywać patomorfolog, uwzględniając jakość materiału i jego ilość, a także zawartość tkanki nowotworowej.

Przed przystąpieniem do izolacji kwasów nukleinowych z bloczka parafinowego, musi zostać wykonany preparat HE, który umożliwia weryfikację morfologiczną pod kątem zawartości i lokalizacji tkanki nowotworowej w preparacie. Patomorfolog, który weryfikuje rozpoznanie, zaznacza obszar z którego należy pobrać komórki do badań molekularnych, umożliwiając tym samym uzyskanie preparatu zawierającego komórki pochodzenia nowotworowego z ograniczoną do minimum zawartością komórek prawidłowych. Jest to niezwykle istotny etap w sytuacji, gdy celem badania jest detekcja mutacji somatycznych, obecnych – z definicji – tylko w części utkania nowotworowego.

### 2.2.2. Postępowanie z materiałem

Materiał tkankowy zakwalifikowany do badań genetycznych kierowany jest bezpośrednio do laboratorium, gdzie jest rejestrowany w zintegrowany, informatycznym systemie szpitalnym, a następnie podlega procesowi makro- lub mikrodysekcji w celu wyodrębnienia z preparatów tkankowych materiału nowotworowego zweryfikowanego uprzednio przez patomorfologa. Do

badan genetycznych mutacji somatycznych procentowy udział komórek nowotworowych w całym analizowanym preparacie powinien wynosić nie mniej niż 20 proc. badanego materiału. Parametr utkania 20 proc. nowotworu jest wystarczający dla większości metod biologii molekularnej, ale istnieją metody, które umożliwiają uzyskanie wiarygodnego wyniku nawet na utkaniu rzędu 5 proc. – są to wysokoczułe testy qPCR i ddPCR. Z kolei testy oceniające sygnaturę genomową HRD wymagają utkania nie mniejszego niż 30 proc. Zawsze powinno się dążyć do uzyskania jak najwyższego procentu komórek nowotworowych w analizowanym preparacie.

Kolejne etapy badań to:

1. izolacja kwasów nukleinowych (RNA/DNA/ctDNA/ctRNA);
2. wykonanie badania genetycznego techniką molekularną dobraną zależnie od zakresu badania, rodzaju i jakości materiału;
3. interpretacja wyników badania;
4. przygotowanie sprawozdania z laboratoryjnego badania genetycznego;
5. weryfikacja wyniku badania przez dwie niezależne osoby;
6. autoryzacja wyniku przez diagnostę laboratoryjnego.

### 2.3. Analiza ctDNA

Analiza ctDNA jest metodą diagnostyczną wykorzystywaną w onkologii molekularnej od niedawna, jednak już teraz można stwierdzić, iż wraz z postępowaniem wiedzy i technologii jej przydatność kliniczna będzie coraz większa. Analiza ctDNA ma zastosowanie m.in. w wykrywaniu zmian genetycznych charakterystycznych dla nowotworu poprzez profilowanie genetyczne pozakomórkowych kwasów pochodzenia nowotworowego we krwi pacjentów. Daje to możliwość kwalifikacji do leczenia celowanego, monitorowania procesu leczenia i wczesnego wykrywania nawrotu nowotworu (progresja molekularna stwierdzana przed progresją obrazową). Może stanowić również uzupełnienie informacji uzyskanych z klasycznej biopsji guza. W przypadku tradycyjnych biopsji tkanek tylko część potencjalnie złośliwego guza jest pobierana do celów diagnostycznych i charakterystyki molekularnej. Obserwowany profil mutacji – w konsekwencji – odzwierciedla tylko ograniczony fragment dostarczony w zebranych materiale. Natomiast profilowanie genetyczne z wykorzystaniem ctDNA może odzwierciedlać całkowity profil mutacji całej masy guza, w tym nowych subklonów odpowiedzialnych za przerzuty. Stąd też w płynnej biopsji możliwe jest wykrycie mutacji, która

nie jest obecna w pierwotnej biopsji tkanki. Co więcej, płynne biopsje pozwalają na analizę profilu genomowego nowotworu, nawet jeśli guz znajduje się w niedostępnym dla tradycyjnej biopsji obszarze. Są nie zastąpione w przypadkach, gdy nie ma dostępnego materiału histologicznego od pacjenta (brak materiału, materiał niediagnostyczny, niewystarczająca ilość materiału histologicznego do przeprowadzenia badań genetycznych).

Dodatkową zaletą płynnej biopsji jest również to, że pozyskanie materiału do badań odbywa się w sposób małoinwazyjny, mniej traumatyczny dla pacjentów w porównaniu do klasycznej biopsji. Materiałem pobieranym jest krew obwodowa pacjenta w ilości 8 do 10 ml. Krew musi być pobrana na specjalne probówki dedykowane do izolacji ctDNA, które zawierają stabilizatory zapobiegające lizie komórek jądrzastych krwi i uwalnianiu z nich prawidłowego DNA. Zabezpiecza to frakcję ctDNA nowotworu przed „wygłuszeniem” przez prawidłowy DNA.

Badanie wykonane na ctDNA może być przeprowadzone bezpośrednio po pobraniu, czas niezbędny na izolację i wykonanie testu – to kilka godzin. Zaznaczyć należy, że materiał pobrany do dedykowanych probówek jest stabilny w temperaturze pokojowej przez około 5 dni, dzięki czemu możliwe jest jego transportowanie między ośrodkami bez obawy o utratę jakości, jednak z doświadczenia laboratoryjnego wiemy, że najbardziej efektywne jest wykonanie oznaczenia zaraz po pobraniu materiału od pacjenta.

Analiza ctDNA wykonywana jest z wykorzystaniem najnowocześniejszych technologii biologii molekularnej: wysokoczułych testów opartych na PCR emulsyjnym (ang. *droplet digital PCR*, ddPCR) i sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Z tego powodu jej zastosowanie jest bardzo ograniczone do zaledwie pojedynczych ośrodków w naszym kraju.

### 2.4. Techniki biologii molekularnej

Dynamiczny rozwój biologii molekularnej umożliwił opracowanie wielu metod wykrywania zmian na poziomie DNA/ctDNA i RNA/ctRNA. Większość z nich wykorzystuje amplifikację metodą PCR wybranego fragmentu DNA/RNA. Dostępne metody, choć są powszechnie stosowane, różnią się zarówno pod względem podejścia technicznego, jak i poziomu czułości (zdefiniowanej jako minimalny odsetek





**Dodatkową zaletą płynnej biopsji jest to, że pozyskanie materiału do badań odbywa się w sposób małoinwazyjny.**

zmutowanych komórek względem komórek bez mutacji jaki może zostać wykryty).

Wybór metody diagnostycznej jest uzależniony od jakości i ilości dostępnego materiału genetycznego. Należy podkreślić, że laboratorium musi dysponować przynajmniej dwiema alternatywnymi metodami wykrywania zmian genetycznych celem weryfikacji otrzymanych wyników w niezależnych procedurach badawczych. Niezależnie od technologii, niezbędna jest dokładna walidacja każdej stosowanej metody, która obejmuje:

- określenie minimalnej ilości materiału niezbędnych do izolacji DNA/RNA/ctDNA,
- określenie ilości, jakości i stężenia próbek DNA/RNA niezbędnej do celów analitycznych,
- określenie wartości progowej dla rozróżniania wariantów zmutowanych od prawidłowych,
- weryfikację czułości testu (np. przy użyciu serii rozcieńczeń),
- zastosowanie metody referencyjnej w celu weryfikacji uzyskanych wyników,
- weryfikację powtarzalności metody.

W przypadku badań dotyczących analizy zmian somatycznych pracownie powinny dysponować metodami umożliwiającymi wykrywanie co najmniej 5 proc. DNA z mutacją w stosunku do DNA typu dzikiego, uwzględniać czułość metody (LOD – granica wykrywalności). Zawartość tkanki nowotworowej powinna być co najmniej dwukrotnie wyższa od czułości stosowanej metody.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz w szczególności limitowaną ilość materiału do badań genetycznych, a także stale powiększającą się liczbę markerów molekularnych koniecznych do wykonania kompleksowej diagnostyki genetycznej w nowotworach, laboratorium wykonujące takie badania musi dysponować metodami takimi jak: qPCR, FISH, sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera, sekwencjonowanie następnej generacji (NGS),

MLPA, a także w niektórych przypadkach pirosekwencjonowanie czy aCGH.

### **Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescence in situ hybridization, FISH)**

Jest powszechnie stosowaną techniką w diagnostyce nowotworów. Umożliwia w sposób stosunkowo łatwy i szybki przeprowadzenie oceny rearanżacji (np. fuzji genowych) oraz amplifikacji genów (analiza liczby kopii badanego genu). W tej metodzie wykorzystuje się sondy molekularne (unikalne sekwencje DNA) hybrydujące do konkretnych regionów na chromosomach. Metoda jest jeszcze dosyć popularna w wielu laboratoriach ze względu na dostępność sprzętu, odczynników oraz stosunkową łatwość wykonania. Jednak z uwagi na jej wady metodyczne i aplikacyjne (m.in. wynikające z faktu, iż na jednym preparacie możliwe jest analizowanie tylko jednego typu rearanżacji, metoda nie pozwala na identyfikację partnera fuzyjnego oraz punktu złamania, ma również ograniczoną czułość i specyficzność) jest powoli wypierana przez nowoczesne techniki oparte o qPCR, a w szczególności przez sekwencjonowanie następnej generacji (NGS).

### **qPCR (modyfikacja metody PCR, tzw. ilościowy PCR w czasie rzeczywistym)**

Metoda dedykowana do identyfikacji tylko znanych wariantów genetycznych, metoda szybka, charakteryzująca się wysoką czułością od 1 proc. do 0,2 proc. Umożliwia identyfikację zmian genetycznych na materiale ze skąpym utkaniem nowotworowym (około 5 proc. utkania nowotworowego) i ctDNA. Testowanie wariantów genetycznych metodą qPCR odbywa się przeważnie za pomocą zestawów komercyjnych. Są to zestawy gotowych do użycia odczynników, takich jak mieszaniny reakcyjne PCR z polimerazą, zestawy sond i starterów do konkretnych mutacji, a także kontrole dodatnie poszczególnych typów mutacji oraz kontrole endogenne umożliwiające wykrycie inhibitorów reakcji PCR. Niewątpliwą zaletą qPCR jest jednoetapowość reakcji i szybkość wykonania analizy. Stale opracowywane są nowe rozwiązania technologiczne umożliwiające szybkie, czułe i mniej pracochłonne wykrywanie mutacji somatycznych, pretendujące do stworzenia tzw. przyłóżkowej diagnostyki genetycznej. Takim rozwiązaniem jest w pełni zautomatyzowana platforma z certyfikatem CE IVD (Idylla, Biocartis). Urządzenie automatycznie izoluje DNA ze skrawków parafinowych, a następnie przeprowadza reakcje qPCR. Cały cykl trwa około 2–3 godzin. Pomimo automatyzacji wymagane



**Tabela 1.** Zestawienie technik analizy DNA/RNA wykorzystywanych w diagnostyce nowotworów

Technika	Granica wykrywalności*	Materiał badany	Zalety	Wady	Zastosowanie w diagnostyce nowotworów
qPCR	1–0,02%	DNA, ctDNA	Łatwe do wykonania, niskie wymagania sprzętowe, stosunkowo niska cena, bardzo szybki czas oznaczenia (2-3 godz.)	Umożliwia wykrywanie pojedynczych zmian	Identyfikacja wariantów somatycznych: analiza genów np. <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i>
ddPCR	1–0,001%	ctDNA, DNA, RNA	Bardzo wysoka czułość, możliwość dokładnego określenia liczby kopii zmutowanych alleli (kopie/ml)	Wymagany jest specjalistyczny sprzęt, dosyć pracochłonne w zestawieniu z qPCR, umożliwia wykrywanie tylko pojedynczych zmian	Identyfikacja wariantów somatycznych – przede wszystkim testy do identyfikacji wariantów opornościowych (np. p.The790Met w genie <i>EGFR</i> )
MLPA	Brak danych	DNA	Relatywnie niedroga, łatwa do wykonania, niskie wymagania sprzętowe	Tylko do analizy określonych genów/fragmentów genów, wymagane DNA wysokiej jakości	Identyfikacja wariantów germinalnych: np. analiza genów <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>
FISH	Wymaga nie mniej niż 100 komórek nowotworowych	DNA	Relatywnie tania, duża dostępność, powszechnie znana, możliwość oceny amplifikacji i fuzji genowych	Relatywnie niska czułość, subiektywna ocena, brak jasnych standardów oceny wyników	Ocena amplifikacji np. genu <i>MET</i> , czy genu <i>HER2</i> , ocena fuzji genowych m.in. <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>RET</i>
Sekwencjonowanie metodą Sangera	20%	DNA	Możliwość identyfikacji znanych i nowych wariantów genetycznych, powszechnie stosowana, relatywnie tania	Niska czułość, pracochłonna	Identyfikacja wariantów germinalnych: np. w genach <i>BRCA1/BRCA2</i> , <i>PALB2</i> oraz somatycznych (wyłącznie w sytuacji, gdy wariant występuje w co najmniej 20% cząsteczek DNA w analizowanej próbce np. <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> )
NGS	5–0,01%	DNA, ctDNA, RNA	Wysoka czułość, możliwość identyfikacji wielu markerów i wielu zmian (znanych i nowych) w jednym doświadczeniu z jednej porcji materiału	Wymagają specjalistycznego i drogiego sprzętu, pracochłonne, wysoka cena za pojedyncze oznaczenie, w szczególności w przypadku analiz wymagających wysokiego pokrycia	Identyfikacja wariantów germinalnych i somatycznych, szerokie profilowanie genetyczne, identyfikacja fuzji genowych. Panele genowe wykorzystywane są w wielu typach nowotworów takich jak rak płuca, rak tarczycy, rak jajnika, rak piersi, mięsaki i inne

\*Granica wykrywalności (ang. limit of detection, LOD)

jest jednak kwalifikowanie materiału przez patomorfologa przed analizą molekularną, a obróbce mogą być poddawane wyłącznie preparaty zawierające wysoki procent utkania nowotworowego i charakteryzujące się dobrą jakością materiału (właściwie utrwalone w bloczku parafinowym).

#### Sekwencjonowanie bezpośrednio metodą Sangera

Metoda stosowana do wykrywania zmian germinalnych i somatycznych. Umożliwia: badanie wybranych fragmentów DNA genów, w których są zlokalizowane poszukiwane warianty genetyczne; celowane badania wskazanych wariantów genetycznych; weryfikację obecności

wariantów genetycznych uzyskanych w metodach wielkoskalowych NGS. Sekwencjonowanie metodą Sangera umożliwia stosunkowo szybką i niedrogą analizę wybranego fragmentu DNA o długości od 100 do 1000 nukleotydów. Zaletą metody jest możliwość identyfikacji nie tylko znanych zmian (tj. substytucji nukleotydowych, insercji, delecji, zmian złożonych o długości od 1 do kilkuset nukleotydów), ale też nowych wariantów DNA. Zastosowanie tej metody w diagnostyce wariantów somatycznych jest ograniczone z uwagi na fakt, iż umożliwia ona wykrycie wariantu tylko wtedy, gdy występuje on w co najmniej 20 proc. analizowanych cząsteczek DNA. Sekwencjonowanie metodą Sangera jest uznawane

za „złoty standard” identyfikacji wariantów genetycznych, stąd stosowanie tej techniki jako metody alternatywnej identyfikacji zmian genetycznych jest zalecane jako tzw. dobra praktyka laboratoryjna. Nierzadko jest też jedynym sposobem zweryfikowania wyniku uzyskanego metodą NGS.

#### **MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)**

Metoda dedykowana do oceny dużych rearanżacji genetycznych, takich jak delecje i duplikacje. Technika ta wykorzystywana jest do identyfikacji rozległych rearanżacji, tj. delecji i duplikacji obejmujących większe fragmenty DNA – np. całe eksony, czy geny. Dedykowana przede wszystkim do oceny zmian germinalnych. Wykorzystywana często do weryfikacji zmian identyfikowanych w technikach wielkoskalowych, takich jak NGS. MLPA jest testem stosunkowo szybkim, wymagającym wykorzystania termocyklera i sekwenatora kapilarnego.

#### **Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)**

Technologia dedykowana do kompleksowej diagnostyki genetycznej 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 MSI (niestabilność mikrosatelitarna), TMB (ocena ładunku mutacyjnego guza), HRD (ocena deficytu rekombinacji homologicznej). W przypadku badań zmian germinalnych

i somatycznych najczęściej zastosowanie ma tzw. panele (celowane) sekwencjonowanie następnej generacji, polegające na ocenie wybranej puli genów. Do oceny materiału histopatologicznego zaleca się, aby utkanie nowotworowe badanych preparatów stanowiło nie mniej niż 20 proc. materiału (w przypadku oceny statusu HRD nie mniej niż 30 proc.). Zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji w celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego. Sekwencjonowanie następnej generacji jest obecnie coraz szerzej wykorzystywaną techniką w diagnostyce genetycznej. Analiza oparta na NGS – to proces wieloetapowy. Część laboratoryjna składa się z izolacji kwasów nukleinowych DNA/RNA, przygotowania bibliotek (pofragmentowania DNA i wzbogacenia – czyli wyselekcjonowania frag-



**Zaawansowana diagnostyka niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest jednym z lepszych przykładów możliwości zastosowania paneli genowych NGS do diagnostyki genetycznej.**



**Biorąc pod uwagę liczbę badanych markerów, różne klasy mutacji do oceny (warianty genetyczne, fuzje genowe, warianty splicingowe zlokalizowane w intronach, amplifikacja), a także bardzo ograniczoną ilość materiału dostępną od pacjentów z NDRP, zastosowanie technologii NGS umożliwiającej ocenę wszystkich powyższych zmian w jednym badaniu staje się w tym przypadku nieocenione.**

mentów DNA zawierających interesujące nas regiony) oraz samego procesu sekwencjonowania – odczytu kolejnych nukleotydów na sekwenatorze genomowym. Uzyskane dane są następnie poddawane analizom bioinformatycznym (tzw. potok analizy danych). Technologicznie NGS różni się całkowicie od metody Sangera, a wydajność jest nieporównywalnie wyższa – możliwe jest sekwencjonowanie w tej samej reakcji nawet całego genomu. Na potrzeby rutynowej diagnostyki zmian germinalnych opartej na NGS najczęściej wykorzystuje się jednak analizę tzw. paneli genowych lub eksomów, natomiast do identyfikacji zmian somatycznych stosuje się obecnie wyłącznie panele genowe. Zaawansowana diagnostyka niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest jednym z lepszych przykładów możliwości zastosowania paneli genowych NGS do diagnostyki genetycznej. Na chwilę obecną jest to nowotwór wymagający oceny największej liczby markerów genetycznych w celu doboru właściwego leczenia. Standardem jest już ocena

**Tabela 2.** Wybrane nowotwory, w których zastosowanie sekwencjonowania następnej generacji ma kluczowe znaczenie. W tabeli przedstawiono zakresy najczęściej wykonywanej analizy z wykorzystaniem NGS.

Typ nowotworu	Sekwencjonowanie NGS z wykorzystaniem małych paneli	Sekwencjonowanie NGS z wykorzystaniem paneli CGP	Uwagi
<b>Nowotwory piersi</b>	Ocena statusu genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> . W wybranych przypadkach badanie genów <i>NTRK</i>	Obecnie brak wskazań	Ocena zmian germinalnych w celach leczniczych oraz poradnictwa genetycznego. Badanie <i>NTRK</i> – zmiany somatyczne
<b>Nowotwory jajnika</b>	Ocena statusu genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	Wymagane – ocena deficytu systemu naprawy rekombinacji homologicznej – HRD	Ocena zmian germinalnych i somatycznych w celach leczniczych oraz poradnictwa genetycznego
<b>Nowotwory trzustki</b>	Ocena statusu genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	Obecnie brak wskazań	Ocena zmian germinalnych w celach leczniczych oraz poradnictwa genetycznego
<b>Nowotwory gruczołu krokowego</b>	Ocena statusu genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	Obecnie brak wskazań	Ocena zmian germinalnych i somatycznych w celach leczniczych oraz poradnictwa genetycznego
<b>Nowotwory płuca</b>	Ocena statusu genów <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> oraz <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>HER2</i> , <i>MET</i> , <i>RET</i> , <i>NTRK</i> , <i>FGFR</i> , <i>AKT</i> , <i>PIK3CA</i>	Wskazane – w wybranych przypadkach. Konieczne w przypadku braku materiału tkankowego lub materiału niediagnostycznego – ocena na poziomie ctDNA	Ocena zmian somatycznych w celach diagnostyczno- leczniczych
<b>Nowotwory jelita grubego</b>	Ocena statusu genów <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , sygnatura genomowa MSI. W wybranych przypadkach badanie genów <i>NTRK</i>	Wskazane – w wybranych przypadkach	Ocena zmian germinalnych i somatycznych w celach leczniczych oraz poradnictwa genetycznego. Podstawowe markery genetyczne ( <i>KRAS</i> / <i>NRAS</i> / <i>BRAF</i> / <i>MSI</i> ) zwykle oceniane są prostymi testami genetycznymi qPCR
<b>Nowotwory tarczycy</b>	<i>RET</i> , <i>NTRK</i> , <i>ALK</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>TERT</i> , <i>BRAF</i>	Obecnie brak wskazań	Ocena zmian germinalnych i somatycznych w celach diagnostyczno-leczniczych oraz poradnictwa genetycznego
<b>Nowotwory tkanek miękkich i kości</b>	Małe panele genowe oceniające najistotniejsze zaburzenia genetyczne (fuzje genowe) i zmiany na poziomie DNA. W wybranych przypadkach badanie genów <i>NTRK</i>	Wymagane w trudnych przypadkach diagnostycznych	Ocena zmian somatycznych w celach diagnostyczno-leczniczych
<b>Czerniaki</b>	W wybranych przypadkach badanie genów <i>NTRK</i>	Obecnie brak wskazań	Ocena zmian somatycznych w celach diagnostyczno-leczniczych
<b>Nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia</b>	–	Wymagane w trudnych przypadkach diagnostycznych	Ocena zmian somatycznych w celach diagnostyczno-leczniczych

statusu genu *EGFR*, rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, a niebawem pula badań markerów zostanie rozszerzona do oceny statusu takich genów, jak *BRAF*, *KRAS*, *HER2* oraz rearanżacji z udziałem genów *RET*, *NTRK1/2/3*, *MET*, *FGFR1/2/3*, *AKT* i innych. Biorąc pod uwagę liczbę badanych markerów, różne klasy mutacji do oceny (warianty genetyczne, fuzje genowe, warianty splicingowe zlokalizowane w intronach, amplifikacja), a także bardzo ograniczoną ilość materiału dostępną od pacjentów z NZRP, zastosowanie technologii NGS umożliwiającej ocenę wszystkich powyższych zmian w jednym badaniu staje się w tym przypadku nieocenione.

Zarówno w ramach analizy paneli genowych, jak i eksomu, sekwencjonowane są w zasadzie wyłącznie regiony kodujące. W przypadku paneli badanych jest przeważnie kilkadziesiąt genów (wybranych pod kątem danej jednostki chorobowej), natomiast eksom (ang. *whole exome sequencing*, WES) w teorii uwzględnia wszystkie geny człowieka – w praktyce natomiast możliwości techniczne pozwalają na analizę około 95 proc. z nich. NGS umożliwia identyfikację znanych i nowych zmian punktowych (tj. substytucji nukleotydowych, insercji, delecji, zmian złożonych o długości od 1 do kilkuset nukleotydów). Ponadto opracowywane są algorytmy

umożliwiający wykrycie zmiany liczby kopii, czy też – w przypadku nowotworów – oceny niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *Microsatellite instability*, MSI), obciążenia mutacyjnego guza (ang. *Tumor Mutation Burden* – TMB) oraz oceny deficytu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous recombination deficiency* – HRD). Ważnym parametrem w kontekście NGS jest liczba odczytów (inaczej pokrycie, ang. *coverage*) danego nukleotydu. Parametr ten odnosi się do liczby odczytanych fragmentów DNA, w których pojawił się dany nukleotyd. Im większe pokrycie, tym większa czułość badania. W przypadku analiz wariantów germinalnych średnie pokrycie wynosi przeważnie kilkadziesiąt – kilkaset razy. Natomiast w celu zidentyfikowania wariantów somatycznych (w tkance guza lub w ctDNA) niezbędne jest uzyskanie znacznie wyższej liczby odczytów, sięgającej od 200 do 500 dla tkanki guza i nawet do 5000 dla ctDNA. Technologię NGS wykorzystuje się również do pomiaru metylacji oraz sekwencjonowania RNA i analizy transkryptomu, co obecnie pozostaje w zasadzie domeną badań naukowych. Wyjątkiem jest analiza RNA na potrzeby detekcji fuzji genowych w diagnostyce onkologicznej, m.in. raka płuca i mięsaków. Technologia RNAseq staje się obecnie złotym standardem identyfikacji fuzji genowych na potrzeby kwalifikacji pacjentów do terapii ukierunkowanych molekularnie oraz do różnicowania nowotworów.

#### Inne techniki

**Metoda ddPCR** (ang. *droplet digital PCR*) – jedna z najbardziej czułych technik biologii molekularnej znajdująca zastosowanie w badaniu wybranych wariantów genetycznych szczególnie na poziomie ctDNA. **Pirosekwencjonowanie** – metoda pozwalająca m.in. na ocenę metylacji wybranych sekwencji DNA. Metoda **aCGH** (ang. *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 **SNP** (polimorfizmu pojedynczych nukleotydów) oraz do oceny profilu ekspresji genów.

#### 2.5. Perspektywy rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii

Badania genetyczne stały się już nieodłączną częścią procesu diagnostyczno-terapeutycznego pacjenta onkologicznego. Liczba nowotworów, w których badania genetyczne odgrywają istotną rolę, stale się zwiększa. W ślad za tym zwiększa się liczba terapii onkologicznych ukierunkowanych na określone cele molekularne. Coraz



**Technologia RNAseq staje się obecnie złotym standardem identyfikacji fuzji genowych na potrzeby kwalifikacji pacjentów do terapii ukierunkowanych molekularnie oraz do różnicowania nowotworów.**

więcej terapii ma charakter agnostyczny, czyli ukierunkowany nie na określony typ nowotworu, ale na dany typ zmiany genetycznej. Przykładem mogą tu być leki ukierunkowane na komórki nowotworowe z zaburzeniem (fuzją genową) genów z rodziny *NTRK*. Te rearanżacje są bardzo rzadkie, zwykle występują w nowotworach z częstością około 1 proc., ale w przypadku zidentyfikowania takiej zmiany u pacjenta onkologicznego terapia będzie bardzo efektywna.

Stale powiększająca się liczba markerów genetycznych koniecznych do określenia w poszczególnych grupach pacjentów sprawia, że jeszcze dosyć powszechne w laboratoriach testy jednogenu tracą rację bytu na korzyść technik wielkoskalowych, takich jak sekwencjonowanie następnej generacji (NGS). Podyktowane jest to również dostępnością materiału tkankowego od pacjenta. Przy prostych testach genetycznych wykonanie każdej kolejnej analizy, uwzględniającej następny marker genetyczny zwykle wymaga każdorazowego zużycia kolejnych porcji materiału tkankowego do analizy genetycznej (testowanie wieloetapowe). W niektórych sytuacjach np. w raku płuca może to doprowadzić do całkowitego wykorzystania materiału tkankowego pacjenta jeszcze przed zakończeniem wymaganego procesu diagnostycznego. Dlatego coraz więcej lekarzy decyduje się na zlecenie badań w technologii NGS.

Obecnie powszechnie wykorzystywane są tzw. małe panele NGS, umożliwiające zbadanie całych sekwencji kodujących w wybranych genach np. analiza genu *TP53* lub analiza genów *BRCA1/BRCA2*. Wykorzystywane są również panele kilkunastogenowe, dedykowane takim nowotworom, jak rak płuca, tarczycy czy wybranym zespołom nowotworowym o charakterze dziedzicznym. Sfinansowanie przez NFZ takich niedużych paneli NGS jest możliwe



w określonych sytuacjach i rozpoznaniach w tzw. leczeniu szpitalnym jako zaawansowane badanie genetyczne. Z drugiej jednak strony należy zwrócić uwagę, że badania NGS finansowane są na granicy opłacalności i wiele laboratoriów nie może pozwolić sobie na inwestycję w drogą aparaturę, taką jak sekwenatory genomowe, pozostając wciąż przy wykonywaniu testów genetycznych podstawowymi technikami biologii molekularnej.

W przypadku badań genetycznych, wykonywanych w technologii sekwencjonowania następnej generacji, poza drogim sprzętem i odczynnikami niezbędny jest też doświadczony personel, posiadający duże zdolności manualne w zakresie złożonych czynności laboratoryjnych wymaganych do obsługi sekwenatorów genomowych oraz wielu urządzeń peryferycznych, wykorzystywanych w kolejnych etapach wykonywania badania NGS. Niezbędna jest także szeroka wiedza z zakresu bioinformatyki, pozwalająca na właściwe przetwarzanie dużych ilości danych genomowych uzyskiwanych w tego rodzaju badaniach wielkoskalowych oraz wiedza pozwalająca na właściwą interpretację i klasyfikację zidentyfikowanych wariantów genetycznych. Powyższe aspekty sprawiają, że dostęp do badań genetycznych NGS wciąż jest ograniczony.

### 2.5.1. Kompleksowe profilowanie genomowe CGP

Omawiając współczesne badania genetyczne należy wspomnieć o tzw. kompleksowym profilowaniu genomowym (CGP, ang. *Comprehensive Genomic Profiling*). Jest to badanie wykonywane w technologii sekwencjonowania następnej generacji, przeznaczone do kompleksowej diagnostyki genomowej, pozwalające na przeprowadzenie jednoczesnej oceny wielu regionów genomu. NGS stanowi grupę technik zróżnicowaną pod względem czułości, specyficzności, rozmiaru analizowanych fragmentów oraz liczby sekwencjonowanych genów. Omawiane wcześniej, finansowane przez NFZ panele – to tzw. małe panele genowe, w przypadku których zakres oceny jest zawężony do wybranych regionów genów, stanowiących przedmiot zainteresowania. Natomiast technologie kompleksowego profilowania genomowego, umożliwiające jednoczesną analizę znacznie większej liczby genów pod względem każdego rodzaju aberracji – to tzw. duże panele NGS – CGP (ang. *Comprehensive Genomic Profiling*).

Badania kompleksowego profilowania genomowego, wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – to testy

umożliwiające wykrywanie czterech głównych klas zmian genomowych o znanym związku z rozwojem nowotworów złośliwych: substytucji, insercji i delekcji oraz zmian liczby kopii genów, a także wybranych rearanżacji genowych i sygnatur genomowych w DNA lub DNA/RNA wyizolowanym z próbki guza (utrwalonej w parafinie i zatopionej w bloczku parafinowym) 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 500 genów jednocześnie, analizowane są także sygnatury genomowe MSI, TMB i HRD. Dlatego wynik



**Nowotworem, który bezwzględnie wymaga badania genetycznego z zakresu kompleksowego profilowania nowotworu jest np. rak jajnika.**

takiego szerokiego badania NGS jest nazywany kompleksowym profilowaniem genetycznym.

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

Nowotworem, który bezwzględnie wymaga badania genomowego z zakresu kompleksowego profilowania nowotworu jest np. **rak jajnika**, w którym ocena statusu genów *BRCA1/BRCA2* oraz sygnatury genomowej jest niezbędna do kwalifikacji chorych do terapii anty-PARP. Leczenie pacjentek, u których zidentyfikowano tzw. deficyt rekombinacji homologicznej (HRD dodatni) jest dostępne w Polsce w programie lekowym od listopada 2022. Zastosowanie inhibitorów PARP było do niedawna możliwe u pacjentek posiadających wariant patogenny w genach *BRCA1/2*. Obecnie grupa pacjentek



odnoszących korzyść terapeutyczną tymi inhibitorami została powiększona o osoby, u których nowotwór charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD). Mutacje patogenne w genach *BRCA1/2* są powszechnie znaną przyczyną niedoboru rekombinacji homologicznej. Ostatnie badania kliniczne wykazały jednakże znaczne zwiększenie odsetka pacjentów mogących odnieść korzyść terapeutyczną, jeśli badanie zostanie poszerzone poza rutynowe oznaczanie samych genów *BRCA1/2*. Nowe podejście diagnostyczne jest określane jako „testy niestabilności genomowej HRD lub testy skazy genomowej HRD”.

Panele NGS zawierają w sobie zwykle ocenę statusu wybranych genów (np. *BRCA1* i *BRCA2*) i jednocześnie oceniają liczne aberracje genomowe, które powstały na skutek niesprawnego systemu naprawy DNA. W związku ze złożonością badania i koniecznością analizy bardzo dużej ilości danych metoda ta wymaga zastosowania wysokoprzepustowych sekwenatorów genomowych i analizy dużej ilości danych. Koszt takiego badania jest bardzo wysoki i obecnie waha się na poziomie 8000 zł za jedno oznaczenie, co niestety znacznie przekracza możliwości sfinansowania badania przez NFZ.

Inną grupą nowotworów, w których zastosowanie kompleksowego profilowania genomowego ma zastosowa-



***Kolejną bardzo istotną grupą pacjentów mogących odnieść wymierną korzyść z grupy badań zaliczanych do kompleksowego profilowania genetycznego są pacjenci chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).***

nie 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 przebieg kliniczny. Stanowią 20 proc. wszystkich nowotworów wieku dziecięcego

i około 1 proc. wszystkich nowotworów złośliwych występujących u dorosłych. Diagnostyka patomorfologiczna i genetyczna z zastosowaniem klasycznych metod często jest niewystarczająca w ustaleniu ostatecznego rozpoznania, co związane jest 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 genetyczne umożliwia, w wielu przypadkach, nie tylko postawienie prawidłowej diagnozy, ale również identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych dla nowoczesnych terapii celowanych w onkologii.

Zastosowanie NGS powinno dotyczyć tych rodzajów mięsaków, w których takie postępowanie może być przydatne w 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 bądź w wynikach wątpliwych otrzymanych inną metodą (np. FISH). Zastosowanie techniki NGS pozwoli na analizę wielu genów jednocześnie, identyfikację znanych, jak również 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. Decyzje dotyczące kwalifikacji oraz znaczenia wykrywanych zaburzeń molekularnych powinny być także omawiane w ramach wielospecjalistycznego panelu eksperckiego Molecular Tumor Board (MTB, konsylium molekularne) utworzonego w ośrodku.

Poza nowotworami jajnika oraz mięsakami w ramach dostępu do szerokiego profilowania genetycznego należy uwzględnić **nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia**. Jest to grupa nowotworów o szczególnie trudnym procesie diagnostycznym, a wykonanie całego profilu genetycznego guza pozwoliłoby na zastosowanie właściwego podejścia terapeutycznego odpowiadającego temu profilowi.

Kolejną bardzo istotną grupą pacjentów mogących odnieść wymierną korzyść z grupy badań zaliczanych do kompleksowego profilowania genetycznego są pacjenci chorzy na **niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)**.

