

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA



REPRINT

Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne

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

Czasopismo pod patronatem



Polska Grupa Raka Płuca



Polskie Towarzystwo
Radioterapii Onkologicznej



Andrzej Tysarowski¹, Anna Szumera-Ciećkiewicz¹, Andrzej Marszałek^{2,3}, Artur Kowalik^{4,5},
 Katarzyna Seliga¹, Mariusz Bidziński¹, Elżbieta Senkus-Konefka³, Lucjan Wyrwicz¹,
 Radosław Mądry⁶, Adam Płużański¹, Magdalena Sakowicz¹, Maciej Krzakowski¹,
 Piotr Rutkowski¹, Tomasz Kubiawski⁷⁻⁹

¹Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

³Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁵Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁶Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁷Szpital Uniwersytecki im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

⁸Uniwersytet Rzeszowski

⁹Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne

Molecular diagnostics of neoplasms — a practical approach

Niniejszy artykuł stanowi aktualizację opracowania: Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A i wsp. Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne. Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory 2024; 9: 419–436.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Andrzej Tysarowski
 Zakład Diagnostyki Genetycznej
 i Molekularnej Nowotworów,
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: andrzej.tysarowski@nio.gov.pl

STRESZCZENIE

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

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

ABSTRACT

The introduction of targeted therapies based on monoclonal antibodies or small-molecule kinase inhibitors into cancer treatment has led to a significant improvement in outcomes for selected patients. Prolonged progression-free survival and overall survival, however, require performing a series of molecular tests at the diagnostic stage. The multitude of required assays — dictated by the specifications of drug reimbursement programs — poses considerable challenges in the proper selection of individual tests and represents a significant burden in the process of accounting for performed analyses. This paper summarizes the most important aspects of molecular diagnostics of neoplasms that are recommended and available in clinical practice in Poland.

Keywords: targeted therapies, genetic diagnostics in cancer, reimbursement of genetic testing

Onkol Prakt Klin Edu

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja

DOI: 10.5603/owpk_edu.109442

Copyright © 2025 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Wprowadzenie

Dynamiczny rozwój biologii molekularnej doprowadził do poznania szeregu zjawisk leżących u podstaw procesu transformacji nowotworowej oraz przyczynił się do szybkiego rozwoju terapii opartych na przeciwciałach

monoklonalnych i drobnocząsteczkowych inhibitorach kinaz. Jak wykazano w licznych analizach, leki te są jednak skuteczne jedynie u wybranych chorych, stąd też konieczność wykonania na etapie diagnostyki wielu oznaczeń molekularnych pozwalających na identyfikację osób, które mogą odnieść największe

korzyści z zastosowanego leczenia. Mnogość oznaczeń narzucanych zapisami programów lekowych rodzi wiele pytań dotyczących doboru metody badania, norm jakościowych jakie powinny być spełnione przez laboratoria diagnostyczne oraz najważniejsze — dotyczące możliwości rozliczenia poszczególnych analiz. W tym opracowaniu podsumowano najważniejsze aspekty diagnostyki molekularnej nowotworów zalecanej i dostępnej w praktyce klinicznej w Polsce.

Wykonywanie badań genetycznych w medycznych laboratoriach diagnostycznych

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

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

(np. z powodu degradacji materiału genetycznego), można szybko zareagować, pobierając nową próbkę lub wykorzystać materiał pobrany w trakcie innego zabiegu/biopsji (oczywiście jeśli materiał archiwalny jest reprezentatywny) [3].

Krew obwodową, do oceny zmian germinalnych lub zmian somatycznych (tzw. płynna biopsja) na poziomie pozakomórkowych kwasów nukleinowych [krążące DNA nowotworowe (ctDNA, *circulating tumor DNA*)], będącą materiałem do badań genetycznych, pobiera się po uprzednim uzyskaniu pisemnej zgody chorego na diagnostyczne badanie genetyczne. Przekazuje się ją bezpośrednio do jednostki genetycznej. Materiał histopatologiczny stanowiący podstawę dla badania genetycznego (materiał archiwalny utwalony w postaci bloczków parafinowych), po uzyskaniu zgody chorego na diagnostyczne badanie genetyczne, musi podlegać ocenie patomorfologicznej, której elementem jest określenie przydatności materiału do badań molekularnych i dobór optymalnej próbki (patrz część dotycząca roli patomorfologii w diagnostyce molekularnej) [4].

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

Badania genetyczne wykonuje się wyłącznie na aparaturze posiadającej pełną dokumentację techniczną obejmującą naprawy, prowadzone walidacje i potwierdzenia dokonywanych corocznie przeglądów (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2006 roku (Dz.U. 2006, nr 59, poz. 422 z późn. zm.). Laboratorium genetyczne powinno mieć również wieloletnie doświadczenie (przynajmniej 5 lat) w pracy z materiałem z krwi obwodowej, tkankowym, cytologicznym, pozakomórkowymi kwasami nukleinowymi oraz posiadać opracowane i wdrożone procedury, instrukcje laboratoryjne i wewnętrzne systemy kontroli jakości. Kierownikiem jednostki może być wyłącznie specjalista w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, a samo laboratorium musi posiadać udokumentowane doświadczenie (certyfikaty międzynarodowych kontroli jakości) w wykonywaniu badań zmian germinalnych i somatycznych. Również cały personel powinien posiadać doświadczenie i biegłość w interpretowaniu zidentyfikowanych wariantów genetycznych na podstawie medycznych baz danych, aktualnego piśmiennictwa medycznego oraz bioinformatycznych programów analitycznych *in silico*. Całość wymogów stawianych przed pracowniami diagnostycznymi reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (DZ.U.2025, poz. 961).

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

- sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sanger: zmiany germinalne i somatyczne — badania wybranych fragmentów DNA genów, w których mogą być zlokalizowane warianty patogenne; celowane badania wskazanych wariantów genetycznych; weryfikacja wariantów uzyskanych w metodach wielkoskalowych sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*). Zaleca się, aby utkanie nowotworowe stanowiło nie mniej niż 20% pobranego materiału histopatologicznego. Zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji w celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego;
- sekwencjonowanie następnej generacji: technologia przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej umożliwiającej jednoczasową detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, duże delecje, amplifikacja, fuzje genowe) w tym tak zwanych sygnatur genomowych, takich jak niestabilność mikrosatelitarna (MSI, *micro-satellite instability*), ocena ładunku mutacyjnego guza (TMB, *tumour mutational burden*), ocena deficytu rekombinacji homologicznej (HRD, *homologous recombination deficiency*). Zarówno w przypadku badań zmian germinalnych, jak i somatycznych najczęściej zastosowanie ma tak zwane panelowe (celowane) sekwencjonowanie następnej generacji polegające na ocenie wybranej puli genów. Zaleca się, aby wykorzystane do oceny materiału histopatologicznego utkanie nowotworowe, stanowiło nie mniej niż 20% materiału badanych preparatów (w przypadku oceny statusu HRD — nie mniej niż 30%). W celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego w badanym preparacie poleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji;
- reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym [(qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*); modyfikacja metody reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), czyli tzw. ilościowy PCR], to szybka i charakteryzująca się wysoką czułością (1–0,2%) metoda stosowana do identyfikacji tylko znanych wariantów genetycznych; umożliwia ona identyfikację zmian genetycznych w materiale zawierającym niewielką objętość utkania nowotworowego (5–15%) i ctDNA. W celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji;

- fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*; określana także jako CISH, *chromogenic in situ hybridization*) — to metoda rutynowo używana podczas diagnostyki rearanzacji genowych, takich jak fuzje genowe lub amplifikacje genów;
- odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy oparta na wielokrotnej ligacji (MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) — metoda przeznaczona do oceny dużych rearanzacji genetycznych, takich jak delecje i duplikacje. Wykorzystuje się ją przede wszystkim do oceny zmian germinalnych, często do weryfikacji zmian identyfikowanych za pomocą technik wielkoskalowych, takich jak NGS;
- inne techniki: cyfrowa reakcja łańcuchowa polimerazy w kroplach (ddPCR, *droplet digital PCR*) — jedna z najbardziej czułych technik biologii molekularnej znajdująca zastosowanie w badaniu wybranych wariantów genetycznych szczególnie na poziomie ctDNA. Pirosekwencjonowanie — metoda pozwalająca między innymi na ocenę metylacji wybranych sekwencji DNA (aCGH, *array comparative genomic hybridization*);
- metoda cytogenetyczna polegająca na detekcji utraty lub amplifikacji regionów chromosomowych lub genu/genów, charakteryzująca się bardzo dużą rozdzielczością. Inne macierze — do oceny polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) oraz do oceny profilu ekspresji genów.

Rola patomorfologii w diagnostyce molekularnej

Materiał tkankowy i cytologiczny jest wykorzystywany do badań metodami biologii molekularnej przede wszystkim w celu ustalenia właściwego rozpoznania patomorfologicznego nowotworu — zgodnie z aktualnie obowiązującymi klasyfikacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz do identyfikacji chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z terapii spersonalizowanych. W badania te zaangażowany jest zespół diagnostyczny obejmujący lekarzy patomorfologów, diagnostów laboratoryjnych, diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej, biologów i biotechnologów oraz techników laboratoryjnych. Zakłady/pracownie patomorfologii (jednostki diagnostyki patomorfologicznej), działające w strukturze wysoko specjalistycznych podmiotów leczniczych, pełniące funkcję ośrodków referencyjnych, bezwzględnie

powinny zapewniać dostęp do wymienionych rodzajów badań, wykonywanych na bazie własnych pracowni bądź w ścisłej współpracy z medycznymi laboratoriami diagnostycznymi wykonującymi analizy z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej [6, 7].

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

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

Proces dalszej obróbki materiału tkankowego musi podlegać standaryzacji zgodnie ze standardami/wytycznymi zaakceptowanymi przez Ministerstwo Zdrowia oraz procedurami rekomendowanymi przez Polskie Towarzystwo Patologów i ich kolejnymi aktualizacjami. Każda próbka (błoczek parafinowy i odpowiadający mu preparat mikroskopowy barwiony hematoksyliną i eozyną) — pochodząca z wyselekcjonowanego materiału z badania patomorfologicznego — przeznaczona do badania molekularnego musi być oceniona przez lekarza patomorfologa w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia obecności utkania nowotworowego (wraz z podaniem odsetka komórek nowotworowych w preparacie). Lekarz patomorfolog wybiera najlepszą możliwą próbkę (procedura kwalifikacji materiału do badania molekularnego) w kontekście rodzaju badania, uwzględniając także kolejność planowanych etapów diagnostyki. W przypadku materiałów nadesłanych z innych ośrodków, zasadne jest udostępnienie wszystkich bloczków parafinowych w celu wyboru materiału o najwyższej jakości i odpowiedniej kwalifikacji do badania molekularnego. W przypadku braku odpowiedniego materiału do badania molekularnego (m.in. materiał zbyt skąpy, zbyt mały odsetek komórek nowotworowych, uszkodzenie techniczne materiału) lekarz patomorfolog może zalecić ponowne pobranie materiału od chorego. Wymogi techniczne pobrania materiału z bloczka parafinowego do celów izolacji kwasów nukleinowych (krojenie bloczków, sposób przechowywania i przekazywania do badań molekularnych) zostały szczegółowo omówione w przywołanych wyżej wytycznych.

