



# **BADANIA GENETYCZNE W POLSCE**

## **STAN OBECNY, POTRZEBY, PROBLEMY, ROZWIĄZANIA**

**RAPORT 2023**

WYDAWCA



REDAKCJA

Aleksandra Rudnicka

REDAKCJA NAUKOWA

dr Paula Dobosz

PATRONAT HONOROWY



Rzecznik Praw Pacjenta

PARTNER GŁÓWNY



PATRONAT MERYTORYCZNY



POLSKIE TOWARZYSTWO  
HEMATOLOGÓW  
I TRANSFUZJOLOGÓW



Polskie  
Towarzystwo  
Koderów  
Medycznych

SPONSORZY



astellas

MERCK



sanofi



warsaw  
genomics





**BADANIA GENETYCZNE  
PRIORYTETEM PACJENTÓW  
NA 2023 ROK**

**BADANIA GENETYCZNE  
W POLSCE  
STAN OBECNY, POTRZEBY,  
PROBLEMY, ROZWIĄZANIA**

**RAPORT 2023**

# SPIS TREŚCI

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| <b>Autorzy raportu</b>                                      | 4  |
| <b>Przewodnik po raporcie</b>                               | 7  |
| <b>Wprowadzenie</b>                                         | 15 |
| Anna Nowakowska, Aleksandra Rudnicka                        | 15 |
| <b>Badania genetyczne priorytetem pacjentów na 2023 rok</b> |    |
| Ewa Bartnik                                                 | 16 |
| <b>Genetyka – wiodąca nauka XXI w.</b>                      |    |

## CZĘŚĆ I

### ROSNĄCA ROLA GENETYKI

### W WYBRANYCH DZIEDZINACH MEDYCyny

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Jolanta Sykut-Cegielska                                                                                        | 20 |
| <b>Diagnostyka genetyczna we wrodzonych wadach metabolizmu</b>                                                 |    |
| Katarzyna Wertheim-Tysararowska                                                                                | 24 |
| <b>Rola badań genetycznych w chorobach rzadkich</b>                                                            |    |
| Katarzyna Biernacka                                                                                            | 31 |
| <b>Znaczenie genetyki w kardiologii</b>                                                                        |    |
| Maciej Krzakowski                                                                                              | 37 |
| <b>Znaczenie diagnostyki genetycznej w leczeniu przeciwnowotworowym</b>                                        |    |
| Dorota Nowakowska                                                                                              | 42 |
| <b>Opieka genetyczna nad pacjentkami z nowotworami raka piersi i jajnika</b>                                   |    |
| Artur Kowalik                                                                                                  | 53 |
| <b>Diagnostyka genetyczna w hematologii na przykładzie ostrej białaczki szpikowej – problemy i rozwiązania</b> |    |
| Artur Prusaczyk                                                                                                | 60 |
| <b>Potrzeby lekarzy rodzinnych w zakresie genetyki</b>                                                         |    |

## CZĘŚĆ II

### DIAGNOSTYKA GENETYCZNA

### – STANDARDY, PERSPEKTYWY I ZAGROŻENIA

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Dagmara Michałowska, Izabela Łaczmańska                                   | 68 |
| <b>Panele genowe i diagnostyka genetyczna wybranych genów w onkologii</b> |    |
| Paula Dobosz                                                              | 75 |
| <b>Zaawansowane metody analizy ludzkiego genomu</b>                       |    |

|                                                                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Marzena Wojtaszewska                                                                                                                                  | 82  |
| <b>Przepisy dotyczące funkcjonowania medycznych laboratoriów genetycznych i uregulowania prawne dla wykonywania testów genetycznych i ich jakości</b> |     |
| Andrzej Tysarowski                                                                                                                                    | 91  |
| <b>Standardy i organizacja badań genetycznych w Polsce</b>                                                                                            |     |
| Piotr Topolski                                                                                                                                        | 99  |
| <b>Bioinformatyka a przetwarzanie danych genomowych w ujęciu RODO</b>                                                                                 |     |
| Jakub Zawila-Niedźwiecki, Paula Dobosz                                                                                                                | 104 |
| <b>Bioetyka badań genetycznych</b>                                                                                                                    |     |
| Aleksandra Rudnicka                                                                                                                                   | 111 |
| <b>Badania genetyczne priorytetem pacjentów na 2023 rok</b>                                                                                           |     |