Rak płuca – to nowotwór, w którym jest dostępnych najwięcej terapii celowanych, a tym samym diagnostyka genetyczna jest najbardziej rozbudowana. Poza lekami dostępnymi w ramach programów lekowych istnieje duża grupa leków, która jest dostępna w ramach badań klinicznych. Ponadto poza koniecznością analizy podstawowych zmian genetycznych, czyli zmiany pojedynczych nukleotydów czy analizy 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, czyli CGP, ponieważ



***Dużą barierą w rozwoju zaawansowanej diagnostyki genetycznej jest również brak możliwości korzystnego finansowania badań genetycznych zlecanych z poziomu ambulatorium.***

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, stąd zasadność zastosowania kompleksowego profilowania genomowego. Szersza analiza genomowa umożliwia również poznanie ewentualnych mechanizmów komórkowych, których działanie może wpływać na efektywność leczenia celowanego oraz immunoterapii, a także pozwoli zidentyfikować np. mechanizmy kardiotoksyczności.

W ramach kompleksowego profilowania genomowego należy również wspomnieć o możliwości oceny profilu genetycznego na poziomie ctDNA. Ma to również kluczowe zastosowanie w nowotworach płuca w przypadkach, gdy mamy do czynienia z materiałem niediagnostycznym lub sytuacją, kiedy materiał tkankowy nie jest dostępny, a sytuacja kliniczna pacjenta wymaga wykonania profilowania genetycznego o możliwie najszerszym zakresie. Panele NGS wykonywane na ctDNA/ctRNA, zwykle o zakresie analizy mniejszym niż ma to miejsce w przypadku

paneli wykonywanych na tkance, pozwalające ocenić kilka lub nawet kilkadziesiąt genów z uwzględnieniem analizy różnych klas zmian genetycznych, ze względu na koszty technologii dedykowanej do analizy płynnej biopsji 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.

## **2.6. Bariery techniczne i systemowe uniemożliwiające wprowadzenie powszechnego dostępu do zaawansowanej diagnostyki genetycznej**

Dotychczasowe zapisy regulujące zastosowanie i finansowanie badań genetycznych skonstruowano w oparciu o klasyczne metody biologii molekularnej i małe panele genowe NGS. Nie uwzględniają one możliwości wykorzystania i finansowania technologii CGP do zaawansowanych diagnostycznych badań genetycznych, rozliczanych w umowie na leczenie szpitalne jako kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych.

Wciąż mamy do czynienia ze znacznym odsetkiem preparatów w postaci bloczków parafinowych, których niska jakość, spowodowana zaniedbaniami w procesach utrwalania materiału tkankowego, uniemożliwia wykonanie tak zaawansowanego badania genetycznego, jak kompleksowe profilowanie genomowe, wymagającego analizy rozległych regionów genomu. Odsetek badań niediagnostycznych dla tej zaawansowanej technologii sięga 20 proc. wykonanych analiz.

Dużą barierą w rozwoju zaawansowanej diagnostyki genetycznej jest również brak możliwości korzystnego finansowania badań genetycznych zlecanych z poziomu ambulatorium. W ramach ambulatorium maksymalny koszt rozliczeniowy procedury genetycznej – to 530 punktów, co przekłada się na 600-800 zł, w zależności od wyceny punktowej. Taka kwota nie umożliwia wykonywania nawet małych paneli NGS, przykładowo paneli dedykowanych do oceny statusu genów *BRCA1/BRCA2*. Jest to szczególnie ważne w nowotworach *BRCA*-zależnych, takich jak rak piersi czy rak trzustki, gdzie należy wykonać ocenę z materiału świeżego, jakim jest krew obwodowa. Podobna sytuacja dotyczy rozliczania badań genetycznych ze świeżych materiałów biopsyjnych, których pobranie nie wymaga hospitalizacji. Ta sytuacja jest również problematyczna nie tylko dla diagnostyki guzów litych, ale również nowotworów hematologicznych.

# Badania molekularne w praktyce klinicznej leczenia osób z chorobami nowotworowymi w Polsce. Wnioski dla organizacji systemu ochrony zdrowia

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg, Gdański Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

*Badania laboratoryjne, obok patomorfologii i radiologii, stanowią podstawę współczesnej diagnostyki medycznej. Jednym z najbardziej dynamicznie rozwijających się obszarów diagnostyki laboratoryjnej, który stanowi jeden z fundamentów spersonalizowanej opieki medycznej, potocznie określanej jako „medycyna precyzyjna”, jest genetyka. Badania molekularne coraz częściej są wykorzystywane w rutynowej diagnostyce chorych na nowotwory, dzięki czemu możliwe jest różnicowanie nowotworów i postawienie właściwego rozpoznania klinicznego, a także skuteczne kwalifikowanie chorych do odpowiednich terapii.*

## Wprowadzenie

Wzrost znaczenia diagnostyki molekularnej w praktyce klinicznej znajduje potwierdzenie w przedstawionym raporcie. Poniesione przez NFZ koszty refundacji badań genetycznych wyniosły ponad 55 mln złotych w 2021 roku, czyli ponaddwukrotnie więcej niż w 2017 roku, kiedy koszty te wynosiły niespełna 24 mln. Oznacza to, że u coraz większej liczby chorych wykonywane są badania molekularne, które mogą pozwolić na ustalenie prawidłowego rozpoznania i zastosowanie optymalnego leczenia. Jednocześnie należy zauważyć, że na dzień dzisiejszy realizacja testów genetycznych nie stanowi znacznego obciążenia dla Narodowego Funduszu Zdrowia.

**Zgodnie z przedstawionymi danymi,  
średnie wydatki na diagnostykę molekularną  
dla całej Polski wyniosły 6,53 zł w przeliczeniu  
na jednego mieszkańca przez 6 lat,  
czyli niecałe 1,1 zł rocznie.**

Biorąc jednak pod uwagę coraz większą świadomość lekarzy i chorych dotyczącą konieczności wykonywania badań genetycznych oraz wzrastającą liczbę dostępnych metod leczenia wymagających przeprowadzenia analiz molekularnych, należy oczekiwać zwiększenia liczby badań i kosztów ponoszonych na ich realizację. Tym bardziej, że coraz częściej konieczne jest wykorzystywanie zaawansowanych i kosztownych technik biologii molekularnej pozwalających na jednoczesną analizę wybranych biomarkerów. Stwierdzenie to znajduje potwierdzenie w raporcie, gdzie w 2021 roku zaobserwowano rekordowy poziom badań złożonych i zaawansowanych wykonywanych w ramach badań szpitalnych, przy czym badania podstawowe są wykonywane na stałym poziomie na przestrzeni ostatnich lat. Aby zapewnić dalszy rozwój oraz równomierną dystrybucję badań genetycznych, która pozwoli na najbardziej efektywną i skuteczną diagnostykę chorych, konieczne jest zidentyfikowanie – wymienionych poniżej – potencjalnych zagrożeń.

### 3.1. Skomplikowany system finansowania badań genetycznych

Diagnostyka molekularna chorych na nowotwory jest finansowana ze środków publicznych w kilku odmiennych modelach rozliczeń. W ramach kontraktów z NFZ szpitale mogą rozliczać badania molekularne na podstawie wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych. Diagnostyka molekularna jest również dostępna w leczeniu szpitalnym w ramach monitorowania choroby resztkowej. Badania genetyczne są również dostępne i rozliczane przez szpitale i przychodnie specjalistyczne jako świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Istnieje również program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe.

Poszczególne świadczenia są adresowane do różnych grup i aby z nich skorzystać konieczne jest spełnienie określonych warunków dotyczących chorych (kryteria kliniczne), czasu udzielania świadczenia (hospitalizacja vs. wizyta ambulatoryjna), materiału do badań (materiał archiwalny vs. krew obwodowa).

Ten skomplikowany system stanowi wyzwanie nie tylko dla lekarzy zlecających badania, ale również dla laboratoriów realizujących diagnostykę molekularną. Ponadto, wspomniane kryteria kwalifikowania do diagnostyki genetycznej prowadzonej w ramach poszczególnych świadczeń często nie uwzględniają sytuacji obserwowanych podczas praktyki klinicznej. Może to negatywnie wpływać na liczbę oraz rodzaj zlecanych badań genetycznych. Dla przykładu, dane przedstawione w raporcie wskazują na znaczące zróżnicowanie liczby badań wykonywanych u chorych na raka piersi w poszczególnych województwach oraz proporcji między badaniami zaawansowanymi i podstawowymi lub złożonymi.

Oznacza to, że tylko:

- wybrane jednostki w poszczególnych województwach były w stanie wdrożyć badania genetyczne podczas rutynowego etapu diagnostyki chorych z rakiem piersi;
- u nielicznych chorych prowadzona jest optymalna diagnostyka molekularna z wykorzystaniem zaawansowanych metod (liczbę zleconych badań pośrednio można określić na podstawie liczby zaawansowanych badań).

Wielu chorych nie ma wykonywanych badań genetycznych, a część badań genetycznych jest realizowanych w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, który z założenia jest kierowany do osób zdrowych. Przy czym wykonane badania genetyczne polegają częściowo na identyfikacji mutacji złośliwych, a nie pełnej analizie genów *BRCA1/2*.

Przykładem zasady rozliczeń badań genetycznych, które nie stoją w sprzeczności z praktyką kliniczną, jest diagnostyka w raku jajnika, co ma pozytywny wpływ na liczbę wykonywanych badań genetycznych oraz ich zakres. U większości chorych wykonywane są badania przy użyciu sekwencjonowania kolejnej generacji zgodnie z obowiązującymi, międzynarodowymi standardami.

**Rozwiązaniem opisanego problemu byłoby uproszczenie systemu finansowania badań genetycznych**, gdzie obowiązują dwa schematy dedykowane odpowiednio do:

- chorych na nowotwory;
- osób zdrowych, u których występuje zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory.

Nakłady na diagnostykę powinny być uzależnione od kosztów ponoszonych przez laboratoria. Natomiast charakterystyka grup chorych, u których powinny zostać przeprowadzone badania, obowiązujący zakres diagnostyki oraz czas jej przeprowadzenia powinny być definiowane przez schematy diagnostyczne. Dokumenty te powinny być opracowane przez ekspertów i towarzystwa naukowe i być regularnie aktualizowane ze względu na ciągły rozwój medycyny personalizowanej.

### 3.2. Wycena badań genetycznych

Należy pamiętać, że badania genetyczne, poza radiodiagnostyką, są jednymi z najdroższych testów diagnostycznych. Wysokie są ceny odczynników, koszt zakupu i utrzymania sprzętu oraz oprogramowania niezbędnego do ich realizacji. Zgodnie z ogólną tendencją, cały czas obserwowany będzie wzrost kosztów osobowych, związanych z wynagradzaniem personelu i potrzebą jego ciągłego szkolenia. Wpływ na zwiększanie się kosztów badań będzie miał dalszy, znaczny wzrost liczby badań genetycznych wykonywanych u kolejnych chorych w związku z pojawieniem się nowych metod leczenia personalizowanego. Ponadto, coraz częściej do rutynowych badań genetycznych są wykorzystywane zaawansowane metody biologii molekularnej, które pozwalają



na jednoczesną ocenę kilku biomarkerów. Wzrost kosztów badań genetycznych będzie również obserwowany ze względu na konieczność przeprowadzenia certyfikacji i akredytacji procesów diagnostycznych, która stanowi podstawę uzyskania wiarygodnych wyników analiz laboratoryjnych.



**Należy raz jeszcze podkreślić, że obecnie badania genetyczne coraz częściej stanowią podstawę prawidłowej diagnostyki chorych i decydują o sposobie leczenia.**

Przykładem nieodpowiedniego finansowania i zmieniających się potrzeb diagnostycznych są badania genetyczne dostępne i rozliczane przez szpitale i przychodnie specjalistyczne jako świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ z 29 listopada 2019 roku. Produkt ten jest wyceniony na 532,51 punktu rozliczeniowego. Analogiczny zakres badań to świadczenia gwarantowane z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.).

Przez lata, te świadczenia były jedynym i przez długi czas wystarczającym sposobem finansowania diagnostyki genetycznej chorych na nowotwory. Jednak obserwowany na przestrzeni ostatnich lat gwałtowny rozwój metod biologii molekularnej oraz wzrost potrzeb diagnostycznych sprawił, że zapewnienie „Kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych” w ramach tego świadczenia jest niemożliwe. Aktualna wycena pozwala na realizację tylko podstawowych badań molekularnych (np. identyfikacja mutacji złośliwych w genie *BRCA1*) i jest wykorzystywana do diagnostyki chorych, u których nie można wykonać badań genetycznych w ramach innych świadczeń ze względu na obowiązujące ograniczenia (np. konieczność hospitalizacji, wykorzystania materiału archiwalnego). Dlatego też nie dziwi fakt, że liczba badań kompleksowych utrzymuje się na stabilnym poziomie od 2017 roku.

Należy zatem zastanowić się nad miejscem tego produktu w dalszym finansowaniu badań genetycznych. Rozwiązaniem jest zwiększenie wyceny świadczenia, co powinno wpłynąć na:

- zwiększenie możliwości diagnostycznych oferowanych w ramach tego świadczenia, co pozwoli na wykorzystanie bardziej zaawansowanych metod biologii molekularnej;
- zmniejszenie liczby powtórnie zlecanych badań u tego samego chorego. Obecnie, zgodnie z raportem na jednego chorego przypada 1,42 badania. Kilukrotne wykonywanie tańszych badań mogłoby być zastąpione przez jedną droższą analizę.

Można rozważyć również likwidację tego świadczenia i objęcie chorych ambulatoryjnych diagnostyką genetyczną w ramach innych dostępnych rozliczeń.

### **3.3. Zróżnicowanie terytorialne w zakresie realizacji badań genetycznych**

Przedstawiony raport wyraźnie wskazuje na znaczne różnice, jakie można zaobserwować pomiędzy województwami pod względem liczby i rodzaju wykonywanych badań genetycznych u chorych. Analiza wykazała bardzo znaczące zróżnicowanie liczby badań wykonywanych u pacjentek z rakiem piersi w poszczególnych województwach. Ponad 43 proc. wszystkich rozliczonych dotychczas w kraju zaawansowanych badań szpitalnych w raku piersi przypada na Mazowsze. Tak znaczące różnice wskazują na problem z dostępnością badań w niektórych regionach. Raport wskazuje również na duże różnice w proporcji pomiędzy badaniami zaawansowanymi i podstawowymi lub złożonymi wykonywanymi w poszczególnych województwach. Udział badań zaawansowanych w całkowitej liczbie tych świadczeń waha się od 89 proc. (pomorskie), 60 proc. (świętokrzyskie) i 57 proc. (mazowieckie) do 1 proc. w województwach zachodniopomorskim i opolskim.

Podobne różnice w proporcjach trzech świadczeń szpitalnych zaobserwowano w przypadku chorych na raka płuca. W niektórych województwach preferowane są badania złożone, podczas gdy w innych zdecydowaną większość stanowią badania podstawowe.

**Ta różna strategia diagnostyczna nie znajduje uzasadnienia w aktualnych potrzebach klinicznych.**



Raport jednoznacznie wskazuje, że konieczne są dalsze działania mające na celu poprawę do dostępu chorych do badań molekularnych. Wysokiej jakości diagnostyczne testy molekularne nie powinny być osiągalne tylko dla osób mieszkających w dużych miastach, w pobliżu wiodących ośrodków onkologicznych lub osób, które mogą podróżować w celu uzyskania opieki medycznej. Do osiągnięcia tego celu przybliżyć może opracowania standardów, które wskażą grupy chorych oraz optymalny czas i zakres badań genetycznych.

#### 3.4. Wnioski i rekomendacje zmian systemowych

Należy raz jeszcze podkreślić, że obecnie badania genetyczne coraz częściej stanowią podstawę prawidłowej diagnostyki chorych i decydują o sposobie leczenia. Ponadto, ze względu na ciągły rozwój medycyny personalizowanej należy oczekiwać, że liczba zalecanych badań będzie systematycznie wzrastać i coraz częściej stosowane będą zaawansowane techniki biologii molekularnej. Efektywne wykorzystanie osiągnięć diagnostyki molekularnej oraz zwiększenie dostępności badań wskazuje na konieczność prowadzenia wielopoziomowych działań.

**Konieczne jest ustawiczne kształcenie lekarzy**, co zapewni najbardziej optymalne zlecenie badań genetycznych pod względem klinicznym i ekonomicznym. **W podjęciu decyzji klinicznych powinny pomagać ogólnodostępne standardy diagnostyki i leczenia.** Te dokumenty opracowywane i systematycznie aktualizowane przez ekspertów powinny zawierać listę badań genetycznych, które należy wykonać w poszczególnych grupach chorych. Opracowanie wymienionych dokumentów pozwoliłoby na ujednoczenie diagnostyki chorych w kraju oraz wykorzystanie najbardziej optymalnych metod diagnostycznych. Efektem tych działań byłoby również zmniejszenie liczby niepotrzebnych lub nieskutecznych badań genetycznych. **Konieczne jest również szkolenie diagnostów laboratoryjnych.**

Laboratoria mogą zapewnić wysoką jakość opieki nad chorymi pod warunkiem stosowania najbardziej odpowiednich metod diagnostycznych oraz rzetelnej interpretacji uzyskanych wyników. Ważnym aspektem pozostanie również **dalsze inwestowanie w nowe technologie, które pozwolą na realizację coraz bardziej zaawansowanych badań genetycznych.** W tym zakresie ważne jest również zaangażowanie ze strony kierownictwa poszczególnych szpitali, w których są lub mają być prowadzone badania genetyczne.

**Systematycznej ocenie powinien podlegać również system finansowania badań genetycznych**, aby zapewnić dostęp do najnowocześniejszych i najbardziej skutecznych metod diagnostycznych oraz eliminować nieskuteczne. Już dzisiaj, ze względu na ograniczoną wycenę świadczeń, nie jest możliwe wykonywanie niektórych badań molekularnych, które stanowią podstawę do leczenia. Ponadto, ze względu na zapisy dotyczące możliwości realizacji poszczególnych świadczeń, są grupy chorych, u których nie można zastosować optymalnych metod diagnostycznych. **Ważne jest również, aby środki były realnie i bezpośrednio przeznaczane na finansowanie badań genetycznych** w celu dalszego rozwoju tej diagnostyki. Obecnie kwoty uzyskiwane z refundacji podstawowych, złożonych i zaawansowanych badań genetycznych realizowanych w szpitalach trafiają do jednostek zlecających zamiast do laboratoriów. Zatem trudno jest określić wartość środków, nominalnie przeznaczonych na diagnostykę molekularną, realnie wydatkowanych na te aktywności.

Wreszcie, decydenci muszą zrozumieć problemy i niezamierzone konsekwencje nowego ustawodawstwa, konsultując się z ekspertami w dziedzinie ochrony zdrowia, jak również w medycynie laboratoryjnej. Przy współpracy wszystkich interesariuszy można oczekiwać dalszego rozwoju diagnostyki molekularnej oraz zwiększenia jej dostępności dla wszystkich chorych.

## Rozdział 4.

# Publiczne finansowanie diagnostyki molekularnej w obszarze onkologii

Krzysztof Jakubiak, Modern Healthcare Institute  
Artur Fałek, Kancelaria Doradcza Rafał Piotr Janiszewski

*Diagnostyka molekularna jest bez wątpienia jednym z najważniejszych osiągnięć w medycynie w XXI wieku. W ostatnich latach dokonał się wielki postęp zarówno w terapii nowotworów, jak i możliwościach ich diagnostyki. Pojawiły się terapie ukierunkowane na konkretne etapy procesu nowotworzenia oraz odpowiedzi immunologicznej na nowotworzenie, które jednakże wymagają odpowiednio precyzyjnej diagnostyki.*

Gra toczy się o najwyższą stawkę, bowiem zastosowanie leczenia ukierunkowanego przy niektórych typach nowotworów – m. in. raku piersi, jelita grubego czy niedrobnokomórkowym płuca – daje szansę na nawet kilkukrotne wydłużenie przeżycia pacjenta. W sposób naturalny, działania Ministerstwa Zdrowia przy obejmowaniu refundacją kolejnych leków musiały pójść w kierunku umieszczenia w systemie świadczeń gwarantowanych także tych związanych z diagnostyką, będących podstawą kierowania pacjentów do tego rodzaju leczenia – po to, by miało szansę przynieść zamierzony efekt terapeutyczny.

Wykonanie pogłębionej diagnostyki molekularnej jest także uzasadnione ekonomicznie, gdyż pozwala wybrać najbardziej optymalną terapię oraz uniknąć terapii nieefektywnych lub suboptymalnych, a tym samym uniknąć kosztów nieracjonalnych z punktu widzenia systemu. Mamy zatem do czynienia z sytuacją, która jest pożądana zarówno z punktu widzenia interesu pacjenta, jak i punktu widzenia organizatora systemu (a także płatnika) w kontekście:

- pojawienia się technologii mogących być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne,
- wpływu na wskaźniki długości życia,
- ograniczenia przedwczesnej umieralności,

- podniesienia efektywności nakładów na świadczenia zdrowotne,
- racjonalności i gospodarności w wydawaniu środków publicznych.

Racjonalne gospodarowanie środkami publicznymi na świadczenia jest obowiązkiem Regulatora, wyrażonym w priorytetach rządu oraz Ministra Zdrowia. Przy rosnących nakładach pozwala na zwiększanie liczby i dostępności do nowoczesnych opcji terapeutycznych oferowanych przez system, a co najważniejsze – poprawianie zdrowotności populacji.

Niniejsze opracowanie przedstawia obszerną statystykę badań molekularnych zrealizowanych w latach 2017-2022, sfinansowanych ze środków publicznych. Niestety dane dotyczące tego rodzaju badań wykonywanych w sektorze prywatnym nie są dostępne. Nie jest zatem możliwe uzyskanie pełnego obrazu diagnostyki molekularnej w Polsce. Należy jednak przypuszczać, że w przypadku tego rodzaju badań sektor publiczny obejmuje znaczącą większość rynku.

Wartością dodaną raportu jest spojrzenie na liczby w sposób analityczny. Podobne zestawienia – zarówno pod względem zakresu, jak i wieloaspektowości analiz – nie były dotychczas publikowane.

#### 4.1. Dostępność formalna badań molekularnych

Badania genetyczne dotyczące nowotworów finansowane są ze środków publicznych w sposób zróżnicowany, dostępne są w różnych zakresach świadczeń, w kilku odmiennych modelach rozliczeń, jako świadczenia (produkty rozliczeniowe) o zróżnicowanych definicji i różnej wycenie. Nowy rozdział w finansowaniu badań molekularnych w chorobach nowotworowych rozpoczął się 1 stycznia 2017 roku. Wcześniej finansowanie dotyczyło jedynie bardzo prostych badań, natomiast w 2017 roku

nastąpił skok jakościowy. Pojawiły się trzy produkty rozliczeniowe do finansowania badań genetycznych, które stały się produktami podstawowymi, jeśli chodzi o diagnostykę niezbędną w procesie leczenia nowotworów.

##### 4.1.1. Podstawowe, złożone i zaawansowane badania genetyczne w szpitalach

W ramach kontraktów z NFZ szpitale rozliczać mogą badania molekularne na podstawie wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych. Badania

**Tabela 1.** Załącznik Nr 7 do zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. 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 <sup>2)</sup> /ISH <sup>3)</sup> (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 <sup>1)</sup> / 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 <sup>2)</sup> z użyciem 1-2 zestawów sond lub z prostym badaniem molekularnym 2.3. FISH <sup>2)</sup> /ISH <sup>3)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem kilku sond (od 2 do 3 zestawów sond) 2.4. FISH <sup>2)</sup> 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 <sup>2)</sup> (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 <sup>1)</sup> z wykorzystaniem 2-3 prostych zestawów diagnostycznych lub jednego złożonego zestawu diagnostycznego do oceny statusu co najmniej 2-3 genów lub badanie mutacji dynamicznych lub analiza duplikacji/ delecji lub 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 <sup>2)3)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 zestawów sond lub z zastosowaniem co najmniej 3 <sup>4)</sup> zestawów sond z równoległym badaniem molekularnym 3.3. Test zaawansowany – badanie molekularne Profil ekspresji genów GEP ( <i>Gene Expression Profiling</i> ) – 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 fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

3) oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjna hybrydyzacja in situ (np. CISH, SISH i metody pokrewne)

4) trzech zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne, o ile w równoległym badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych.

rozliczane są w ramach trzech produktów (świadczeń), różniących się co do zakresu, a co za tym idzie także wyceny, o kodach:

- 5.53.01.0005001 – Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (wycena 649 pkt)
- 5.53.01.0005002 – Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (wycena 1298 pkt)
- 5.53.01.0005003 – Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (wycena 2434 pkt).

Zakres diagnostyki finansowanej w ramach poszczególnych badań jest zdefiniowany w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, z późn. zm. Załącznik ten podaje również wykaz chorób nowotworowych (wg kodów ICD-10), których mogą dotyczyć refundowane badania genetyczne.

#### 4.1.2. Badanie materiału archiwalnego

Podstawowe, złożone i zaawansowane badania genetyczne można wykorzystać w rozliczeniu kosztów badania materiału archiwalnego w sytuacji konieczności modyfikacji ustalonego plan leczenia. Rozliczenie jest możliwe ze świadczeniami realizowanymi w trybie ambulatoryjnym, z wykorzystaniem ww. produktów. Konieczne jest sprawozdanie pierwotnej daty pobrania materiału do badań.

#### 4.1.3. Monitorowanie choroby resztkowej

Diagnostyka molekularna jest również dostępna w leczeniu szpitalnym ramach monitorowania choroby resztkowej u pacjentów do 18. roku życia, na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2021 r. poz. 290 z późn. zm.) Załącznik nr 4 lp. 60 do tego rozporządzenia zawiera świadczenie gwarantowane o nazwie: Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej metodą molekularną i metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej.

Obecnie w Załączniku 1 c do zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne rozliczane następujące produkty (świadczenia):

- 5.53.01.0001546 Oznaczenie MRD w ALL metodą cytometrii przepływowej – ALL-MRD-FC, z wyceną 300 pkt;
- 5.53.01.0001547 Oznaczenie MRD w ALL metodą PCR – ALL-MRD-PCR1, z wyceną 4000 pkt;
- 5.53.01.0001548 Oznaczenie MRD w ALL metodą PCR – ALL-MRD-PCR2, z wyceną 1000 pkt;

- 5.53.01.0001549 Szczegółowa diagnostyka immunofenotypowa (badanie wstępne), z wyceną 1100 pkt,
- 5.53.01.0001550 Oznaczenie MRD w AML metodą cytometrii przepływowej – AML-MRD-FC, z wyceną 680;
- 5.53.01.0001551 Oznaczenie MRD w AML metodą PCR – AML-MRD-PCR, z wyceną 974 pkt;
- 5.53.01.0001552 Wstępne genotypowanie AML, z wyceną 6100 pkt.

– a katalog 1b do tego samego zarządzenia zawiera produkty rozliczeniowe służące rozliczeniu pobytu pacjenta związanego z diagnostyką:

- 5.52.01.0001567 Pobyt diagnostyczny do monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD) – w trybie ambulatoryjnym, wyceniony na 150 pkt;
- 5.52.01.0001568 Pobyt diagnostyczny do monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD), wyceniony na 551pkt.

Natomiast w punkcie 59 załącznika zawarte jest „Leczenie rekonstrukcyjne z wykorzystaniem endoprotez onkologicznych u pacjentów do ukończenia 18. roku życia”, w którym w zależności od stanu klinicznego pacjenta świadczenie może objąć diagnostykę molekularną.

#### 4.1.4. Kompleksowe badania genetyczne w szpitalach i ambulatoryjnej opiece specjalistycznej

Badania genetyczne są również dostępne i rozliczane przez szpitale i przychodnie specjalistyczne jako świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ z 29 listopada 2019 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Produkt „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” ma kod 5.10.00.0000041 i jest wyceniony na 532,51 punktu rozliczeniowego.

Zakres dostępnych badań w ramach tego świadczenia określony jest przez Załącznik nr 2 „Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych i ich realizacji” w części I, litera M, poz. 913-915:

- 913 – Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)
- 914 – Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH – hybrydyzacja *in situ* z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych

- z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Mulocolor-FISH
- 915 – Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji.

Analogiczny zakres badań jako kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych jest dostępny jako świadczenia gwarantowane z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.).

#### 4.1.5. Badania molekularne w programach lekowych w hematologii

W ramach programów lekowych świadczeniodawcy rozliczają badania molekularne u pacjentów za pomocą ryczałtu na diagnostykę. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 16/2022/DGL, z późn. zm., ryczałt może finansować uśredniony koszt badań diagnostycznych wymaganych w trakcie realizacji programu lekowego. W programach lekowych dotyczących chorób hematologicznych ryczałt pokrywa także badania genetyczne wykonywane w trakcie kwalifikacji do programu, jeśli pacjent został do niego włączony.

#### 4.1.6. Badania molekularne w specjalistycy ambulatoryjnej

Badania molekularne PCR/PFGE są finansowane w ramach ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych. Jest to produkt rozliczeniowy o kodzie 02.7100.072.02 „Wykrywanie RNA/DNA z pomocą badań molekularnych” z Katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych, stanowiącego Załącznik Nr 5b do Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

#### 4.1.7. Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe

Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe prowadzony jest w Polsce od 2003 roku. Od 2006 roku stanowił część Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych, a w 2020 roku stał się elementem Narodowej Strategii Onkologicznej. Był

finansowany ze środków budżetowych, którymi dysponował Minister Zdrowia na realizację NPZChN i NSO. Od 1 września 2022 roku jest finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Celem programu jest identyfikowanie rodzin wysokiego ryzyka zachorowania i objęcie ich opieką, ukierunkowaną na jak najwcześniejsze rozpoznanie choroby. W szczególnych przypadkach prowadzona jest również aktywna prewencja zachorowań. Program składa się z 3 modułów, dotyczących różnych typów nowotworów. W ramach tych modułów prowadzone są działania profilaktyczne, między innymi badania molekularne. Nie dotyczą one osób ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową.

**Moduł 1** – to wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych piersi i jajnika. Obejmuje on identyfikację – na podstawie ankiet osób zdrowych i wywiadów rodzinnych osób chorych – kobiet, u których prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi lub raka jajnika wynosi ponad 30 proc. Zidentyfikowane tak osoby są poddawane badaniom nosicielstwa mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2*, a następnie m.in. obejmowane programem corocznych badań diagnostycznych. Do 2015 roku wykonywano badania metodą wykrywania 5 najczęstszych mutacji (c.5266dupC; c.181T>G; c.4035delA; c.66\_67delAG; c.3700\_3704 del GTAAA). Od 2016 roku wykonuje się również badania metodą NGS. Od 2018 roku prowadzone są również badania nosicielstwa mutacji *CHEK2* i *PALB2*.

Liczba badań wykonywanych w ramach programu stopniowo rośnie, w roku 2019 badania objęły 18,9 tys. osób natomiast w 2021 roku – 25 tys. Od 2015 roku zbadano w sumie ok. 102 tys. osób. Według analizy AOTMiT średni koszt badania genetycznego wykonywanego w latach 2016-2021 w przeliczeniu na pacjenta w tym module wynosił 3824 zł.

**Moduł 2** – to wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy. Celem jest zidentyfikowanie rodzin, a następnie osób – nosicieli mutacji genów *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i innych, a także objęcie ich programami opieki. Od 2019 roku przebadano w ramach tego modułu ok. 7 tysięcy osób w kierunku 10 mutacji, rocznie wykonuje się badania ok. 2,5 tys. osób.

**Moduł 3** – to profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów w rodzinach z rzadkimi zespołami



**Tabela 2.** Liczba osób badanych w ramach program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe (lata 2015-2021)

Moduł	Osoby	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma	
MODUŁ 1	Badania nosicielstwa mutacji genu <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> (5 najczęstszych mutacji)	7 639	5 768	9 465	8 695	9 646	9 594	12 277	63 084	
	Badania nosicielstwa mutacji <i>CHEK2</i> i <i>PALB2</i>	–	–	–	5 063	7 777	8 270	10 861	31 971	
	Badania nosicielstwa mutacji genu <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> metodą NGS	–	324	817	749	1 451	1 612	1 873	6 826	
MODUŁ 2	Liczba osób badanych w kierunku nosicielstwa genów:	<i>APC</i>	–	–	–	–	265	178	265	6 992
		<i>MLH1</i>	–	–	–	–	359	336		
		<i>MSH2</i>	–	–	–	–	364	331		
		<i>MSH6</i>	–	–	–	–	346	331		
		<i>PMS2</i>	–	–	–	–	175	186		
		<i>STK11</i>	–	–	–	–	167	110		
		<i>SMAD4</i>	–	–	–	–	170	111		
		<i>BMPR1 A</i>	–	–	–	–	167	111		
		<i>MUTYH</i>	–	–	–	–	170	129		
		<i>EPCAM</i>	–	–	–	–	176	145		
MODUŁ 3	Badania nosicielstwa mutacji genu <i>RB1</i>	–	–	–	–	32	32	32	218	
	Badania nosicielstwa mutacji genu <i>VHL</i>	–	–	–	–	50	31	41		
<b>Razem 3 moduły</b>		<b>7 639</b>	<b>6 092</b>	<b>10 282</b>	<b>14 507</b>	<b>21 315</b>	<b>21 507</b>	<b>27 749</b>	<b>109 091</b>	

Źródło: Ministerstwo Zdrowia

**Tabela 3.** Skuteczność badań molekularnych *BRCA* w programie dla rodzin wysokiego ryzyka

	Liczba osób – badania nosicielstwa mutacji genu <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> metodą 5 mutacji	Liczba osób u których wykryto mutację	Efektywność	Liczba osób – badania nosicielstwa mutacji genu <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> metodą NGS	Liczba osób u których wykryto mutację	Efektywność
2016	5 768	380	6,6%	324	70	21,6%
2017	9 465	620	6,6%	817	229	28,0%
2018	8 695	586	6,7%	749	140	18,7%
2019	9 646	725	7,5%	1 451	209	14,4%
2020	9 594	655	6,8%	1 612	227	14,1%
2021	12 277	818	6,7%	1 873	286	15,3%
<b>razem</b>	<b>55 445</b>	<b>3 784</b>	<b>6,8%</b>	<b>6 826</b>	<b>1 161</b>	<b>17,0%</b>

Źródło: Ministerstwo Zdrowia

dziedzicznej predyspozycji do siatkówczaka, choroby von Hippel-Lindau i innych nowotworów oczu. W latach 2019-2021 w ramach tego modułu wykonano 218 badań nosicielstwa mutacji genów RB1 lub VHL.

Równoczesne prowadzenie badań nosicielstwa mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* dwiema różnymi metodami pozwala zaobserwować różnice w skutecznym wykrywaniu mutacji. Badaniami metodą 5 najczęstszych mutacji objęto w sumie ponad 55 tys. osób i wykryto 3784 przypadki mutacji, co oznacza średnią wykrywalność na poziomie 6,8 proc. Jednocześnie metodą NGS zbadano ponad 6,8 tys. osób i wykryto 1161 przypadków nosicielstwa, co oznacza średnią wykrywalność na poziomie 17 proc.

Od 2013 roku dzięki badaniom prowadzonym w module pierwszym wykryto również 1144 przypadki nowotworów piersi oraz 537 przypadków raka jajnika i 1 nowotwór innego rodzaju. W module drugim wykryto 123 zachorowania na raka jelita grubego, 45 zachorowań na nowotwór trzonu macicy i 13 innych nowotworów. W module trzecim wykryto 408 przypadków choroby von Hippel-Lindau, 143 nowotwory siatkówczaka i 5 innych rodzajów choroby nowotworowej.