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

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

Finansowania diagnostycznych badań genetycznych przez publicznego płatnika

Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka genetyczna nowotworu z użyciem nowoczesnych metod badawczych biologii molekularnej przekłada się pozytywnie na osiągnięte efekty leczenia chorych, jednak wymaga dodatkowych nakładów finansowych. Koszty badań genetycznych u chorych onkologicznych są wysoce zróżnicowane, zależne od użytej technologii badawczej i liczby/rodzaju wykonanych procedur, niezbędnych dla uzyskania jednoznacznego, klinicznie użytecznego wyniku. Badania genetyczne mogą być rozliczone w ramach diagnostyki chorób nowotworowych w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych głównie w trzech umowach zawieranych z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ) (ryc. 1).

Publiczny płatnik, mając na uwadze zróżnicowane koszty badań genetycznych u chorych onkologicznych, wprowadził od 2017 roku możliwość ich finansowania



Rycina 1. Aktualny stan finansowania i dostępności badań genetycznych w chorobach nowotworowych (opracowanie własne autorów); AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; qRT-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*) — metoda ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym

w umowie na leczenie szpitalne, w zależności od rozpoznania ICD10, użytej technologii diagnostycznej, liczby i rodzaju wykonanych oznaczeń oraz momentu pobrania materiału do badania, to znaczy:

- materiału archiwalnego — dostarczonego z innego ośrodka lub pobranego w danym podmiocie leczniczym podczas procedury diagnostycznej w trakcie wcześniejszej hospitalizacji bądź wizyty ambulatoryjnej (błoczki i szkiełka) lub

- materiału świeżego pobranego w trakcie hospitalizacji (krew obwodowa lub materiał tkankowy pobrany w trakcie zabiegu) lub
- materiału świeżego pobranego w trybie ambulatoryjnym (krew obwodowa) w określonych wskazaniach. Zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (z późn. zm.) możliwość rozliczania badań diagnostycznych genetycznych

w chorobach nowotworowych została przypisana 15 zakresom zarówno zachowawczym, jak i zabiegowym (zgodnie z załącznikiem 1c do sumowania): chirurgii dziecięcej, chirurgii klatki piersiowej, chirurgii onkologicznej, chorobach płuc/chorobach płuc dla dzieci, endokrynologii, gastroenterologii, ginekologii onkologicznej, hematologii, neonatologii, neurochirurgii, onkologii i hematologii dziecięcej, onkologii klinicznej, otorynolaryngologii, położnictwa i ginekologii, urologii. Nie ma możliwości rozliczenia badań genetycznych w zakresie chirurgii ogólnej.

Uwaga: badania genetyczne w chirurgii ogólnej są możliwe do rozliczenia tylko w przypadku realizacji w oddziale zakresu Kompleksowej Opieki Nowotworowej w raku piersi i jelita grubego (KON-PIERS lub KON-JG).

Rozliczeniu badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenia szpitalne dedykowane są produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które pozwalają sfinansować wykonane diagnostyczne badania genetyczne z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub materiału archiwalnego i świeżego (krwi obwodowej) w trybie ambulatoryjnym (ryc. 2):

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

Każdy z powyższych produktów rozliczeniowych obejmuje odpowiedni zakres technologii, które zostały zgrupowane i określone załącznikiem nr 7 do zarządzenia Prezes NFZ. Ponadto sprawozdanie i rozliczenie dedykowanego produktu rozliczeniowego możliwe jest po otrzymaniu jego wyniku i uwzględnieniu szczegółowych warunków, w zależności od trybu pobrania oraz rodzaju materiału wykorzystanego do badania genetycznego.

Produkty do rozliczenia w następujących sytuacjach:

- w dacie hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania, jako produkt do sumowania do grupy JGP z katalogu 1a;
- w dacie pobrania krwi, w przypadku materiału świeżego, w określonych rozpoznaniach ICD10, produkt do sumowania do produktu statystycznego, pobytowego 5.52.01.0001591;
- w dacie zlecenia badania genetycznego, w przypadku materiału archiwalnego, produkt do sumowania

do produktu statystycznego, pobytowego 5.52.01.0001511;

- nie można łączyć z produktem o kodzie 5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie;
- nie można wykazywać łącznie produktów o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002, 5.53.01.0005003;
- tryb ambulatoryjny, w przypadku podstawowego i złożonego badania genetycznego, wyłącznie do wykazania z produktami o kodach 5.52.01.0001511 lub 5.52.01.0001591;
- tryb ambulatoryjny, w przypadku zaawansowanego badania genetycznego, wyłącznie do wykazania z produktem o kodzie 5.52.01.0001511.

Aktualnie jest to najkorzystniejszy wariant rozliczenia badań genetycznych w chorobach nowotworowych. Podstawowym warunkiem sprawozdania badań genetycznych w zakresie umowy w rodzaju leczenie szpitalne w chorobach nowotworowych jest posiadanie kontraktu z NFZ na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w co najmniej jednym z wymienionych zakresów z katalogu 1c zarządzenia.

Hospitalizacja, w ramach której pobierany jest materiał świeży do badania genetycznego, powinna być uzasadniona względami medycznymi i właściwie udokumentowana. Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego należy dosumować do grupy JGP z katalogu 1a odpowiedni, wskazany przez pracownię genetyczną produkt rozliczeniowy — podstawowe lub złożone, lub zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.

Dopuszczalne jest również rozliczenie powyższych produktów rozliczeniowych w trybie ambulatoryjnym z materiału archiwalnego w przypadku konieczności modyfikacji planu leczenia. Wówczas należy sprawozdać i rozliczyć badania genetyczne z produktem 5.52.01.0001511 badanie genetyczne z materiału archiwalnego — wartość tego produktu wynosi 0 punktów. Obowiązkowe jest również sprawozdanie pierwotnej daty pobrania materiału do badania.

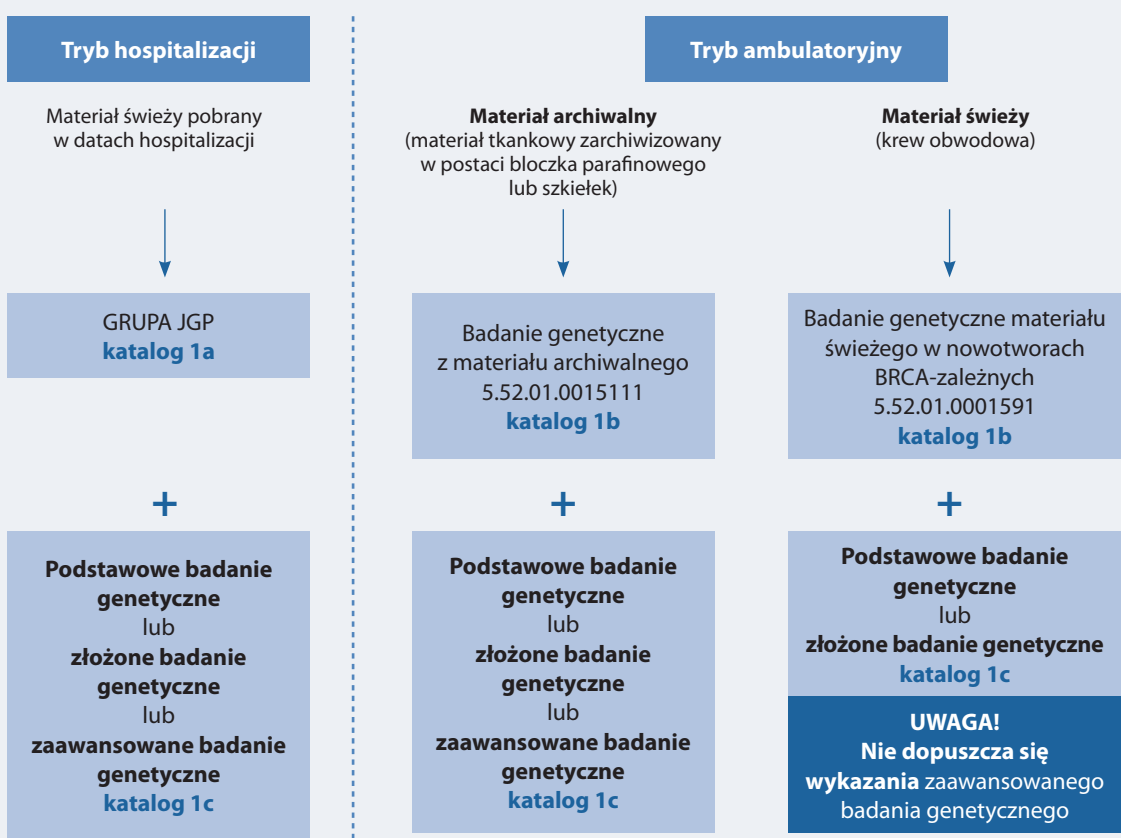
- Do rozliczenia wymagane jest wskazanie świadczenia 5.52.01.0001511 — **badanie genetyczne materiału archiwalnego** (o wartości 0 pkt, czyli sprawozdanie wyłącznie statystycznie) łącznie z badaniem genetycznym z załącznika 1c, to znaczy z jednym z produktów:
- podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001) — refundacja **649 punktów**;

Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych

Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wyskosp specjalistyczne

Katalog do sumowania, 1c

- **Podstawowe badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001) — **649 pkt**
 - **Złożone badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002) — **1 298 pkt**
 - **Zaawansowane badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) — **2 434 pkt**
- MOŻLIWOŚĆ ROZLICZENIA W PAKIECIE ONKOLOGICZNYM**



Źródło: Zarządzenie Nr 48/2025/D50Z Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wyskosp specjalistyczne

Rycina 2. Produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które umożliwiają finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych

— złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002) — refundacja 1298 punktów;

— zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) — refundacja 2434 punktów.

Duża zmiana w finansowaniu badań genetycznych w chorobach nowotworowych została wprowadzona od 1 lipca 2025 roku Zarządzeniem nr 48/2025/ DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2025 roku zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne. Dzięki wprowadzeniu nowego produktu rozliczeniowego zwiększono dostępność do badań genetycznych, które należy wykonać w trakcie kwalifikacji chorych do programów lekowych dla nowotworów *BRCA*-zależnych. Świadczeniodawcy, którzy realizują świadczenia w ramach programów lekowych dla właściwych nowotworów *BRCA*-zależnych, są uprawnieni do sprawozdania i rozliczenia badań genetycznych z materiału świeżego (krwi obwodowej) w trybie ambulatoryjnym.