### CZĘŚĆ III

## **BADANIA I PORADNICTWO GENETYCZNE W LICZBACH** 123

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Magdalena Sakowicz                                                                                                                          | 124 |
| <b>Refundacja i statystyka badań genetycznych w chorobach nowotworowych w Polsce finansowanych z środków publicznych w latach 2017-2022</b> |     |
| Marcin Stefaniuk, Anna Wójcicka                                                                                                             | 134 |
| <b>Sektor prywatnych badań genetycznych w Polsce</b>                                                                                        |     |
| Izabela Łaczmajska, Dagmara Michałowska                                                                                                     | 142 |
| <b>Stan polskich laboratoriów oraz ich kadr wykonujących badania z zakresu genetyki w onkologii (2023)</b>                                  |     |

## **Rekomendacje** 149

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| <b>Indeks skrótów</b>                | 155 |
| <b>Słownik terminów genetycznych</b> | 157 |
| <b>Spis tabel i rysunków</b>         | 162 |

## AUTORZY RAPORTU



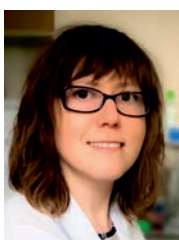
### prof. dr hab. n. biol. EWA BARTNIK

Genetyk, profesor w Instytucie Genetyki i Biotechnologii Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. Zajmowała się badaniami chorób mitochondrialnych. Popularyzatorka nauki. Członek: Rady Upowszechniania Nauki PAN, a od 2015 r. Komitetu Bioetyki przy Prezydium PAN. Członek: Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów Naukowych (2003-2020), Science Expert Grup PISA (2006-2009), Międzynarodowego Komitetu Bioetycznego UNESCO (2010-2017), WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing (2019-2021) oraz European Commission Identification Committee for Selection of Members of the European Group on Ethics in Science and New Technologies (2016 i 2021). Autorka 150 publikacji naukowych.



### dr hab. n. med. JOLANTA SYKUT-CEGIELSKA

Profesor Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Od ponad 30 lat zajmuje się pacjentami z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu. Kierownik Kliniki Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii w IMiD, należącej do europejskiej sieci referencyjnej METABERN. Założycielka i prezes Polskiego Towarzystwa Wrodzonych Wad Metabolizmu. Członek korespondent na Polskę i Węgry Towarzystwa Badań nad Wrodzonymi Wadami Metabolizmu. Członek Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Chorób Ultrarazadkich oraz członek Rady ds. Chorób Rzadkich w Ministerstwie Zdrowia. Redaktor naczelna czasopisma naukowego „Journal of Mother and Child”. Opiekun naukowy Studenckiego Koła Naukowego Pediatrii Metabolicznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej.



### dr n. med. KATARZYNA WERTHEIM-TYSAROWSKA

Absolwentka kierunku Biotechnologia na Uniwersytecie Warszawskim oraz podyplomowych studiów z zakresu analityki medycznej na Collegium Medicum w Bydgoszczy. Specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej. Od 2012 r. kieruje Pracownią Badań Chorób Dziedzicznych w Zakładzie Genetyki Medycznej IMiD. Autorka lub współautorka ponad 50 artykułów z zakresu genetyki człowieka oraz rozdziałów książkowych. Uczestniczyła, jako kierownik lub współwykonawca, w realizacji kilku projektów badawczych. Laureatka nagrody Prezesa Rady Ministrów za pracę doktorską oraz nagród PTGC i Rektora WUM. Jej zainteresowania badawcze koncentrują się wokół etiopatogenezy molekularnej chorób uwarunkowanych genetycznie, w szczególności chorób skóry, chorób metabolicznych i niepłodności. Od 2016 r. prezes Fundacji EB Polska, działającej na rzecz chorych na pęcherzowe oddzielanie się naskórka.



### prof. dr hab. n. med. KATARZYNA BIERNACKA

Od początku kariery zawodowej związana z Narodowym Instytutem Kardiologii w Warszawie. Przewodnicząca Asocjacji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Członkini Europejskiej Asocjacji Rytmu Serca EHRA i The European Cardiac Arrhythmia Genetics (ECGen) focus group, EHRA. Jej najważniejsze osiągnięcia i zainteresowania badawcze związane są z problematyką zaburzeń rytmu o podłożu genetycznym, w tym szczególnie arytmogenną kardiomiopatią prawej komory (AKPK) i kanałopatiami. Prowadzi prace badawcze nad podłożem genetycznym, korelacją genotyp – fenotyp i oceną ryzyka nagłego zgonu w arytmogennych chorobach o podłożu genetycznym. Prowadziła pionierskie prace nad czynnikami ryzyka nagłego zgonu w zespole Andersen-Tawila.