#### 4.1.8. Badania molekularne dzieci i młodzieży do ukończenia 18 r. ż.

Nowelizacją ustawy o Funduszu Medycznym z 1 grudnia 2022 roku (Dz.U. nr 2674), do zadań Funduszu Medycznego dodano „finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych osobom do ukończenia 18. roku życia, związanych z diagnostyką genetyczną, zakwalifikowanych jako świadczenia gwarantowane z zakresów, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.” Środki finansowe z Funduszu Medycznego, w formie dotacji, będą przekazywane do NFZ na pokrycie kosztów tych badań.

Stwarza to możliwość zwiększenia finansowania świadczeń związanych z diagnostyką genetyczną w zakresach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i leczenia szpitalnego, nie tylko w przypadku chorób nowotworowych. Nowelizacja obudziła nadzieję na finansowanie ze środków publicznych, zwłaszcza wielkoskalowych badań genomowych i innych badań genetycznych – u dzieci i młodzieży do ukończenia 18. roku życia, realizowanych w związku z leczeniem chorób onkologicznych i chorób rzadkich. Jednak potrzebne jest formalne dodanie tych badań do koszyka świadczeń gwarantowanych.

**Tabela 4.** Koszt refundacji badań genetycznych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (3 rodzaje badań szpitalnych, badania kompleksowe)

rok	zł
2017	23 766 186
2018	30 533 378
2019	43 109 446
2020	44 338 491
2021	55 479 363
2022 (I-X)	52 637 764
<b>suma</b>	<b>249 864 628</b>

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

#### 4.2. Finansowanie badań molekularnych

W latach 2017-2022 wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na badania genetyczne w chorobach nowotworowych wyniosły ponad 250 mln zł. Budżet państwa finansował dodatkowo koszty badań genetycznych, realizowanych w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka nowotworowego.

W tabeli uwidoczniono nakłady w poszczególnych latach. Trend rozwojowy na przestrzeni lat jest widoczny, aczkolwiek ewidentne jest zaburzenie spowodowane epidemią SARS-CoV-2, które objawia się zahamowaniem wzrostu nakładów w roku 2020 i efektem z odbicia w roku 2021. W pierwszych 10 miesiącach roku 2022 wydatki NFZ wyniosły ponad 52 mln zł, co oznacza że w całym roku przekroczyły prawdopodobnie 61 mln zł.

Kwoty te, mimo że są pokaźne, nie pokrywają wykonywania takiej liczby świadczeń, które odzwierciedlałyby zapotrzebowanie. Pozostają także w istotnej dysproporcji w stosunku do wydatków na leki stosowane w chorobach nowotworowych – zarówno dostępnych w ramach chemioterapii jak i programach lekowych.

W planie finansowym NFZ na 2023 rok na sfinansowanie leków stosowanych w programach lekowych przewidziano ponad 8,5 mld zł oraz dodatkowo ponad 662 mln zł na leki stosowane w chemioterapii. Znacząca część tych kwot jest przeznaczona na leczenie nowotworów. Podawane publicznie przez ministra zdrowia szacunki wydatków na onkologię w 2022 roku – to ponad 12 mld zł. **Wydatki na diagnostykę molekularną na poziomie 61 mln zł rocznie stanowią więc zaledwie pół procenta**

**Tabela 5.** Wydatki na diagnostykę molekularną w podziale na województwa (tys. zł)

województwo	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma (tys. zł)	liczba mieszkańców	wydatki/1 mieszkańca (zł)
zachodniopomorskie	3 015	3 635	4 615	5 252	5 732	5 750	28 000	1 688 047	16,59
świętokrzyskie	1 578	2 052	2 518	2 561	3 462	2 974	15 144	1 224 626	12,37
kujawsko-pomorskie	1 871	2 210	2 981	2 186	2 416	2 965	14 630	2 061 942	7,10
śląskie	2 985	3 428	5 673	5 219	7 221	7 043	31 569	4 492 330	7,03
lubelskie	1 753	1 948	2 339	2 480	3 575	2 289	14 386	2 095 258	6,87
mazowieckie	3 058	4 477	5 755	6 238	7 781	8 155	35 464	5 425 028	6,54
wielkopolskie	2 151	2 753	3 957	3 865	4 565	4 696	21 986	3 496 450	6,29
dolnośląskie	1 075	1 459	3 153	3 513	4 378	3 499	17 077	2 891 321	5,91
warmińsko-mazurskie	638	765	1 400	1 514	1 918	2 114	8 348	1 416 495	5,89
podlaskie	733	924	984	861	1 421	1 177	6 101	1 173 286	5,20
małopolskie	1 642	2 532	3 091	3 214	3 489	3 204	17 173	3 410 441	5,04
podkarpackie	888	1 094	1 862	1 885	2 354	2 567	10 651	2 121 229	5,02
łódzkie	767	1 057	1 805	2 138	2 949	2 875	11 591	2 437 970	4,75
pomorskie	861	1 353	2 014	2 158	2 514	1 993	10 892	2 346 671	4,64
opolskie	536	504	484	787	873	780	3 964	976 774	4,06
lubuskie	216	342	477	468	833	556	2 892	1 007 145	2,87
<b>razem</b>	<b>23 766</b>	<b>30 533</b>	<b>43 109</b>	<b>44 338</b>	<b>55 479</b>	<b>52 638</b>	<b>249 865</b>	<b>38 265 013</b>	<b>6,53</b>

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia, Główny Urząd Statystyczny

**wszystkich nakładów na leczenie nowotworów w Polsce.** Możliwość wykonywania badań genetycznych z pewnością nie jest zatem wykorzystywana w pełni.

Dodatkowo, analizując wydatki w poszczególnych województwach można nabrać przekonania, że dostęp do badań molekularnych jest w Polsce uwarunkowany geograficznie.

**Wydatki na diagnostykę genetyczną wykazują silne zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi województwami,** których nie można wytłumaczyć jedynie różną liczbą mieszkańców ani różnym stopniem rozwoju sieci szpitali. W województwie zachodniopomorskim przez 6 lat wydano na badania genetyczne w chorobach nowotworowych przeciętnie 16,6 zł w przeliczeniu na jednego mieszkańca. W województwie świętokrzyskim wydano 12,4 zł. Jednocześnie w województwie lubuskim wydano jedynie 2,9 zł w przeliczeniu na jednego mieszkańca. Średnia wydatków dla całej Polski wyniosła

6,53 zł w przeliczeniu na jednego mieszkańca przez 6 lat czyli niecałe 1,1 zł rocznie.

O ile w województwach, w których nie ma wieloprofilowych, prężnie działających ośrodków onkologicznych – np. lubuskim czy opolskim – niska wartość wydatków na 1 mieszkańca nie jest zaskakująca, o tyle w pomorskim czy łódzkim jest ona nawet więcej niż zastanawiająca. Podobnie jak wręcz szokujący jest brak na czele tabeli województw mazowieckiego i śląskiego, a także znalezienie się tam woj. świętokrzyskiego czy zachodniopomorskiego ze średnimi dwukrotnie wyższymi od średniej krajowej.

Dane te uprawniają do tezy o niejednorodnej praktyce wykorzystywania badań przez świadczeniodawców w poszczególnych regionach. W tym kontekście cieszy informacja, iż Polskie Towarzystwo Onkologiczne przygotowuje odpowiednie wytyczne dla lekarzy onkologów w Polsce. Tabela obrazuje wyraźnie, że wytyczne te są bardzo potrzebne.

#### 4.2.1. Ograniczenia w finansowaniu badań

Analiza danych dotyczących wykorzystania diagnostyki molekularnej w Polsce pokazuje, że sytuacja jest niemal bliźniacza do tej, jaka kiedyś występowała w leczeniu bólu w szpitalach. Mimo że wszystkie najnowocześniejsze leki z drabiny analgetycznej były dostępne, z ankiet satysfakcji wypełnianych przez chorych wynikało wyraźnie, że cierpieli z powodu nieuśmierzonego bólu. Analogicznie, patrząc na wykorzystanie badań molekularnych w Polsce, można mieć wyraźny niedosyt. Wykonuje się ich nieproporcjonalnie mało w stosunku do zachorowalności, uwzględniając możliwości ukierunkowanego molekularnie leczenia określonych typów nowotworów.

Do czynników, które utrudniają upowszechnienie diagnostyki molekularnej, zaliczyć należy:

- brak aktualnych standardów w zakresie diagnostyki i ich upowszechnienia
- brak standardu jakościowego
- brak certyfikacji laboratoriów/pracowni
- brak standardu interpretacji badania tj. powiązania wyniku z predykcją w konkretnej sytuacji klinicznej
- brak zbioru danych umożliwiającego działania w obszarze data mining
- braku wiedzy o dostępnych metodach i możliwościach ich rozliczenia z NFZ wśród świadczeniodawców i personelu medycznego
- nieefektywny sposób wdrażania nowych świadczeń gwarantowanych.

Zastanawiający jest także wzrastający udział badań wykonywanych z materiału archiwalnego, który w niektórych nowotworach przekracza nawet 80 proc. W części przypadków jest to spowodowane korektą planu leczenia po uprzednio wykonanym badaniu molekularnym. Nie można jednak oprzeć się wrażeniu, że jest to nadrabianie niedociągnięć diagnostycznych po zaniechaniu zlecenia badania bezpośrednio po pobraniu materiału tkankowego.

Ze środków publicznych nadal nie są finansowane badania wieloskalowe. Kompleksowe profilowanie genomowe jest dziś w Polsce dostępne, ale nie jest refundowane. Nie jest znana liczba badań wykonywanych

prywatnie czy w ramach badań klinicznych leków. Nowelizacja ustawy o Funduszu Medycznym, umożliwiającą zwiększone finansowanie diagnostyki molekularnej w populacji osób poniżej 18 r. ż. stworzyła możliwość upowszechnienia tego rodzaju badań jedynie u dzieci i młodzieży.

Dostępne są badania, które oznaczają kilkaset możliwych zmian w genomie. Możliwości tych zestawów są stale powiększane. Za badaniami stoi analiza dużych zbiorów danych, tzw. Big Data. Możemy dziś jednym badaniem oznaczyć bardzo wiele mutacji, mających znaczenie w nowotworzeniu. Sprawdzając występowanie mutacji, których rola w powstawaniu konkretnych typów nowotworów jest znana, w wyniku od razu dostajemy odpowiedź na pytanie, czy pacjent z racji swojej kompozycji genomowej będzie podatny na leczenie tym czy innym lekiem. Jest to kluczowe przy doborze optymalnej terapii, czyli w kontekście optymalizacji wydatków i efektywności kosztowej.

Niektóre kraje Unii Europejskiej już wprowadziły finansowanie profilowania genomowego w ramach swoich systemów publicznych (np. Niemcy, Szwajcaria, Austria, Francja, Chorwacja), niektóre finansują badanie w przypadku grupy nowotworów (np. Hiszpania, Szwecja), niektóre w odniesieniu do konkretnych nowotworów (np. Norwegia, Węgry, Łotwa). W kolejnych krajach toczą się procesy zmierzające do objęcia ich finansowaniem (np. Litwa, Słowacja, Czechy, Bułgaria, Serbia). W każdym kraju zasady finansowania są nieco odmienne, ponieważ systemy opieki zdrowotnej są różnie skonstruowane i finansowane.

W Polsce finansowane są już zaawansowane badania genetyczne oparte o NGS, w których przewidziano oznaczenie powyżej 40 amplikonów. Wydaje się, że konieczny jest kolejny krok. Różnica kosztów dla systemu może nie być duża. Warto podkreślić, że we wszystkich krajach europejskich prowadzone są analizy relacji kosztu do efektu. Skoro w wielu z nich uznano to za opłacalne, najprawdopodobniej opłacalne będzie to również w Polsce – zależy to również od skuteczności negocjacji z potencjalnymi realizatorami tych świadczeń.

## Rozdział 5.

# Wykorzystanie diagnostyki molekularnej w leczeniu nowotworów w latach 2017-2022

Krzysztof Jakubiak, Modern Healthcare Institute

*Liczba badań genetycznych w onkologii, finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w postaci trzech rodzajów badań szpitalnych rosła w latach 2017-2019, po czym nastąpiły perturbacje związane z niestabilnością systemu ochrony zdrowia z powodu pandemii COVID-19. W 2021 roku odnotowano rekordowy poziom badań złożonych i zaawansowanych, który został utrzymany w 2022 roku. Natomiast liczba badań podstawowych w 2022 roku była nadal niższa niż w latach poprzednich.*

Badania molekularne w zakresie trzech świadczeń szpitalnych mogą być wykonywane albo z materiału świeżego, pobranego od pacjenta np. w czasie biopsji lub do przeprowadzenia diagnostyki, albo z materiału archiwalnego. Odsetek badań z materiału archiwalnego nieustannie rośnie od początku ich wprowadzenia w 2018 roku. Wprowadzono wówczas kod powiązanego świadczenia 5.52.01.0001511, do którego nie jest przypisana kwota refundacji – jest ono rozliczane wyłącznie w powiązaniu z jednym z trzech kodów – badań podstawowych, złożonych lub zaawansowanych. W 2022 roku już 30 proc. wszystkich trzech badań genetycznych

w szpitalach wykonano z materiału archiwalnego. Warto dodać, że liczba zrealizowanych badań z materiału archiwalnego przewyższa liczbę pacjentów, u których zostały wykonane, jedynie o 2 proc.

Liczba wykonanych badań nie jest tożsama z liczbą pacjentów, którzy skorzystali z tych świadczeń. To samo badanie może być powtarzane u danego pacjenta. Jeden pacjent może także być poddany kilku różnym badaniom. W odniesieniu do badań szpitalnych, liczba raportowanych badań przewyższa liczbę pacjentów o 6,1 proc. (badania podstawowe), 2,5 proc. (badania złożone) lub

**Tabela 1.** Liczba rozliczonych przez NFZ badań genetycznych, 4 typy świadczeń.

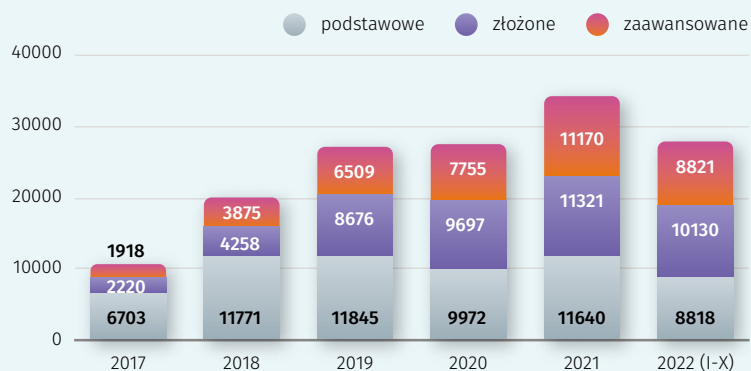
	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
podstawowe (5.53.01.0005001)	6 703	11 771	11 845	9 972	11 640	8 818	60 749
złożone (5.53.01.0005002)	2 220	4 258	8 676	9 697	11 321	10 130	46 302
zaawansowane (5.53.01.0005003)	1 918	3 875	6 509	7 755	11 170	8 821	40 048
razem 001-003	10 841	19 904	27 030	27 424	34 131	27 769	147 099
kompleksowe (5.10.00.0000041)	43 621	44 546	47 425	39 666	46 372	44 581	266 211

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



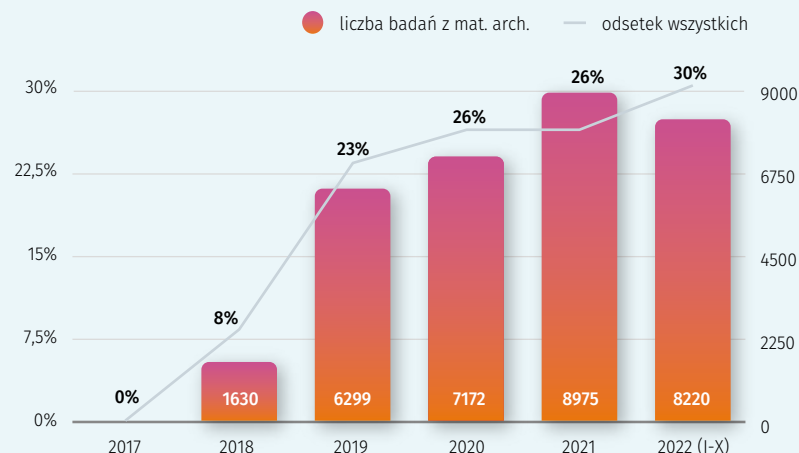
**Wykres 1.** Liczba badań molekularnych (3 kody świadczeń, umowy szpitalne) w latach 2017-2022

Źródło:  
Narodowy Fundusz Zdrowia



**Wykres 2.** Badania molekularne wykonane z materiału archiwalnego w latach 2017-2022

Źródło:  
Narodowy Fundusz Zdrowia



**Tabela 2.** Liczba badań genetycznych a liczba pacjentów w latach 2017-2022

	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma	badania/ pacjenci
<b>podstawowe (5.53.01.0005001)</b>	6 703	11 771	11 845	9 972	11 640	8 818	60 749	1,061
<b>pacjenci</b>	6 606	11 100	11 175	9 178	10 883	8 298	57 240	
<b>złożone (5.53.01.0005002)</b>	2 220	4 258	8 676	9 697	11 321	10 130	46 302	1,025
<b>pacjenci</b>	2 203	4 114	8 404	9 512	11 045	9 877	45 155	
<b>zaawansowane (5.53.01.0005003)</b>	1 918	3 875	6 509	7 755	11 170	8 821	40 048	1,016
<b>pacjenci</b>	1 906	3 824	6 424	7 631	10 915	8 705	39 405	
<b>suma badań (001-003)</b>	<b>19 650</b>	<b>35 118</b>	<b>46 609</b>	<b>46 114</b>	<b>56 059</b>	<b>45 944</b>	<b>147 099</b>	<b>1,037</b>
<b>kompleksowe (5.10.00.0000041)</b>	43 621	44 546	47 425	39 666	46 372	44 581	266 211	1,420
<b>pacjenci</b>	32 598	31 847	33 109	28 412	31 273	30 259	187 498	
<b>materiał archiwalny (5.52.01.0001511)</b>	-	1 630	6 299	7 172	8 975	8 220	32 296	1,020
<b>pacjenci</b>	-	1 614	6 235	7 087	8 776	7 940	31 652	

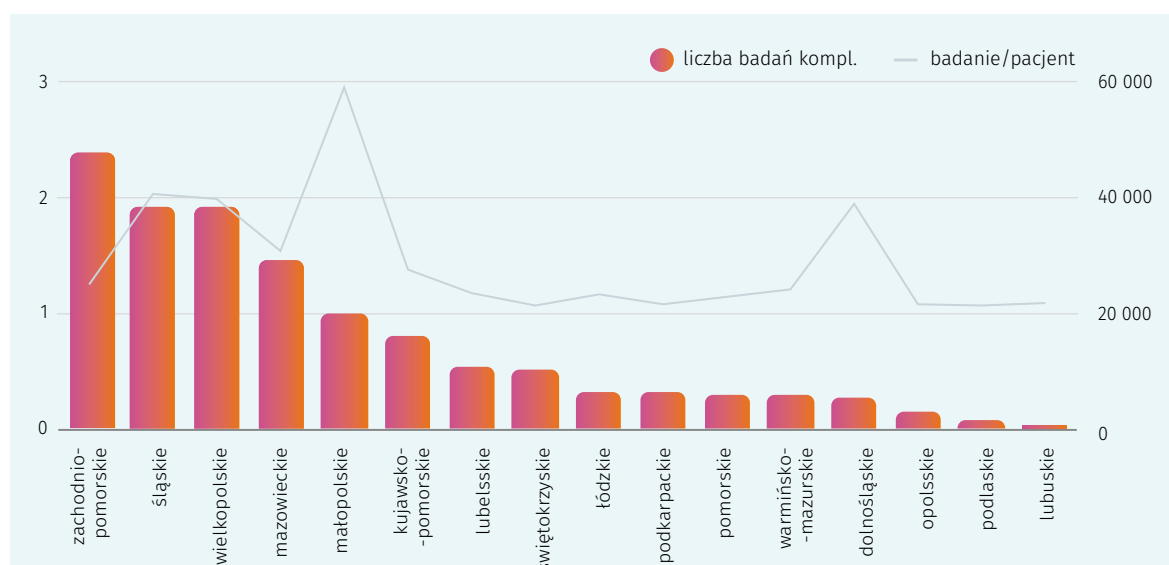
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

jedynie 1,6 proc. (badania zaawansowane). Oznacza to, że szpitale podejmują racjonalne decyzje i bardziej skomplikowane, a co za tym idzie droższe badania, są rzadziej wykonywane u tej samej osoby niż badania podstawowe.

Natomiast w odniesieniu do badań kompleksowych, rozliczanych jako świadczenia odrębne, ta powtarzalność jest znacznie wyższa. Na jednego pacjenta przypada 1,42 badania.

Refundacja kompleksowych badań genetycznych przez poszczególne oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia wykazuje bardzo duże dysproporcje pomiędzy poszczególnymi województwami pod względem ich liczby.

Różnice pomiędzy poszczególnymi województwami zachodzą także w zestawieniu liczby badań z liczbą pacjentów, którzy byli poddani badaniom genetycznym. W odniesieniu do badań szpitalnych z trzech zakresów stosunek liczby badań do pacjentów waha się od 1,11 (woj. lubuskie), 1,09 (woj. dolnośląskie) i 1,05 (woj. pomorskie i zachodniopomorskie) do 1,01 (woj. warmińsko-mazurskie). Natomiast w odniesieniu do badań kompleksowych różnice są znacznie większe – od 2,76 (woj. małopolskie), 1,90 (woj. śląskie), 1,86 (woj. wielkopolskie) czy 1,82 (woj. dolnośląskie) do 1,01 (woj. opolskie i podkarpackie) oraz 1,00 (woj. podlaskie i świętokrzyskie).



**Wykres 3.** Liczba kompleksowych badań genetycznych wykonanych w poszczególnych województwach w latach 2017-2022 i ich liczba przypadająca na pacjenta.

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

**Tabela 3.** Liczba badań wykonanych w latach 2017-2022 i liczba pacjentów według województw

województwo		podstawowe	złożone	zaawansowane	suma	badania szpitalne/ na jednego pacjenta	badania kompleksowe	badania kompleksowe/ na jednego pacjenta
lubuskie	badania	1 120	512	695	2327	1,105	742	1,02
	pacjenci	929	510	666	2105		728	
dolnośląskie	badania	6 090	4 283	4 535	14908	1,086	6 019	1,82
	pacjenci	5 252	4 052	4 422	13726		3 299	
pomorskie	badania	3 696	1 355	2 341	7392	1,052	6 657	1,07
	pacjenci	3 403	1 332	2 294	7029		6 213	

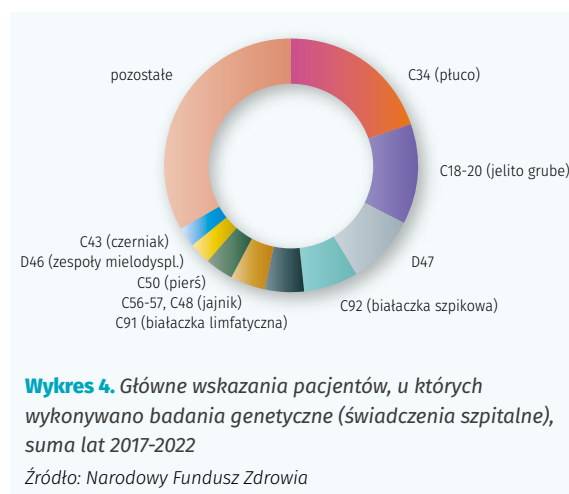
**Tabela 3.** Liczba badań wykonanych w latach 2017-2022 i liczba pacjentów według województw (ciąg dalszy)

województwo		podstawowe	złożone	zaawansowane	suma	badania szpitalne/ na jednego pacjenta	badania kompleksowe	badania kompleksowe/ na jednego pacjenta																																																																																																																																																																																	
zachodniopomorskie	badania	2 455	2 459	959	5873	1,052	51 077	1,17																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	2 194	2 435	954	5583		43 651		mazowieckie	badania	8 811	8 610	5 111	22532	1,039	31 178	1,44	pacjenci	8 340	8 275	5 071	21686	21 652	świętokrzyskie	badania	3 940	1 595	3 215	8750	1,034	11 034	1,00	pacjenci	3 724	1 584	3 155	8463	11 023	kujawsko-pomorskie	badania	2 067	3 325	1 137	6529	1,032	17 218	1,29	pacjenci	1 974	3 225	1 128	6327	13 324	podlaskie	badania	2 895	1 059	1 680	5634	1,030	1 522	1,00	pacjenci	2 748	1 049	1 673	5470	1 518	lubelskie	badania	4 428	3 808	1 679	9915	1,029	11 615	1,10	pacjenci	4 225	3 746	1 661	9632	10 532	wielkopolskie	badania	7 783	2 718	2 245	12746	1,027	41 138	1,86	pacjenci	7 539	2 672	2 199	12410	22 109	podkarpackie	badania	1 662	1 208	2 231	5101	1,027	6 718	1,01	pacjenci	1 582	1 178	2 205	4965	6 657	śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780	21 668	opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338
mazowieckie	badania	8 811	8 610	5 111	22532	1,039	31 178	1,44																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	8 340	8 275	5 071	21686		21 652		świętokrzyskie	badania	3 940	1 595	3 215	8750	1,034	11 034	1,00	pacjenci	3 724	1 584	3 155	8463	11 023	kujawsko-pomorskie	badania	2 067	3 325	1 137	6529	1,032	17 218	1,29	pacjenci	1 974	3 225	1 128	6327	13 324	podlaskie	badania	2 895	1 059	1 680	5634	1,030	1 522	1,00	pacjenci	2 748	1 049	1 673	5470	1 518	lubelskie	badania	4 428	3 808	1 679	9915	1,029	11 615	1,10	pacjenci	4 225	3 746	1 661	9632	10 532	wielkopolskie	badania	7 783	2 718	2 245	12746	1,027	41 138	1,86	pacjenci	7 539	2 672	2 199	12410	22 109	podkarpackie	badania	1 662	1 208	2 231	5101	1,027	6 718	1,01	pacjenci	1 582	1 178	2 205	4965	6 657	śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780	21 668	opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494												
świętokrzyskie	badania	3 940	1 595	3 215	8750	1,034	11 034	1,00																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	3 724	1 584	3 155	8463		11 023		kujawsko-pomorskie	badania	2 067	3 325	1 137	6529	1,032	17 218	1,29	pacjenci	1 974	3 225	1 128	6327	13 324	podlaskie	badania	2 895	1 059	1 680	5634	1,030	1 522	1,00	pacjenci	2 748	1 049	1 673	5470	1 518	lubelskie	badania	4 428	3 808	1 679	9915	1,029	11 615	1,10	pacjenci	4 225	3 746	1 661	9632	10 532	wielkopolskie	badania	7 783	2 718	2 245	12746	1,027	41 138	1,86	pacjenci	7 539	2 672	2 199	12410	22 109	podkarpackie	badania	1 662	1 208	2 231	5101	1,027	6 718	1,01	pacjenci	1 582	1 178	2 205	4965	6 657	śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780	21 668	opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																											
kujawsko-pomorskie	badania	2 067	3 325	1 137	6529	1,032	17 218	1,29																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	1 974	3 225	1 128	6327		13 324		podlaskie	badania	2 895	1 059	1 680	5634	1,030	1 522	1,00	pacjenci	2 748	1 049	1 673	5470	1 518	lubelskie	badania	4 428	3 808	1 679	9915	1,029	11 615	1,10	pacjenci	4 225	3 746	1 661	9632	10 532	wielkopolskie	badania	7 783	2 718	2 245	12746	1,027	41 138	1,86	pacjenci	7 539	2 672	2 199	12410	22 109	podkarpackie	badania	1 662	1 208	2 231	5101	1,027	6 718	1,01	pacjenci	1 582	1 178	2 205	4965	6 657	śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780	21 668	opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																										
podlaskie	badania	2 895	1 059	1 680	5634	1,030	1 522	1,00																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	2 748	1 049	1 673	5470		1 518		lubelskie	badania	4 428	3 808	1 679	9915	1,029	11 615	1,10	pacjenci	4 225	3 746	1 661	9632	10 532	wielkopolskie	badania	7 783	2 718	2 245	12746	1,027	41 138	1,86	pacjenci	7 539	2 672	2 199	12410	22 109	podkarpackie	badania	1 662	1 208	2 231	5101	1,027	6 718	1,01	pacjenci	1 582	1 178	2 205	4965	6 657	śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780	21 668	opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																																									
lubelskie	badania	4 428	3 808	1 679	9915	1,029	11 615	1,10																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	4 225	3 746	1 661	9632		10 532		wielkopolskie	badania	7 783	2 718	2 245	12746	1,027	41 138	1,86	pacjenci	7 539	2 672	2 199	12410	22 109	podkarpackie	badania	1 662	1 208	2 231	5101	1,027	6 718	1,01	pacjenci	1 582	1 178	2 205	4965	6 657	śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780	21 668	opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																																																								
wielkopolskie	badania	7 783	2 718	2 245	12746	1,027	41 138	1,86																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	7 539	2 672	2 199	12410		22 109		podkarpackie	badania	1 662	1 208	2 231	5101	1,027	6 718	1,01	pacjenci	1 582	1 178	2 205	4965	6 657	śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780	21 668	opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																																																																							
podkarpackie	badania	1 662	1 208	2 231	5101	1,027	6 718	1,01																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	1 582	1 178	2 205	4965		6 657		śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780	21 668	opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																																																																																						
śląskie	badania	5 861	5 467	4 849	16177	1,025	41 230	1,90																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	5 682	5 354	4 744	15780		21 668		opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01	pacjenci	686	712	401	1799	3 021	małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																																																																																																					
opolskie	badania	706	728	407	1841	1,023	3 052	1,01																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	686	712	401	1799		3 021		małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535	7 775	łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																																																																																																																				
małopolskie	badania	2 717	2 671	3 309	8697	1,019	21 426	2,76																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	2 628	2 636	3 271	8535		7 775		łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472	6 505	warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																																																																																																																																			
łódzkie	badania	2 033	2 739	1 808	6580	1,017	7 084	1,09																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	2 007	2 692	1 773	6472		6 505		warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423	5 494																																																																																																																																																																		
warmińsko-mazurskie	badania	1 456	1 378	1 651	4485	1,014	6 230	1,13																																																																																																																																																																																	
	pacjenci	1 443	1 338	1 642	4423		5 494																																																																																																																																																																																		

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

### 5.1. Badania molekularne w poszczególnych typach choroby nowotworowej

Celowość i zakres badań genetycznych, w tym molekularnych, różni się znacznie w poszczególnych typach choroby nowotworowej. Liczba refundowanych przez NFZ trzech świadczeń diagnostyki szpitalnej do pewnego stopnia



oddaje te różnice. W latach 2017-2022 prawie połowę badań wykonano u chorych z czterema typami choroby – rakiem płuca (C34), rakiem jelita grubego (suma wskazań C18, C19 i C20), białaczką szpikową (C92) i białaczką limfatyczną (C91).

Kompleksowe badania genetyczne (kod 5.10.00.0000041) wykonywane są w innych proporcjach pod względem wskazań niż badania szpitalne. Ponadto ponad połowa spośród 266 tys. badań sfinansowanych przez NFZ w latach 2017-2022, czyli aż 142 tys. (53 proc.) nie dotyczy konkretnego typu choroby, ale została przypisana do grupy kodów Z80, czyli „obciążenia rodzinnego nowotworami złośliwymi”. Kolejne 45 tys. badań (czyli 17 proc.) zostało przypisane do grup kodów D i Z, również nie związanych z konkretnym typem choroby. Najczęstsze typy choroby, do których zostały przypisane badania kompleksowe – to białaczka szpikowa (C92 – prawie 27 tys.) oraz białaczka limfatyczna (C91 – prawie 11 tys.). W dalszej kolejności były to rak piersi (C50 – prawie 8 tys.), szpiczak mnogi (ok. 4,8 tys.) oraz zespoły mielodysplastyczne (D46 – ok. 4,7 tys.).

**Tabela 4.** Najczęstsze typy nowotworów pacjentów, u których wykonywano badania molekularne (3 świadczenia szpitalne) w latach 2017-2022

ICD-10	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
<b>C34 (płuco)</b>	1889	4448	6076	5423	6397	5069	<b>29 302</b>
<b>C18 (jelito grube)</b>	179	728	2071	2571	2952	2567	<b>18 819</b>
<b>C20 (odbytnica)</b>	91	355	1125	1409	1453	1231	
<b>C19 (okrężnica)</b>	33	155	429	492	556	422	
<b>D47</b>	1497	1990	2189	2070	2899	2354	<b>12 999</b>
<b>C92 (białaczka szpikowa)</b>	1110	1736	1682	1871	2075	1533	<b>10 007</b>
<b>C91 (białaczka limfatyczna)</b>	840	1316	1336	1349	1571	1148	<b>7 560</b>
<b>C56 (jajnik)</b>	104	414	1042	1187	1752	1505	<b>6 336</b>
<b>C48 (otrzewna)</b>	8	35	55	29	44	43	
<b>C57 (nieokreślone narządy żeńskie)</b>	0	7	26	22	33	30	
<b>C50 (piers)</b>	321	604	883	931	1309	1172	<b>5 220</b>
<b>D46 (zesp. mielodyspl.)</b>	449	688	863	653	897	616	<b>4 166</b>
<b>C43 (czerniak)</b>	45	315	831	818	1065	844	<b>3 918</b>
<b>C71 (mózg)</b>	259	442	513	574	766	796	<b>3 350</b>
<b>C90 (szpiczak mnogi)</b>	258	461	556	684	904	758	<b>3 621</b>
<b>C85 (chtłoniak)</b>	151	243	292	273	322	198	<b>1 479</b>
<b>C73 (tarczyca)</b>	15	18	117	189	236	344	<b>919</b>
...							
<b>C61 (prostate)</b>	9	13	41	37	81	149	<b>330</b>
<b>C25 (trzustka)</b>	2	0	8	3	15	43	<b>71</b>

D47 – nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych  
 Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

**Tabela 5.** Najczęstsze typy nowotworów, z którymi były związane kompleksowe badania genetyczne

ICD-10	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
C92 (białaczka szpikowa)	4 753	4 497	4 665	4 226	4 735	4 048	26 924
C91 (białaczka limfatyczna)	1 555	1 920	1 908	1 832	2 215	1 449	10 879
C50 (piers)	1 227	1 230	1 236	1 086	1 629	1 512	7 920
C90 (szpiczak mnogi)	700	658	819	801	986	786	4 750
D46 (zespoły mielodyspl.)	850	859	852	711	667	751	4 690
C18-20 (jelito grube)	233	341	309	483	575	556	2 497
C85 (chłoniak)	348	350	387	457	494	284	2 320
C43 (czerniak)	374	331	457	398	390	363	2 313
C34 (płuco)	311	418	377	322	311	191	1 930
D45 (czerwieńca prawdziwa)	357	306	279	212	179	197	1 530
C56-57, C48 (jajnik)	267	266	261	217	235	283	1 529
...							
C61 (prostate)	44	15	27	15	37	34	172
C25 (trzustka)	12	11	11	6	15	23	78

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

Załącznik Nr 7 do zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. wymienia kody chorób nowotworowych według klasyfikacji ICD-10, w których rozliczane są badania genetyczne. Są to: 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).