Do katalogu 1b (katalog odrębny) dodano nowy produkt rozliczeniowy **5.52.01.0001591** — **badanie genetyczne materiału świeżego (krew obwodowa) w nowotworach *BRCA*-zależnych**, który można wykazać w przypadku rozpoznań ICD10: C25 gruczolakorak trzustki, C50 rak piersi, C56 rak jajnika, C57.0 rak jajowodu, C48 pierwotny rak otrzewnej oraz C61 rak gruczołu krokowego. W dacie pobrania materiału świeżego (krwi obwodowej) wraz z produktem 5.52.01.0001591 można sumować następujące produkty rozliczeniowe:

- 5.53.01.0005001 — podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych;
- 5.53.01.0005002 — złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.

Jednocześnie należy pamiętać, że zgodnie z zarządzeniem Nr 48/2025/DSOZ Prezesa NFZ w celu rozliczenia produktu 5.52.01.0001591 — badanie genetyczne materiału świeżego w nowotworach *BRCA*-zależnych świadczeniodawcy są zobowiązani do sprawozdawania faktycznej daty podjęcia decyzji klinicznej o zakwalifikowaniu chorego do programu lekowego lub decyzji o niespełnieniu przez chorego kryteriów kwalifikacyjnych do takiego programu.

Przekazywane dane powinny zawierać datę kończąca proces kwalifikacji do programu lekowego, która nie musi być datą włączenia chorego do programu lekowego (podpisaniem przez lekarza i chorego karty włączenia do programu). Ponadto wykonanie badania musi być ściśle powiązane z kwalifikacją do leczenia lekiem (cząsteczką) zawierającym w opisie programu lekowego warunek (kryterium kwalifikacji) posiadania wyniku badania genetycznego i nie może być rozliczone wtedy, gdy posiadanie wyniku badania kwalifikuje wyłącznie do innej terapii (zaplanowanie lub zmianę ścieżki terapeutycznej w leczeniu, w tym na etapie przed konsylium).

Jednocześnie wprowadzono zmiany w załączniku nr 7 (tab. 1) „Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych” — w punkcie 2.6 dodano zapis: „**sekwencjonowanie NGS dla wariantów germinalnych do 0,2 Mb (megabazy)**”. Rozszerzono również katalog nowotworów kwalifikujących się do badań genetycznych w zakresie załącznika nr 7 do zarządzenia („Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych”). Do listy rozpoznań ICD-10 dodano: **C22.1** rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, **C23** nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego oraz **C24** nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (z rozszerzeniami), aby umożliwić finansowanie badań genetycznych [potwierdzenie obecności fuzji genu receptorowego kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (*NTRK*)] u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego dróg żółciowych w ramach kwalifikacji do programu lekowego B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (*NTRK*)”.

Ponadto — z uwagi na konieczność wykonywania niezbędnych badań genetycznych, czyli wykrywających zmiany genetyczne *FGFR3*, niezbędnych do kwalifikacji do leczenia erdafitynibem w ramach lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” — do listy rozpoznań w załączniku nr 7 dodano: **C65** nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, **C66** nowotwór złośliwy moczowodu oraz **C68** nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego.

Dodatkowo refundacja badań genetycznych w chorobach nowotworowych może odbywać się w ramach innych umów zawieranych przez świadczeniodawców z NFZ:

1. W umowie w rodzaju świadczenia zdrowotne odrębnie kontraktowane (ŚOK) można rozliczyć badanie genetyczne na materiale pobranym w trakcie procedury diagnostycznej ambulatoryjnej i sprawozdać w ramach produktu 5.10.00.000041 — kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (534 pkt).

W katalogu zakresów świadczeń w rodzaju ŚOK, stanowiącym załącznik nr 1 do zarządzenia, utworzone zostały dwa produkty rozliczeniowe (do zastosowania przy białaczkach):

- 5.10.00.0000 236 — analiza ekspresji jednego genu (w tym genu fuzyjnego) przy użyciu metody ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (qRT-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) — 392,7 punktu;

Tabela 1. Załącznik nr 7 „Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych”

Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych		
(ICD-10: C15–C20, C22.1, C23, C24, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57.0, C61, C64, C65, C66, C67, C68, 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. FISH²/ISH³ (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym
2	Złożone badanie genetyczne	1.3. Prosty test — badanie molekularne Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR ¹ /sekwencjonowania Sangera/prostych zestawów diagnostycznych lub analiza ekspresji/obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody <i>real-time</i> PCR (RQ-PCR)
		2.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych
3	Zaawansowane badanie genetyczne	2.2. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH² z użyciem 1–2 zestawów sond lub z prostym badaniem molekularnym
		2.3. FISH²/ISH³ do komórek nowotworowych z zastosowaniem kilku sond (od 2 do 3 zestawów sond)
		2.4. FISH² 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-FISH² (<i>cytoplasmic immunoglobulin FISH</i>) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmocytów (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi)
		2.6. Złożony test — badanie molekularne Analiza 6–40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS albo sekwencjonowanie NGS dla wariantów germinalnych do 0,2 Mb (megabazy) lub analiza kilkudziesięciu mutacji przy użyciu prostej reakcji PCR ¹ z wykorzystaniem 2–3 prostych zestawów diagnostycznych lub jednego złożonego zestawu diagnostycznego do oceny statusu co najmniej 2–3 genów lub badanie mutacji dynamicznych lub analiza duplikacji/delecji lub analiza metylacji
		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	Zaawansowane badanie genetyczne	3.2. FISH/ISH^{2,3} do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 zestawów sond lub z zastosowaniem co najmniej 3⁴ 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)

¹Badanie metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) lub modyfikacjami tej metody [reakcja odwrotnej transkryptazy połączonej z reakcją łańcuchową polimerazy (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*), ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (RQ-PCR, *real quantitative polymerase chain reaction*), zagnieżdżona reakcja łańcuchowej polimerazy (*nested-PCR, nested polymerase chain reaction*), reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (*real time PCR, real-time polymerase chain reaction*) i inne]; ²Oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację *in situ*; ³Oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację *in situ* [np. chromogenowa hybrydyzacja *in situ* (CISH, *chromogenic in situ hybridization*), srebrna hybrydyzacja *in situ* (SISH, *silver in situ hybridization*) i metody pokrewne]; ⁴Trzech zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne, o ile w równoległym badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych; GEP (*gene expression profiling*) — profilowanie ekspresji genów; NGS (*next-generation sequencing*) — sekwencjonowanie następnej generacji

— 5.10.00.0000 237 — analiza ekspresji dwóch i więcej genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody qRT-PCR — 830,7 punktu.

Do powyższych badań kwalifikują się chorzy, u których jest wymagana diagnostyka w kierunku nowotworów układu mieloidalnego lub limfoidalnego, lub monitorowanie odpowiedzi na leczenie, lub monitorowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w trakcie leczenia i po jego zakończeniu w nowotworach układu mieloidalnego i limfoidalnego.

2. W przypadku programów lekowych hematologicznych dopuszczalne jest rozliczenie badań genetycznych wykonywanych w trakcie kwalifikacji do programów lekowych odpowiednio oznakowanych w katalogu „Wykaz programów lekowych”, czyli 1 program lekowy, do którego ma zastosowanie przepis § 24 ust. 4, ze zm. w ramach odpowiedniego ryczału diagnostycznego wskazane w katalogu zarządzenia.
3. Dodatkowo od września 2022 roku niektórzy świadczeniodawcy mogą realizować określone badania genetyczne w ramach Programu Opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika oraz raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy.

Jedną z barier rozwoju zaawansowanej diagnostyki genetycznej jest przede wszystkim brak możliwości korzystnego finansowania badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym z materiału świeżego — krwi obwodowej — w celu wykonywania badań NGS z płynnej biopsji (ctDNA) na przykład w raku płuca, prostaty czy piersi. W 20–30% przypadków raka płuca i 40–50% przypadków raka prostaty lekarze mają do czynienia z sytuacją braku dostępności materiału tkankowego w postaci bloczka parafinowego, który został zużyty w trakcie diagnostyki patomorfologicznej lub materiał jest niediagnostyczny. W takiej sytuacji jedyną możliwością wykonania badania genetycznego dla chorego na raka płuca czy prostaty, kwalifikowanego do programu lekowego, jest wykonanie badania genetycznego z materiału pochodzącego z płynnej biopsji (materiał świeży → krew obwodowa → pozakomórkowe kwasy nukleinowe). W przypadku chorych na raka piersi umożliwienie finansowania badań genetycznych z materiału świeżego w trybie ambulatoryjnym oraz leczeniu szpitalnym — w postaci badań zaawansowanych — również pozwoliłoby na wykonywanie badań NGS z ctDNA w celu jednoczesnej identyfikacji zaburzeń w genach *PIK3CA/ESR1/AKT1/PTEN*.

Omawiając bariery w finansowaniu niektórych technologii wykonywania badań genetycznych, należy wspomnieć o kompleksowym profilowaniu genomowym (CGP, *comprehensive genomic profiling*).

Aktualne zapisy w zarządzeniu Prezesa NFZ w umowie lecznictwo szpitalne, dotyczące badań genetycznych w chorobach nowotworowych, nie uwzględniają możliwości wykorzystania i finansowania technologii CGP jako zaawansowanych diagnostycznych badań genetycznych, rozliczanych jako na przykład nowy produkt rozliczeniowy, który uwzględniałby koszty poniesione na wykonanie obowiązkowych badań CGP.

Perspektywy rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii — kompleksowe profilowanie genomowe

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

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

Podstawowe zalety paneli klasy CGP w zestawieniu z panelami Hotspot

1. Panele Hotspot zwykle dedykowane są do oceny markerów genetycznych w określonym typie nowotworu, co wiąże się z koniecznością zastosowania kilku różnych paneli NGS, na przykład paneli dedykowanych do raka piersi, raka płuca, nowotworów tkanek miękkich i kości (mięsaków). Z kolei panel NGS-CGP pokrywa wszystkie markery genetyczne potrzebne do oceny guzów litych w jednym badaniu.
2. Panele Hotspot zwykle dedykowane są do oceny markerów genetycznych na poziomie DNA (ocena zmian klasy SNP, małych delecji/insercji, amplifikacji) lub RNA (ocena fuzji genowych, wariantów splicingowych oraz wybranych fragmentów sekwencji kodujących genów). W praktyce oznacza to, że do pełnej oceny diagnostycznej w raku płuca czy w mięsakiach należałoby wykonać dwa małe panele Hotspot. Jest to już koszt panelu CGP, który ocenia wszystkie klasy mutacji genetycznych — wraz z całą sekwencją kodującą w bardzo dużej puli genów na poziomie DNA i RNA (niektóre panele CGP zoptymalizowane są do badań wszystkich zmian na poziomie DNA) — w jednym badaniu, z jednej porcji materiału biologicznego.
3. Panele Hotspot mają zbyt mały zakres analizy, aby oceniać w jednym badaniu genomowym sygnatury genomowe takie jak MSI, TMB, czy HRD, panele klasy CGP uwzględniają zaś ocenę tych trzech klas sygnatur genomowych w jednym badaniu.
4. Stosowanie jednego panelu CGP do diagnostyki guzów litych umożliwia wypracowanie jednego zwalidowanego standardu diagnostycznego, obniża koszty analizy, umożliwia łatwiejszą certyfikację jednego testu genetycznego, optymalizuje pracę i zwiększa przepustowość laboratorium.
5. Dane literaturowe wskazują, że stosowanie paneli CGP — w porównaniu z panelami Hotspot — zwiększa identyfikację istotnych dla chorego zmian genetycznych o 81%.