### prof. dr hab. n. med. MACIEJ KRZAKOWSKI

Onkolog kliniczny i radioterapeuta. Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Od 1998 r. konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej. W latach 2015-2021 przewodniczący Krajowej Rady ds. Onkologii przy MZ. Członek: Zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (poprzednio prezes), Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów Naukowych (2017-2020).



### lek. DOROTA NOWAKOWSKA

Lekarz, specjalista genetyk, onkolog kliniczny, internista. Kierownik Poradni Genetyki Centrum Profilaktyki Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.



### dr hab. n. med. ARTUR KOWALIK

Prof. UJK w Kielcach, specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej. Kierownik Zakładu Diagnostyki Molekularnej w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach. Zawodowo związany również z Zakładem Biologii Medycznej Instytutu Biologii Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach. Zakres zainteresowań naukowych to badania dotyczące biologii nowotworów z wykorzystaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej, takich jak NGS oraz zastosowanie płynnej biopsji w diagnostyce i monitorowaniu skuteczności leczenia nowotworów.



### lek. ARTUR PRUSACZYK

Lekarz, specjalista ginekolog onkolog. Współzałożyciel i wiceprezes Zarządu Centrum Medyczno-Diagnostycznego Sp. z o.o. w Siedlcach. Propagator idei opieki koordynowanej i VBHC w Polsce. Od lat wypracowuje model opomiarowania działalności medycznej za pomocą wskaźników oraz organizacji świadczeń w oparciu o efektywność. Na bazie autorskiego modelu opieki w CMD pn. „ABCDE”, którego jest współautorem, powstał pilotaż POZ PLUS, a następnie systemowe wdrożenie Opieki Koordynowanej w POZ. Obecnie we współpracy z Bankiem Światowym propaguje ten model wśród przedstawicieli krajów zainteresowanych wdrażaniem reform w ochronie zdrowia, głównie z obszaru Europy Środkowej i Azji Centralnej. Autor kilkunastu publikacji oraz wystąpień na wielu krajowych i zagranicznych konferencjach. Wykładowca na studiach MBA w ochronie zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie.



### dr n. med. DAGMARA MICHAŁOWSKA

Diagnosta laboratoryjny, biolog molekularny. Absolwentka kierunku Analityka Medyczna Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz studiów doktoranckich w Zakładzie Technik Molekularnych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Współtwórca Zakładu Diagnostyki Molekularnej Nowotworów w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii, gdzie pełni funkcję zastępcy kierownika. Obecnie w trakcie specjalizacji z laboratoryjnej genetyki medycznej. Autorka licznych publikacji naukowych oraz wykonawca projektów badawczych. Obszar zainteresowań związany z diagnostyką nowotworów z wykorzystaniem nowoczesnych technik biologii molekularnej.



### dr hab. n. med. IZABELA ŁACZMAŃSKA

Diagnosta laboratoryjny, specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej z kilkunastoletnim doświadczeniem zawodowym obejmującym prenatalną i postnatalną diagnostykę genetyczną technikami cytogenetyki klasycznej, cytogenetyki molekularnej oraz biologii molekularnej, a także diagnostykę molekularną dziedzicznych predyspozycji do nowotworów i zmian somatycznych w nowotworach sporadycznych. Kierownik Zakładu Diagnostyki Molekularnej Nowotworów w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii. Autorka licznych publikacji naukowych. Nauczyciel akademicki.



### dr PAULA DOBOSZ

Genetyk, specjalistka medycyny genomowej; zajmuje się medycyną personalizowaną, immuno-onkologią, genetyką i genomiką nowotworów. Absolwentka m.in. Cambridge University, Uniwersytetu Jagiellońskiego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, AWF w Warszawie. Pracowała naukowo m.in. w Izraelu, UK i USA. Od kilkunastu lat prowadzi bloga Fakty i Mity Genetyki.