Natomiast analiza danych rozliczeniowych NFZ wskazuje, że badania genetyczne rozliczane są także w innych wskazaniach. Zgodnie ze szczegółowym zbiorem rozliczonych 3 typów świadczeń szpitalnych, od początku 2017 roku do końca 3. kwartału 2022 roku wymienione w załączniku wskazania zastosowano do opisu i rozliczenia 94,5 proc. wykonanych świadczeń. Co oznacza, że około 6 tys. badań dotyczyło wskazań innych, nie zawartych w załączniku, przy czym najczęściej były to kody nie przypisane konkretnemu typowi choroby, ale sugerujące brak wiedzy lekarza o jej typie bądź umiejscowieniu.

**Tabela 6.** Kody świadczeń najczęściej używane do rozliczenia badań genetycznych w szpitalach, które nie są wymienione w załączniku nr 7

kod ICD-10	liczba rozliczonych świadczeń 2017 – 3. kw. 2022
D75 (inne choroby krwi i narządów krwiotwórczych)	452
D38 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze)	263
C94 (inne białaczki określonego rodzaju)	106
J (choroby układu oddechowego)	80
C77 (inne choroby krwi i narządów krwiotwórczych)	73
C79 (wtórny nowotwór złośliwy o innym umiejscowieniu)	71
C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia)	70
C81 (choroba Hodgkina)	64

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



### 5.1.1. Badania molekularne w raku płuca

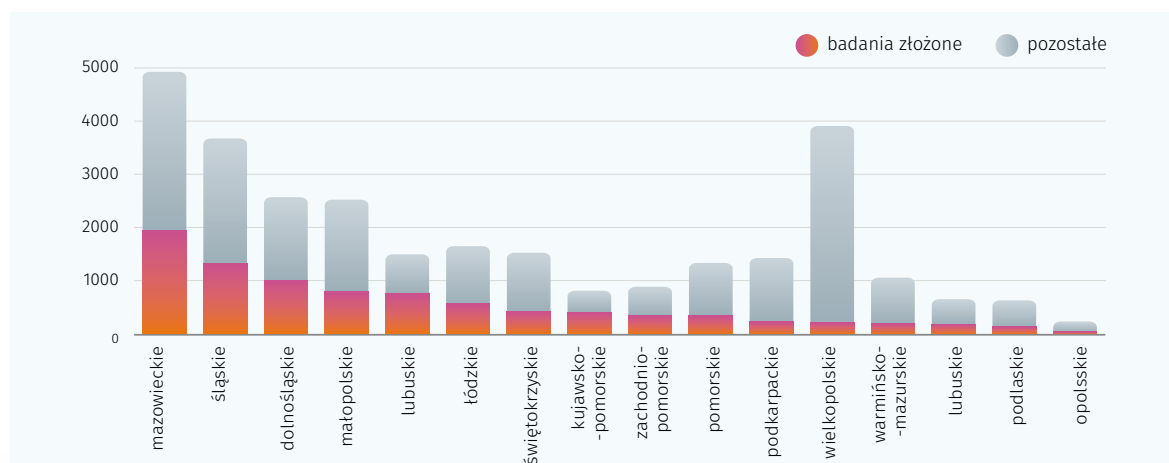
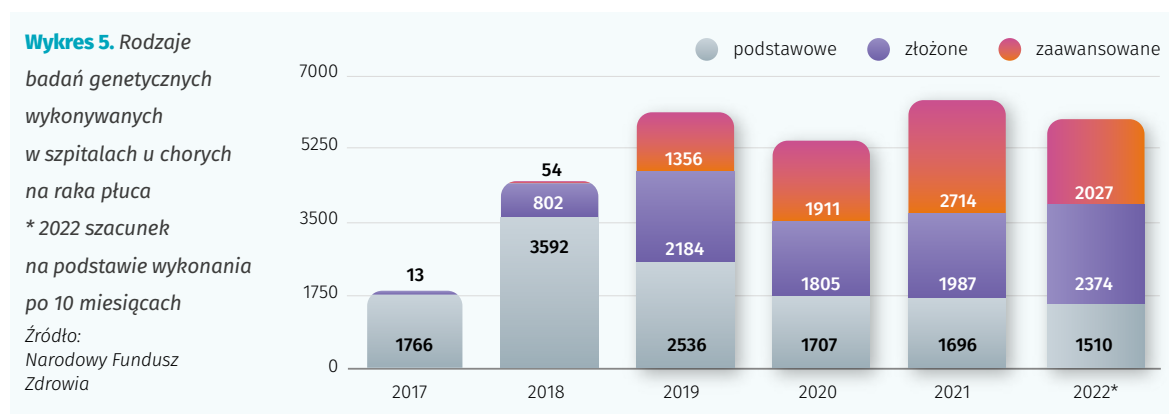
Rak płuca (C34) jest najczęściej wymienianym wskazaniem u chorych, u których wykonywane były badania genetyczne. W latach 2017-2022 wykonano w sumie ponad 29 tys. badań, zaliczonych do trzech świadczeń szpitalnych (podstawowe, złożone, zaawansowane) oraz niecałe 2 tys. genetycznych badań

kompleksowych z zakresu świadczeń odrębnie kontraktowanych. Pod względem liczby ogólnej przewały badania podstawowe, natomiast ich liczba maleje od 2020 roku, a jednocześnie rośnie liczba badań złożonych i zaawansowanych. Odsetek badań wykonywanych z materiału archiwalnego jest od 2019 stały i wynosi ok. 22-24 proc.

**Tabela 7.** Badania genetyczne u chorych z rakiem płuca

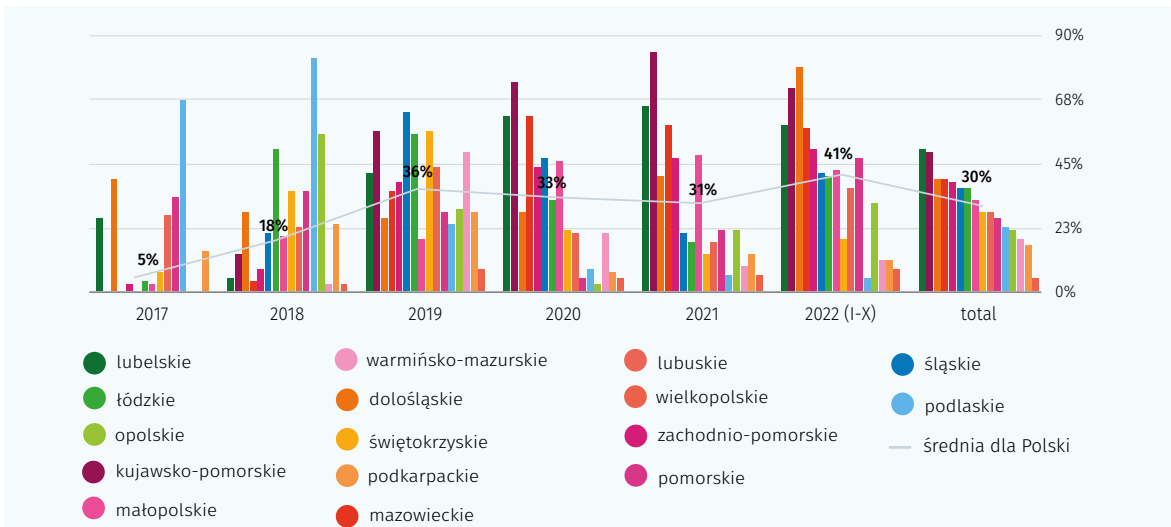
C34	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
<b>Podstawowe (001)</b>	1 766	3 592	2 536	1 707	1 696	1 295	<b>12 592</b>
<b>Złożone (002)</b>	110	802	2 184	1 805	1 987	2 036	<b>8 924</b>
<b>Zaawansowane (003)</b>	13	54	1 356	1 911	2 714	1 738	<b>7 786</b>
<b>suma</b>	<b>1 889</b>	<b>4 448</b>	<b>6 076</b>	<b>5 423</b>	<b>6 397</b>	<b>5 069</b>	<b>29 302</b>
<b>Badania z materiału archiwalnego</b>		333	1 355	1 143	1 414	1 243	<b>5 488</b>
<b>odsetek badań z mat. arch.</b>			7%	22%	21%	22%	25%
<b>Kompleksowe badania genetyczne</b>	311	418	377	322	311	191	<b>1 930</b>

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



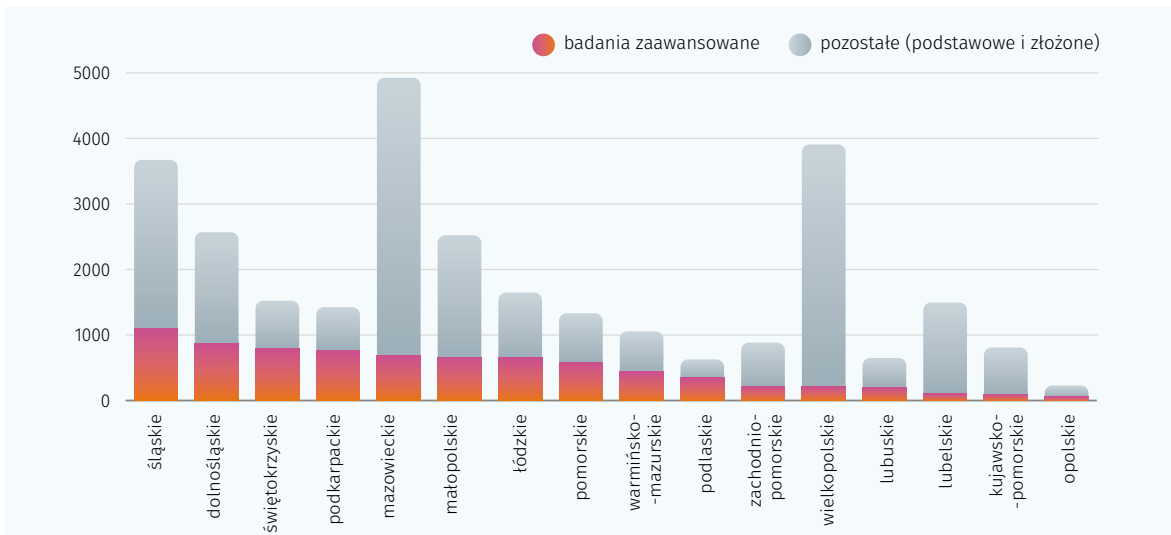
**Wykres 6.** Udział badań złożonych w diagnostyce raka płuca C34 w poszczególnych województwach

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



Wykres 7. Liczba badań złożonych w diagnostyce raka płuca C34 w poszczególnych województwach

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



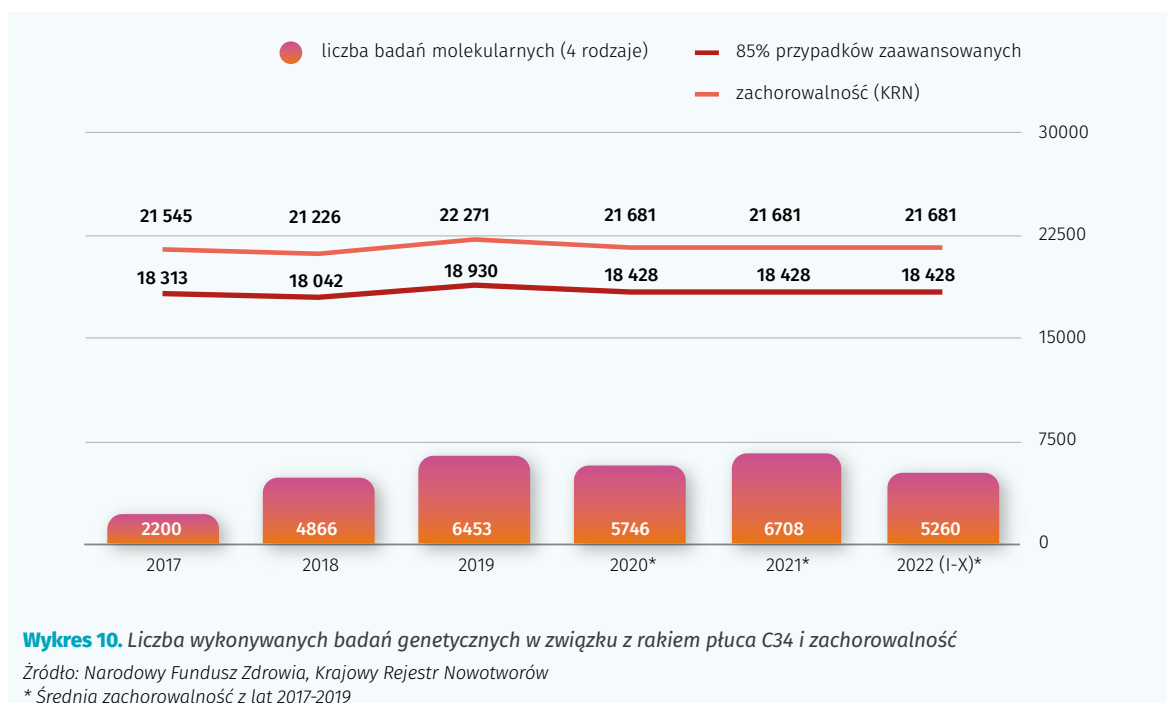
Wykres 8. Badania zaawansowane w diagnostyce raka płuca C34 w poszczególnych województwach (2017-2022)

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



Wykres 9. Liczby badań genetycznych w diagnostyce raka płuca C34 w trzech województwach:

Mazowsze – Śląsk – Wielkopolska (2017-2022)



W diagnostyce genetycznej raka płuca występują znaczące różnice pomiędzy poszczególnymi województwami. Udział badań złożonych w ogólnej puli diagnostyki w latach 2017-2022 waha się od 5 proc. w woj. wielkopolskim do 50 proc. w woj. lubelskim. Średnia liczba badań złożonych w 2022 roku wyniosła 30 proc. wszystkich rozliczonych badań w danym województwie, co oznaczało niewielki spadek w stosunku do lat poprzednich.

Również w liczbie wykonywanych badań złożonych w poszczególnych województwach występują ogromne różnice, które tylko po części można uzasadnić różną liczbą mieszkańców. W Małopolsce i Wielkopolsce widoczna jest dysproporcja na niekorzyść tego rodzaju świadczeń w stosunku do całej puli diagnostyki genetycznej.

Wykorzystanie zaawansowanych badań genetycznych w odniesieniu do raka płuca w latach 2018-2021 wzrastało, zarówno w liczbach bezwzględnych, jak również w proporcji do badań podstawowych i złożonych. Ich udział w całej diagnostyce spadł w 2022 roku. Upowszechnienie badań zaawansowanych w poszczególnych województwach odznacza się jeszcze większą zmiennością niż badań złożonych.

Analizując proporcje trzech świadczeń szpitalnych, dotyczących diagnostyki genetycznej w poszczególnych

województwach wyraźnie widać odmienne strategie ich wykorzystania. Pokazuje to zwłaszcza porównanie proporcji w trzech dużych województwach (Mazowsze, Śląsk, Wielkopolska), w których NFZ finansował w latach 2017-2022 co najmniej pół tysiąca badań genetycznych w związku z diagnostyką raka płuca.

Na Mazowszu wyraźnie preferowane są badania złożone, stanowiące od 2020 roku ponad połowę wszystkich rozliczanych świadczeń. Z kolei w Wielkopolsce od 2017 roku niezmiennie zdecydowaną większość (nawet 80-90 proc.) stanowią badania podstawowe. Na Śląsku koszyk świadczeń jest najbardziej zróżnicowany, przy czym od 2019 roku konsekwentnie wzrasta ilość i udział badań zaawansowanych.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność w roku 2019 wyniosła 22.271 przypadków, zaś średnia z lat 2017-2019 wyniosła 21.681 zachorowań. Liczba wykonywanych badań genetycznych w diagnostyce raka płuca utrzymuje się zatem od 2019 roku na poziomie jednej trzeciej nowo wykrywanych przypadków tej choroby. Około 85 proc. przypadków jest wykrywanych już w stadium zaawansowanym, kiedy należy rozważyć farmakoterapię, przy wyborze której badania molekularne odgrywają istotną rolę. Tymczasem jedynie co trzeci pacjent przechodzi badania genetyczne, przy czym badania zaawansowane – jedynie 8-12 proc. pacjentów.

### 5.1.2. Badania molekularne w raku piersi

Rak piersi (C50) należy do najczęściej wymienianych wskazań u chorych, u których wykonywane były badania genetyczne. Pod względem liczby badań wykonanych w latach 2017-2022 jest trzecim wskazaniem w kompleksowych badaniach genetycznych oraz siódmym w zestawieniu trzech typów badań szpitalnych (podstawowe, złożone i zaawansowane).

Wykonano w sumie ponad 5,2 tys. badań szpitalnych oraz niecały 1 tys. genetycznych badań kompleksowych z zakresu świadczeń odrębnie kontraktowanych. Pod względem liczby ogólnej przeważały badania podstawowe, natomiast od 2020 roku rośnie liczba badań złożonych i zaawansowanych. W latach 2020-2022 z materiału archiwalnego wykonywano ponad 60 proc. wszystkich badań.

Badań kompleksowych wykonano od 2017 roku niemal 8 tys., czyli o ponad połowę więcej niż trzech rodzajów badań szpitalnych. Liczba rozliczanych przez NFZ badań genetycznych, wykonywanych w związku ze wskazaniem raka piersi jest o wiele niższa niż badań wykonywanych

w ramach ministerialnego programu opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka chorób nowotworowych. W ramach 1. modułu tego programu, który dotyczy raka piersi i raka jajnika, tylko w 2021 roku wykonano ponad 23 tys. badań w kierunku mutacji BRCA1, BRCA2, CHEK2 i PALB2.

Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykazuje bardzo znaczące zróżnicowanie liczby badań wykonywanych w związku ze wskazaniem raka piersi w poszczególnych województwach, a także proporcji pomiędzy badaniami zaawansowanymi i podstawowymi czy złożonymi. Ponad 43 proc. wszystkich rozliczonych dotychczas w całym kraju zaawansowanych badań szpitalnych w raku piersi przypada na Mazowsze. W tym województwie przeprowadzono również najwięcej – ponad 18 proc. wszystkich rozliczonych badań szpitalnych – w tym wskazaniu.

Udział badań zaawansowanych w całkowitej liczbie tych świadczeń waha się od 89 proc. (woj. pomorskie), 60 proc. (woj. świętokrzyskie) i 57 proc. (woj. mazowieckie) do 1 proc. w woj. zachodniopomorskim i opolskim.

**Tabela 8.** Badania genetyczne u chorych z rakiem piersi

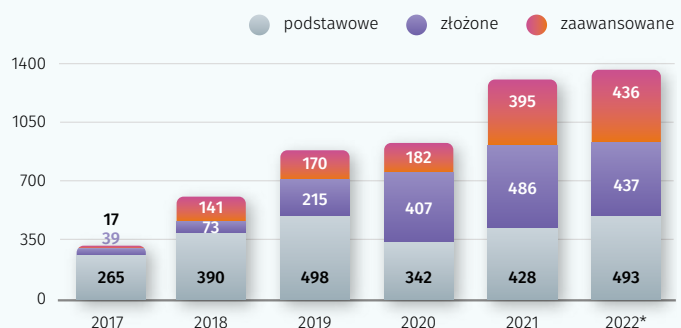
C50	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
podstawowe (001)	265	390	498	342	428	423	2 346
złożone (002)	39	73	215	407	486	375	1 595
zaawansowane (003)	17	141	170	182	395	374	1 279
<b>suma</b>	<b>321</b>	<b>604</b>	<b>883</b>	<b>931</b>	<b>1 309</b>	<b>1 172</b>	<b>5 220</b>
badania z materiału archiwalnego	0	88	486	594	799	770	2 737
odsetek badań z mat. arch.	–	15%	55%	64%	61%	66%	–
<b>kompleksowe badania genetyczne</b>	<b>1 227</b>	<b>1 230</b>	<b>1 236</b>	<b>1 086</b>	<b>1 629</b>	<b>1 512</b>	<b>7 920</b>

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

**Wykres 11.** Rodzaje badań wykonywanych w diagnostyce raka piersi C50 (umowy szpitalne, 3 kody świadczeń)

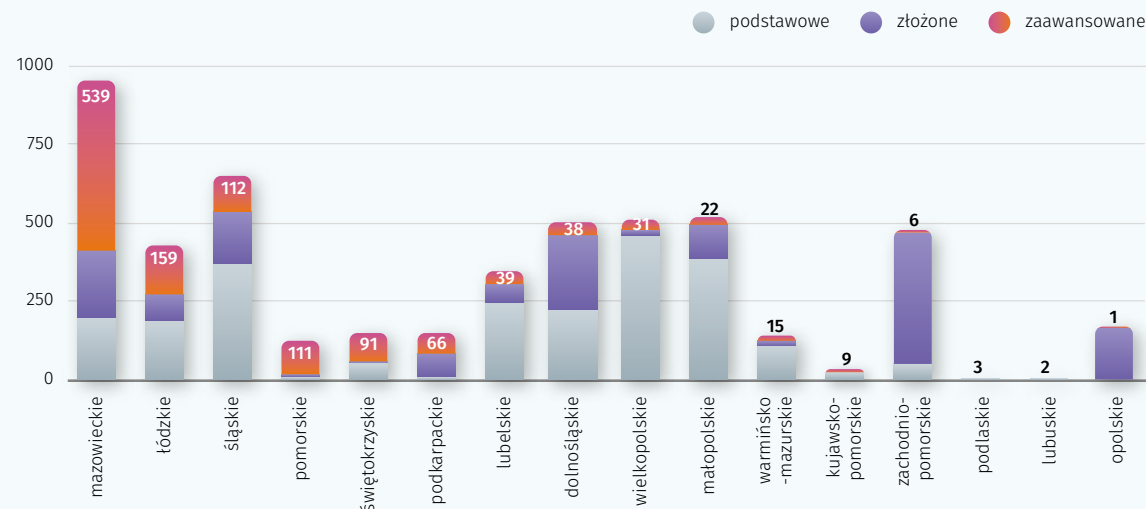
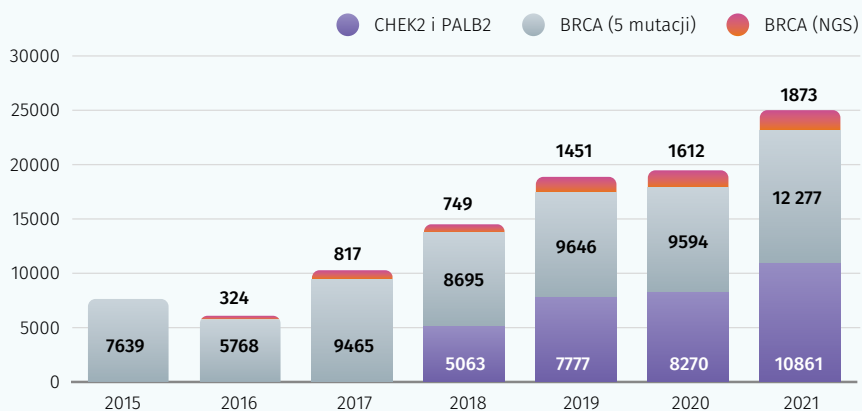
\* 2022 – szacunek na podstawie wykonania po 10 miesiącach

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



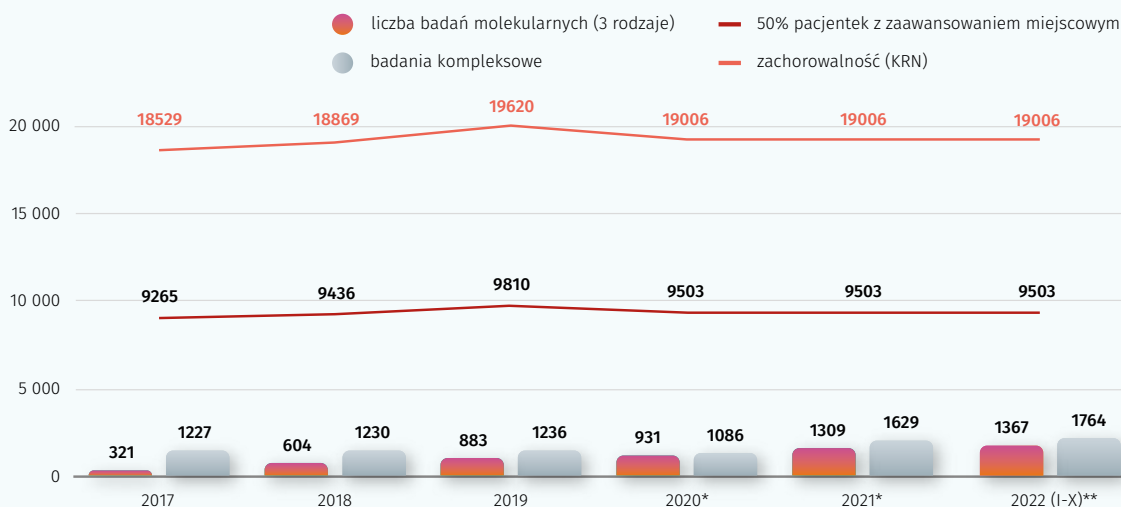
**Wykres 12. Badania molekularne w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka (Moduł 1 – rak piersi i rak jajnika)**

Źródło: Ministerstwo Zdrowia



**Wykres 13. Poszczególne typy badań genetycznych w diagnostyce raka piersi w poszczególnych województwach (trzy świadczenia szpitalne, suma z lat 2017-2022)**

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



**Wykres 14. Porównanie liczby zachorowań z liczbą wykonywanych badań genetycznych w raku piersi C50**

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia, Krajowy Rejestr Nowotworów

\* zachorowalność średnia z lat 2017-2019; \*\* 2022 – szacunek na podstawie wykonania po 10 miesiącach



### 5.1.3. Badania molekularne w raku jajnika

Rak jajnika należy do najczęściej wymienianych wskazań u chorych, u których wykonywane były badania genetyczne. Według badań wykonanych w latach 2017-2022 rak jajnika jest szósty pod względem zsumowanych trzech typów badań szpitalnych (podstawowe, złożone i zaawansowane) oraz na jedenastym miejscu wśród wskazań w kompleksowych badaniach genetycznych. Ze względu na specyfikę objawów i rozpoznawania do diagnostyki raka jajnika należy zaliczyć wskazania objęte trzema kodami: C56 (rak jajnika), C57 (nieokreślone narządy żeńskie) oraz C48 (rak otrzewnej).

W tych trzech wskazaniach wykonano w sumie ponad 6,3 tys. badań szpitalnych oraz ponad 1,5 tys. genetycznych badań kompleksowych z zakresu świadczeń

odrębnie kontraktowanych. W świadczeniach szpitalnych zdecydowanie dominują badania zaawansowane. Ich liczba dynamicznie rośnie od 2019 roku i w 2022 roku przekroczyła 90 proc.

Natomiast odsetek badań wykonywanych z materiału archiwalnego od 2018 roku rośnie z roku na rok i osiągnął 50 proc. w 2022 roku. Badań kompleksowych wykonuje się w tym typie nowotworu znacznie mniej.

W przypadku raka jajnika również istotnym elementem badań genetycznych jest program opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka choroby nowotworowej, tego wskazania – wspólnie z rakiem piersi – dotyczy pierwszy moduł, w ramach którego badane są m.in. mutacje *BRCA1* i *BRCA2*.

**Tabela 9.** Badania genetyczne w diagnostyce raka jajnika

	wskazanie	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
podstawowe (001)	C56	43	32	46	33	43	31	228
	C57	–	1	1	–	3	4	9
	C48	6	31	33	19	27	19	135
	razem	49	64	80	52	73	54	372
złożone (002)	C56	1	18	62	38	48	77	244
	C57	–	2	2	3	5	4	16
	C48	2	3	11	9	5	9	39
	razem	3	23	75	50	58	90	299
zaawansowane (003)	C56	60	364	934	1 116	1 661	1 397	5 532
	C57	–	4	23	19	25	22	93
	C48	–	1	11	1	12	15	40
	razem	60	369	968	1 136	1 698	1 434	5 665
suma (001-003)		112	456	1 123	1 238	1 829	1 578	6 336
badania z materiału archiwalnego	C56	–	110	458	521	836	735	2 660
	C57	–	2	12	7	9	17	47
	C48	–	25	47	22	27	32	153
	razem	–	137	517	550	872	784	2 860
odsetek badań z mat. arch.		–	30%	46%	44%	48%	50%	–
kompleksowe badania genetyczne	C56, C57, C48	267	266	261	217	235	283	1 529
		104	414	1 042	1 187	1 752	1 505	

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

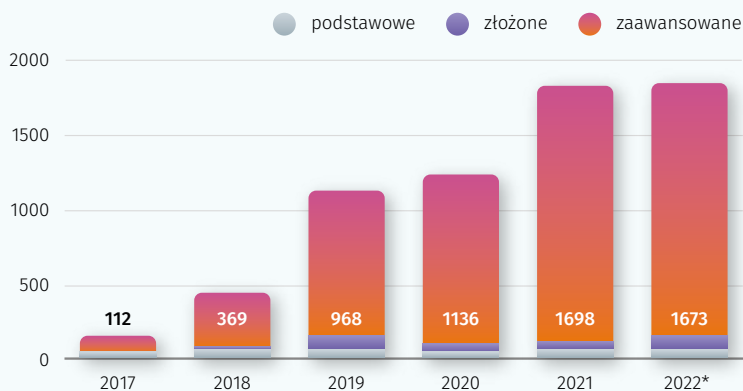
Dzięki szybkiemu wzrostowi liczby badań zaawansowanych w latach 2019-2022, dostępność diagnostyki genetycznej w zestawieniu z liczbą zachorowań na raka jajnika osiągnęła, w porównaniu z innymi typami nowotworów, stosunkowo wysoki poziom. Według Krajowego Rejestru Nowotworów średnia zachorowalność na raka jajnika C56 w latach 2017-2019 wynosiła 3740 przypadków rocznie. Około 70 proc. z nich jest wykrywana już

w stadium choroby rozsianej, dlatego wykonywanie diagnostyki molekularnej odgrywa bardzo istotną rolę we wdrożeniu odpowiedniej farmakoterapii.

W odniesieniu do badań wykonywanych ze wskazaniami związanymi z rakiem jajnika pod względem liczby rozliczonych świadczeń zachodzą także istotne różnice pomiędzy poszczególnymi województwami. W roku 2021 w Polsce

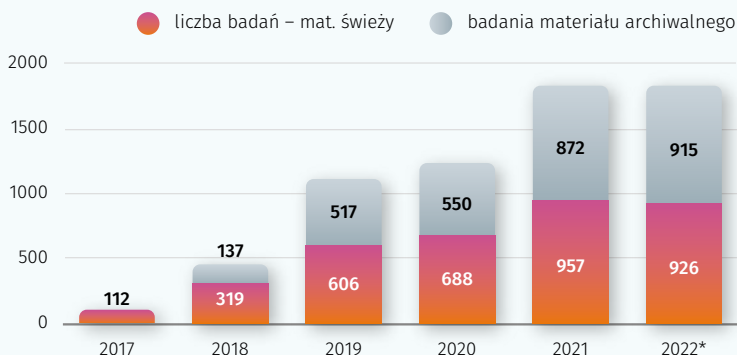
**Wykres 15. Badania genetyczne w diagnostyce raka jajnika (C56, C57, C48) – trzy typy świadczeń szpitalnych**

\* 2022 szacunek na podstawie wykonania po 10 miesiącach  
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



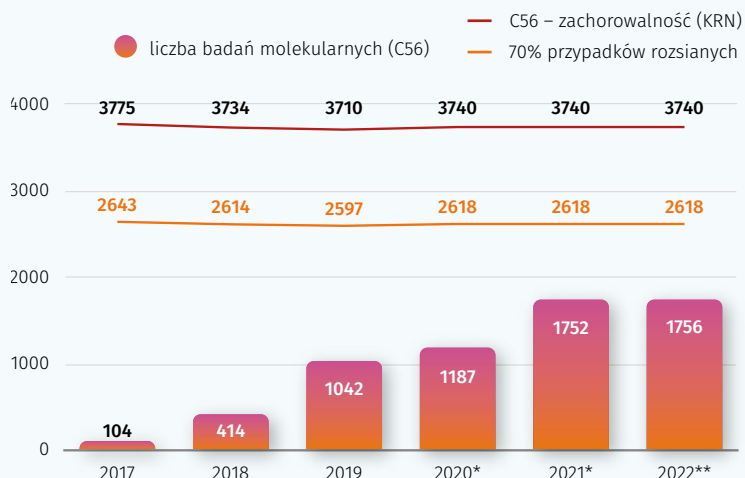
**Wykres 16. Badania z materiału archiwalnego i świeżego w raku jajnika (C56, C57, C48) – trzy typy świadczeń szpitalnych**

\* 2022 szacunek na podstawie wykonania po 10 miesiącach  
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



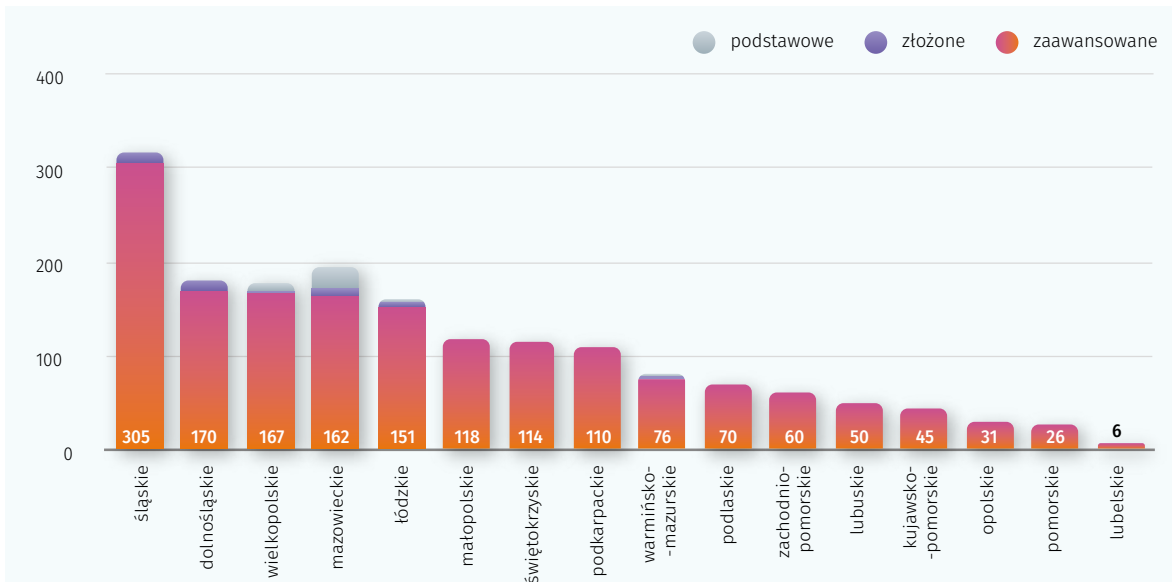
**Wykres 17. Dostęp chorych na raka jajnika C56 do badań molekularnych**

\* Zachorowalność średnia z lat 2017-2019  
\*\* 2022 szacunek na podstawie wykonania po 10 miesiącach  
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia, Krajowy Rejestr Nowotworów



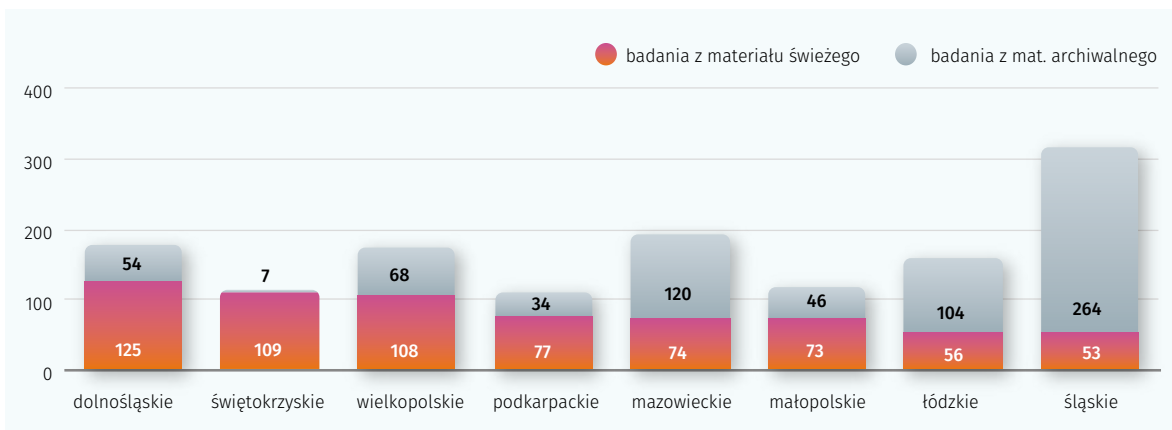
wykonano rekordową jak dotąd liczbę badań genetycznych rozlicznych przez szpitale według trzech kodów świadczeń – 1661 badań we wskazaniu C56. Najwięcej zrealizowano na Śląsku – we wskazaniu C56 rozliczono tam w sumie 317 badań, w tym 305 badań zaawansowanych. Kolejnych kilka oddziałów wojewódzkich rozliczyło ponad 160 świadczeń z trzech rodzajów badań (dolnośląski 179, wielkopolski 176, mazowiecki 194 i łódzki 160), przy czym wszędzie badania zaawansowane zdecydowanie dominowały, stanowiąc od 84 proc. do 95 proc.). Jednocześnie w województwie lubuskim rozliczono jedynie 8 świadczeń (w tym 6 zaawansowanych), na Pomorzu – 27 (w tym 26 zaawansowanych) a w woj. opolskim – 32 świadczenia (w tym 31 zaawansowanych) z trzech zakresów badań genetycznych.