Nowotworem, który bezwzględnie wymaga badania genetycznego z zakresu kompleksowego profilowania nowotworu, jest rak jajnika. W jego przypadku ocena

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

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

Inną grupą nowotworów, w przypadku których zastosowanie kompleksowego profilowania genomowego ma zastosowanie kliniczne i terapeutyczne, są mięsaki. Mięsaki tkanek miękkich i kości to grupa rzadkich, heterogennych nowotworów o wysokim stopniu śmiertelności, z których każdy ma inną biologię i odmienny przebieg kliniczny. Stanowią 20% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego i około 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u dorosłych. Diagnostyka patomorfologiczna i genetyczna z zastosowaniem klasycznych metod często jest niewystarczająca do ostatecznego rozpoznania, co wiąże się z wdrożeniem właściwej terapii. W takich przypadkach pomocna staje się technologia NGS, która umożliwia przeanalizowanie wielu genów oraz klas mutacji w pojedynczym oznaczeniu, przy minimalnym zużyciu materiału tkankowego. Szerokie profilowanie genomowe umożliwia w wielu przypadkach nie tylko postawienie prawidłowej diagnozy, ale także identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych dla nowoczesnych terapii celowanych w onkologii.

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

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

Kolejną bardzo istotną grupą chorych, którzy mogą odnieść wymierne korzyści z badań zaliczanych do kompleksowego profilowania genomowego, są osoby z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Rak płuca to nowotwór, w którego przypadku dostępnych jest najwięcej terapii celowanych, co przekłada się na bardziej rozwiniętą diagnostykę genetyczną. Poza lekami dostępnymi w ramach programów lekowych istnieje duża grupa leków dostępnych w ramach badań klinicznych. Ponadto, poza koniecznością analizy podstawowych zmian genetycznych, takich jak zmiany pojedynczych nukleotydów czy analiza małych delecji insercji, wymagane jest także ocenianie takich rearanżacji genetycznych jak fuzje genowe czy amplifikacje genów. W identyfikacji tego rodzaju zaburzeń genetycznych najlepiej sprawdzają się duże panele NGS-CGP, ponieważ analizują one genom ze znacznie większą dokładnością i rozdzielczością niż małe panele NGS. Ponadto małe panele nie umożliwiają zwykle oceny wszystkich klas mutacji w jednym badaniu, nawet w małej puli genów, co podkreśla zasadność zastosowania kompleksowego profilowania

genomowego. Szersza analiza genetyczna umożliwia również poznanie ewentualnych mechanizmów komórkowych, które mogą wpływać na efektywność leczenia celowanego oraz immunoterapii. Dodatkowo pozwala na zidentyfikowanie mechanizmów kardiotoksyczności. Według najnowszych badań mutacje w genach *STK11* i/lub *KEAP1*, współwystępujące z mutacjami w genie *KRAS*, są istotnymi biomarkerami odpowiedzi na chemioimmunoterapię u chorych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Są one często powiązane z „zimnym” mikrośrodowiskiem guza (czyli takimi nowotworami, które nie powodują nasilonej odpowiedzi mikrośrodowiska nowotworu), co może obniżyć efektywność kombinacji immunoterapii anty-PD-L1 u chorych ze zmutowanymi genami *STK11/KEAP1*, dlatego zasadna jest ocena tych dwóch dodatkowych genów jako biomarkerów oceny predykcji odpowiedzi na leczenie immunokompetentne i chemioterapię u chorych z przerzutowym NDRP [9–14].

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

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

Zastosowanie płynnej biopsji (ctDNA) w badaniach genetycznych we współczesnej onkologii

Współczesna onkologia coraz częściej opiera się na analizach molekularnych, które pozwalają na dokładniejszą diagnostykę, dobór terapii celowanych oraz monitorowanie odpowiedzi na leczenie. Jednym z najbardziej dynamicznie rozwijających się obszarów badań jest analiza ctDNA. Jest to frakcja wolnokrążącego DNA (cfDNA, *cell-free DNA*), pochodząca z komórek nowotworowych, która uwalniana jest do

krwiobieg głównie w wyniku apoptozy, martwicy lub aktywnego wydzielania przez komórki guza. W przeciwieństwie do tradycyjnych metod diagnostycznych, takich jak biopsja tkankowa, badanie ctDNA umożliwia małoinwazyjną ocenę profilu genetycznego nowotworu, co czyni ją atrakcyjnym narzędziem zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu przebiegu choroby nowotworowej.

Krążące DNA nowotworowe stanowi jedynie niewielki odsetek całkowitego cfDNA (zazwyczaj 0,01–10%), jednak zawiera kluczowe informacje o mutacjach somatycznych, rearanżacjach chromosomowych, zmianach liczby kopii genów (CNV, *copy number variation*), a także metylacji DNA charakterystycznej dla nowotworów. Typowa długość fragmentów ctDNA wynosi 150–200 par zasad. Ilość ctDNA w osoczu jest zmienna i zależy od wielkości guza, lokalizacji przerzutów, tempa proliferacji oraz odpowiedzi na leczenie. Zaawansowane nowotwory z przerzutami zwykle uwalniają większe ilości ctDNA niż guzy we wczesnych stadiach choroby [15–17].

Znaczenie analizy ctDNA w postępowaniu diagnostyczno-klinicznym

Poziom nagromadzenia mutacji związanych z nowotworem wykrywany w ctDNA odpowiada obciążeniu mutacyjnemu guza. Analiza ctDNA umożliwia identyfikację zmian genetycznych istotnych dla doboru leczenia, na przykład mutacji w genach *EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA*, *ESR1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *AKT1*, *PTEN* czy *ALK*, *ROS1*, *NTRK1-3*, które determinują zastosowanie odpowiednich terapii celowanych. W przypadku chorych, u których wykonanie klasycznej biopsji jest trudne lub niemożliwe, tak zwana biopsja płynna stanowi cenne źródło informacji genetycznej. Z tego względu analiza ctDNA ma ogromny potencjał diagnostyczno-kliniczny i umożliwia [18]:

- 1) kwalifikację chorych do nowoczesnych terapii ukierunkowanych na cele molekularne na podstawie analiz określonych profili genetycznych ctDNA;
- 2) małoinwazyjną i szybką diagnostykę chorego — zarówno na etapie wczesnej diagnozy, jak również molekularne monitorowanie odpowiedzi na leczenie na poszczególnych etapach terapii przeciwnowotworowej;
- 3) małoinwazyjne, regularne i częste monitorowanie stanu chorych, pozwalające na dokładną ocenę dynamicznych zmian w ilości ctDNA, a także identyfikację nabytych mutacji warunkujących brak wrażliwości na dotychczasowe leczenie (wykrycie pojawienia się nabytej oporności) oraz śledzenie ewolucji klonalnej;

- 4) monitorowanie i przewidywanie minimalnej choroby resztkowej oraz nawrotu choroby;
- 5) ustalenie rozpoznania oraz wskazanie umiejscowienia guzów o nieznanym punkcie wyjścia poprzez określenie w ctDNA profilu mutacji swoistych dla określonych tkanek oraz sygnatur metylacji.

Mimo licznych zalet, analiza ctDNA ma również ograniczenia. Należą do nich [18]:

- niskie stężenia ctDNA w krwi we wczesnych stadiach choroby, co utrudnia detekcję;
- ryzyko wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych, na przykład z powodu klonalnej hematopoezy (niezwiązanej z nowotworem) lub niewłaściwych warunków pobrania i przechowywania materiału;
- brak pełnej standaryzacji procedur laboratoryjnych i interpretacji wyników.

Tradycyjna biopsja tkanki a biopsja płynna

Większość guzów jest niejednorodna genetycznie i fenotypowo. W przypadku pobierania tradycyjnej biopsji z tkanki tylko część potencjalnie złośliwego guza jest pobierana do celów diagnostycznych i charakterystyki molekularnej. Obserwowany profil mutacji odzwierciedla w konsekwencji tylko ograniczony fragment guza dostarczony w zebranym materiale. Profilowanie genetyczne z wykorzystaniem ctDNA może obrazować pełny profil mutacji, reprezentujący całą masę guza, w tym nowe subklony odpowiedzialne za przerzuty. Dlatego przy użyciu biopsji płynnej możliwe jest wykrycie mutacji, która nie została zidentyfikowana w pierwotnej biopsji tkanki [18].

Ponadto, biopsja płynna (ctDNA) pozwala na analizę profilu genomowego nowotworu, nawet jeśli guz znajduje się w obszarze niedostępnym do wykonania tradycyjnej biopsji oraz w przypadkach, gdy materiał histologiczny od chorego nie jest dostępny z innych powodów (materiał niediagnostyczny, brak materiału tkankowego np. z boczka — niedostępny lub wykorzystany całkowicie do innych badań, niewystarczająca ilość materiału histologicznego do przeprowadzenia badań genetycznych). Niewątpliwą zaletą płynnej biopsji jest również fakt, iż materiał do badań pozyskuje się w sposób nieinwazyjny i mniej traumatyczny dla chorych w porównaniu z klasyczną biopsją [18].

Jednym z ograniczeń płynnej biopsji — szczególnie na wczesnych etapach rozwoju nowotworu — jest jednak to, że frakcja ctDNA może być niewykrywalna albo jej stężenie zbyt małe, aby przeprowadzić analizę molekularną. Podobny problem może jednak wystąpić również w przypadku tradycyjnej biopsji tkanki, gdy

pobrane zostaną komórki niezmienione nowotworowo [19].

Prawidłowe postępowanie z materiałem biologicznym jest kluczowym elementem zapewnienia wiarygodności i powtarzalności wyników badań ctDNA. Na jakość analiz wpływają wszystkie etapy procesu — od momentu pobrania krwi, poprzez jej przechowywanie i transport, aż po izolację ctDNA i wykonanie oznaczeń molekularnych.

Aspekty techniczne i metodyczne

Materiałem wykorzystywanym do analizy ctDNA jest osocze krwi żyłnej. W surowicy częściej dochodzi do lizy leukocytów, co prowadzi do uwolnienia dużych ilości genomowego DNA i zanieczyszczenia próbek. Standardowo pobiera się 8–10 ml krwi. Jeśli laboratorium genetyczne dostępne jest w tej samej lokalizacji, próbki mogą zostać pobrane do probówek zawierających antykoagulant (najczęściej EDTA). Materiał tak pobrany należy przetworzyć możliwie jak najszybciej, najpóźniej w ciągu 4–6 godzin od pobrania, gdyż dłuższe przechowywanie skutkuje degradacją ctDNA oraz uwolnieniem gDNA z leukocytów. Najczęściej stosuje się specjalistyczne probówki stabilizujące cfDNA, które zawierają środki zapobiegające degradacji i lizowaniu komórek. Takie próbki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej nawet przez 48–72 godziny, co znacznie ułatwia ich transport i logistykę, zwłaszcza w badaniach wielośrodkowych lub w sytuacjach, gdy laboratorium analityczne nie znajduje się w miejscu pobrania materiału.