W 2021 roku niemal połowa (48 proc.) badań ze wskazaniem C56 była wykonywana z materiału archiwalnego. Porównanie liczby badań z materiału archiwalnego i materiału świeżego, wykonywanych w województwach, gdzie rozliczono co najmniej 100 świadczeń, wskazuje na znaczące różnice i niejednorodne podejście w tej kwestii. Na Śląsku 83 proc. rozliczonych przez szpitale świadczeń było związanych z kodem badań wykonywanych z materiału archiwalnego, podczas gdy w Świętokrzyskiem stanowiły one jedynie 6 proc., na Dolnym Śląsku – 30 proc., na Podkarpaciu 31 proc. a w Wielkopolsce – 39 proc.



**Wykres 18.** Liczba badań genetycznych wykonywanych we wskazaniu C56 (rak jajnika) w poszczególnych województwach w 2021 roku

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



**Wykres 19.** Porównanie badań we wskazaniu C56 z materiału świeżego i archiwalnego, w wybranych województwach w 2021 roku.

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

### 5.1.4. Badania molekularne w raku prostaty

Rak prostaty (C61) jest wskazaniem rzadko podawanym przy rozliczaniu świadczeń. Na przestrzeni lat 2017-2022 rozliczonych zostało jedynie 330 świadczeń z zakresu szpitalnych badań genetycznych podstawowych, złożonych i zaawansowanych oraz dodatkowo 172 badania z zakresu świadczeń kompleksowych.

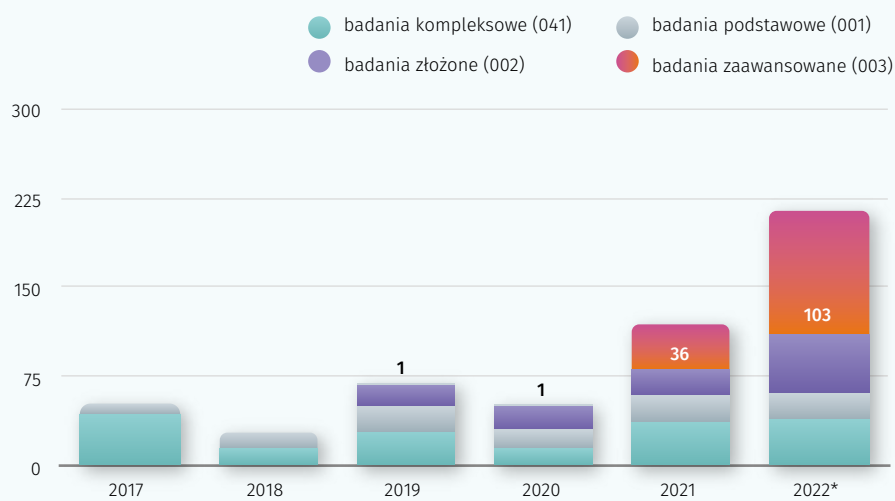
Mimo niskich liczb bezwzględnych, widać jednak dużą dynamikę wzrostu. Od 2020 roku z każdym rokiem podwaja się liczba rozliczanych badań z zakresu 3 świadczeń szpitalnych. Do końca października 2022 roku w tym wskazaniu wykonano 98 badań podstawowych, 106 złożonych oraz 126 zaawansowanych.

**Tabela 10.** Badania genetyczne związane ze wskazaniem raka prostaty C61

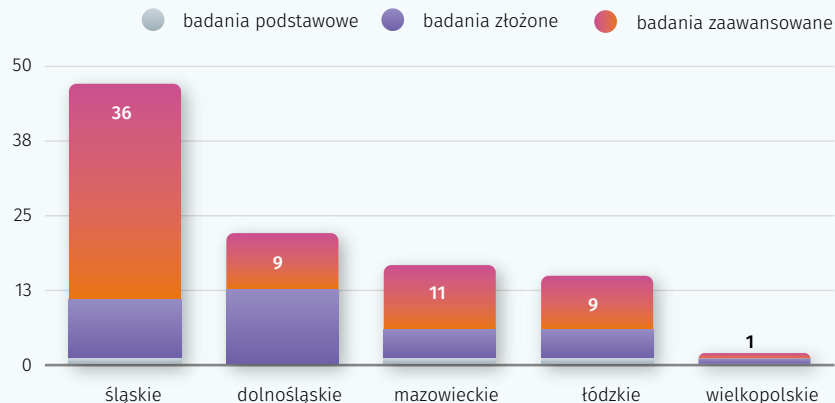
C61	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
podstawowe	8	12	24	15	21	18	98
złożone	1	1	16	21	24	43	106
zaawansowane	-	-	1	1	36	88	126
suma	9	13	41	37	81	149	330
badania z mat. arch.	-	1	13	16	47	132	209
badania kompleksowe	44	15	27	15	37	34	172

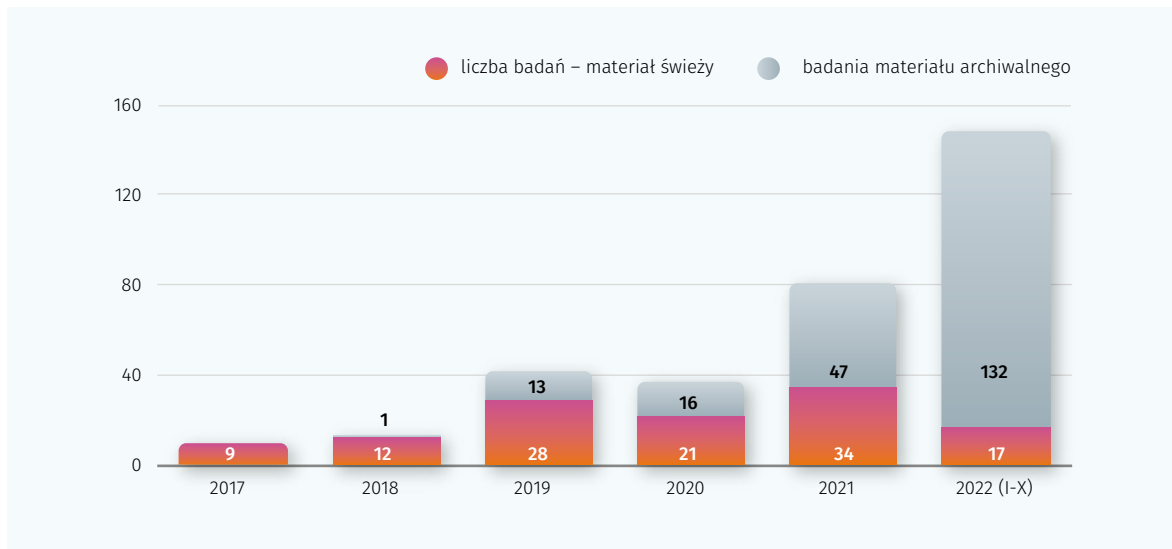
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

**Wykres 20.** Liczba rozliczonych badań genetycznych we wskazaniu raka prostaty C61, lata 2017-2022  
\* 2022 szacunek na podstawie wykonania po 10 miesiącach  
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



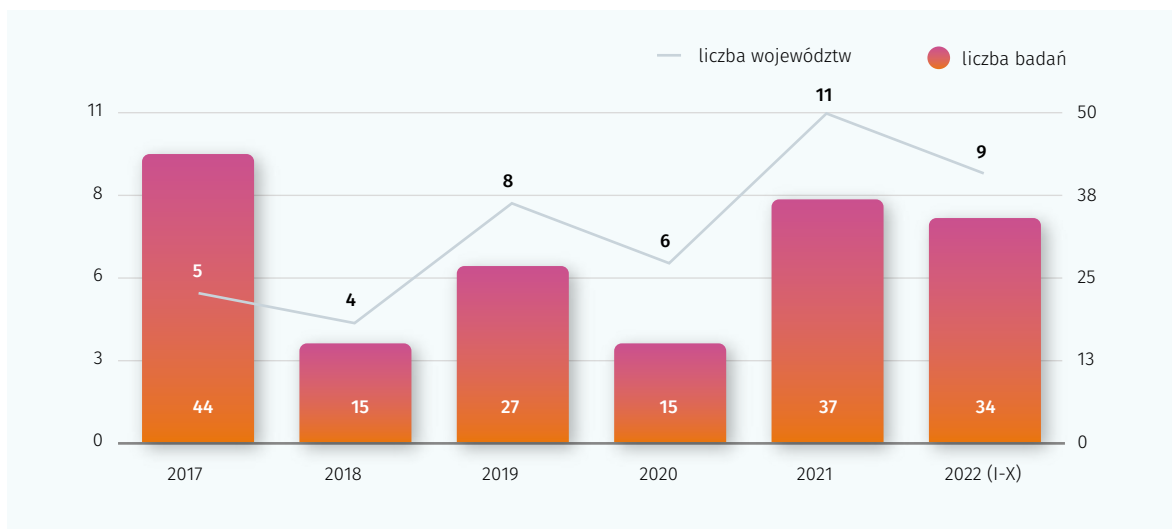
**Wykres 21.** Województwa z największą liczbą rozliczonych w 2022 roku badań genetycznych w raku prostaty C61  
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia





**Wykres 22.** Udział badań z materiału archiwalnego w badaniach szpitalnych (3 zakresy świadczeń) w raku prostaty C61

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



**Wykres 23.** Badania kompleksowe ze wskazaniem raka prostaty C61 w latach 2017-2022 i liczba województw rozliczających

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

W dwóch oddziałach wojewódzkich NFZ do października 2022 roku nie rozliczono jeszcze ani jednego świadczenia z zakresu trzech rodzajów badań szpitalnych (województwa kujawskie i opolskie). Jedynie w 5 województwach rozliczono więcej niż 10 badań genetycznych związanych ze wskazaniem raka prostaty, najwięcej w województwie śląskim – 47, spośród których większość (36) stanowiły badania zaawansowane.

Badania realizowane w szpitalach w zakresie trzech świadczeń (podstawowe, złożone, zaawansowane) w coraz większym stopniu były wykonywane z materiału archiwalnego. W 2022 roku materiał archiwalny stanowił podstawę 89 proc. wszystkich rozliczonych świadczeń.

Kompleksowe badania genetyczne rozliczane ze wskazaniem raka prostaty C61 są również wykonywane w niewielkim zakresie, wręcz minimalnym w porównaniu z innymi nowotworami o podobnej zachorowalności, jak rak płuca czy rak piersi. Warto jest podkreślić, że w okresie 2017-2022 w 5 województwach (lubuskie, małopolskie, pomorskie, warmińsko-mazurskie i zachodniopomorskie) nie rozliczono ani jednego świadczenia tego typu. Są to jednocześnie województwa, w których wykonywano bardzo mało trzech typów badań szpitalnych. W kolejnych latach liczba województw, w których rozliczano ten typ świadczeń, wahała się od 4 do 11.



### 5.1.5. Badania molekularne w raku trzustki

Rak trzustki (C25) jest wskazaniem rzadko podawanym przy rozliczaniu świadczeń. Na przestrzeni lat 2017-2022 rozliczonych zostało jedynie 71 świadczeń z trzech zakresów szpitalnych badań genetycznych oraz dodatkowo 78 badań z zakresu świadczeń kompleksowych. Wykonano 8 badań podstawowych,

10 złożonych oraz 25 zaawansowanych. Ponad połowa z nich została rozliczona jako badanie z materiału archiwalnego. Podobnie jak w raku prostaty, chociaż ich liczba była bardzo niska, to w latach 2021 i 2022 odnotowano dużą dynamikę wzrostu. W 2022 roku rozliczono więcej świadczeń niż w sumie we wszystkich poprzednich latach.

**Tabela 11.** Badania genetyczne związane ze wskazaniem raka trzustki C25

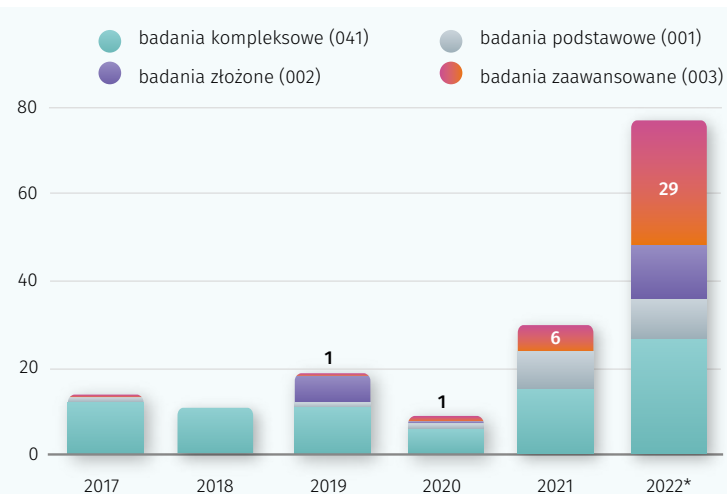
C25	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
podstawowe (001)	1	–	1	1	9	8	20
złożone (002)	–	–	6	1	–	10	17
zaawansowane (003)	1	–	1	1	6	25	34
suma	2	–	8	3	15	43	71
badania z mat. arch.	–	–	4	1	3	33	41
badania kompleksowe	12	11	11	6	15	23	78

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

**Wykres 24.** Liczba rozliczonych badań genetycznych we wskazaniu raka trzustki C25, lata 2017-2022

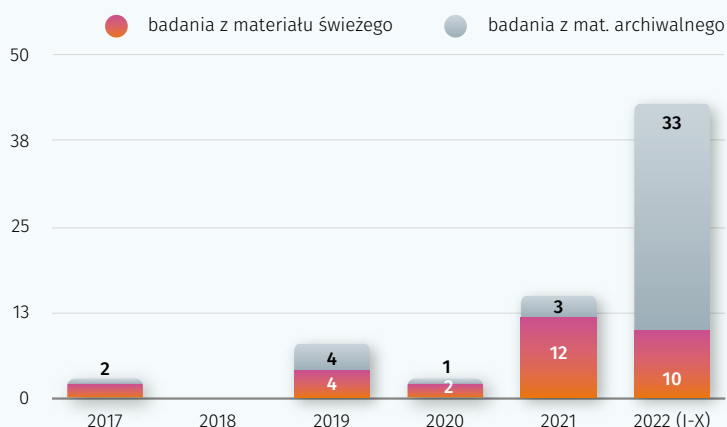
\* 2022 szacunek na podstawie wykonania po 10 miesiącach

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



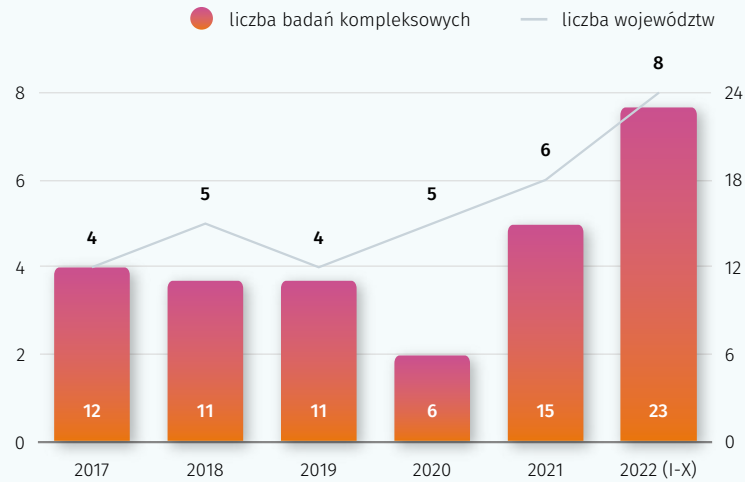
**Wykres 25.** Udział badań z materiału archiwalnego we wskazaniu raka trzustki C25 w badaniach szpitalnych (3 zakresy)

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



**Wykres 26.**

Wykonywanie badań kompleksowych we wskazaniu raka trzustki  
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



W dwóch oddziałach wojewódzkich NFZ do końca 2022 roku nie rozliczono jeszcze ani jednego świadczenia z zakresu trzech rodzajów badań szpitalnych (woj. kujawskie i podlaskie). Jedynie w województwie śląskim rozliczono w latach 2017-2022 więcej niż 20 badań genetycznych (trzy kody szpitalne) związanych ze wskazaniem raka trzustki, przy czym większość z nich stanowiły badania zaawansowane.

Badania realizowane w szpitalach w zakresie trzech świadczeń (podstawowe, złożone, zaawansowane)

w 2022 roku zostały zrealizowane przede wszystkim z materiału archiwalnego (77 proc. rozliczonych świadczeń).

Kompleksowe badania genetyczne rozliczne ze wskazaniem raka trzustki są wykonywane w bardzo niewielkiej ilości. W okresie 2017-2022 w 5 województwach (dolnośląski, lubuski, świętokrzyski, warmińsko-mazurski i zachodniopomorski) nie rozliczono ani jednego świadczenia tego typu.

### 5.1.6. Badania molekularne w raku jelita grubego

Rak jelita grubego jest drugim rodzajem nowotworu pod względem liczby wykonywanych badań genetycznych (3 typy badań szpitalnych). W latach 2017-2022 Narodowy Fundusz Zdrowia rozliczył w sumie ponad 18 tys. świadczeń powiązanych z trzema kodami – C18 (rak jelita grubego – 11 tys. badań), C19 (rak okrężnicy – ponad 2 tys. badań) oraz C20 (rak odbytnicy – ponad 5,5 tys. badań). Ponad 75 proc. wszystkich rozliczonych świadczeń w szpitalach stanowiły badania złożone. Dodatkowo w tych trzech wskazaniach wykonano 2,5 tys. kompleksowych

badań genetycznych, rozliczanych jako świadczenia odrębnie kontraktowane.

Warto podkreślić, że liczba badań genetycznych w tym typie nowotworu rosła systematycznie od 2017 do 2021 roku, przy czym najszybszy wzrost nastąpił pomiędzy rokiem 2018 a 2020. W roku 2022 nastąpiło zatrzymanie tendencji wzrostowej – po 10 miesiącach wykonano 4220 badań (przy założeniu, że w dwóch ostatnich miesiącach wykonano podobną liczbę, co w poprzednich, to szacunkowo w całym 2022 roku było ich ok. 4920). Wzrost dotyczył niemal całości badań

**Tabela 12.** Badania genetyczne w raku jelita grubego (C18-20)

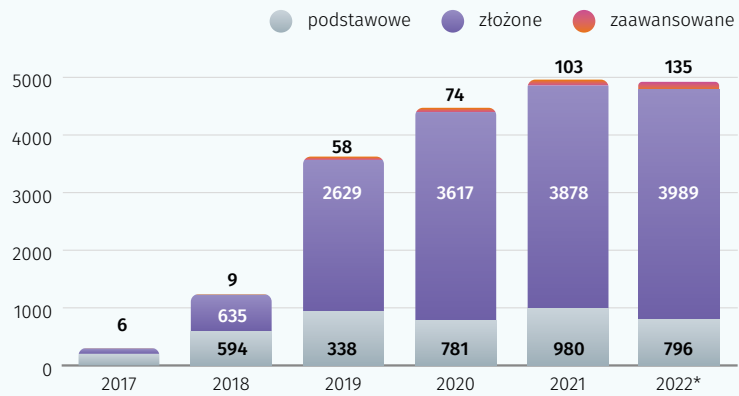
	wskazanie	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
Podstawowe (001)	C18	123	356	517	436	543	426	2 401
	C19	23	61	124	83	105	57	453
	C20	55	177	297	262	332	200	1 323
	razem	201	594	938	781	980	683	4 177
Złożone (002)	C18	54	370	1 518	2 087	2 342	2 069	8 440
	C19	9	91	298	400	439	354	1 591
	C20	33	174	813	1 130	1 097	998	4 245
	razem	96	635	2 629	3 617	3 878	3 421	14 276
Zaawansowane (003)	C18	2	2	36	48	67	72	227
	C19	1	3	7	9	12	11	43
	C20	3	4	15	17	24	33	96
	razem	6	9	58	74	103	116	366
suma (001-003)		303	1 238	3 625	4 472	4 961	4 220	18 819
Badania z materiału archiwalnego	C18	–	453	1 672	2 149	2 470	2 200	8 944
	C19	–	81	335	403	420	329	1 568
	C20	–	232	912	1 185	1 211	1 059	4 599
	razem	–	766	2 919	3 737	4 101	3 588	15 111
odsetek badań z mat. arch.		–	62%	81%	84%	83%	85%	–
Kompleksowe badania genetyczne	C18, C19, C20	233	341	309	483	575	556	2 497
suma (001-003)	C18	179	728	2 071	2 571	2 952	2 567	11 068
	C19	33	155	429	492	556	422	2 087
	C20	91	355	1 125	1 409	1 453	1 231	5 664
								18 819

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

**Wykres 27. Rodzaje badań w raku jelita grubego C18-20 (umowy szpitalne, 3 kody świadczeń)**

\* prognoza

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia



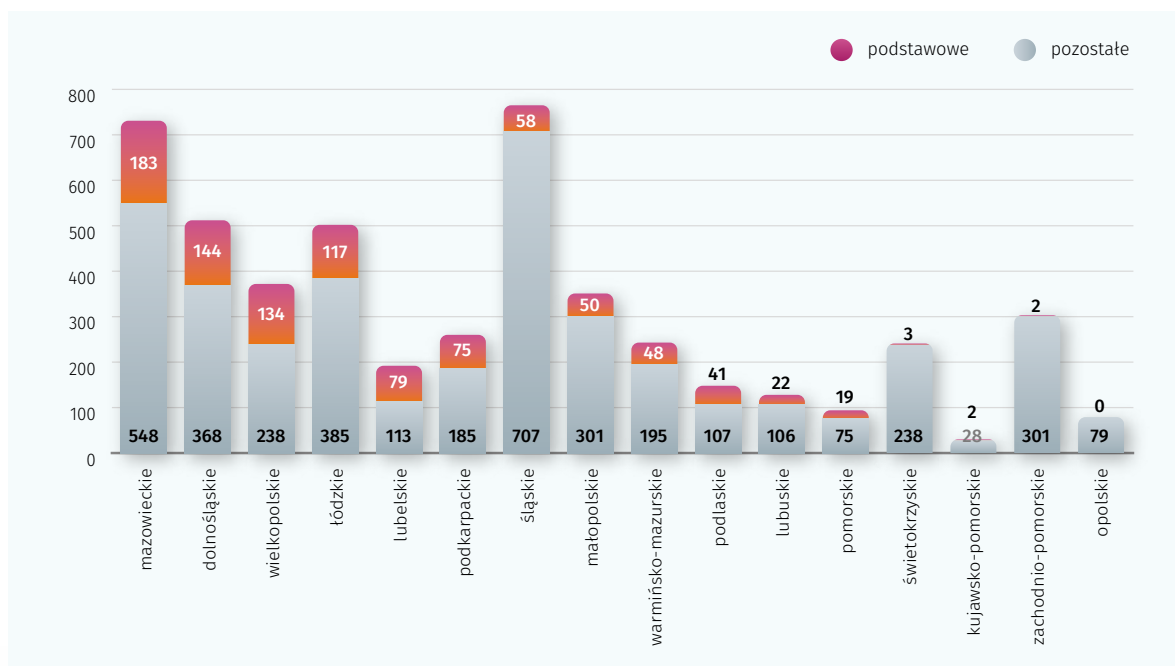
złożonych, podczas gdy badania zaawansowane są bardzo rzadkie.

Bardzo znacząca część badań (ponad 80 proc.) wykonywanych w diagnostyce raka jelita grubego jest wykonywana z materiału archiwalnego.

W badaniach genetycznych związanych z trzema wskazaniami C18-20 (rak jelita grubego, okrężnicy i odbytnicy) zauważalne są różnice w świadczeniach rozliczanych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ.

Podczas gdy najwięcej badań wykonano w 2021 roku na Śląsku (765), Mazowszu (731), Dolnym Śląsku

(512) i w Łódzkiem (502), to udział badań podstawowych w tych województwach znacznie się różnił – od 28 proc. na Dolnym Śląsku, przez 25 proc. na Mazowszu i 23 proc. w Łódzkiem do zaledwie 8 proc. na Śląsku. Województwem, w którym badań podstawowych wykonano proporcjonalnie najwięcej, było lubelskie – stanowiły one ponad 41 proc. wszystkich świadczeń z trzech zakresów badań genetycznych rozliczonych w szpitalach w 2021 roku. W Wielkopolsce było ich 36 proc., a więc niewiele mniej. Najmniejszy odsetek badań podstawowych odnotowano także w Opolu (w 2021 roku nie rozliczono tam ani jednego badania podstawowego), województwie świętokrzyskim i zachodniopomorskim (w obu stanowiły poniżej 1 proc. rozliczonych świadczeń).

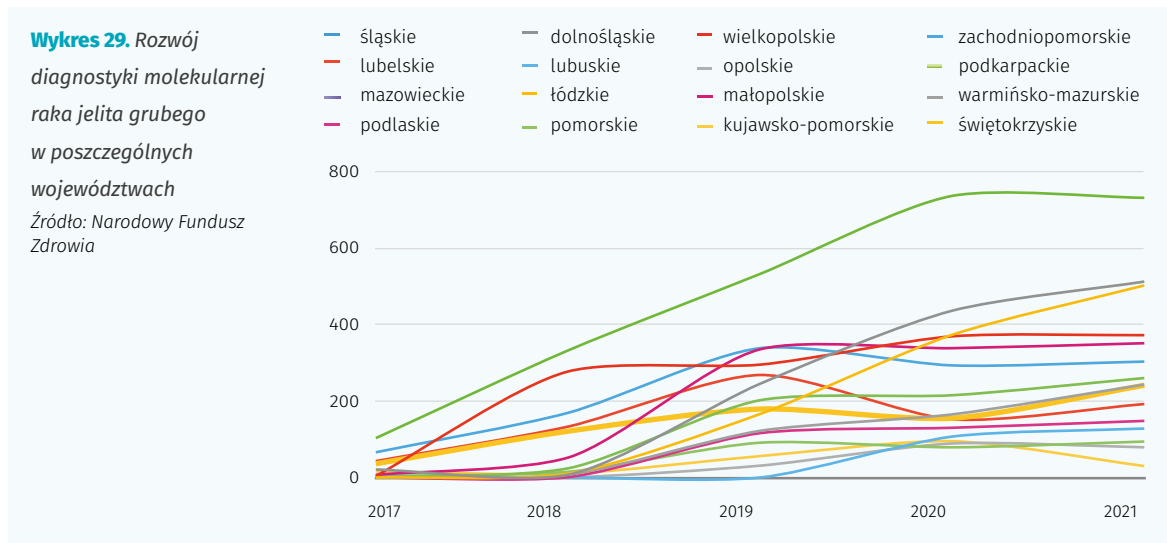


**Wykres 28. Badania podstawowe w diagnostyce raka jelita grubego (C18-20) w poszczególnych województwach w 2021 roku**

Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

Tempo rozwoju diagnostyki molekularnej w poszczególnych województwach także wykazuje znaczące różnice. Analizując trendy wzrostu liczby badań w poszczególnych województwach, widoczny jest stały wzrost w kilku z nich (np. Śląsk, Dolny Śląsk, Łódzkie), ale także stagnacja (np. Wielkopolska, Małopolska, od 2020 roku także Mazowsze) czy wręcz zmniejszenie się liczby badań po 2019 lub 2020 roku (np. województwa lubelskie czy kujawsko-pomorskie).

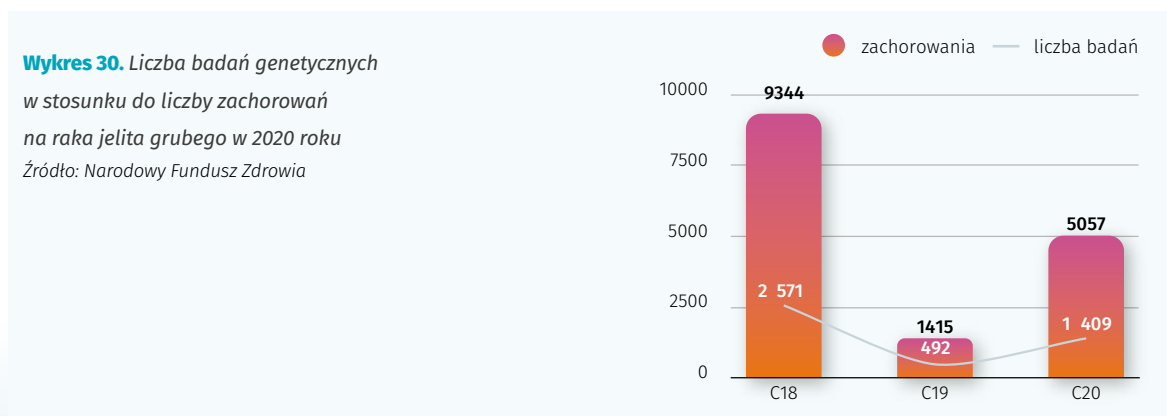
Według Krajowego Rejestru Nowotworów łączna liczba zachorowań na raka jelita grubego, jako suma trzech typów wskazań C18-20 wyniosła w 2020 roku niecałe 16 tys. W tym samym roku wykonano w sumie prawie 4,5 tys. badań genetycznych w związku z tymi trzema typami choroby nowotworowej. Zakładając, że badania dotyczyły osób z chorobą rozpoznaną w tym samym roku, oznacza to, że zbadano 28,3 proc. pacjentów. Trzeba jednak pamiętać, że wykrywalność nowotworów



**Tabela 13. Liczba zachorowań na raka jelita grubego i liczba wykonanych badań genetycznych w 2020 roku**

typ wg CD-10	liczba zachorowań	liczba badań genetycznych (3 typy badań szpitalnych)	stosunek liczby badań do liczby zachorowań
C18	9344	2571	27,5%
C19	1415	492	34,8%
C20	5057	1409	27,9%
<b>suma</b>	<b>15816</b>	<b>4472</b>	<b>28,3%</b>

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Funduszu Zdrowia





w 2020 roku była znacząco niższa w porównaniu z poprzednimi latami wskutek zaburzeń w systemie ochrony zdrowia wywołanych przez pandemię COVID-19.

W przypadku raka jelita grubego liczba wykrytych zachorowań odnotowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów spadła pomiędzy 2019 a 2020 rokiem o około 13 proc.

**Tabela 14.** Badania genetyczne w raku jelita grubego (C18-20) w poszczególnych województwach

C18-20		2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
dolnośląskie		21	7	245	436	512	468	1689
	podstawowe	15	1	67	111	144	156	494
	złożone	6	6	177	325	367	310	1191
	zaawansowane	–	–	1	–	1	2	4
kujawsko-pomorskie		16	10	56	95	30	29	236
	podstawowe	16	8	19	1	2	1	47
	złożone	–	1	35	93	28	26	183
	zaawansowane	–	1	2	1		2	6
lubelskie		43	133	268	152	192	179	967
	podstawowe	32	79	206	73	79	30	499
	złożone	11	54	62	79	111	149	466
	zaawansowane	–	–	–	–	2	–	2
lubuskie		2	0	0	107	128	125	362
	podstawowe	1	–	–	–	22	67	90
	złożone	1	–	–	107	105	57	270
	zaawansowane	–	–	–	–	1	1	2
łódzkie		0	10	166	373	502	450	1501
	podstawowe	–	3	19	23	117	103	265
	złożone	–	7	147	350	376	344	1224
	zaawansowane	–	–	–	–	9	3	12
małopolskie		7	52	335	338	351	269	1352
	podstawowe	2	26	19	7	50	7	111
	złożone	2	23	313	330	299	262	1229
	zaawansowane	3	3	3	1	2	–	12
mazowieckie		103	332	532	736	731	621	3055
	podstawowe	85	90	183	248	183	39	828
	złożone	18	241	348	452	496	529	2084
	zaawansowane	–	1	1	36	52	53	143
opolskie		0	0	31	89	79	66	265
	podstawowe	–	–	–	1	–	–	1
	złożone	–	–	31	87	78	66	262
	zaawansowane	–	–	–	1	1	–	2

**Tabela 14.** Badania genetyczne w raku jelita grubego (C18-20) w poszczególnych województwach (ciąg dalszy)

C18-20		2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I-X)	suma
podkarpackie		0	24	202	215	260	278	979
	podstawowe	–	4	13	48	75	144	284
	złożone	–	19	166	167	184	132	668
	zaawansowane	–	1	23	–	1	2	27
podlaskie		0	1	116	130	148	87	482
	podstawowe	–	–	65	55	41	22	183
	złożone	–	1	50	75	105	65	296
	zaawansowane	–	–	1	–	2	–	3
pomorskie		4	15	91	79	94	53	336
	podstawowe	–	6	3	4	19	3	35
	złożone	2	8	86	75	74	50	295
	zaawansowane	2	1	2	–	1	–	6
śląskie		1	66	636	717	765	753	2938
	podstawowe	–	3	5	17	58	16	99
	złożone	1	63	629	700	705	735	2833
	zaawansowane	–	–	2	–	2	2	6
świętokrzyskie		36	121	179	155	241	160	892
	podstawowe	21	1	1	–	3	2	28
	złożone	14	119	178	154	236	141	842
	zaawansowane	1	1	–	1	2	17	22
warmińsko-mazurskie		0	8	122	165	243	162	700
	podstawowe	–	1	–	16	48	2	67
	złożone	–	7	122	148	193	158	628
	zaawansowane	–	–	–	1	2	2	5
wielkopolskie		4	277	295	369	372	221	1538
	podstawowe	4	275	198	160	134	82	853
	złożone	–	1	78	185	221	120	605
	zaawansowane	–	1	19	24	17	19	80
zachodniopomorskie		65	169	338	293	303	277	1445
	podstawowe	23	89	134	1	2	1	250
	złożone	42	80	203	290	300	275	1190
	zaawansowane	–	–	1	2	1	1	5
<b>Cała Polska</b>		<b>302</b>	<b>1225</b>	<b>3612</b>	<b>4449</b>	<b>4951</b>	<b>4198</b>	<b>18737</b>
<b>razem</b>	<b>podstawowe</b>	<b>199</b>	<b>586</b>	<b>932</b>	<b>765</b>	<b>977</b>	<b>675</b>	<b>4134</b>
<b>razem</b>	<b>złożone</b>	<b>97</b>	<b>630</b>	<b>2625</b>	<b>3617</b>	<b>3878</b>	<b>3419</b>	<b>14266</b>
<b>razem</b>	<b>zaawansowane</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>55</b>	<b>67</b>	<b>96</b>	<b>104</b>	<b>337</b>

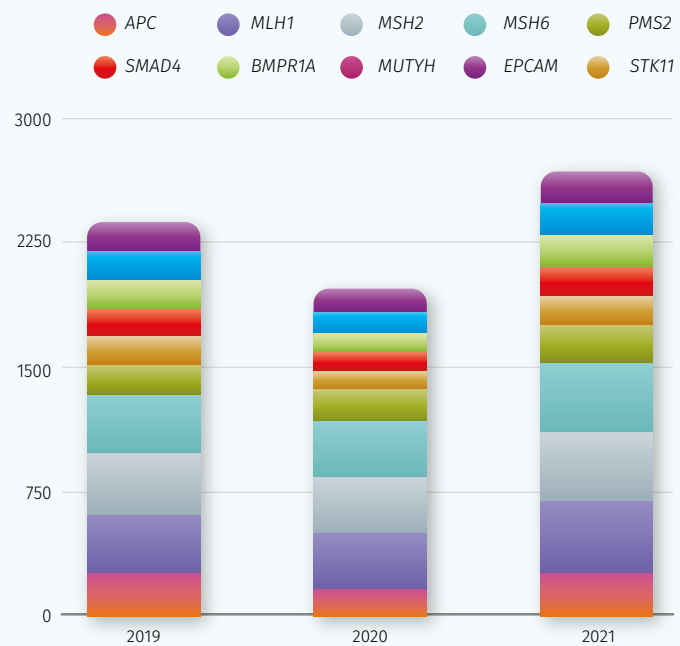
Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia

W przypadku raka jelita grubego rodziny chorych mają także dostęp do badań w kierunku wykrycia 10 mutacji genetycznych w ramach modułu 2 programu opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka choroby nowotworowej (łącznie z nowotworami błony śluzowej trzonu macicy).

Badania są prowadzone w kierunku zidentyfikowania nosicieli m.in. mutacji genów *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*. Od 2019 roku przebadano w ramach tego modułu ok. 7 tysięcy osób w kierunku 10 mutacji, rocznie wykonuje się badania ok. 2,5 tys. osób.

**Wykres 31.** Badania molekularne w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka (Moduł 2 – rak jelita grubego i błony śluzowej macicy)

Źródło: Ministerstwo Zdrowia



# Rozwiązania organizacyjne i systemowe w zakresie diagnostyki molekularnej w onkologii. Dostępność badań w wybranych krajach Unii Europejskiej

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

*Istnieją regionalne dysproporcje w dostępie do identyfikacji biomarkerów i ich jakości w Unii Europejskiej i Wielkiej Brytanii. Kraje Europy Północnej i Zachodniej osiągają najwyższe wyniki w zakresie uwzględnionych wskaźników, odzwierciedlające ich wyższe inwestycje w opiekę zdrowotną. Kraje Europy Południowej i Środkowej oraz kraje bałtyckie mają zwykle umiarkowaną dostępność medycyny precyzyjnej i rozsądny standard badań biomarkerów, z powszechnymi ograniczeniami, takimi jak regionalne różnice w dostępie do infrastruktury badawczej i finansowania.*

## Wprowadzenie

W lutym 2021 r. Komisja Europejska opublikowała dokument strategiczny pt. „Europe’s Beating Cancer Plan”<sup>1</sup>. Europejski Plan Walki z Rakiem jest zorganizowany wokół czterech kluczowych obszarów działania z 10 sztandarowymi inicjatywami i wieloma działaniami wspierającymi. Zostanie on wdrożony z wykorzystaniem całej gamy instrumentów finansowych Komisji, przy czym na działania związane z rakiem przeznaczono łącznie 4 mld euro, w tym z programu EU4Health, programu „Horyzont Europa” i programu „Cyfrowa Europa”. Cztery kluczowe działania w ramach Europejskiego Planu Walki z Rakiem – to:

1. **Prewencja** poprzez działania ukierunkowane na kluczowe czynniki ryzyka, zdrowe odżywianie i aktywność fizyczną.
2. **Wczesne wykrywanie** raka poprzez poprawę dostępu do wczesnej diagnostyki w zakresie badań przesiewowych.

## 3. Diagnostowanie i leczenie poprzez działania zapewniające lepszą zintegrowaną i kompleksową opiekę onkologiczną oraz przeciwdziałanie nierównemu dostępowi do wysokiej jakości opieki i leków.

- a) Do 2030 r. 90 proc. kwalifikujących się pacjentów powinno mieć dostęp do krajowych kompleksowych ośrodków onkologicznych połączonych za pośrednictwem nowej sieci UE.
  - b) Zostanie uruchomiona nowa inicjatywa „Diagnostyka i leczenie raka dla wszystkich”, aby poprawić dostęp do innowacyjnej diagnostyki i leczenia nowotworów, a europejska inicjatywa na rzecz zrozumienia raka (UNCAN.eu) pomoże zidentyfikować osoby z wysokim ryzykiem częstych nowotworów.
4. **Poprawa jakości życia pacjentów** i osób, które przeżyły raka, w tym rehabilitacja, potencjalne nawroty nowotworu, choroby przerzutowe oraz środki wspierające integrację społeczną i reintegrację w miejscu

<sup>1</sup> Europe’s Beating Cancer Plan. Communication from the commission to the European Parliament and the Council. European Commission, 2021. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf)

pracy. Uruchomiona zostanie inicjatywa „Lepsze życie dla chorych na raka”, skupiająca się na dalszej opiece.<sup>2</sup>

Komisja Europejska wprowadziła 9 grudnia 2022 r. nowe zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka (ang. *New Approach on Cancer Screening*).<sup>3</sup> Natomiast 23 stycznia 2023 r. w ramach Europejskiego Planu Walki z Rakiem opublikowano Europejską Inicjatywę Obrazowania Nowotworów (ang. *European Cancer Imaging Initiative*).<sup>4</sup> Celem Europejskiej Inicjatywy Obrazowania Nowotworów jest wspieranie innowacji i wdrażania technologii cyfrowych w leczeniu i opiece, aby osiągnąć bardziej precyzyjne i szybsze podejmowanie decyzji klinicznych, diagnostykę, leczenie i medycynę predykcyjną dla osób chorych na nowotwory. Planowane jest maksymalne wykorzystanie potencjału danych i technologii cyfrowych, takich jak sztuczna inteligencja (ang. *Artificial Intelligence, AI*) oraz obliczenia o wysokiej wydajności (ang. *High-Performance Computing, HPC*). Kluczowa jest personalizacja medycyny – w tym onkologii. Grupa Doradcza Horyzontu 2020 zdefiniowała medycynę personalizowaną jako „model medyczny wykorzystujący charakterystykę fenotypów i genotypów poszczególnych osób (np. profilowanie molekularne, obrazowanie medyczne, dane dotyczące stylu życia) w celu dostosowania właściwej strategii terapeutycznej do właściwej osoby we właściwym czasie i/lub określenie predyspozycji do choroby i/lub zapewnienie terminowej i ukierunkowanej profilaktyki”.<sup>5</sup>

### 6.1. Rozwiązania organizacyjne i systemowe w zakresie diagnostyki molekularnej w onkologii

W dobie dynamicznego rozwoju wiedzy w zakresie genetyki medycznej i biologii molekularnej nowotworów dostęp do badań genetycznych jest warunkiem personalizacji opieki. Onkologia personalizowana – to prowadzenie zgodnej ze sztuką medyczną diagnostyki, w tym molekularnej, postawienie rozpoznania, określenie rokowania i – co szczególnie istotne – wybór terapii dopasowanej do typu nowotworu. Wybór odpowiedniej terapii staje się coraz bardziej złożony z uwagi na wzrost

liczby identyfikowanych genów, których zmiany stają się celem dla coraz większej liczby nowych leków celowanych. W 2018 roku blisko 850 cząsteczek znajdowało się w zaawansowanych stadiach badań klinicznych, a 91 proc. z nich stanowiły terapie celowane. Praktyka kliniczna przesuwa się w kierunku onkologii precyzyjnej, gdzie badania molekularne umożliwiają dopasowanie spersonalizowanego leczenia do unikatowego profilu genomowego nowotworu pacjenta. Konieczna jest więc zmiana podejścia do diagnostyki i podejmowania decyzji w codziennej praktyce klinicznej w kierunku pełnego wykorzystania diagnostyki molekularnej. **Wykonanie pogłębionej diagnostyki jest także uzasadnione ekonomicznie, gdyż pozwala zarówno wybrać najbardziej optymalną na danym etapie wiedzy terapię, jak i uniknąć terapii nieefektywnych lub suboptymalnych, a tym samym uniknąć kosztów nieracjonalnych z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia.**

Technologie takie jak kompleksowe profilowanie genomowe (ang. *comprehensive genomic profiling, CGP*) są siłą napędową tej zmiany. Korzyści płynące z CGP wykraczają poza bezpośrednie wyniki kliniczne pacjentów i obejmują efekty systemowe, społeczne i ekonomiczne. Do głównych barier utrudniających integrację z rutynową praktyką kliniczną należy brak infrastruktury zapewniającej wdrożenie diagnostyki genetycznej oraz ograniczone zrozumienie genomiki wśród personelu medycznego. Ponadto brak dowodów ekonomicznych w zakresie zdrowia wspierających szersze wykorzystanie CGP budzi obawy płatników, dotyczące korzyści systemowych i przystępności cenowej tej technologii. Propozycje polityki mającej na celu poprawę sprawiedliwego dostępu pacjentów do CGP będą musiały uwzględniać nowe modele finansowania, procesy oceny technologii medycznych, które uwzględniają korzyści zarówno dla pacjentów, jak i korzyści systemowe, a także odpowiednie standardy regulacyjne w celu określenia jakości testów profilowania genomowego.<sup>6</sup>

W ostatnich latach diagnostyka molekularna w Europie przechodzi ewolucję od tradycyjnych technik, przez

2 *Europe's Beating Cancer Plan: A new EU approach to prevention, treatment and care. European Commission, 3.02.2021. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_21\\_342](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_342)*

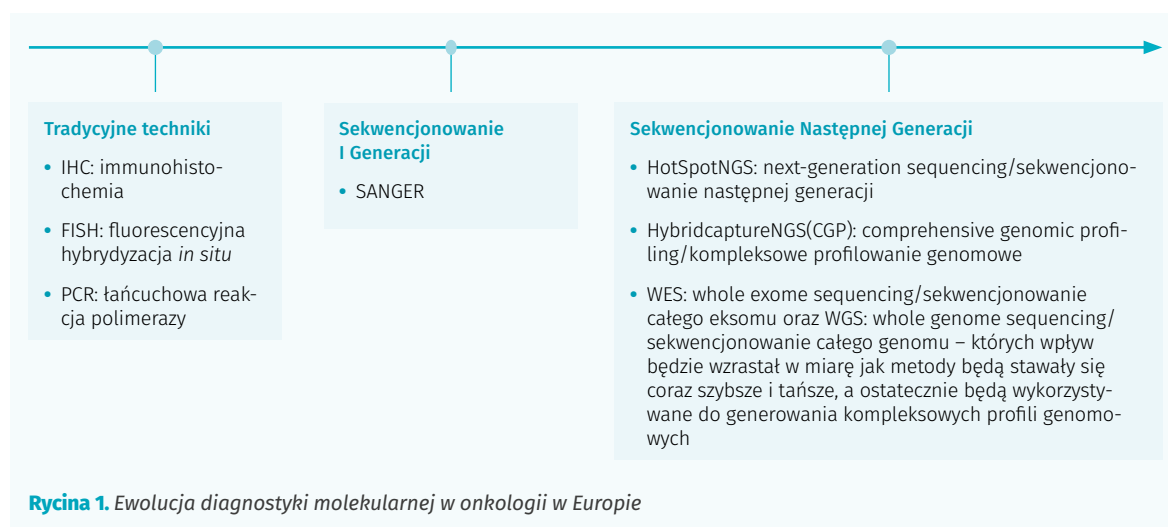
3 *European Health Union: A new EU approach on cancer detection – screening more and screening better. European Commission, 20.09.2022 [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_22\\_5562](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_5562)*

4 *European Cancer Imaging Initiative. European Commission, 2022 <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/cancer-imaging>*

5 *EU Health Ministers in their Council conclusions on personalised medicine for patients. Komisja Europejska, 2015 [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/personalised-medicine\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/personalised-medicine_en)*

6 *Thomas D, M, Hackett J, M, Plestina S: Unlocking Access to Broad Molecular Profiling: Benefits, Barriers, and Policy Solutions. Public Health Genomics 2022;25:70-79. doi: 10.1159/000520000 <https://www.karger.com/Article/Pdf/520000>*





sekwencjonowanie I generacji do sekwencjonowania następnej generacji.<sup>7</sup> (Rycina 1)

W 2020 r. opracowano raport pt. „Access to Personalised Oncology in Europe”, który zawierał analizy wykorzystania spersonalizowanych produktów onkologicznych w całej Europie oraz zwrócił uwagę na bariery w dostępie pacjentów.<sup>8</sup> Zalecane jest wykorzystanie dowodów przedstawionych w raporcie do zainicjowania dyskusji z decydentami politycznymi w celu zwiększenia dostępu do onkologii personalizowanej w całej Europie. Raport pokazuje szereg wyzwań związanych z upowszechnienia onkologii personalizowanej w całej Europie w zakresie trzech obszarów:

- **Generowanie dowodów na skuteczność** (ang. *Effective Evidence Generation*) – przede wszystkim wykorzystanie danych z badań klinicznych i rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) w procesie HTA i refundacji technologii diagnostycznych i lekowych przez krajowych regulatorów i płatników.
- **Regulacje prawne** (ang. *regulation*) – przede wszystkim dostosowanie prawa krajowego do regulacji unijnych, aby zmniejszyć różnicę między dostępnością do innowacyjnych metod diagnostyki i leczenia nowotworów w poszczególnych krajach.
- **Pomiar wartości i kosztów** (ang. *Value Determination and Reimbursement*).

Według raportu IQVIA z 2021 r. „Supporting Precision Oncology” terapie celowane, terapie immuno-

onkologiczne i terapie związane z predykcyjnymi biomarkerami są w coraz większym stopniu standardowymi metodami leczenia w onkologii i oczekuje się, że ich zastosowanie i rozwój będą się nadal zwiększać. Choć wiele takich samych leków jest dopuszczonych zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i na pięciu największych rynkach europejskich, czas tych zezwoleń, a także decyzje refundacyjne każdego państwa członkowskiego Europy spowodowały pewne zauważalne różnice w stosowaniu testów genetycznych.

Na przykład testy biomarkerów dla *BRCA* w raku piersi i raku jajnika, takich jak: *KRAS*, *NRAS*, *ROS-1* i *MSI*, mają niższe wskaźniki dostępu na pięciu największych rynkach europejskich niż w Stanach Zjednoczonych. Warto zauważyć, że liczba testów *BRCA* w raku piersi spadła w Stanach Zjednoczonych o 11,7 proc. od 2017 roku i pozostaje stosunkowo niska w Europie, częściowo ze względu na liczbę dostępnych obecnie opcji leczenia, które nie zalecają lub nie wymagają testów *BRCA* (np. terapie oparte na statusie HR lub HER2) i tym samym ograniczają potrzebę wykonywania tego testu.

W przypadku guzów z wieloma potencjalnymi sposobami leczenia zastosowanie diagnostyki genetycznej może pomóc w wyborze odpowiednich metod leczenia i uniknięciu marnotrawstwa leków, które byłyby mniej odpowiednie lub mniej skuteczne dla pacjenta niż inne opcje. Jest to szczególnie prawdziwe w przypadku raka jelita grubego i raka płuc, z których oba odnotowały od

7 Kompleksowe profilowanie genomowe nowotworów Foundation Medicine. Roche. <https://www.roche.pl/pl/roche-polska/foundation-medicine.html>

8 Jennifer Gill; Anna-Maria Fontrier; Aurelio Miracolo and Panos Kanavos (2020) 'Access to Personalised Oncology in Europe' London School of Economics <https://doi.org/10.21953/5zsbeehvd3u8>

2017 roku wzrost testowania molekularnego w Stanach Zjednoczonych i Europie. W przypadku raka jelita grubego znacząco wzrosło stosowanie testów z wieloma biomarkerami, w szczególności przy 19 proc. wzroście testów *NRAS* w Stanach Zjednoczonych i 93 proc. wzroście testów *PD1* w Europie od 2017 r. Wykorzystanie testów *MSI* i *MMR* również wzrosło w USA i Europie,



**Jedno z uniwersalnych wyzwań wiąże się z obciążeniem testowaniem biomarkerów, zwłaszcza w odniesieniu do ilości tkanki niezbędnej do dokładnego testowania.**

ponieważ badanie to wpływa na podejmowanie decyzji dotyczących chemioterapii adjuwantowej czy doboru terapii celowanych.

Na różnice w stosowaniu diagnostyki genetycznej pomiędzy Stanami Zjednoczonymi a Europą ma wpływ szereg czynników, w tym czas zatwierdzania leków z biomarkerami prognostycznymi. W szczególności dostępność testów molekularnych różni się w zależności od kraju, miasta i regionu Europy – diagnostyka genetyczna jest często wykonywana tylko w większych szpitalach. Jedno z badań wykazało, że tylko 50–70 proc. laboratoriów w niektórych krajach europejskich miało możliwość wykonywania sekwencjonowania następnej generacji (NGS), podczas gdy w innych było ich mniej niż 25 proc. Wreszcie, wśród pacjentów i pracowników służby systemu ochrony zdrowia w Europie może brakować świadomości i edukacji w zakresie testowania molekularnego i onkologii precyzyjnej, co może ulec zmianie w przyszłości.

Jedno z uniwersalnych wyzwań wiąże się z obciążeniem testowaniem biomarkerów, zwłaszcza w odniesieniu do

ilości tkanki niezbędnej do dokładnego testowania. Często przeprowadza się wiele rodzajów testów biomarkerów przy użyciu pojedynczej próbki tkanki, aby w pełni ocenić guza, w tym fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH) i immunohistochemię (IHC), a także NGS, w celu zintegrowania wielu kluczowych mutacji genów i zmian rearanżacyjnych w jednym panelu NGS.

Ponieważ coraz więcej testów biomarkerów staje się zalecanych lub wymaganych przed zastosowaniem terapii w różnych typach nowotworów, problemem staje się ilość tkanki dostępnej do testowania, zwłaszcza gdy zleca się wiele testów. Postęp biopsji płynnej w rutynowej opiece będzie zależał od utrzymującej się tendencji spadkowej kosztów NGS. Wpływ na to będzie mieć także standaryzacja testów w badaniach i opiece klinicznej, a także rozwój nowych zaawansowanych technik analitycznych, takich jak algorytmy, które można wykorzystać do łączenia biomarkerów (np. zarówno *ctDNA*, jak i *CTC*), aby pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia.<sup>9</sup>

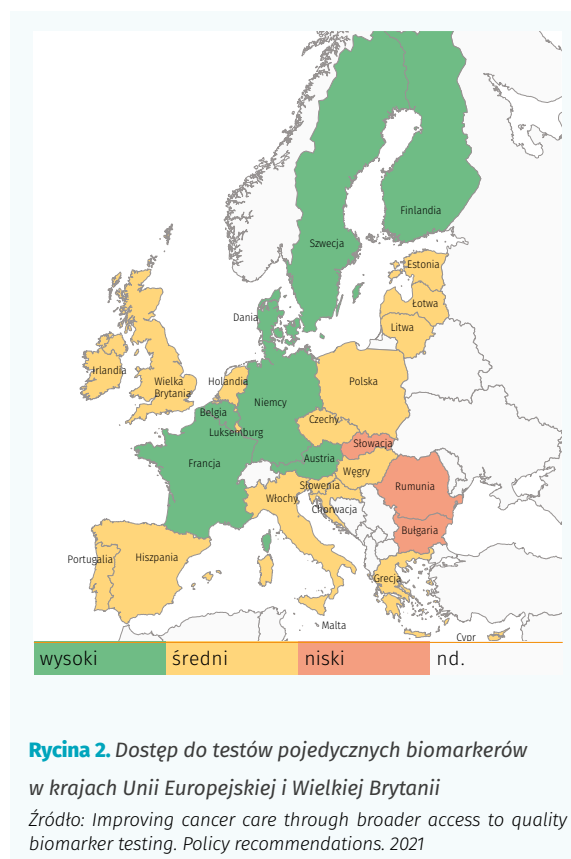
W lutym 2021 r. opublikowano raport pt. „Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations”<sup>10</sup>. Raport przedstawia wyniki inicjatywy IQN Path, ECPC i EFPIA mającej na celu poprawę opieki onkologicznej poprzez szerszy dostęp do wysokiej jakości badań genetycznych. Celem tej inicjatywy jest identyfikacja barier w testowaniu biomarkerów w krajach Unii Europejskiej i Wielkiej Brytanii oraz opracowanie zaleceń w zakresie polityki zdrowotnej, tak aby wszystkim kwalifikującym się pacjentom onkologicznym zapewnić dostęp do idealnego testowania: wysokiej jakości testów genetycznych, które są łatwo dostępne dla wszystkich chorych na raka bez uszczerbku dla liczby analizowanych genów, z nowymi testami szybko włączonymi do standardu opieki.

## **6.2. Dostępność badań genetycznych w onkologii w wybranych krajach Unii Europejskiej**

Raport pt. „Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations” przedstawia wyniki badań przeprowadzonych w 2020 r. w celu oceny aktualnego stanu badań genetycznych w 27 krajach Unii Europejskiej i Wielkiej Brytanii, zidentyfikowania deficytów w poszczególnych

<sup>9</sup> Supporting Precision Oncology. IQVIA, 2020 <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/supporting-precision-oncology>

<sup>10</sup> Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations. February 2021. <https://www.efpia.eu/media/589727/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe.pdf>



krajach oraz opracowania zaleceń politycznych w celu poprawy dostępu i jakości badań biomarkerów w onkologii w całej Europie. Raport ocenia dostęp do kluczowych biomarkerów w zdefiniowanym zakresie:

1. Testów pojedynczych biomarkerów (ang. *single-biomarker tests*):
  - a) Immunohistochemia (IHC)/Fluorescencja *in situ*/Hybrydyzacja (FISH): *PD-L1, HER2, ALK, MMR/MSI*,
  - b) Diagnostyka molekularna (MDx; włączając reakcję łańcuchową polimerazy (PCR) i jednogonowe sekwencjonowanie następnej generacji (NGS): *BRCA, EGFR, NTRK, BRAF, KRAS/NRAS*;
2. Testów wielobiomarkerowych (ang. *multi-biomarker tests*): sekwencjonowanie następnej generacji, NGS) – do 50 genów/panel celowany, NGS – panel złożony (>50 genów);
3. Inne – biopsja płynna (ctDNA/osocze).

W ramach badania przeprowadzono ankiety wśród 141 kierowników laboratoriów i 1 665 pacjentów oraz 58 pogłębionych wywiadów z kierownikami laboratoriów, lekarzami i płatnikami.<sup>11</sup>

Analizę wykonano zgodnie z czterema metrykami **dostępu**:

1. Dostęp do laboratorium
2. Dostępność testów
3. Zwrot kosztów badań (poziom refundacji publicznej)
4. Odsetek zleceń na testy

oraz trzema metrykami **jakości**:

1. Uczestnictwo w systemie jakości (EQA)
2. Akredytacja laboratorium (ISO)
3. Czas wykonania testu.

### 6.2.1. Dostęp do testów pojedynczych biomarkerów

Ze względu na krytyczne znaczenie publicznej refundacji diagnostyki w onkologii, dostęp do testów z pojedynczym biomarkerem został oceniony jako co najmniej średni w krajach, w których >25 proc. testów z pojedynczym biomarkerem było finansowanych przez firmy farmaceutyczne. W krajach o najniższych wynikach w zakresie dostępu do testów z pojedynczym biomarkerem (tj. Słowacja, Rumunia, Bułgaria) infrastruktura laboratoriów diagnostycznych była słabo rozwinięta lub nieskutecznie zorganizowana, co zapewniało niewystarczającą liczbę laboratoriów i ograniczało dostęp pacjentów do badań.

Ogólnie rzecz biorąc, kraje Europy Zachodniej i Północnej wykazują szybką i powszechną integrację testów z praktyką kliniczną, podczas gdy w Europie Wschodniej integracja jest wolniejsza i węższa, co odzwierciedla niższy poziom inwestycji i słabsze powiązanie procesów refundacji leków i testów. Dostęp do testów z jednym biomarkerem w Europie Południowej i Wschodniej jest utrudniony również ze względu na niższy poziom publicznego zwrotu kosztów badań, co oznacza, że pacjenci muszą płacić za testy z własnej kieszeni (np. Słowacja, Grecja) lub polegać na opłaceniu testów przez firmy farmaceutyczne (Bułgaria, Hiszpania, Węgry, Rumunia). Kraje o lepszym dostępie do testów pojedynczych biomarkerów (np. Belgia, Francja) charakteryzują się wsparciem politycznym i funkcjonującymi ścieżkami skierowań. Na przykład Belgia prowadzi regularne przeglądy wytycznych dotyczących badań, aby zachęcić do zlecenia nowych testów, a także posiada zorganizowane sieci laboratoriów. Jasne i dobrze ugruntowane ścieżki skierowań istnieją również we Francji i Danii, aby zapewnić pacjentom dostęp do ośrodków posiadających wymagane możliwości testowania (Rycina 2).

11 *Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations. February 2021. <https://www.efpia.eu/media/589727/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe.pdf>*





laboratoryjnych, albo przez brak refundacji publicznej. Na przykład na Węgrzech istnieją limity kwot zwracanych przez płatników publicznych, co oznacza, że wymagane jest dodatkowe finansowanie ze strony firm farmaceutycznych. W Bułgarii NGS nie jest finansowany ze środków publicznych. Ogólnie rzecz biorąc, **brak refundacji publicznej kosztów badań z użyciem wielu biomarkerów jest kluczową przeszkodą w dostępie do testów z użyciem wielu biomarkerów w licznych krajach europejskich.**

### 6.2.3. Jakość testów

Jakość badań biomarkerów jest najwyższa w Europie Zachodniej i Północnej, częściowo dzięki większej motywacji laboratoriów do udziału w systemach zapewniania jakości. Na przykład w Wielkiej Brytanii uczestnictwo w EQA jest obowiązkowe. W Belgii wszystkie laboratoria diagnostyki molekularnej muszą posiadać akredytację ISO dla około 80 proc. procedur badań molekularnych przeprowadzanych na miejscu. Sytuacja wygląda inaczej w niektórych krajach Europy Wschodniej. Na przykład w Słowenii ani udział w EQA, ani akredytacja ISO nie są wymagane do finansowania ze środków publicznych lub udziału w badaniach klinicznych.

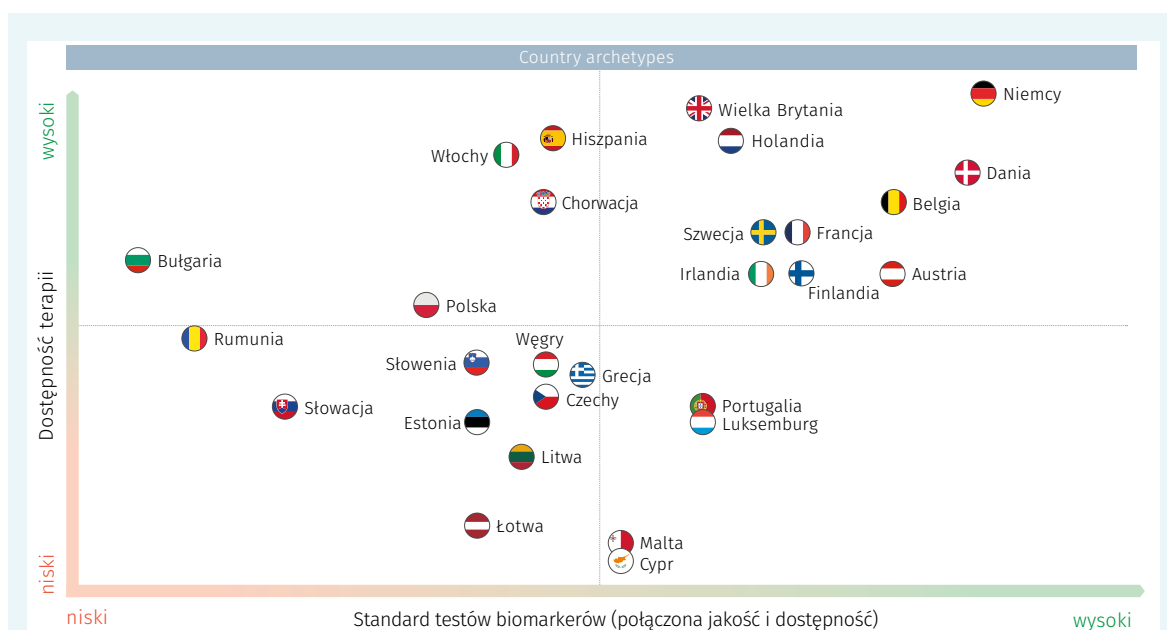
Innym kluczowym czynnikiem gwarantującym jakość jest zapewnienie specjalnego finansowania na wsparcie

udziału w programie. Na przykład w Holandii fundusze na obowiązkowy udział w EQA i akredytację ISO są zapewniane z centralnego budżetu na diagnostykę. W Finlandii i Austrii fundusze publiczne są przeznaczane specjalnie na zapewnianie jakości. Z kolei w Rumunii, Czechach i na Węgrzech brak dostępnych funduszy jest kluczową barierą udziału w programie EQA.

Centralizacja testów może ułatwić udział w programie. Na przykład w Danii centralizacja większości testów w dużych ośrodkach regionalnych gwarantuje, że liczba testów jest wystarczająca, aby uzasadnić koszty i wysiłek związany z uczestnictwem w programie EQA (Rycina 4).

### 6.2.4. Wyniki zbiorcze

Podsumowując, istnieją regionalne dysproporcje w dostępie do testów biomarkerów i ich jakości w Unii Europejskiej i Wielkiej Brytanii. Kraje Europy Północnej i Zachodniej osiągają najwyższe wyniki w zakresie uwzględnionych wskaźników, odzwierciedlające ich wyższe inwestycje w opiekę zdrowotną. Kraje Europy Południowej i Środkowej oraz kraje bałtyckie mają zwykle umiarkowaną dostępność medycyny precyzyjnej i rozsądny standard badań biomarkerów, z powszechnymi ograniczeniami, takimi jak regionalne różnice w dostępie do infrastruktury badawczej i finansowania (np. we Włoszech i Hiszpanii). W krajach Europy Wschodniej



**Rycina 5.** Zbiorcze wyniki w zakresie dostępności do celowanych terapii przeciwnowotworowych warunkowanych dostępem do diagnostyki genetycznej, wg krajów Unii Europejskiej, 2020

Źródło: Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations. 2021



**Tabela. 2.** Cele zawarte w rekomendacjach

Cele wspierające dostęp do badań	Cele wspierające jakość badań
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Refundacja terapii celowanych (precyzyjnych).</li> <li>2. Testy biomarkerów są szeroko dostępne w momencie wprowadzenia danego leku na rynek lub wkrótce po nim.</li> <li>3. Laboratoria posiadają wymagane możliwości do wykonywania pełnego zakresu technologii badań biomarkerów.</li> <li>4. Testy biomarkerów są dostępne po przystępnych cenach, całkowita efektywność kosztowa jest zgodna z dopuszczalnymi progami, a testy są refundowane przez płatników publicznych.</li> <li>5. Testy biomarkerów są zlecane wszystkim kwalifikującym się pacjentom.</li> <li>6. Wszyscy kluczowi interesariusze mają dostęp do wysokiej jakości ciągłej edukacji promującej testowanie biomarkerów.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. Oceny jakości i procesy walidacji mają na celu wspieranie najlepszych praktyk.</li> <li>8. Wyniki testów biomarkerów są dostarczane w klinicznie uzasadnionym terminie.</li> </ol>

zidentyfikowano poważniejsze bariery utrudniające jednolity dostęp i jakość testów biomarkerów, co wymaga bardziej znaczących zmian strukturalnych w celu osiągnięcia równości w dostępie do medycyny precyzyjnej w całej Europie.

Na podstawie zaprezentowanych analiz można stwierdzić, że największe bariery w dostępie do diagnostyki genetycznej w krajach europejskich – to:

1. Ograniczona dostępność refundacyjna leków precyzyjnych powiązanych z wykonaniem diagnostyki genetycznej.
2. Brak kompleksowej oceny wartości testów diagnostycznych.
3. Znaczne zróżnicowanie infrastruktury laboratoryjnej, możliwości wykonywania testów molekularnych i ścieżek pacjentów.
4. Ograniczona dostępność środków publicznych na diagnostykę genetyczną.
5. Ograniczona świadomość i edukacja interesariuszy.
6. Niekonsekwentny udział laboratoriów w systemach zapewniania jakości.

Zidentyfikowane bariery, utrudniające pacjentom dostęp do wysokiej jakości badań genetycznych, występują w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w różnym stopniu.

Rekomendacje raportu koncentrują się na czterech kluczowych obszarach:

1. Należy wprowadzić refundację publiczną kosztów badań, opartą na ocenie wartości testów biomarkerów (zarówno pojedynczych, jak i wielu biomarkerów) i uwzględniającą pełną wartość zaawansowanych testów.

2. Należy wdrożyć inwestycje w infrastrukturę, w tym inwestycje w scentralizowane gromadzenie danych kliniczno-genomicznych w różnych krajach.
3. Należy prowadzić edukację interesariuszy w zakresie diagnostyki genetycznej.
4. Należy wymagać powszechnego i konsekwentnego uczestnictwa w systemach zapewniania jakości.



**W Europie Wschodniej i krajach bałtyckich absorpcja NGS jest ograniczona albo przez brak możliwości laboratoryjnych, albo przez brak refundacji publicznej.**

W perspektywie krótkoterminowej należy podjąć kroki w celu ujednoczenia dostępu do badań biomarkerów i ich jakości w całej UE i Wielkiej Brytanii, gwarantując wszędzie minimalny standard badań. Taki minimalny standard jest definiowany jako: „Wszyscy pacjenci z rakiem kwalifikujący się do terapii powiązanej z biomarkerami powinni zostać poddani testom na obecność wszystkich istotnych klinicznie biomarkerów, które są wskazane w medycynie precyzyjnej, w stosownych przypadkach z wykorzystaniem rozszerzonych paneli”.