Krew musi być pobrana w sposób minimalizujący możliwość rozpadu komórek krwi, a więc systemem pozwalającym na swobodny i powolny wypływ krwi z żyły (np. motylkowym).

Transport próbek musi odbywać się w warunkach zapewniających stabilność ctDNA. W przypadku probówek EDTA zaleca się utrzymywanie temperatury 4°C i szybki transport nieprzekraczający kilku godzin. Probówki stabilizujące — dedykowane do płynnej biopsji, zawierające stabilizator (K3-EDTA) — można przechowywać i przewozić w temperaturze pokojowej przez 2–3 dni, jednak również w tym przypadku preferowane jest możliwie szybkie przetworzenie. Podczas transportu należy unikać silnych wstrząsów i wibracji oraz wysokich i niskich temperatur, które mogą prowadzić do hemolizy i degradacji materiału.

Kolejnym etapem jest separacja osocza, która musi być przeprowadzona zgodnie ze ściśle określonym

protokołem. Próbkę poddaje się dwustopniowemu wirowaniu — najpierw w niższych prędkościach, aby oddzielić osocze od elementów morfotycznych, a następnie w wyższych, aby usunąć resztkowe komórki i ich fragmenty. Uzyskane osocze należy podzielić na alikwoty i zamrozić w temperaturze –80°C do momentu izolacji cfDNA, unikając wielokrotnego rozmrażania, które może negatywnie wpływać na jakość materiału.

Izolacja ctDNA odbywa się z wykorzystaniem specjalistycznych zestawów komercyjnych, opartych na kolumnach krzemionkowych lub metodach magnetycznych. Pozwalają one na uzyskanie wysokiej czystości i odpowiedniej ilości materiału z kilku mililitrów osocza. Po izolacji oceniana jest jakość i ilość cfDNA, zazwyczaj za pomocą fluorometrii lub bioanalyzerów, co pozwala zweryfikować integralność i długość fragmentów DNA.

Następnie materiał poddaje się analizom molekularnym, których wybór zależy od celu badania. W przypadku wykrywania pojedynczych, znanych mutacji najczęściej stosuje się techniki wysokiej czułości, takie jak ddPCR lub qPCR. Do bardziej kompleksowych analiz, obejmujących większe panele genów lub całe regiony genomowe, wykorzystuje się NGS (tab. 2 [20]).

Cały proces wymaga zachowania wysokiego reżimu technologicznego i standaryzacji procedur. Ujednolicenie etapów przedanalizacyjnych — takich jak rodzaj stosowanych probówek, czas przetwarzania czy sposób przechowywania — jest niezbędne do uzyskania wiarygodnych wyników, które mogą być interpretowane klinicznie. Odpowiednie postępowanie z materiałem biologicznym na każdym etapie — od pobrania po analizę molekularną — stanowi podstawę rzetelnych badań ctDNA i decyduje o ich wartości diagnostycznej i klinicznej (tab. 3 [21, 22]).

Podsumowanie

Krążące DNA nowotworowe stanowi przełom w diagnostyce molekularnej w onkologii, oferując nieinwazyjne, dynamiczne i precyzyjne źródło informacji na temat genetyki nowotworu. Zastosowanie tej technologii obejmuje zarówno diagnostykę predykcyjną, monitorowanie odpowiedzi na leczenie, wykrywanie oporności, jak i ocenę ryzyka nawrotu choroby. Choć wciąż istnieją wyzwania techniczne i interpretacyjne, postęp technologiczny sprawia, że analiza ctDNA staje się kluczowym elementem personalizowanej medycyny onkologicznej. W najbliższych latach można spodziewać się dalszego doskonalenia metod analizy ctDNA, w tym automatyzacji procesów, zwiększenia czułości

Tabela 2. Techniki molekularne wykorzystywane do analizy krążącego DNA nowotworowego (ctDNA, *circulating tumor DNA*) [20]

Rodzaj testu	Czułość	Zalety	Wady	Uwagi
qPCR (ASO-PCR)	1–0,05%	Łatwe do wykonania, dostępny sprzęt, relatywnie tanie, łatwe do wprowadzenia, bardzo szybki czas oznaczenia (2–3 godz.)	Stosunkowo niska czułość, umożliwia wykrywanie pojedynczych zmian	Szeroko wykorzystywane do oceny statusu genów <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>ESR1</i> Szybka możliwość identyfikacji mutacji
ddPCR	1–0,001%	Bardzo wysoka czułość, możliwość dokładnego oszacowania liczby kopii zmutowanych alleli (kopie/ml)	Wymaga specjalistycznego sprzętu, dosyć pracochłonne w porównaniu z qPCR, umożliwia wykrywanie pojedynczych zmian	Dedykowane do wykrywania z wysoką czułością mutacji opornościowych (np. p.Thr790Met w genie <i>EGFR</i>) lub aktywujących (np. <i>ESR1</i> , <i>BRAF</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>EGFR</i>)
NGS	1–0,01%	Wysoka czułość, możliwość identyfikacji wielu markerów i wielu zmian (klas mutacji) w jednym doświadczeniu	Wymaga specjalistycznego sprzętu, pracochłonne, kosztowny sprzęt — wielkoskalowe sekwenatory NGS, kosztowne odczynniki ze względu na wymaganą dużą głębokość sekwencjonowania	Umożliwia szerokie profilowanie genetyczne nowotworów zarówno na etapie diagnostyki, jak i monitorowania leczenia Możliwość identyfikacji SNP, CNV oraz fuzji genowych. Znajduje zastosowanie w ocenie statusu molekularnego w raku płuca, statusu genów <i>BRCA1/2</i> oraz małych paneli genowych dla raka piersi <i>PIK3CA</i> , <i>ESR1</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i>

ASO-PCR (*allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy z oligonukleotydami swoistymi dla alleli; CNV (*copy number variation*) — zmienność liczby kopii; ddPCR (*droplet digital polymerase chain reaction*) — cyfrowa reakcja łańcuchowa polimerazy w kroplach; NGS (*next-generation sequencing*) — sekwencjonowanie następnej generacji; qPCR (*quantitative polymerase chain reaction*) — ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy; SNP (*single nucleotide polymorphism*) — polimorfizm pojedynczego nukleotydu

Tabela 3. Przykładowe zastosowania krążącego DNA nowotworowego (ctDNA, *circulating tumor DNA*) w nowotworach litych — markery genetyczne i techniki biologii molekularnej [21, 22]

Typ nowotworu (guz lity)	Najczęściej analizowane markery genetyczne (w ctDNA)	Techniki biologii molekularnej stosowane w analizie ctDNA	Zastosowanie kliniczne
Rak płuca (NDRP)	<i>EGFR</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>KRAS</i> , <i>NTRK1–3</i> , <i>BRAF</i> , <i>HER2</i> , <i>MET</i> , <i>FGFR1–3</i> , <i>RET</i>	qPCR, ddPCR, NGS	Diagnostyka mutacji predykcyjnych, monitorowanie oporności (np. Thr790Met), ocena skuteczności leczenia
Rak jelita grubego	<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PIK3CA</i> , zmiany w <i>TP53</i>	ddPCR, NGS	Dobór terapii anti-EGFR, wczesne wykrywanie nawrotu, monitorowanie choroby resztkowej
Rak piersi	<i>PIK3CA</i> , <i>ESR1</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> , <i>HER2</i> (amplifikacje), mutacje w <i>TP53</i>	qPCR, ddPCR, NGS	Diagnostyka mutacji predykcyjnych, monitorowanie odpowiedzi na leczenie hormonalne, wykrywanie mutacji oporności, ocena MRD
Rak prostaty	<i>AR</i> (rearanżacje i amplifikacje), <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , <i>BRCA1/2</i>	NGS, ddPCR	Ocena progresji choroby, dobór terapii ukierunkowanych (np. inhibitory PARP), wykrywanie oporności
Czerniak	<i>BRAF</i> (V600E), <i>NRAS</i> , <i>KIT</i>	qPCR, ddPCR, NGS	Dobór terapii celowanej (inhibitory BRAF/MEK), monitorowanie leczenia i progresji
Rak jajnika	Mutacje i delecje w <i>BRCA1/2</i> , <i>TP53</i>	NGS, ddPCR	Diagnostyka predykcyjna (np. terapia inhibitorami PARP), monitorowanie nawrotu i MRD
Rak trzustki	<i>KRAS</i> (G12D, G12V), <i>TP53</i> , <i>SMAD4</i>	ddPCR, NGS	Wczesne wykrywanie choroby, monitorowanie leczenia, ocena minimalnej choroby resztkowej

ddPCR (*droplet digital polymerase chain reaction*) — cyfrowa reakcja łańcuchowa polimerazy w kroplach; MRD (*minimal residual disease*) — choroba resztkowa minimalna; NDRP (*niedrobnokomórkowy rak płuca*) — *non-small cell lung cancer*; NGS (*next-generation sequencing*) — sekwencjonowanie następnej generacji; qPCR (*quantitative polymerase chain reaction*) — ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy

Tabela 4. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia (stan na 10.10.2025 r.); technologie niefinansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oznaczono kolorem czerwonym

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne, profil podstawowy — wymagane minimum zgodnie z programami lekowymi na 1.10.2025 r.	Metodyka badawcza	Materiał
1	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) C15, C16, C17, C18, C20, C48	(<i>KIT, PDGFRA, NTRK</i>) ^{1, 2}	Rekomendowana metodyka: — panel NGS — sekwencjonowanie Sangera	— tkanka — bloczek parafinowy — krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych
2	Leczenie mięsaków tkanek miękkich C48, C49	(<i>EWSR1, SS18, FOXO1, FUS, PDGFB, MDM2</i> (amplifikacja), <i>USP6, DDIT3, NTRK</i>) ^{1, 2}	Rekomendowana metodyka: — typowe przypadki wykonywane są badaniami techniką FISH (pojedyncze rearanżacje) — panel NGS — w przypadku złożonej diagnostyki różnicowej	— tkanka — bloczek parafinowy — krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych
3	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej C34, C45	(<i>EGFR, KRAS</i> (<i>p.Gly12Cys</i>), <i>ALK, ROS1, NTRK</i>) ¹	Rekomendowana metodyka: — panel NGS — qPCR — FISH — sekwencjonowanie Sangera	— tkanka — bloczek parafinowy — preparaty cytologiczne w postaci cytobloków lub rozmazów na szkiełkach — ctDNA — biopsja płynna: 1) <i>EGFR</i> badanie wybranych zmian w eksonach 18, 19, 20, 21 2) monitorowanie leczenia — badanie zmian p.Thr790Met w <i>EGFR</i> , 3) kompleksowe profilowanie genetyczne z ctDNA (profil rozszerzony) 4) mały panel NGS w przypadku braku materiału tkankowego lub jeśli materiał tkankowy jest nie-diagnostyczny — krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych

Sposób finansowania/produkt rozliczeniowe	Rekomendowane badania genetyczne, profil rozszerzony — zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny, w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii (stan na 1.10.2025 r.)	Nr załącznika
<p>— 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone, lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</p> <p>— 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK</p>	<p>(<i>KIT, PDGFRA</i>)^{1, 2} (<i>KRAS, NRAS, PIK3CA</i>)², <i>BRAF</i>^{1, 2}, <i>SDHA/B/C/D</i>², <i>NTRK3</i> (fuzje)^{1, 2}, <i>FGFR1</i> (fuzje)^{1, 2}, <i>BRAF</i> (fuzje)^{1, 2}</p>	<p>— panel NGS — FISH — MLPA — mikromacierze aCGH</p>	<p>— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</p>	<p>Imatynib Sunitynib Sorafenib Ripretynib</p>	<p>Załącznik 1n chemioterapia B.172</p>
<p>— 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone, lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</p> <p>— 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK</p>	<p>Diagnostyka: (<i>BCOR; CAMTA1; CIC; CSF1; CTNNB1; EPC1; ERG; ESR1; EWSR1; FOS; FOSB; FOXO1; FUS; GLI1; HMGA2; JAZF1</i>)² (<i>MDM2</i>)^{1, 2}; (<i>MEAF6; MET; MGEA5; MKL2; MYOD1; NCOA1; NCOA2; NR4A3; NUTM1; PAX3</i>)²; (<i>PDGFB</i>)^{1, 2}; (<i>PHF1; PLAG1; PRKCA; PRKCB; PRKCD; RAF1; SS18; STAT6; TAF15; TCF12; TFE3; TFG; USP6; VGLL2; YAP1; YWHAE</i> i inne)² Terapia celowana: (<i>ALK; BRAF</i>)^{1, 2}; (<i>EGFR</i>)²; (<i>FGFR1, FGFR2, FGFR3</i>)¹, (<i>NTRK1; NTRK2</i>)²; (<i>NTRK3</i>)^{1, 2}; (<i>RET; ROS1</i> i inne)¹</p>	<p>— rozszerzony panel NGS (fuzje genowe) lub — w wybranych przypadkach CGP: SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatyry genomowe — MSI, TMB</p>	<p>— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału świeżego (hospitalizacja) oraz archiwalnego (tryb ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — CGP — brak refundacji</p>	<p>Pazopanib Sunitynib</p>	<p>Załącznik 1n chemioterapia Załącznik 1n chemioterapia</p>
<p>— 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone, lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</p> <p>— 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK</p>	<p>(<i>EGFR, KRAS, BRAF, HER2, ALK, ROS1, RET, NTRK1–3, MET, STK11, KEAP1, TP53, NUTM1, MDM2, FGFR1–3, BRCA1/2</i> i inne, sygnatyry genomowe TMB)¹</p>	<p>— panel NGS (fuzje genowe) lub — w wybranych przypadkach CGP: SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatyry genomowe — MSI, TMB</p>	<p>Panel NGS wykonywany na tkance lub preparacie cytologicznym 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — CGP — brak refundacji</p>	<p>Krizotynib Ozymetrynib Niwolumab Pembrolizumab Atezolimumab Afatinib Nintedanib Alektynib Brygatynib Durwalumab Dakomitynib Lorlatynib</p>	<p>B.6</p>



Tabela 4 cd. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia (stan na 10.10.2025 r.); technologie niefinansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oznaczono kolorem czerwonym

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne, profil podstawowy — wymagane minimum zgodnie z programami lekowymi na 1.10.2025 r.	Metodyka badawcza	Materiał
4	Leczenie nowotworów kości	<i>TP53</i> ² , <i>CDK4</i> ² , (<i>MDM2</i>) ^{1, 2} , <i>RB1</i> ² , <i>IDH1/2</i> ² , <i>GNAS</i> ² , (<i>H3.3A</i>) ^{1, 2} , <i>H3.3B</i> ² , <i>BCOR</i> ² , <i>NR4A3</i> ² , <i>NTRK</i> ^{1, 2} ,	Rekomendowana metodyka: — technika FISH — typowe przypadki, pojedyncze badanie — panel NGS — złożona diagnostyka różnicowa	— tkanka — bloczek parafinowy — krew obwodowa — w wybranych rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych
5	Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych C43	<i>BRAF</i> ¹ zmiany w kodonie 600, <i>NRAS</i> ² , <i>KIT</i> ^{1, 2} , (<i>GNAQ</i> , <i>GNA11</i>) ² , promotor genu <i>TERT</i> ² , <i>NTRK</i> ¹	Rekomendowana metodyka: — qPCR do szybkiej diagnostyki zmian w kodonie 600 genu <i>BRAF</i> w tkance i ctDNA — weryfikacja wariantów Val600 techniką sekwencjonowania Sangera	— tkanka — bloczek parafinowy — krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny mutacji germinalnych — preparaty cytologiczne w postaci cytobłoków — biopsja płynna — ctDNA

Sposób finansowania/produkty rozliczeniowe	Rekomendowane badania genetyczne, profil rozszerzony — zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny, w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii (stan na 1.10.2025 r.)	Nr załącznika
				Entraktynib	
				Cemiplimab	
				Tremelimumab	
				Ipilimumab	
				Sotorasib	
— 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone, lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	(<i>PTEN, FOS, FOSB, TF3, CAMTA1, NCOA2, PHF1, CSF1</i>) ² , TMB ¹	— rozszerzony panel NGS (fuzje genowe) lub — w wybranych przypadkach CGP: SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB	— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału świeżego (hospitalizacja) oraz archiwalnego (tryb ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — CGP — brak refundacji	Denosumab Pazopanib Sorafenib	Załącznik 1n chemioterapii RDTL
— 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK					
— 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	<i>BRAF</i> ¹ , <i>NRAS, KIT</i> ^{1, 2} , (<i>GNAQ, GNA11, CTNNB1, MAP2K1, NF1, PIK3CA, PTEN, TP53</i>) ² , <i>NTRK1–3</i> ¹ , <i>ROS1</i> ¹ , sygnatura genomowa TMB ¹	— panel NGS (fuzje genowe) lub — w wybranych przypadkach CGP: SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB	— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — CGP — brak refundacji	Niwolumab Pembrolizumab Ipilimumab Wemurafenib Kobimetynib Enkorafenib Binimetynib Dabrafenib Trametynib Relatlimab	B.59
— w przypadku wykonania więcej genów może być 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne					
— 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK					



Tabela 4 cd. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia (stan na 10.10.2025 r.); technologie niefinansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oznaczono kolorem czerwonym

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne, profil podstawowy — wymagane minimum zgodnie z programami lekowymi na 1.10.2025 r.	Metodyka badawcza	Materiał
6	Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej C56, C57, C48	<i>BRCA1, BRCA2</i> ¹ , <i>HRD</i> ¹ , <i>NTRK</i> ¹	<p>Rekomendowana metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> — panel NGS: <i>BRCA1, BRCA2</i> — weryfikacja wyników NGS metodą sekwencjonowania Sangera — panel kompleksowe profilowanie genomowe metodą NGS — status HRD <p>Uwaga! W momencie zidentyfikowania wariantu patogennego w materiale tkankowym pochodzenia nowotworowego wynik badania genetycznego powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu weryfikacji na krwi obwodowej czy jest to wariant somatyczny, czy germinalny. Ma to szczególne znaczenie dla profilaktyki w rodzinie chorego</p>	<ul style="list-style-type: none"> — tkanka — bloczek parafinowy — krew obwodowa — weryfikacja wariantów germinalnych lub brak tkanki
7	Leczenie raka nerki C64	<p>Somatyczne: (<i>VHL, TSC1, TFE3</i> (fuzje), <i>TFEB</i> (fuzje), <i>ELOC</i>)², <i>ALK</i> (fuzje)^{1, 2}, <i>SMARCB1</i>², <i>NTRK</i>¹</p> <p>Germinalne: (<i>VHL, FH, TSC1/TSC2, SDHB/C/D, PTEN, BAP1, MET, FLCN</i>)^{2, 3}</p>	<p>Rekomendowana metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> — panel NGS, małe panele celowane oceniające mutacje i fuzje — panel NGS wykonany z krwi obwodowej 	<ul style="list-style-type: none"> — tkanka — bloczek parafinowy — krew obwodowa — wybranych przypadkach podejrzenia o postać uwarunkowaną genetycznie

Sposób finansowania/produktu rozliczeniowe	Rekomendowane badania genetyczne, profil rozszerzony — zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny, w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii (stan na 1.10.2025 r.)	Nr załącznika
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych lub 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał świeży w trybie ambulatoryjnym) — w przypadku HRD CGP — brak refundacji 	<p>(<i>BRCA1, BRCA2, RET</i>)¹ <i>HRD</i>¹ (<i>BRAF, KRAS, PDGFRA, FOXL2, TP53</i>)²</p>	<ul style="list-style-type: none"> — panel NGS lub — w wybranych przypadkach CGP: SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — HRD, TMB, MSI 	<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego lub pobranego w ramach hospitalizacji — umowa leczenie szpitalne — 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych lub — 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał świeży w trybie ambulatoryjnym) — w przypadku CGP — brak refundacji 	<p>Olaparyb</p> <hr/> <p>Niraparyb</p> <hr/> <p>Rukaparyb</p> <hr/> <p>Mirwetuksymab sorawtanyna</p>	B.50
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne 	<p>(<i>PRBM1, BAP1, SET2D, KDMC5, TP53, PTEN, TET, ARID1A, TERT</i> promotor, <i>FOXI1, RHCG, MET</i>)²</p>	<ul style="list-style-type: none"> — panel NGS 	<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych umowa leczenie szpitalne 	<p>Sunitynib</p> <hr/> <p>Ewerolimus</p> <hr/> <p>Sorafenib</p> <hr/> <p>Aksytynib</p> <hr/> <p>Temsyrolimus</p> <hr/> <p>Pazopanib</p> <hr/> <p>Niwolumab</p> <hr/> <p>Ipilimumab</p> <hr/> <p>Kabozantinib</p> <hr/> <p>Pembrolizumab</p>	<p>Załącznik 1n chemioterapia</p> <hr/> <p>B.10</p>



Tabela 4 cd. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia (stan na 10.10.2025 r.); technologie niefinansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oznaczono kolorem czerwonym