W rekomendacjach zawarto sześć celów wspierających dostęp do badań oraz dwa cele w zakresie jakości, które należy spełnić, aby zrealizować tę wizję.

Powyższe wnioski i rekomendacje potwierdził również raport pt. „Access to Personalised Oncology in Europe”, w którym przeanalizowano stan dostępu do diagnostyki genetycznej w pięciu krajach – Anglii, Francji, Niemczech, Polsce i Szwecji.<sup>12</sup> Zgodnie z zawartymi w nim analizami:

- Wszyscy kwalifikujący się pacjenci powinni mieć dostęp do refundowanych (w pełni), możliwych do zastosowania testów mutacji (biomarkerów), wbudowanych w wystandaryzowane ścieżki pacjentów w momencie rozpoznania i progresji choroby.
- Rządy krajów powinny zapewniać terminową i jednoczesną ocenę oraz refundację zarówno leków, jak i testów biomarkerów.
- Kraje powinny inwestować w standardy i infrastrukturę diagnostyczną, zwłaszcza tę wymaganą do sekwencjonowania nowej generacji, oraz opracować specjalne ścieżki finansowania, aby zapewnić

wszystkim pacjentom onkologicznym dostęp do pełnej diagnostyki.

Rekomendowane jest również włączenie aktualnego zakresu informacji istotnych dla onkologii personalizowanej do programów nauczania na studiach licencjackich i podyplomowych dla wszystkich pracowników ochrony zdrowia. Należy włączyć edukację i przekazywanie aktualnego stanu wiedzy na temat postępów naukowych istotnych dla onkologii personalizowanej do obowiązkowego ustawicznego doskonalenia zawodowego dla praktykujących klinicystów. Bardzo ważne jest również terminowe aktualizowanie wytycznych klinicznych w celu odzwierciedlenia najnowszych postępów zarówno w testach diagnostycznych, jak i lekach celowanych, a także wdrażanie tych wytycznych przez klinicystów.

12 Jennifer Gill; Anna-Maria Fontrier; Aurelio Miracolo and Panos Kanavos (2020) 'Access to Personalised Oncology in Europe' London School of Economics <https://doi.org/10.21953/5zsbeehvd3u8>



## Rozdział 7.

# Efektywność kosztów kompleksowego profilowania genomowego nowotworów dla systemu ochrony zdrowia i refundacji nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych

dr Marcin Kaczor, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Aestimo  
Anna Panasiuk, Dariusz Pawlik, Rafał Wójcik, Aestimo, Kraków

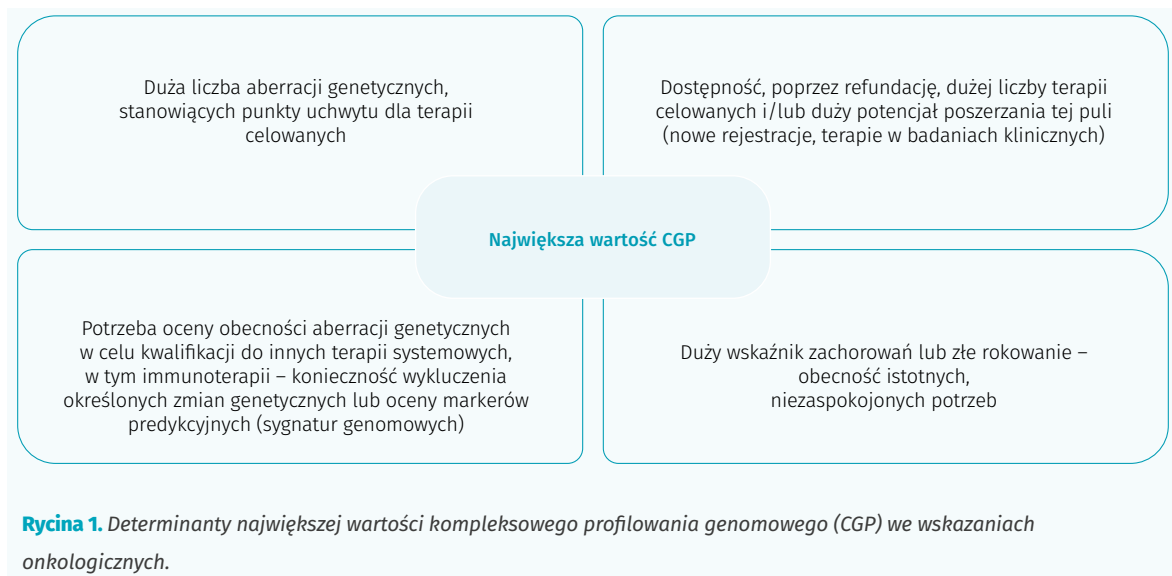
*Kompleksowe profilowanie genomowe w onkologii jest obecnie wykorzystywane w stopniu niewystarczającym do przełożenia indywidualnych korzyści klinicznych na poprawę zauważalną w skali populacyjnej.*

Zastosowanie najbardziej zaawansowanych technik diagnostyki genetycznej, w postaci kompleksowego profilowania genomowego nowotworów (CGP; ang. *Comprehensive Genomic Profiling*), oferuje pacjentowi onkologicznemu szerokie spektrum potencjalnych korzyści. Znacząco szerszy panel ocenianych genów stanowiących cele terapeutyczne oraz możliwość oceny sygnatur genomowych, otwiera drogę do zastosowania terapii ukierunkowanej molekularnie zamiast standardowej chemioterapii. U części pacjentów wykrycie nieobjętej standardową diagnostyką rzadkiej mutacji pierwotnej lub wtórnych aberracji, powstałych w trakcie ewolucji nowotworu lub w wyniku przebytego leczenia, umożliwia podjęcie kolejnej linii leczenia celowanego. Szeroka diagnostyka zmian genetycznych ma znaczenie także w szybkiej identyfikacji chorych, u których – z uwagi na brak określonych cech molekularnych – optymalną strategią leczenia będzie immunoterapia lub standardowa chemioterapia. Dodatkowo, po wyczerpaniu standardowych opcji leczenia wyniki kompleksowego profilowania genomowego mogą umożliwić podjęcie leczenia celowanego poza wskazaniami rejestracyjnymi lub w ramach eksperymentalnych badań klinicznych. Wykrycie istotnych dla decyzji klinicznych cech DNA nowotworu za pomocą badania CGP jest szybsze niż sekwencyjne wykonanie kilku testów

standardowych i może ograniczyć ryzyko przedwczesnego zakończenia diagnostyki molekularnej z powodu wyczerpania dostępnej tkanki, jak również potrzebę kolejnych biopsji. W efekcie pacjent ma większą szansę na uzyskanie optymalnej odpowiedzi na leczenie, wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego lub przynajmniej okresu stabilizacji choroby.

**Przełożenie indywidualnych efektów zdrowotnych na korzyści w skali populacyjnej, przyczyniające się do poprawy zdrowia publicznego, są jednak możliwe do uzyskania wyłącznie w przypadku zapewnienia szerokiej dostępności wspomnianych metod diagnostycznych w rutynowej praktyce klinicznej.**

W przeprowadzonym w 2019 roku dla Polskiej Grupy Raka Płuca badaniu ścieżek diagnostyki genetycznej w 21 polskich ośrodkach onkologicznych stwierdzono, że panele NGS (ang. *Next-Generation Sequencing*), na którymkolwiek etapie diagnostyki, zastosowano tylko u 11% pacjentów z rakiem płuca o typie gruczolakoraka lub NOS (N = 587, w tym 80% w stadium IIIB lub IV), spośród tych, u których zlecono jakąkolwiek diagnostykę molekularną [1]. Chorzy ze wspomnianymi typami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) stanowią grupę pacjentów,



w której stosowanie szerokiego profilowania genomowego, z uwagi na dużą liczbę punktów uchwytu dla terapii ukierunkowanych o udowodnionej skuteczności, jest zdecydowanie zalecane przez ekspertów z National Comprehensive Cancer Network® już od ponad 5 lat [2, 3]. Należałoby zatem oczekiwać, że badania NGS obejmujące co najmniej kilkanaście lub kilkadziesiąt genów (w badaniu nie wyodrębniono paneli wielogenowych), będą stanowiły podstawową metodę diagnostyki molekularnej. Tymczasem większość badań zleconych w badanej kohorcie stanowiły testy jednogenowe. Przy tak niskim zużyciu technik NGS we wspomnianej grupie pacjentów z NDRP można przypuszczać, że u pacjentów z innymi typami nowotworów złośliwych wykorzystanie tej zaawansowanej technologii jest obecnie śladowe.

### 7.1. Wycena kompleksowego profilowania genomowego

Jednym z warunków upowszechnienia CGP w rutynowej praktyce jest adekwatna wycena tego świadczenia – punktem wyjścia do właściwej wyceny może być wyznaczenie kosztu, przy którym stosowanie tej procedury staje się opłacalne dla NFZ.

Wydaje się, że upowszechnienie zaawansowanych technik diagnostyki genetycznej w postaci kompleksowego profilowania genomowego nie będzie możliwe bez ich gwarantowanego finansowania ze środków publicznych na poziomie kosztów ponoszonych przez świadczeniodawców. W procesie dążenia do uwzględnienia kosztu badania CGP w taryfikatorze Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) przydatne może być wyznaczenie poziomu progowego wyceny, przy której stosowanie tego rodzaju diagnostyki

w publicznym systemie ochrony zdrowia mogłoby zostać przez płatnika zaakceptowane jako opłacalne.

Ocena opłacalności powszechnego wdrożenia nowych technik diagnostyki genetycznej do codziennej praktyki wymaga przeprowadzenia możliwie precyzyjnego oszacowania efektów zdrowotnych i kosztów ich stosowania, w stosunku do wyników i kosztów prowadzenia diagnostyki genetycznej z zastosowaniem sekwencji lub kombinacji prostych badań (sytuacja obecna). Wartości te będą zróżnicowane w populacjach pacjentów różniących się rodzajem nowotworu, stadium zaawansowania klinicznego i linią leczenia. Największych korzyści z zastosowania CGP w onkologii można spodziewać się we wskazaniach, w których wykrycie szerokiego panelu zaburzeń genetycznych lub sygnatur genomowych umożliwia, u największego odsetka pacjentów testowanych, niezwłoczne podjęcie skutecznej terapii, dopasowanej do profilu molekularnego guza (Rycina 1).

Ze względu na największą dostępną pulę terapii ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii, a także największy wskaźnik zachorowań i złe rokowanie można przewidywać, że w przypadku ustalenia wyceny umożliwiającej ich rutynowe stosowanie, w pierwszej kolejności badania CGP znajdą najszerze zastosowanie u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca o typie niedrobnokomórkowym (NDRP). Należy przy tym mieć na uwadze, że wartość CGP w poszczególnych grupach pacjentów nieustannie wzrasta, odpowiednio do dynamiki postępu w wykrywaniu nowych celów molekularnych i sygnatur



genomowych oraz rozwoju, rejestracji i udostępniania w rutynowej praktyce klinicznej kolejnych leków innowacyjnych.

## 7.2. Analiza korzyści w obszarze niedrobnokomórkowego raka płuca

Dla zobrazowania najpełniejszego przekroju korzyści możliwych do uzyskania dzięki zastosowaniu kompleksowego profilowania genomowego w onkologii, wyniki zdrowotne i koszty tej diagnostyki genetycznej modelowano w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP

Celem analizy własnej było oszacowanie kosztu jednostkowego CGP, przy którym rutynowe stosowanie tego rodzaju badań w polskim, publicznym systemie ochrony zdrowia, spełniałoby kryteria opłacalności, określone obecnie ustawowo dla leków, wyrobów medycznych i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego na trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) *per capita*. Poszukiwano zatem odpowiedzi na pytanie o wycenę, przy jakiej nowe świadczenie (badanie CGP wykonywane metodą NGS) powinno zostać zakwalifikowane do koszyka świadczeń gwarantowanych, aby dodatkowy koszt uzyskania za jego pomocą każdej dodatkowej jednostki wyniku klinicznego nie przekraczał progu opłacalności, obecnie wynoszącego 176 tys. zł. za jeden dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu (QALY; z ang. *Quality-Adjusted Life-Year*). Ponadto, w celu zbadania wpływu przewidywanych zmian zakresu dostępnych terapii na opłacalność CGP, oszacowano wartości współczynnika efektywności kosztów tego badania, w porównaniu ze standardową diagnostyką molekularną, w wariantach analizy różniących się stopniem wykorzystywania wyników kompleksowego profilowania genomowego guza w praktyce klinicznej, odpowiednio do zwiększających się możliwości kwalifikacji pacjenta do nowoczesnego leczenia.

Model o strukturze drzewa decyzyjnego [4] zaadaptowano do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Zgodnie z przyjętymi założeniami wyniki diagnostyki genetycznej, zależne od zastosowanej strategii diagnostycznej, wpływały na decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia systemowego zaawansowanego NDRP. Wyróżnionym stanom zdrowia przypisano odpowiednie koszty i wagi użyteczności. Punktem wyjścia w modelowaniu efektów klinicznych i kosztów porównywanych metod (CGP versus standardowa diagnostyka) był moment rozpoczęcia diagnostyki molekularnej. Horyzont czasowy obejmował pełną ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną

od momentu wykonania diagnostyki genetycznej, poprzez ścieżkę terapeutyczną – z uwzględnieniem dwóch linii leczenia systemowego, do zgonu pacjenta. Przyjęta strategia analityczna i założenia modelu (Tabela 1) były spójne z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [5].

Na standardową diagnostykę składały się obecnie realizowane w polskiej praktyce klinicznej i refundowane testy diagnostyczne – w przewadze sekwencyjne jednogenowe badania PCR, FISH lub IHC z możliwością wykonania badania z krwi obwodowej lub rozmazu cytologicznego w szczególnych sytuacjach klinicznych. Za modelowy test CGP przyjęto panel wielogenowy oparty na technice *hybrid capture*, pozwalający na ocenę zróżnicowanych klas zaburzeń molekularnych w ponad 300 genach oraz sygnatur genomowych (gęstość mutacji [TMB, ang. *Tumor Mutational Burden*], niestabilność mikrosatelitarna [MSI, ang. *Microsatellite Instability*], utrata heterozygotyczności [LOH, ang.



**Upowszechnienie zaawansowanych technik diagnostyki genetycznej w postaci kompleksowego profilowania genomowego nie będzie możliwe bez ich gwarantowanego finansowania ze środków publicznych na poziomie kosztów ponoszonych przez świadczeniodawców.**

*Loss Of Heterozygosity*)) w materiale z tkanki guza lub – w szczególnych sytuacjach klinicznych – z krwi obwodowej. W obu porównywanych strategiach diagnostycznych dodatkowo uwzględniono także możliwość oceny ekspresji ligandu PD-L1 odrębnym testem (celem standardowej kwalifikacji do immunoterapii). Najważniejsze dane wejściowe i założenia zaczerpnięto ze wspomnianego wyżej badania polskiej praktyki klinicznej [1], ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów klinicznych [6], opublikowanych badań klinicznych efektywności poszczególnych farmakoterapii [7–19] i badań użyteczności stanów zdrowia [20–26] oraz niepublikowanych i opublikowanych danych

**Tabela 1.** Kluczowe założenia analizy efektywności testów CGP w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Parametr	Kluczowe założenia
<b>Populacja</b>	NDRP, przerzutowy lub miejscowo zaawansowany, przy braku możliwości leczenia radykalnego
<b>Diagnostyka standardowa (komparator)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standardowa diagnostyka molekularna, realizowana z zastosowaniem dostępnych i refundowanych metod i algorytmów diagnostycznych: testy wykonywane z próbki tkanki guza lub z próbki krwi – testy jednogenu (PCR, FISH, IHC), realizowane sekwencyjnie lub jednocześnie lub małe panele NGS – nie-CGP (tzw. hotspot NGS); ocena ekspresji PD-L1 (IHC).</li> <li>Oceniane geny / sygnatury genomowe / markery molekularne: <i>EGFR, ALK, ROS1</i>; ekspresja PD-L1.</li> <li>Leczenie systemowe I linii: leczenie celowane – afatynib (<i>EGFR</i>), alektynib (<i>ALK</i>), kryzotynib (<i>ROS1</i>); immunoterapia +/- CTH – pembrolizumab, atezolizumab + bewacyzumab + CTH; CTH (pemetreksed + cisplatyna) lub BSC.</li> </ul>
<b>Diagnostyka CGP NGS (oceniaina interwencja)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie kompleksowego profilowania genomowego (CGP) metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania nowej generacji (NGS), opartą na technice <i>hybrid capture</i>, wykonywane z próbki tkanki guza (FoundationOne® CDx lub lub AVENIO Tumor Tissue CGP Kit) lub z próbki krwi (FoundationOne® Liquid CDx); ocena ekspresji PD-L1 (IHC).</li> <li>Oceniane geny / sygnatury genomowe / markery molekularne – w wariantach†: <ul style="list-style-type: none"> <li>W0: <i>EGFR, ALK, ROS1</i>; ekspresja PD-L1;</li> <li>W1: <i>EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, MET, RET, KRAS, ERBB2</i>; ekspresja PD-L1;</li> <li>W2: <i>EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, MET, RET, KRAS, ERBB2</i>; ekspresja PD-L1; TMB*;</li> <li>W3: <i>EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, MET, RET, KRAS, ERBB2</i>; ekspresja PD-L1; TMB*<sup>^</sup>; inne geny (kwalifikacja do badań klinicznych)<sup>^</sup>.</li> </ul> </li> <li>Leczenie systemowe I linii (zróżnicowane, odpowiednio do wariantu analizy): <ul style="list-style-type: none"> <li>W0: leczenie celowane – afatynib (<i>EGFR</i>), alektynib (<i>ALK</i>), kryzotynib (<i>ROS1</i>); immunoterapia +/- CTH – pembrolizumab, atezolizumab + bewacyzumab + CTH; CTH (pemetreksed + cisplatyna) lub BSC;</li> <li>W1: leczenie celowane – afatynib (<i>EGFR</i>), alektynib (<i>ALK</i>), kryzotynib (<i>ROS1</i>), larotrektytib (<i>NTRK</i>), dabrafenib + trametytib (<i>BRAF</i>), tepotybib (<i>MET</i>), pralsetybib (<i>RET</i>), sotorasib (<i>KRAS</i>), trastuzumab emtanzyna (<i>ERBB2</i>); immunoterapia +/- CTH – pembrolizumab, atezolizumab + bewacyzumab + CTH; CTH (pemetreksed + cisplatyna) lub BSC; CTH (pemetreksed + cisplatyna) lub BSC;</li> <li>W2: leczenie celowane – afatynib (<i>EGFR</i>), alektynib (<i>ALK</i>), kryzotynib (<i>ROS1</i>), larotrektytib (<i>NTRK</i>), dabrafenib + trametytib (<i>BRAF</i>), tepotybib (<i>MET</i>), pralsetybib (<i>RET</i>), sotorasib (<i>KRAS</i>), trastuzumab emtanzyna (<i>ERBB2</i>); immunoterapia +/- CTH – pembrolizumab, atezolizumab + bewacyzumab + CTH; CTH (pemetreksed + cisplatyna) lub BSC; CTH (pemetreksed + cisplatyna) lub BSC;</li> <li>W3: leczenie celowane – afatynib (<i>EGFR</i>), alektynib (<i>ALK</i>), kryzotynib (<i>ROS1</i>), larotrektytib (<i>NTRK</i>), dabrafenib + trametytib (<i>BRAF</i>), tepotybib (<i>MET</i>), pralsetybib (<i>RET</i>), sotorasib (<i>KRAS</i>), trastuzumab emtanzyna (<i>ERBB2</i>); immunoterapia +/- CTH – pembrolizumab, atezolizumab + bewacyzumab + CTH; CTH (pemetreksed + cisplatyna) lub BSC; CTH (pemetreksed + cisplatyna) lub BSC; leczenie w badaniu klinicznym<sup>^</sup>.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	Efekty zdrowotne porównywanych strategii diagnostyki molekularnej pacjentów z zaawansowanym NDRP wyrażono w jednostkach QALY. Dodatkowy efekt zdrowotny CGP wynika ze zwiększenia wykrywalności mutacji genetycznych i biomarkerów odpowiedzi na immunoterapię (TMB) i w efekcie – zmiany decyzji dotyczących leczenia, w szczególności kwalifikacji większej liczby pacjentów do terapii celowanej i/lub immunoterapii, skuteczniejszych od CTH i BSC. Poszczególnym schematom leczenia zaawansowanego NDRP przypisano koszty oraz wyniki zdrowotne (rozkład PFS i OS), korygowane następnie wartościami użyteczności w stanach zdrowotnych przed i po wystąpieniu progresji choroby.
<b>Koszty</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koszty biopsji, badań molekularnych, leków, innych świadczeń związanych z leczeniem NDRP, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.</li> <li>Koszt testu CGP: w wariantach W1-W3 jednostkowy koszt testu CGP był równy cenie progowej wyznaczonej w wariantcie W0 przy założeniu progu opłacalności na poziomie 175 926 zł/QALY.</li> </ul>
<b>Perspektywa</b>	Płatnik publiczny odpowiedzialny za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (NFZ)
<b>Dyskontowanie</b>	Koszty – 5%; wyniki zdrowotne – 3,5%
<b>Użyteczność stanów zdrowia</b>	Użyteczność przypisano stanom zdrowia „progresja choroby” i „okres wolny od progresji choroby”. Powikłaniem biopsji i zdarzeniem niepożądanym występującym w trakcie farmakoterapii przypisano utratę użyteczności o zróżnicowanych wartościach.
<b>Horyzont czasowy</b>	Dożywni – od momentu rozpoczęcia diagnostyki molekularnej do zgonu

† – W0 – wariant podstawowy, w którym wyznaczono cenę progową CGP; w pozostałych wariantach (W1–W3) oceniono efektywność kosztów CGP przy cenie progowej testu wyznaczonej w wariantcie W0; \* – w wariantach W2 i W3 obecność sygnatury TMB-H (TMB  $\geq 10$  mutacji na milion nukleotydów [mut/Mb]) umożliwiała kwalifikację pacjentów, u których nie wykryto zmian w genach *EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, MET, RET, KRAS, ERBB2* ani ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$  do immunoterapii pembrolizumabem; <sup>^</sup> – w wariantcie W3 pacjenci, u których nie wykryto zmian w genach *EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, MET, RET, KRAS, ERBB2*, ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$  ani TMB-H mogli zostać poddani leczeniu celowanemu w badaniach klinicznych (przy skuteczności tych terapii eksperymentalnych założonych na poziomie klasycznej CTH), z prawdopodobieństwem określonym w oparciu o dane z dużego badania kohortowego [28]

Skróty: BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. Best Supportive Care); CGP – kompleksowe profilowanie genomowe (ang. Comprehensive Genomic Profiling); CTH – chemioterapia; FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. Fluorescent In Situ Hybridisation); IHC – badanie immunohistochemiczne (ang. Immunohistochemistry); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NGS – sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. Next Generation Sequencing); OS – przeżycie całkowite (ang. Overall Survival); PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. Polymerase Chain Reaction); PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. Programmed Death-Ligand 1); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival); QALY – rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. Quality-Adjusted Life Year); TMB – gęstość mutacji (ang. Tumor Mutational Burden)

pochodzących z elektronicznej bazy pacjentów prowadzonej przez producenta modelowego panelu CGP (Foundation Medicine) [4, 27, 28].

Wybór leczenia systemowego I linii NDRP w modelu był zdeterminowany przez wynik diagnostyki molekularnej. Prawdopodobieństwa wykrycia poszczególnych zaburzeń genetycznych zaczerpnięto z dużej bazy pacjentów, prowadzonej przez producenta modelowego testu CGP [4, 27]. Przyjęto przy tym konserwatywne założenie, że dokładność diagnostyczna wykrywania zmian w *EGFR*, *ALK* i *ROS1* za pomocą testów standardowych jest identyczna, jak w badaniach CGP. W przypadku przeprowadzenia diagnostyki standardowej u pacjenta mogły



**Wpływ finansowania kompleksowego profilowania genomowego w onkologii na budżet NFZ będzie zależny od zakresu wskazań, w których CGP znajdzie szerokie zastosowanie.**

zostać wykryte zaburzenia genetyczne umożliwiające kwalifikację do terapii celowanych I linii, na podstawie obecności określonych zmian w genach *EGFR*, *ALK* lub *ROS1*. W przypadku braku takich zmian pacjent z odpowiednią ekspresją PD-L1 był kwalifikowany do immunoterapii (z lub bez jednoczesnej chemioterapii [CTH]), a przy braku ekspresji PD-L1 – do klasycznej CTH lub BSC. Przeprowadzenie diagnostyki testem CGP umożliwiało natomiast wykrycie znacznie szerszego zakresu zmian molekularnych i sygnatur, jednak wykorzystanie wyniku tej oceny było zależne od terapii dostępnych (refundowanych) w poszczególnych wariantach analizy. W analizie podstawowej (W0) zakres wykorzystywanej oceny w ramieniu CGP był taki sam, jak w ramieniu diagnostyki standardowej i obejmował wyłącznie zaburzenia w genach *EGFR*, *ALK* lub *ROS1* oraz wynik oceny ekspresji PD-L1, czemu odpowiadały te same ścieżki terapii. Różnica pomiędzy CGP a diagnostyką standardową w tym wariantcie dotyczyła wyłącznie ryzyka niekompletności diagnostyki, zachodzącego u chorych testowanych sekwencyjnie (*EGFR* → *ALK* → *ROS1* → PD-L1),

niewystępującego w przypadku pacjentów poddanych jednorazowej ocenie wszystkich wymienionych genów z jednej próbki testem CGP. W kolejnych wariantach, W1–W3, zakładano zwiększenie zakresu wykorzystywanych danych z uzyskanego w badaniu CGP kompleksowego profilowania genomowego guza, odpowiednio do wzrostu puli dostępnych terapii, o możliwość kwalifikacji do dodatkowych leków ukierunkowanych molekularnie (u pacjentów z określonymi zmianami w genach *NTRK*, *BRAF*, *MET*, *RET* lub *KRAS*) [W1–W3], możliwość zastosowania immunoterapii u chorych bez zmian w wymienionych genach, jak i obecności ekspresji PD-L1 – na podstawie sygnatury wysokiej gęstości mutacji (TMB-H) [W2, W3], jak również – możliwość kwalifikacji pacjenta z ujemnym wynikiem oznaczeń wymienionych genów, PD-L1(-) i bez TMB-H, z innymi wykrytymi zaburzeniami genetycznymi, do eksperymentalnego leczenia celowanego w badaniu klinicznym [W3]. Dla uproszczenia, z każdym rodzajem zaburzenia genetycznego powiązано tylko jeden schemat farmakoterapii, wybrany jako reprezentant danej klasy leków. Prawdopodobieństwo wykrycia zaburzenia genetycznego umożliwiającego, w wariantcie W3, kwalifikację do badania klinicznego wyznaczono na podstawie opublikowanych danych [28].

Efekty zdrowotne porównywanych technologii (CGP vs standardowa diagnostyka genetyczna) są w modelu rezultatem decyzji terapeutycznych dotyczących zastosowanego leczenia systemowego i skuteczności poszczególnych farmakoterapii. Poszczególnym lekom przypisano przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite, jak również zdarzenia niepożądane na podstawie opublikowanych badań klinicznych. W wariantcie W3, uwzględniającym możliwość kwalifikacji pacjentów do badań klinicznych, dzięki dodatkowym zaburzeniom genetycznym zidentyfikowanym badaniem CGP, przyjęto założenie, że skuteczność terapii eksperymentalnych odpowiada skuteczności klasycznej CTH. W dalszej perspektywie pacjenci mogli, z prawdopodobieństwem zależnym od wyboru leczenia I linii, otrzymać II linię leczenia systemowego.

Wyniki zdrowotne porównywanych strategii diagnostyki genetycznej, wyrażone w postaci QALY, obliczono poprzez ważenie czasu spędzonego przez pacjentów w okresie wolnym od progresji choroby i po wystąpieniu progresji indeksami użyteczności wymienionych stanów. W modelu uwzględniono ponadto krótkotrwałą utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia systemowego lub powikłań biopsji.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, ocenione z perspektywy NFZ. Uwzględniono między innymi koszt pobrania materiału do badania (biopsji i ewentualnej re-biopsji), standardowej diagnostyki molekularnej, leków stosowanych w I i II linii leczenia systemowego oraz ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty innych świadczeń udzielanych pacjentom z zaawansowanym NDRP (w tym monitorowanie leczenia i opieka nad pacjentem w stanie terminalnym).

Za wyznacznik opłacalności przyjęto określoną ustawowo wartość stosowaną w ocenie efektywności kosztów nowych farmakoterapii – trzykrotność PKB *per capita* za każdą jednostkę QALY dodatkowo uzyskaną dzięki zastosowaniu nowej technologii medycznej, w miejsce aktualnego standardu [29]. Obecnie (stan na marzec 2023 r.) wartość progu opłacalności w Polsce wynosi 176 tys. zł/QALY [30]. W podstawowym, najbardziej konserwatywnym wariantcie analizy (W0) wyznaczono cenę progową badania CGP, tj. maksymalny koszt jednostkowy tego oznaczenia, przy którym dodatkowy koszt uzyskania jednostki QALY dzięki wykonaniu badania CGP zamiast diagnostyki standardowej nie przekracza wspomnianej wartości progu opłacalności. W pozostałych wariantach (W1-W3) oszacowano koszt uzyskania dodatkowego wyniku zdrowotnego (jednostki QALY) dzięki zastosowaniu CGP przy założeniu wyceny tego świadczenia na poziomie ceny progowej oszacowanej w wariantcie podstawowym (W0).

### 7.3. Efektywność kosztowa

Przy uwzględnieniu tylko największego zakładanego zakresu wykorzystywanych oznaczeń (3 geny stanowiące cele molekularne dla refundowanych terapii) efektywność kosztowa CGP jest uzyskiwana przy wycenie na poziomie poniżej 7 tys. złotych. Zwiększanie stopnia, w jakim kompleksowa ocena genetyczna guza wpływa na optymalizację ścieżki terapeutycznej i kwalifikację do nowoczesnych terapii, skutkuje dalszym zwiększeniem opłacalności CGP.

Zastąpienie standardowej diagnostyki genetycznej jednorazowym badaniem CGP przed rozpoczęciem I linii leczenia systemowego u chorego na zaawansowanego NDRP związane jest z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego przy wyższych kosztach. Wyższy koszt w wariantcie z zastosowaniem CGP wynika głównie ze wzrostu wydatków na leczenie celowane i immunoterapię, które, dzięki kompleksowemu profilowaniu

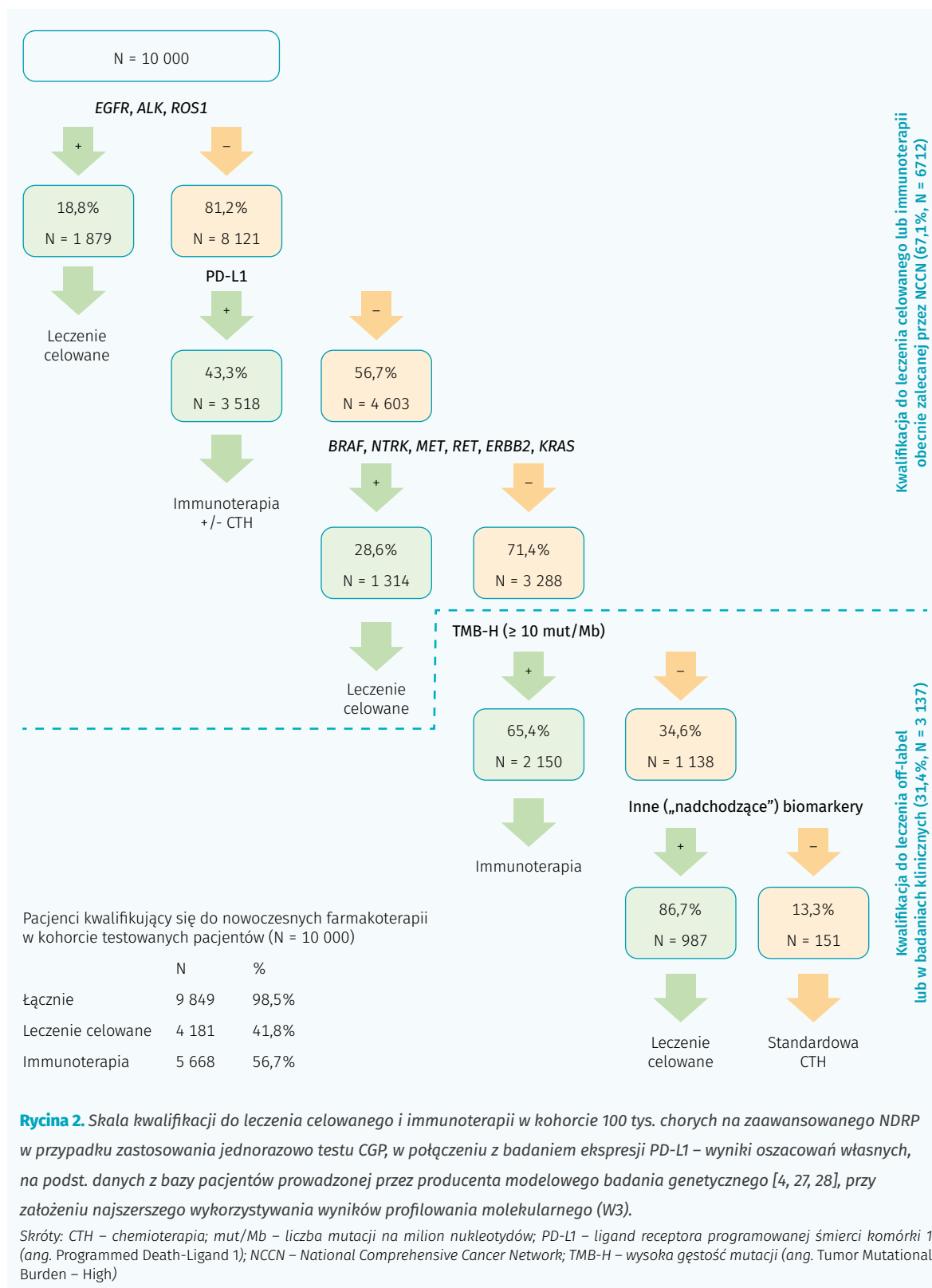
genomowemu nowotworu, stosowane są u większej liczby chorych.

Dzięki możliwości wykrycia zmian genetycznych w większej liczbie genów stanowiących obecnie cele molekularne i ocenie sygnatur genomowych (TMB) oraz eksperymentalnych markerów dających możliwość włączenia pacjentów do badań klinicznych, szacowany odsetek chorych potencjalnie kwalifikowanych do najskuteczniejszych terapii systemowych ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii, jest wyższy w przypadku zastosowania badania CGP przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii, niż w przypadku realizacji obecnej, standardowej strategii diagnostycznej – w najszerszym wariantcie analizy (W3) połączenie CGP z oceną ekspresji PD-L1 umożliwia wskazanie takich terapii dla prawie wszystkich chorych, których stan umożliwia podjęcie aktywnego leczenia (98,5% vs 55,8%; Rycina 2).

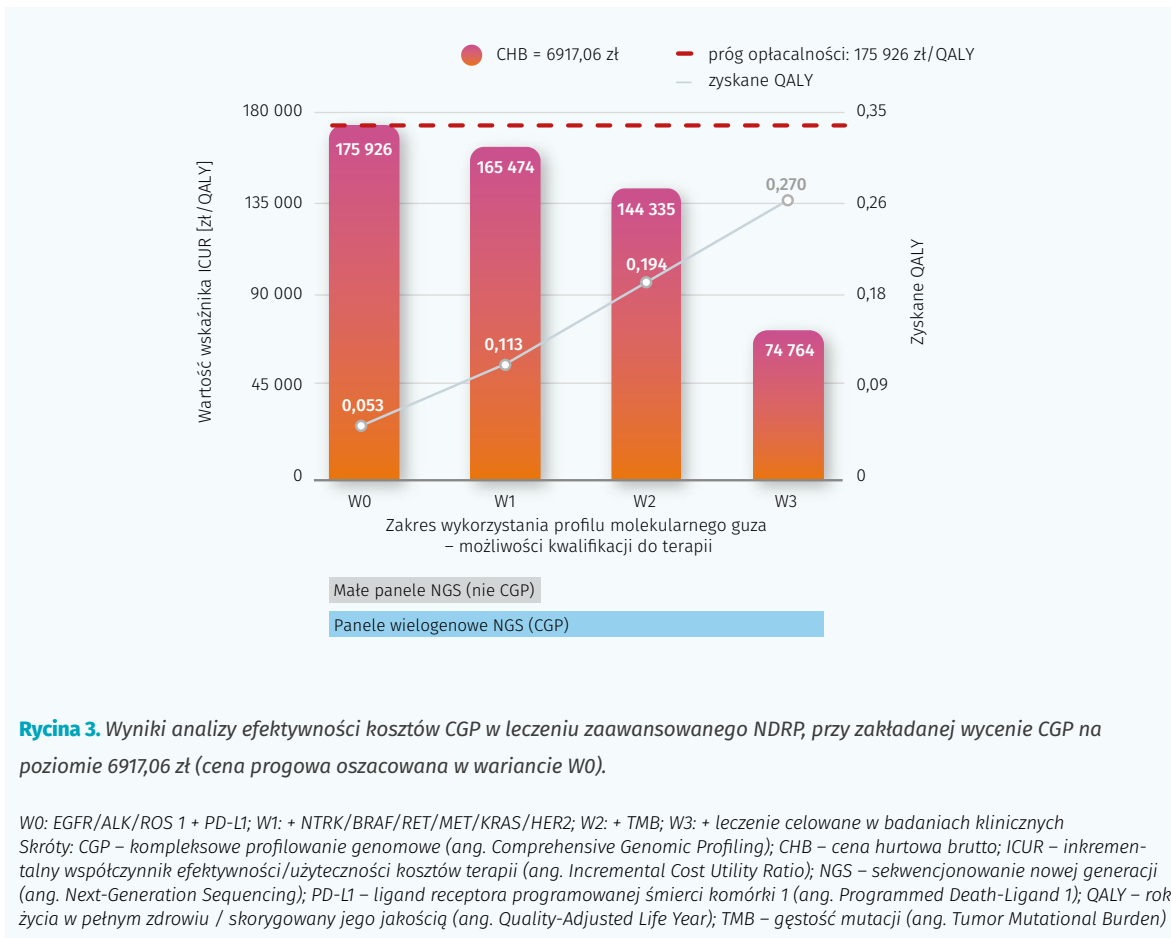
Liczba lat życia w pełnym zdrowiu, uzyskanych dzięki wykonaniu testu CGP, rośnie wraz ze wzrostem możliwości wykorzystania wyników kompleksowego profilowania genomowego nowotworu. W przeliczeniu na kohortę 10 tys. pacjentów z zaawansowanym NDRP, poddanych diagnostyce genetycznej, w przypadku możliwości kwalifikacji pacjenta do jedynie trzech klas leków ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii (wariant W0), zastosowanie jednorazowego badania CGP zamiast diagnostyki standardowej pozwala na uzyskanie dodatkowych 528 lat życia w pełnym zdrowiu (QALY). Poszerzenie zakresu dostępnych ścieżek terapeutycznych o dodatkowe klasy leków ukierunkowanych molekularnie (W1), immunoterapię stosowaną także na podstawie oceny sygnatur genomowych (TMB) (W2) oraz leki eksperymentalne testowane w badaniach klinicznych (W3) pozwala na wygenerowanie dzięki CGP, odpowiednio, dodatkowych 1128, 1939 lub 2700 QALY. Można przy tym zauważyć, że zakres korzyści klinicznych z zaawansowanej diagnostyki molekularnej zakładany w wariantcie podstawowym (W0) oraz w wariantcie z oceną 9 genów (W1) byłby osiągalny również przy zastosowaniu tzw. małych paneli NGS. Natomiast korzyści z jednoczesnej oceny sygnatur genomowych (np. TMB) oraz także szerokiej możliwości kwalifikacji do badań klinicznych (odpowiednio W2 i W3) wymaga zastosowania technik kompleksowego profilowania genomowego (CGP).

Przy uzyskanych oszacowaniach kosztów i efektów zdrowotnych porównywanych strategii diagnostyki genetycznej nowotworów efektywność kosztów badania CGP









w warunkach publicznego systemu ochrony zdrowia w Polsce w podstawowym wariantcie analizy, zakładającym najwięzsze wykorzystanie wyników profilowania (W0) jest uzyskiwana przy wycenie świadczenia na poziomie około 6,9 tys. złotych. Przy takiej wycenie opłacalność CGP dalej wzrasta w przypadku uwzględnienia szerszego zakresu terapii ukierunkowanych molekularnie, możliwości kwalifikacji do immunoterapii na podstawie oceny sygnatur genomowych (TMB-H) oraz możliwości kwalifikacji pacjentów do eksperymentalnych badań klinicznych (Rycina 3). Uwzględnienie możliwie pełnego spektrum korzyści związanych z CGP, tj. zarówno szerokiego panelu ocenianych genów, sygnatur genomowych oraz możliwości kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie w badaniach klinicznych (W3), powoduje ponad dwukrotną poprawę wskaźnika opłacalności w porównaniu z podstawowym wariantem analizy (W0).

#### 7.4. Modelowanie populacji pacjentów korzystających z kompleksowego profilowania genomowego

Z diagnostyki CGP, w przypadku finansowania tego świadczenia ze środków publicznych, będzie mogło korzystać rocznie nawet 20-30 tys. pacjentów onkologicznych.

Wpływ finansowania kompleksowego profilowania genomowego w onkologii na budżet NFZ będzie zależny od zakresu wskazań, w których CGP znajdzie szerokie zastosowanie. W oparciu o zakres celów dla leków ukierunkowanych molekularnie i sygnatur genomowych już zalecanych do oceny w praktyce klinicznej, np. przez NCCN – z uwagi na dostępność skutecznych leków dla których wymagana jest znajomością profilu molekularnego guza – można przewidywać znaczący wzrost liczby wykonywanych badań genetycznych, poza chorymi z NDRP, także w przypadkach rozpoznania raka jelita grubego, czerniaka, raka jajnika, raka piersi, jak również raka gruczołu krokowego (Rycina 4). Przy tym korzyści z wdrożenia CGP nie ograniczają się do wymienionych grup pacjentów. Z drugiej strony metody CGP nie wyprą całkowicie prostszych badań genetycznych wykonywanych obecnie, lecz będą używane w określonych sytuacjach klinicznych, jako alternatywna metoda diagnostyczna. Z uwagi na zróżnicowanie ścieżek diagnostyczno-terapeutycznych w poszczególnych wskazaniach, przyszły udział tych metod w całej populacji pacjentów onkologicznych jest trudny do oszacowania, jednak z całą pewnością będzie wzrastał, jeżeli będą

NDRP	Rak piersi	Rak jelita grubego	Czerniak skóry	Rak jajnika	Rak gruczołu krokowego
klasyczna mut. EGFR	ampl. ERBB2	mutacja KRAS*	mutacja BRAF V600	mutacja BRCA1/2	mutacja BRCA1/2
r/a ALK	mutacja BRCA1/2	mutacja NRAS*	fuzja NTRK‡	HRD/LOH&	fuzja NTRK‡
r/a ROS1	mutacja PIK3CA	mut. BRAF V600E*	mut. BRAF nie-V600	fuzja NTRK‡	mut. w genach HRR^
mut. EGFR T790M†	fuzja NTRK‡	MSI-H	fuzja BRAF	mutacja BRAF V600E	MSI-H
fuzja NTRK‡	mutacja ESR1	fuzja NTRK‡	mutacja KIT	fuzja RET	TMB-H
mut. BRAF V600E	fuzja RET	ampl. ERBB2	mutacja NRAS	MSI-H	
mutacja MET ex14	mutacja ERBB2	fuzja NTRK	fuzja ROS1	TMB-H	
r/a RET	mutacja PALB2	fuzja RET	fuzja ALK		
mutacja KRAS G12C	MSI-H				
mutacja ERBB2	TMB-H				
mut. EGFR ex20ins					
ampl. MET					
TMB-H					

Legenda:

- Refundowane leczenie celowane wymagające oznaczenia danej aberracji, sygnatury genomowa
- Refundowane leczenie tumor-agnostyczne (bez względu na umiejscowienie i histologię guza)
- Leczenie wymagające oznaczenia aberracji/sygnatury zalecane przez NCCN lub zatwierdzone przez FDA
- ⋯ Sygnatura genomowa

**Rycina 4.** Potencjał diagnostyki CGP w wybranych guzach litych (stan na dzień 03.03.2023) [3, 35–40].

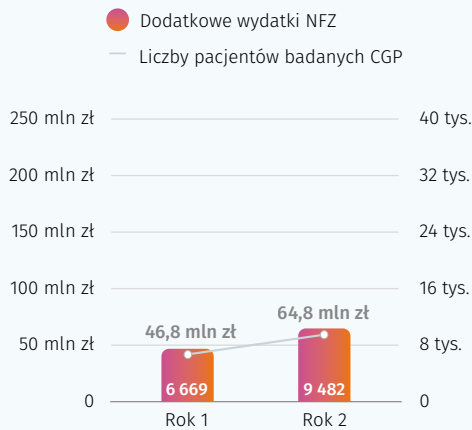
† – mutacja wtórna, oznaczana po leczeniu celowanym; ‡ – terapia refundowana po wyczerpaniu innych możliwości leczenia; \* – dostępne terapie systemowe wymagające wykluczenia danej aberracji molekularnej; ^ – BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L; & – dodatni status HRD guza nowotworowego może być definiowany jako obecność mutacji BRCA1/2 lub markerów niestabilności genomu, takich jak LOH, LST lub TAI [41, 42]

Skróty: ampl. – amplifikacja; CGP – kompleksowe profilowanie genomowe (ang. Comprehensive Genomic Profiling); FDA – Amerykańska Agencja Leków i Żywności (ang. U.S. Food and Drug Administration); HRD – niedobór homologicznej rekombinacji (ang. Homologous Recombination Deficiency); HRR – geny odpowiedzialne za naprawę uszkodzeń DNA drogą rekombinacji homologicznej (ang. Homologous Recombination Repair); LOH – utrata heterozygotyczności (ang. Loss Of Heterozygosity); LST – wielkoskalowe rearanżacje (ang. Large-Scale Transition); MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. Microsatellite Instability-High); mut. – mutacja; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; r/a – rearanżacja; TAI – telomerowa nierównowaga alleliczna (ang. Telomeric Allelic Imbalance); TMB-H – wysoka gęstość mutacji (ang. Tumor Mutational Burden – High)

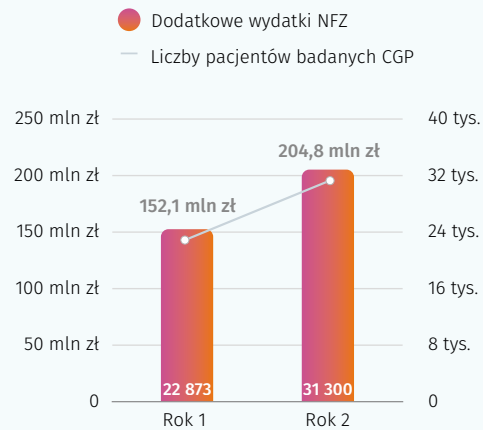
one finansowane na adekwatnym poziomie ze środków publicznych.

Oszacowania własne przeprowadzono przy założeniu kontynuacji widocznego w aktualnych danych NFZ, wzrostowego trendu użycia badań genetycznych, w obu porównywanych scenariuszach („istniejącym” – bez powszechnego stosowania CGP oraz „nowym” – ze zwiększonym udziałem CGP możliwym dzięki finansowaniu tego świadczenia). W scenariuszu „nowym” uwzględniono ponadto dodatkowy wzrost częstości wykonywania badań genetycznych (poza zastąpieniem

części dotychczas wykonywanych prostszych badań przez CGP), wynikający z przewidywanego stosowania CGP także we wskazaniach, w których standardowa diagnostyka genetyczna nie zostałaby zastosowana. Rozpatrując populację obejmującą chorych na kilka wybranych rodzajów nowotworów, w których zapotrzebowanie na badania CGP powinno rosnąć najszybciej w najbliższych kilku latach, zgodnie z obecnym trendem przyrostu liczby wykonywanych badań genetycznych ogółem (4 analizowane świadczenia NFZ), można oczekiwać wykonania 18 tys. badań w 2024 r i 19 tys. badań w roku 2025 (scenariusz istniejący). Jednakże



**Rycina 5.** Szacowane dodatkowe wydatki NFZ oraz liczba chorych poddanych badaniu CGP przy refundacji testu w populacji pacjentów z rakiem płuca, jelita grubego, piersi, jajnika, gruczolaki krokowego lub czerniakiem skóry – wycena badania CGP na poziomie ceny progowej (6,9 tys. zł brutto).



**Rycina 6.** Szacowane dodatkowe wydatki NFZ oraz liczba chorych poddanych badaniu CGP przy refundacji testu w populacji pacjentów z nowotworami złośliwymi (populacja maksymalna) – wycena badania CGP na poziomie cenoprogramowej (6,9 tys. zł brutto).

wprowadzenie nowego świadczenia pozwalającego na sfinansowanie nowoczesnych badań CGP (scenariusz nowy) powinno zwiększyć ogólną liczbę badań wykonywanych w tej populacji chorych do 25 tys. w 2024 r i 27 tys. w 2025 roku. Jednocześnie, przeprowadzone modelowanie pozwoliło oszacować, że w pierwszym roku obowiązywania finansowania badań CGP z tej metody diagnostycznej skorzysta około 6,7 tys. pacjentów, a w roku kolejnym – 9,5 tys. pacjentów. Przyjmując aktualną wycenę poszczególnych świadczeń finansowanych przez NFZ oraz oszacowany w analizie ekonomicznej koszt nowego świadczenia dedykowanego rozliczaniu badań CGP (przy wyznaczonej maksymalnej wycenie pozwalającej zachować opłacalność tej technologii diagnostycznej dla NFZ tj. ok. 6,9 tys. zł brutto), oszacowano dodatkowy koszt dla płatnika publicznego wynoszący 47 mln zł i 65 mln zł, odpowiednio w pierwszym i drugim roku obowiązywania nowej taryfy (Rycina 5).

Podobne obliczenia wykonano także dla maksymalnej populacji pacjentów, uwzględniającej wszystkie nowotwory złośliwe, której liczebność na lata 2024-2025 szacowana na podstawie danych KRN wynosi 188-192 tys. osób. W tym przypadku, prognozowane liczby badań genetycznych wyniosły dla lat 2024 – 77 tys. i 2025 – 78 tys. w scenariuszu istniejącym, ale już przy obecności świadczenia dedykowanego CGP były one wyraźnie większe

– odpowiednio 92 tys. i 98 tys. testów. Wśród nich, 24 tys. i 33 tys. stanowiły świadczenia związane z CGP. W tym wariancie, przy niezmiennych założeniach kosztowych, wzrost wydatków NFZ wyniósł 152 mln zł i 205 mln zł, odpowiednio, w 2024 i 2025 roku (Rycina 6).

### 7.5. Kompleksowe profilowanie genomowe w dostępie do optymalnego leczenia nowotworów

Już w najbliższych latach dalszy wzrost liczby leków ukierunkowanych molekularnie i w konsekwencji wzrost liczby genów i sygnatur genomowych wymaganych do oceny spowoduje, że badania sekwencyjne poszczególnych genów za pomocą odrębnych testów staną się zupełnie niepraktyczne, a brak finansowania kompleksowego profilowania genomowego nowotworów będzie blokował dostęp do optymalnego leczenia.

Rozwój i upowszechnienie metod onkologii precyzyjnej w praktyce klinicznej jest uwarunkowane dostępnością do kompleksowych metod diagnostyki genetycznej. Obecnie największe korzyści z jej stosowania w onkologii dotyczą chorych na nowotwory, dla których opracowano i dopuszczono do obrotu znaczącą liczbę leków ukierunkowanych molekularnie, a modelowym przykładem takiej populacji są chorzy na zaawansowanego NDRP. Zarówno w tym, jak i innych nowotworach złośliwych obserwuje się jednak dynamiczny przyrost nowych terapii, których skuteczne stosowanie w praktyce będzie wymagało możliwości

dokonania szybkiej, całościowej oceny profilu molekularnego guza. Oczekiwany kierunkiem rozwoju onkologii precyzyjnej jest podejście tumor-agnostyczne, w którym terapia będzie dopasowywana do profilu zmian w DNA guza, bez względu na jego umiejscowienie i typ histologiczny – co umożliwi dostęp do skutecznych terapii także pacjentom z nowotworami rzadkimi, przysparzającymi trudności diagnostycznych, czy też guzami o nieznanym punkcie wyjścia. Wśród terapii tumor-agnostycznych już zarejestrowanych przez europejską lub amerykańską agencję leków są obecnie leki wskazane u chorych z guzami litymi wykazującymi wysoką gęstość mutacji (TMB), niestabilność mikrosatelitarną (MSI), czy też obecność fuzji genów *NTRK* [33, 34]. W marcu 2023 r. refundacją w Polsce została objęta pierwsza terapia tumor-agnostyczna – dla pacjentów z fuzją genów *NTRK* w DNA nowotworu, bez względu na umiejscowienie i typ histologiczny guza [35].

Przeprowadzona analiza, dzięki opracowaniu wariantów różniących się zakresem możliwości kwalifikacji pacjentów do nowoczesnych terapii, pozwoliła na ocenę opłacalności CGP zarówno w sytuacji aktualnej, jak i w najbliższej przyszłości, której model skonstruowano na podstawie już obowiązujących, międzynarodowych wytycznych leczenia zaawansowanego NDRP (populacja modelowa do wykazania korzyści z zastosowania CGP). W wariantach W1-W3 przyjęto, że poza inhibitorami kinaz tyrozynowych EGFR, ALK i ROS1 refundacją ze środków publicznych objęte są terapie wskazane w wytycznych NCCN [3], jako już zalecane lub „nadchodzące” (ang. *emerging*), a w wariantach W2 i W3 – także immunoterapia zarejestrowana przez FDA u pacjentów z guzem wykazującym wysoką gęstość mutacji (TMB-H) [33]. Przyjęte podejście umożliwiło ocenę wpływu oczekiwanych zmian w dostępności nowoczesnych terapii na opłacalność CGP.

Przeprowadzone oszacowania wskazują, że w aktualnej sytuacji, w której pacjenci z zaawansowanym NDRP mogą być kwalifikowani w ramach programu lekowego tylko do trzech klas leków ukierunkowanych molekularnie (anty-EGFR, ALK lub ROS1) lub immunoterapii (na podstawie oceny ekspresji PD-L1), opłacalność stosowania badania CGP w diagnostyce genetycznej pacjentów z zaawansowanym NDRP można uzyskać przy wycenie świadczenia poniżej 7 tys. zł. Dalsze poszerzenie potencjału wyboru optymalnej ścieżki terapeutycznej, o kolejne klasy leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapię u pacjentów bez ekspresji PD-L1 na podstawie oceny sygnatury genomowej (wysoką gęstością

mutacji), jak i terapie ukierunkowane na nowe punkty uchwytu, testowane w badaniach klinicznych, będzie stale zwiększało efektywność kosztów tej technologii. Należy przy tym mieć na uwadze, że w analizie nie uwzględniono prawdopodobnego, dalszego spadku wyceny badań CGP, poniżej wyznaczonej ceny progowej – który w dłuższej perspektywie czasowej przyczyni się do dalszego wzrostu opłacalności ich stosowania.

W przypadku chorych na NDRP dalszy rozwój terapii celowanych, a co za tym idzie – dalsze zwiększenie liczby aberracji genetycznych, które należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia systemowego, już w najbliższych latach spowoduje, że ocena stanu poszczególnych genów za pomocą odrębnych testów stanie się praktycznie niewykonalna, a brak możliwości wykonania badania szerszym panelem będzie blokował dostęp do



**Rozwój i upowszechnienie metod onkologii precyzyjnej w praktyce klinicznej jest uwarunkowane dostępnością do kompleksowych metod diagnostyki genetycznej.**

skutecznych terapii, w szczególności pacjentom z rzadkimi zmianami genetycznymi. W przypadku pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi również obserwowany jest szybki wzrost liczby terapii wymagających do kwalifikacji obecności lub wykluczenia określonych zmian molekularnych, czy też oceny określonej sygnatury genomowej, np. wspomnianej już wyżej gęstości mutacji (TMB), a także niestabilności mikrosatelitarnej (MSI; ang. *Microsatellite Instability*), utraty heterozygotyczności (LOH; ang. *Loss Of Heterozygosity*), czy też ogólnie niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD; ang. *Homologous Recombination Deficiency*) [3, 36–40]. Należy zatem spodziewać się, że opisana sytuacja widoczna w leczeniu NDRP w kolejnych latach będzie powtarzać się w przypadku kolejnych nowotworów. Przy tym jednoczesna ocena szerokiego panelu celów molekularnych oraz sygnatur genomowych możliwa jest

wyłącznie przy użyciu dużych paneli NGS, obejmujących co najmniej kilkaset genów – aktualna dostępność (przy obecnej wycenie świadczenia zaawansowanej diagnostyki genetycznej) małych paneli NGS nie będzie zatem stanowił rozwiązania adekwatnego do potrzeb.

Przeprowadzone analizy cechują się pewnymi ograniczeniami. Z uwagi na mnogość i złożoność ścieżek diagnostyczno-terapeutycznych w analizowanej populacji chorych konieczne było dokonanie pewnych uproszczeń, np. uwzględnienie wyłącznie pojedynczych reprezentantów poszczególnych klas leków. W dodatkowych wariantach analizy uwzględniono sygnaturę genomową odpowiedzi na immunoterapię (TMB-H), której znaczenie w postępowaniu z chorymi na NDRP nie jest obecnie jednoznacznie określone w wytycznych. Z kolei skala i zakres korzyści związanych z kwalifikacją pacjentów do terapii eksperymentalnych jest trudna do precyzyjnego oszacowania.

#### 7.6. Wnioski

Kompleksowe profilowanie genomowe u chorych na nowotwory złośliwe może być opłacalne dla NFZ już w najbliższych latach, a efektywność kosztów tej techniki diagnostycznej będzie rosła, odpowiednio do dalszego poszerzania zakresu leków wymagających przeprowadzenia kompleksowej diagnostyki molekularnej przed kwalifikacją do leczenia.

Stosowanie kompleksowych technik diagnostyki genetycznej, w postaci wielogenowych paneli NGS, w opiece nad pacjentami z nowotworami złośliwymi pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści



***W analizie własnej wykazano, że stosowanie diagnostyki CGP może być opłacalne dla NFZ. Dodatkowy koszt poniesiony na refundację badania oraz dodatkowe terapie pozwala na uzyskanie wymiernych korzyści zdrowotnych.***

zdrowotnych, dzięki identyfikacji dodatkowych kandydatów do nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie. Przełożenie indywidualnych efektów zdrowotnych na korzyści w skali populacyjnej nie będzie jednak możliwe bez upowszechnienia tej technologii diagnostycznej – co uwarunkowane jest urealnieniem jej wyceny przez NFZ, optymalnie – poprzez kwalifikację CGP jako odrębnego świadczenia gwarantowanego. W analizie własnej wykazano, że stosowanie diagnostyki CGP może być opłacalne dla NFZ. Dodatkowy koszt poniesiony na refundację badania oraz dodatkowe terapie pozwala na uzyskanie wymiernych korzyści zdrowotnych. Wartość kompleksowego profilowania genomowego będzie rosła w czasie, wraz z dalszym zwiększaniem się puli dostępnych terapii.



### Piśmiennictwo do rozdziału 1:

- Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N. Diagnosed but not treated: how to improve patient access to advanced NSCLC treatment in Europe. IHE Report 2022:2. IHE: Lund, Szwecja.
- Stencel K, Langfort R, Ramlau R. The role of diagnostics and treatment — lung cancer with ALK rearrangement. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0019.
- Rutkowski P et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract* 2022;18(6):357-392.
- Pogoda K, Jagiełło-Gruszfeld A, Nowecki Z. HER2-low — the new subtype of breast cancer? *Oncol Clin Pract* 2022;18(4):257-262.
- Wysocki PJ, Krzakowski M. Preoperative treatment of HER2-positive breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0002.
- Krawczyk P: Molekularne prognostyczne i predykcyjne czynniki kwalifikacji chorych do immunoterapii. *Onkol Prakt Klin Edu* 2021; 7, 5: 297–300.
- Pogoda K, Jagiełło-Gruszfeld A, Niwińska A et al. Sacituzumab govitecan — a new therapy for patients with triple-negative breast.

### Piśmiennictwo do rozdziału 2:

- Raquel V. Viana and Carole L. Wallis (2011). Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) for Molecular Based Tests Used in Diagnostic Laboratories, Wide Spectra of Quality Control, Dr. Isin Akyar (Ed.), ISBN: 978-953- 307-683-6.
- Pieńkowska-Grela B. i in. Wytyczne dla laboratoriów genetyki nowotworów litych. Rekomendacje. Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY 2016, tom 1, nr 2, 184–189.
- Richards 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 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
- Mosele F, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853681.
- Heitzer E, et al. Recommendations for a practical implementation of circulating tumor DNA mutation testing in metastatic non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2022 Apr;7(2):100399. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100399. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35202954; PMCID: PMC8867049.

### Piśmiennictwo do rozdziału 3:

- EU Health Ministers in their Council conclusions on personalised medicine for patients. Komisja Europejska, 2015 [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/personalised-medicine\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/personalised-medicine_en)
- European Cancer Imaging Initiative. European Commission, 2022 <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/cancer-imaging>
- European Health Union: A new EU approach on cancer detection – screening more and screening better. European Commission, 20.09.2022 [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_22\\_5562](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_5562).
- Europe's Beating Cancer Plan. Communication from the commission to the European Parliament and the Council. European Commission, 2021. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf)

- Europe's Beating Cancer Plan: A new EU approach to prevention, treatment and care. European Commission, 3.02.2021. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_21\\_342](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_342).
- Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations. February 2021. <https://www.efpia.eu/media/589727/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe.pdf>
- Gill J, Fontrier A-M, Miracolo A, Kavavos P (2020) 'Access to Personalised Oncology in Europe' London School of Economics <https://doi.org/10.21953/5zsbeehvd3u8>
- Kompleksowe profilowanie genomowe nowotworów. Foundation Medicine. Roche. <https://www.roche.pl/pl/roche-polska/foundation-medicine.html>
- Supporting Precision Oncology. IQVIA, 2020 <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/supporting-precision-oncology>
- Thomas D, M, Hackett J, M, Plestina S: Unlocking Access to Broad Molecular Profiling: Benefits, Barriers, and Policy Solutions. *Public Health Genomics* 2022;25:70-79. doi: 10.1159/000520000 <https://www.karger.com/Article/Pdf/520000> cancer. *Oncol Clin Pract.* DOI: 10.5603/OCP.2022.0003.

### Piśmiennictwo do rozdziału 7:

- PEX PharmaSequence. Podejście do diagnostyki molekularnej i terapii pacjentów z NDRP. Projekt dla Polskiej Grupy Raka Płuca. Marzec 2022. Korekta danych źródłowych – lipiec 2022. Materiały niepublikowane, udostępnione przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp MM, Dilling TJ, Dobelbower M, Doebele RC, Govindan R, Gubens MA, Hennon M, Horn L, Komaki R, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Leisch LJ, Lilienbaum R, Lin J, Loo BW Jr, Martins R, Otterson GA, Reckamp K, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Stevenson J, Swanson SJ, Tauer K, Yang SC, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Apr;15(4):504-535.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2023 — February 17, 2023. Dostęp online: <https://www.nccn.org/> [ostatni dostęp w dniu 03.03.2023 r.].
- Globalny model efektywności kosztów badań FoundationOne® CDx i FoundationOne® Liquid Cdx w kohorcie pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, kwalifikowanych do leczenia I linii, w Wielkiej Brytanii. Wersja 3.2 z 21 lipca 2022 r. Materiały niepublikowane, udostępnione przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
- Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [ostatni dostęp w dniu 08.03.2023 r.].
- Badanie ankietowe, przeprowadzone wśród 14 ekspertów z zakresu onkologii klinicznej. Badanie własne autorów analizy, przeprowadzone we współpracy z Roche Polska Sp. z o.o., luty 2022. Materiały niepublikowane.
- Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology.* 2017;28(2):270-277.
- Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *Journal of Thoracic Oncology.* 2019;14(7):1233-1243.
- Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated

- results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology*. 2019;30(7):1121-1126. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology*. 2019;30(7):1121-1126.
10. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1307-1316.
  11. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739.
  12. Peters S, Stahel R, Bubendorf L, et al. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Previously Treated HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Efficacy, Safety, and Biomarkers. *Clin Cancer Res*. 2019;25(1):64-72.
  13. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020;383(10):931-943.
  14. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, Doebele RC, Cassier PA, Lopes G, Tan DSW, Garralda E, Paz-Ares LG, Cho BC, Gadgeel SM, Thomas M, Liu SV, Taylor MH, Mansfield AS, Zhu VW, Clifford C, Zhang H, Palmer M, Green J, Turner CD, Subbiah V. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):959-969.
  15. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2371-2381.
  16. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092.
  17. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-2301.
  18. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(3):328-337.
  19. Wao H, Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*. 2013 Dec 1;2(1):10.
  20. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*. 2013;8:997-1003.
  21. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:84.
  22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA536]. Published: 8 August 2018. Dostęp online: [www.nice.org.uk/guidance/ta536](http://www.nice.org.uk/guidance/ta536) [ostatni dostęp w dniu 08.03.2023 r.].
  23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA484]. Published: 01 November 2017. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484> [ostatni dostęp w dniu 08.03.2023 r.].
  24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA406]. Published: 28 September 2016. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406> [ostatni dostęp w dniu 08.03.2023 r.].
  25. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 May 18;8:50.
  26. Handorf EA, McElligott S, Vachani A, Langer CJ, Bristol Demeeter M, Armstrong K, Asch DA. Cost effectiveness of personalized therapy for first-line treatment of stage IV and recurrent incurable adenocarcinoma of the lung. *J Oncol Pract*. 2012 Sep;8(5):267-74.
  27. Singal G, Miller PG, Agarwala V, Li G, Kaushik G, Backenroth D, Gossai A, Frampton GM, Torres AZ, Lehnert EM, Bourque D, O'Connell C, Bowser B, Caron T, Baydur E, Seidl-Rathkopf K, Ivanov I, Alpha-Cobb G, Guria A, He J, Frank S, Nunnally AC, Bailey M, Jaskiw A, Feuchtbaum D, Nussbaum N, Abernethy AP, Miller VA. Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database. *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1391-1399.
  28. Huang RSP, Severson E, Haberberger J, Duncan DL, Hemmerlich A, Ederly C, Ferguson NL, Frampton G, Owens C, Williams E, Elvin J, Vergilio JA, Killian JK, Lin D, Morley S, McEwan D, Holmes O, Danziger N, Cohen MB, Sathyan P, McGregor K, Reddy P, Venstrom J, Anhorn R, Alexander B, Brown C, Ross JS, Ramkissoon SH. Landscape of Biomarkers in Non-small Cell Lung Cancer Using Comprehensive Genomic Profiling and PD-L1 Immunohistochemistry. *Pathol Oncol Res*. 2021 Mar 11;27:592997.
  29. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
  30. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp online: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [ostatni dostęp w dniu 08.03.2023 r.].
  31. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2017-2022, dotyczące badań genetycznych wykonanych u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego, materiały niepublikowane [rozdział 7].
  32. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/> [ostatni dostęp w dniu 10.03.2023]
  33. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. FDA Label. Revised: 01/2023. Dostęp online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=Basic-Search.process> [ostatni dostęp w dniu 08.03.2023 r.].
  34. Charakterystyka produktu leczniczego VITRAKVI 25 mg kapsułki twarde, VITRAKVI 100 mg kapsułki twarde, zaktualizowana decyzją Komisji Europejskiej z dnia 30.08.2022 r. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1385.htm> [ostatni dostęp w dniu 08.03.2023 r.].
  35. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2023. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2023.13).
  36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 2.2023 — February 7, 2023. Dostęp online: <https://www.nccn.org/> [ostatni dostęp w dniu 03.03.2023 r.].
  37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer. Version 3.2022 — January 25, 2023. Dostęp online: <https://www.nccn.org/> [ostatni dostęp w dniu 03.03.2023 r.].
  38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).

Melanoma: Cutaneous. Version 1.2023 — December 22, 2022. Dostęp online: <https://www.nccn.org/> [ostatni dostęp w dniu 03.03.2023 r.].

39. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2023 — December 22, 2022. Dostęp online: <https://www.nccn.org/> [ostatni dostęp w dniu 03.03.2023 r.].
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 1.2023 — September 16, 2022. Dostęp online: <https://www.nccn.org/> [ostatni dostęp w dniu 03.03.2023 r.].
41. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jul 1;110(7):704-713.
42. Kowalik A. Biologia molekularna potrójnie ujemnego raka piersi – molekularne podstawy leczenia celowanego potrójnie ujemnego raka piersi. *Pol J Pathol* 2021; 72 Suppl (2):47-52.



© Wydawcą raportu jest  
Modern Healthcare Institute sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone

Wydawca oraz autorzy nie ponoszą  
odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne  
decyzje, które zostaną podjęte na podstawie  
niniejszego opracowania.

Niniejszy raport jest objęty  
prawami autorskimi.

Zabronione jest powielanie i kopiowanie  
oraz wykorzystywanie w takiej formie części  
lub całości raportu, w tym wykresów i tabel,  
na jakimkolwiek polu eksploatacji  
bez pisemnej zgody wydawcy.

Cytowanie fragmentów lub danych zawartych  
w raporcie powinno zawierać adnotację  
o źródle.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie  
mają na celu promowania produktów  
lecznicych. Zostały zawarte jedynie w celach  
informacyjno-edukacyjnych.

---

## MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

---

**Modern Healthcare Institute sp. z o.o.**  
ul. Zabłocińska 6 lok. 46, 01-697 Warszawa

REGON: 368041956 NIP: 5223098085  
KRS: 0000690383

Prezes zarządu: Krzysztof Jakubiak

mhi@mzdrowie.pl  
www.mzdrowie.pl