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne, profil podstawowy — wymagane minimum zgodnie z programami lekowymi na 1.10.2025 r.	Metodyka badawcza	Materiał
8	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego C61	<i>BRCA1</i> ¹ , <i>BRCA2</i> ¹ Geny HRR (<i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> , <i>CDK12</i> , <i>CHEK2</i> , <i>BRCA1</i> , <i>PALB2</i> , <i>RAD51C</i>) ¹ , <i>NTRK</i> ¹	Rekomendowana metodyka: — panel NGS oceniający status genów <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> — <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> — weryfikacja wyników metodą sekwencjonowania Sangera Uwaga! W momencie zidentyfikowania wariantu patogennego w materiale tkankowym pochodzenia nowotworowego wynik badania genetycznego powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu weryfikacji na krwi obwodowej czy jest to wariant somatyczny, czy germinalny. Ma to szczególne znaczenie dla profilaktyki w rodzinie chorego	— tkanka — bloczek parafinowy — ctDNA — biopsja płynna — brak tkanki. W przypadku progresji lub kiedy materiał tkankowy jest niedostępny lub niediagnostyczny, badanie <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> powinno być zleczone z płynnej biopsji — krew obwodowa — weryfikacja wariantów germinalnych
9	Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (pęcherz moczowy) C61, C65, C66, C67, C68	<i>FGFR3</i> ¹ , <i>NTRK</i> ¹	Rekomendowana metodyka: — panel NGS oceniający zmiany na poziomie nukleotydów, fuzje genowe, amplifikacje	— tkanka — bloczek parafinowy

Sposób finansowania/rodzaj rozliczeniowe	Rekomendowane badania genetyczne, profil rozszerzony — zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny, w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii (stan na 1.10.2025 r.)	Nr załącznika
— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne chorób nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	<i>BRCA1</i> ¹ , <i>BRCA2</i> ¹ , <i>PTEN</i> ² , <i>AR</i> ¹ (<i>ATM</i> , <i>PALB2</i> , <i>FANCL</i> , <i>BARD1</i> , <i>RAD51B</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>RAD54L</i> , <i>CDK12</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FGFR3</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CHEK1</i> , <i>CHEK2</i>) ¹	— panel NGS z tkanki nowotworowej lub — w przypadku braku dostępności lub materiału niediagnostycznego panel NGS należy wykonać z ctDNA	ctDNA — brak refundacji	Apalutamid Daratumumab Enzalutamid Olaparyb Niraparyb + + octan abirateronu Talazoparyb	B.56
— 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych lub 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał świeży w trybie ambulatoryjnym)					
— 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK					
Obecnie badanie NGS z płynnej biopsji nie jest finansowane w ramach NFZ					
— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	(<i>RB1</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , <i>KDM6A</i> , <i>ELF3</i> , <i>ERCC2</i> , <i>CDKN2B</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>EGFR</i> , <i>ERBB2/3/4</i>) ² , (<i>FGFR3</i> , <i>TMB</i>) ¹	— panel NGS	— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Awelumab Niwolumab Pembrolizumab Enfortumab wedotyny Erdafitynib	B. 141



Tabela 4 cd. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia (stan na 10.10.2025 r.); technologie niefinansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oznaczono kolorem czerwonym

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne, profil podstawowy — wymagane minimum zgodnie z programami lekowymi na 1.10.2025 r.	Metodyka badawcza	Materiał
10	Leczenie raka piersi C50	<i>BRCA1</i> ^{1;3} , <i>BRCA2</i> ^{1;3} <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> ¹ , <i>HER2</i> ¹ , <i>NTRK</i> ¹	<p>Rekomendowana metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> — panel NGS: <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> — weryfikacja wyników metodą Sangera — <i>PIK3CA</i>, <i>AKT1</i>, <i>PTEN</i> — mały panel NGS — <i>PIK3CA</i> — qPCR — <i>PTEN</i> — IHC — <i>HER2</i> — metoda IHC (w wybranych przypadkach weryfikacja metodą FISH/ISH) — <i>NTRK</i> — mały panel NGS (RNA-seq) <p>Uwaga! Po zidentyfikowaniu wariantu patogennego w genach <i>BRCA1/2</i> wynik powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu objęcia rodziny chorego programem profilaktyki. Jeśli chory posiada już wynik z poradni genetycznej, może być on wykorzystany do włączenia do programu lekowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> — krew obwodowa — <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>PALB2</i>, <i>CHEK2</i> — tkanka — bloczek parafinowy lub ctDNA — biopsja płynna — <i>PIK3CA</i>, <i>AKT1</i>, <i>PTEN</i> — tkanka — bloczek parafinowy — <i>HER2</i> — tkanka — bloczek parafinowy — <i>NTRK</i>
11	Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego C18, C19, C20	(<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , MSI — niestabilność mikrosatelitarna) ¹ <i>NTRK</i> ¹	<p>Rekomendowana metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> — qPCR — NGS — sekwencjonowanie Sangera 	<ul style="list-style-type: none"> — tkanka — bloczek parafinowy — w wybranych rzadkich przypadkach można zastosować krew obwodową do oceny zmian germinalnych — ctDNA — biopsja płynna

Sposób finansowania/produkty rozliczeniowe	Rekomendowane badania genetyczne, profil rozszerzony — zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny, w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii (stan na 1.10.2025 r.)	Nr załącznika
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji) — umowa leczenie szpitalne — 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych lub 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał świeży w trybie ambulatoryjnym) — 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK 	<p>(<i>BRCA1, BRCA2, HER2, PIK3CA, ESR1, PALB2, CHEK2, NTRK, AKT1, PTEN</i>)^{1;3}</p>	— panel NGS	<ul style="list-style-type: none"> — 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych — umowa ŚOK, — brak refundacji ctDNA dla zaawansowanych paneli z materiału świeżego (krew obwodowa) pobranego w trybie ambulatoryjnym 	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab Trastuzumab emtazyna Trastuzumab derukstekan Tukatynib Pertuzumab Palbocyclob Rybocyclob Abemacyclob Alpelisyb Kapiwasertyb Talazoparyb Olaparyb Pembrolizumab Sacytuzumab gowitekan 	B.9
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005002 złożone lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK — w przypadku materiału z krwi obwodowej — ctDNA: <i>KRAS, NRAS, BRAF</i> 	<p>ocena statusu genów: (<i>ALK, BRAF</i>)¹, <i>BRCA1/2, EGFR, ERBB2 (HER2)</i>¹, <i>FGFR1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, NRG1, PIK3CA, PMS2, POLE, PTEN, RET, ROS1, KRAS, NRAS</i></p>	— panel NGS	<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — CGP — brak refundacji 	<ul style="list-style-type: none"> Aflibercept Triflurydyna + typiracyl Frukwintynib Pembrolizumab Niwolumab Ipilimumab 	B.4



Tabela 4 cd. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia (stan na 10.10.2025 r.); technologie niefinansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oznaczono kolorem czerwonym

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne, profil podstawowy — wymagane minimum zgodnie z programami lekowymi na 1.10.2025 r.	Metodyka badawcza	Materiał
12	Leczenie gruczolaka trzustki C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7	<i>BRCA1</i> ^{1:3} , <i>BRCA2</i> ^{1:3} <i>NTRK</i> ¹	Rekomendowana metodyka: — panel NGS oceniający status genów <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> Uwaga! Po zidentyfikowaniu wariantu patogennego wynik powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu objęcia rodziny chorego programem profilaktyki — <i>NTRK</i> — NGS	— krew obwodowa — <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> — tkanka — bloczek parafinowy — <i>NTRK</i>
13	Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka C15, C16, C17, C18, C20, C48	Ocena <i>HER2</i> ¹ , <i>NTRK</i> ¹	Rekomendowana metodyka: — panel IHC — FISH/ISH — <i>NTRK</i> — NGS	— tkanka — bloczek parafinowy
14	Ośrodkowy układ nerwowy C71	(<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i>) ² , metylacja promotora <i>MGMT</i> ¹ , ko-delecja <i>1p/19q</i> ² , <i>NTRK</i> ¹	Rekomendowana metodyka: — sekwencjonowanie Sangera — qPCR — FISH — pyrosekwencjonowanie	— tkanka — bloczek parafinowy

Sposób finansowania/produkty rozliczeniowe	Rekomendowane badania genetyczne, profil rozszerzony — zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny, w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii (stan na 1.10.2025 r.)	Nr załącznika
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji) — umowa leczenie szpitalne — 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych lub 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał świeży w trybie ambulatoryjnym) — 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK 	<p>(<i>KRAS</i>, <i>SMAD4</i>, <i>FGFR1/2/3</i>, <i>BRCA1</i>, <i>NTRK</i>)² (<i>GNAS</i>, <i>CDKN2A</i>)²</p>	— panel NGS	— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	<p>Olaparyb</p> <p>Paklitaksel z albuminą</p>	B.85
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK 	<p><i>BRAF</i>, <i>EGFR</i>, <i>HER2</i>¹, <i>FGFR2</i>, <i>KIT</i>, <i>KRAS</i>, <i>MET</i>, <i>NRG1</i>, <i>PIK3CA</i>, <i>PDGFR</i>, <i>TP53</i>, <i>NTRK</i></p>	— panel NGS	— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	<p>Pembrolizumab</p> <p>Niwolumab</p> <p>Ipilimumab</p> <p>Ramucyrumab</p> <p>Triflurydyna z tipiracilem</p>	B.58
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK 	<p>(<i>IDH1</i>, <i>IDH2</i>)², metylacja promotora <i>MGMT</i>¹, ko-delecja <i>1p/19q</i>², <i>EGFR</i> (amplifikacja)^{1, 2}, (<i>CDKN2A/B</i> (delecja homozygotyczna), mutacja w promotorze genu <i>TERT</i>, <i>H3.3</i> (mutacja), ocena cytogenetyczna chromosomu +7/-10)², fuzje <i>BRAF</i>, <i>EGFR</i>, (<i>ROS1</i>, <i>ALK</i>, <i>NTRK1/2/3</i>)^{1, 2} i inne fuzje powiązane z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego</p>	<p>— panel NGS</p> <p>— FISH</p> <p>— MLPA</p> <p>— mikromacierze aCGH</p>	<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone, lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — CGP — brak refundacji 	<p>Entrekty nib</p> <p>Larotrekty nib</p> <p>Temodal</p>	<p>B.144</p> <p>Załącznik 1n chemioterapia</p>



Tabela 4 cd. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia (stan na 10.10.2025 r.); technologie niefinansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oznaczono kolorem czerwonym

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne, profil podstawowy — wymagane minimum zgodnie z programami lekowymi na 1.10.2025 r.	Metodyka badawcza	Materiał
15	Nowotwory tarczycy C73	<i>BRAF</i> ^{1,2} , (<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>TERT</i>) ² , (<i>RET</i> , <i>NTRK1-3</i>) ¹ <i>RET</i> ³ zmiany na poziomie DNA	Rekomendowana metodyka: — panele NGS — qPCR rekomendowany do szybkiej diagnostyki <i>BRAF</i>	— tkanka — bloczek parafinowy — krew obwodowa — zmiany germinalne (w niektórych przypadkach)
16	Nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia C80	(<i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>NTRK</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i>) ^{1,2}	Rekomendowana metodyka: — panel NGS	— tkanka — bloczek parafinowy — ctDNA — biopsja płynna
17	Leczenie chorych na raka endometrium C54	(<i>POLE</i> , <i>TP53</i>) ² , (<i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i> , sygnatura MSI) ^{1,2} <i>NTRK</i> ¹	Rekomendowana metodyka: — panel NGS: <i>POLE</i> , <i>TP53</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i> , sygnatura MSI — qPCR: <i>POLE</i> , MSI — IHC: MMR (<i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i>), P53 — sekwencjonowanie Sangera — elektroforeza kapilarna	— tkanka — bloczek parafinowy — ctDNA — biopsja płynna w przypadku, gdy brak jest materiału tkankowego lub materiał jest niediagnostyczny

Sposób finansowania/produkty rozliczeniowe	Rekomendowane badania genetyczne, profil rozszerzony — zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny, w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii (stan na 1.10.2025 r.)	Nr załącznika
— 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Sygnatura genomowa TMB	CGP	Brak refundacji NFZ	Entrektytib Larotrektytib Kabozantynib Sorafenib Dabrafenib Wandetanib Selperkatynib	B.144 B.119 RDTL
— 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK			— CGP — brak refundacji	Entrektytib	B.144
— badanie niefinansowane w ramach umowy leczenia szpitalne z powodu braku rozpoznania C80 w załączniku nr 7					
— 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	— panel NGS: (<i>POLE</i> , <i>TP53</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CTNNB1</i> , sygnatura MSI) ^{1,2}	— panel NGS	— 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Dostarlimab Durwalumab Durwalumab + olaparyb Pembrolizumab	B.148
— 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne					
— 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne					

Brak refundacji ctDNA dla zaawansowanych paneli i materiału świeżego (krew obwodowa) pobranego w trybie ambulatoryjnym



Tabela 4 cd. Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia (stan na 10.10.2025 r.); technologie niefinansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oznaczono kolorem czerwonym

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne, profil podstawowy — wymagane minimum zgodnie z programami lekowymi na 1.10.2025 r.	Metodyka badawcza	Materiał
18	Nowotwory dróg żółciowych C22.1, C23, C24	(<i>FGFR2, NTRK1-3</i>) ¹	Rekomendowana metodyka: — panel NGS (RNA-seq)	— tkanka — bloczek parafinowy — ctDNA — biopsja płynna w przypadku, gdy brak jest materiału tkankowego lub materiał jest nie-diagnostyczny
19	Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptora kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (<i>trk</i>) icd10 w guzach litych z fuzją genu <i>NTRK</i>	(<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i> — fuzje genowe) ¹	Rekomendowana metodyka: — panel NGS (RNA-seq)	— tkanka — bloczek parafinowy — ctDNA — biopsja płynna w przypadku, gdy brak jest materiału tkankowego lub materiał jest nie-diagnostyczny

Legenda: Cel diagnostyki genetycznej: ¹kwalifikacja do terapii celowanych; ²diagnostyka różnicowa; ³profilaktyka; aCGH (*array comparative genomic hybridization*) — mikromacierzowa hybrydyzacja porównawcza; CNV (*copy number variation*) — zmienność liczby kopii; ctDNA (*circulating tumor DNA*) — krążące DNA nowotworowe; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; CGP (*comprehensive genomic profiling*) — kompleksowe profilowanie genomowe; HRD (*homologous recombination deficiency*) — deficyt rekombinacji homologicznej; HRR (*homologous recombination repair*) — naprawa rekombinacji homologicznej; IHC (*immunohistochemistry*) — immunohistochemia; ISH (*in situ hybridization*) — hybrydyzacja *in situ*; MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) — amplifikacja sond zależna od ligacji w multipleksie; MMR (*mismatch repair*) — naprawa błędnie sparowanych zasad; MSI (*microsatellite instability*) — niestabilność mikrosatelitarna; NGS (*next-generation sequencing*) — sekwencjonowanie następnej generacji; qPCR (*quantitative polymerase chain reaction*) — ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy; RDTL — Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych; SNP (*single nucleotide polymorphism*) — polimorfizm pojedynczego nukleotydu; ŚOK — świadczenia odrębnie kontraktowane; TMB (*tumor mutational burden*) — obciążenie mutacyjne guza

Sposób finansowania/produkty rozliczeniowe	Rekomendowane badania genetyczne, profil rozszerzony — zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny, w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii (stan na 1.10.2025 r.)	Nr załącznika
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK 	<ul style="list-style-type: none"> — panel NGS: (<i>NTRK1–3</i>, <i>IDH1/2</i>, <i>BRAF</i>, amplifikacja <i>HER2</i>, fuzje <i>RET</i>, <i>BRCA1/2</i>, sygnatury genomowe MSI i TMB)^{1,3} 	<ul style="list-style-type: none"> — panel NGS 	<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — CGP — brak refundacji 	<ul style="list-style-type: none"> Entrektytib Larotrektytib Pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> B.144 RDTL
<ul style="list-style-type: none"> — 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne — 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK 	<ul style="list-style-type: none"> — <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i> — fuzje genowe na poziomie ctDNA, <i>FGFR1–3</i> 	<ul style="list-style-type: none"> — panel NGS z ctDNA 	<ul style="list-style-type: none"> — CGP z ctDNA — brak refundacji 	<ul style="list-style-type: none"> Entrektytib Larotrektytib 	<ul style="list-style-type: none"> B.144

i specyficzności testów oraz integracji danych ctDNA z innymi biomarkerami (np. RNA, białkami czy danymi obrazowymi). Rozwój tak zwanych wielomodalnych testów diagnostycznych otwiera drogę do powszechnego stosowania biopsji płynnej jako standardowego narzędzia w praktyce klinicznej.

Wnioski

Należy podkreślić, że aktualnie diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych jest finansowana ze środków publicznych w kilku różnych modelach rozliczeniowych. Jednak wraz z rozwojem medycyny personalizowanej oraz zaawansowanych technik biologii molekularnej system finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych powinien być systematycznie aktualizowany i modyfikowany. Zapewni to dostęp do najnowocześniejszych i najbardziej skutecznych metod diagnostyki genetycznej, który pozwoli na zastosowanie optymalnej terapii u chorych.

Wykaz badań genetycznych w poszczególnych nowotworach przedstawiono w tabeli 4.

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie

Brak.

Podziękowania

Brak.

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo

1. Sasiadek M, Łączmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2020; 70(4): 144–149, doi: [10.5603/njo.2020.0029](https://doi.org/10.5603/njo.2020.0029).
2. Stembalska A, Pesz K. The role of genetic counselling in oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 72(3): 207–210, doi: [10.5603/njo.2022.0030](https://doi.org/10.5603/njo.2022.0030).
3. Raquel VV, Wallis CL. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) for Molecular Based Tests Used in Diagnostic Laboratories. *Wide Spectra of Quality Control*. 2011, doi: [10.5772/23963](https://doi.org/10.5772/23963).
4. Pieńkowska-Grela B, Chorostowska-Wynimko J, Cybulski C, et al. Wytyczne dla laboratoriów genetyki nowotworów litych. *Biuletyn PTO NOWOTWORÓW*. 2016; 1(2): 184–189.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405–424, doi: [10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30), indexed in Pubmed: [25741868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/).
6. Langfort R, Marszałek A, Ryś A (ed.). Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii. <http://pol-pat.pl/index.php/2020/08/29/standardy-i-wytyczne>.
7. Kutaj-Wąsikowska H, Marszałek A (ed.). Program akredytacji. Jednostki Diagnostyki Patomorfologicznej — zestaw standardów. https://pol-pat.pl/wp-content/uploads/2023/01/04_zestaw-standardow-akredytacyjnych-dla-jdp.pdf.
8. Walewski J, Dziurda D, Bidziński M, et al. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 72(1): 44–50, doi: [10.5603/njo.2022.0005](https://doi.org/10.5603/njo.2022.0005).
9. Drilon A, Wang Lu, Arcila ME, et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(16): 3631–3639, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2683](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2683), indexed in Pubmed: [25567908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25567908/).
10. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017; 23(6): 703–713, doi: [10.1038/nm.4333](https://doi.org/10.1038/nm.4333), indexed in Pubmed: [28481359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481359/).
11. Ali SM, Hensing T, Schrock AB, et al. Comprehensive Genomic Profiling Identifies a Subset of Crizotinib-Responsive ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Not Detected by Fluorescence In Situ Hybridization. *Oncologist*. 2016; 21(6): 762–770, doi: [10.1634/theoncologist.2015-0497](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0497), indexed in Pubmed: [27245569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27245569/).
12. Reitsma M, Fox J, Borre PV, et al. Effect of a Collaboration Between a Health Plan, Oncology Practice, and Comprehensive Genomic Profiling Company from the Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019; 25(5): 601–611, doi: [10.18553/jmcp.2019.18309](https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.18309), indexed in Pubmed: [30632889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632889/).
13. Kopetz S, Mills Shaw KR, Lee JJ, et al. Use of a Targeted Exome Next-Generation Sequencing Panel Offers Therapeutic Opportunity and Clinical Benefit in a Subset of Patients With Advanced Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3, doi: [10.1200/PO.18.00213](https://doi.org/10.1200/PO.18.00213), indexed in Pubmed: [32914008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914008/).
14. Hofman P, Berezowska S, Kazdal D, et al. Current challenges and practical aspects of molecular pathology for non-small cell lung cancers. *Virchows Arch*. 2024; 484(2): 233–246, doi: [10.1007/s00428-023-03651-1](https://doi.org/10.1007/s00428-023-03651-1), indexed in Pubmed: [37801103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37801103/).
15. Jahr S, Hentze H, Englisch S, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res*. 2001; 61(4): 1659–1665, indexed in Pubmed: [11245480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11245480/).
16. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(4): 223–238, doi: [10.1038/nrc.2017.7](https://doi.org/10.1038/nrc.2017.7), indexed in Pubmed: [28233803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233803/).
17. Phallen J, Sausen M, Adloff V, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med*. 2017; 9(403), doi: [10.1126/scitranslmed.aan2415](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2415), indexed in Pubmed: [28814544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814544/).
18. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect*

- Quantif. 2019; 17: 100087, doi: [10.1016/j.bdq.2019.100087](https://doi.org/10.1016/j.bdq.2019.100087), indexed in Pubmed: [30923679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923679/).
19. Grolleman J, Díaz-Gay M, Franch-Expósito S, et al. Somatic mutational signatures in polyposis and colorectal cancer. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019; 69: 62–72, doi: [10.1016/j.mam.2019.05.002](https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.05.002).
 20. Herbreteau G, Vallée A, Charpentier S, et al. Circulating free tumor DNA in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical application and future perspectives. *J Thorac Dis*. 2019; 11(Suppl 1): S113–S126, doi: [10.21037/jtd.2018.12.18](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.18), indexed in Pubmed: [30775034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775034/).
 21. Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2022; 33(8): 750–768, doi: [10.1016/j.annonc.2022.05.520](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.520), indexed in Pubmed: [35809752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809752/).
 22. Clark TA, et al. Clinical utility of liquid biopsy in solid tumors: current status and future directions. *JCO Precision Oncology*. 2023; 7: e2200455, doi: [10.1200/PO.22.00455](https://doi.org/10.1200/PO.22.00455).

Producent/Wydawca

VM Media Group sp. z o.o.

ul. Świętokrzyska 73

80-180 Gdańsk, Poland

tel.: **58 320 94 94**

e-mail: viamedica@viamedica.pl



24-1974.089.001



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