*fol. Bartosz Pussak*



### dr n. med. MARZENA WOJTASZEWSKA

Koordynatorka Pracowni Biologii Molekularnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Rzeszowie. Z wykształcenia biotechnolożka i bioinformatyczka. Ukończyła studia podyplomowe z zakresu analityki medycznej i obroniła doktorat z zakresu nauk medycznych. Specjalistka laboratoryjnej genetyki medycznej. Asesor Międzynarodowych Programów Kontroli Jakości Badań Molekularnych EMQN. Ekspertka w dziedzinie genetyki hemato-onkologicznej. Członkini Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.



### dr n. med. ANDRZEJ TYSAROWSKI

Specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej, absolwent studiów MBA w ochronie zdrowia. Członek European Board of Medical Genetics. Od 2003 roku pracuje w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie, gdzie kieruje Zakładem Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów. Zajmuje się m. in. implementacją nowoczesnych technik biologii molekularnej do genetycznej diagnostyki onkologicznej, w szczególności opartych o NGS i testowanie z użyciem płynnej biopsji (ctDNA). Obecnie jest koordynatorem ds. wytycznych diagnostyki molekularnej Narodowej Strategii Onkologicznej. Autor wielu prac naukowych, współorganizator konferencji szkoleniowych, warsztatów z biologii molekularnej o zasięgu krajowym i międzynarodowym, a także wykonawca kilku projektów badawczych i klinicznych m. in. NCN i ABM.





### **mgr PIOTR TOPOLSKI**

Absolwent Uniwersytetu Łódzkiego na kierunku Informatyka i Ekonometria oraz studiów podyplomowych Ochrona Danych Osobowych. Informatyk, administrator bezpieczeństwa informacji i inspektor ochrony danych. Wieloletni praktyk i wykładowca uniwersytecki. Wizjoner. Autor tekstów do czasopisma „ABI Expert”. Prelegent cyklicznych konferencji takich jak „Konwent Informatyków” oraz „Forum ABI”, „Forum Bezpieczeństwa”.



### **mgr JAKUB ZAWIŁA-NIEDŹWIECKI**

Filozof, bioetyk. Interesuje się filozofią medycyny, bioetyką, neuroetyką, filozofią psychiatrii i filozofią umysłu. Tłumacz tekstów filozoficznych i technicznych.



### **mgr ALEKSANDRA RUDNICKA**

Dziennikarka medyczna, szczególnie zainteresowana tematyką onkologiczną. Autorka vloga [www.oli-onko.pl](http://www.oli-onko.pl) Twórczyni i przez dekadę redaktor naczelna „Głosu Pacjenta Onkologicznego” oraz pierwszego w Polsce portalu dla chorych na nowotwory i ich bliskich [glospacjenta.pl](http://glospacjenta.pl) Przez wiele lat rzecznik Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych. Członek Krajowej Rady ds. Onkologii przy MZ (2019 - 2022). 63. na liście „Pulsu Medycyny” 100 najbardziej wpływowych osób w polskim systemie ochrony zdrowia w 2020 r. Nagrodzona w plebiscycie portalu [zwrotnikrak.pl](http://zwrotnikrak.pl) Onkologiczna Top Dziesiątka 2018 w kategorii Osobowość. Społeczny rzecznik Osób Objętych Opieką Paliatywną oraz Stowarzyszenia SANITAS. Członkini Rady Organizacji Pacjentów przy MZ. Jedna z 50 najbardziej wpływowych kobiet w ochronie zdrowia w rankingu Rynku Zdrowia 2023.



### **mgr inż. MAGDALENA SAKOWICZ**

Specjalista ds. rozliczeń świadczeń zdrowotnych, absolwentka studiów MBA w ochronie zdrowia. Członek Rady Naczelnej Stowarzyszenia Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej oraz Polskiego Towarzystwa Koderów Medycznych. Od 2006 roku pracuje w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie, gdzie kieruje Działem Rozliczeń Świadczeń Zdrowotnych. Współautorka prac naukowych, raportów oraz współorganizatorka konferencji szkoleniowych, warsztatów z zakresu rozliczeń świadczeń zdrowotnych, a także biologii molekularnej o zasięgu krajowym i międzynarodowym.



### **mgr MARCIN STEFANIUK**

Absolwent Wydziału Prawa i Administracji Uniwersytetu Warszawskiego oraz studiów MBA na Uniwersytecie Bocconi w Mediolanie. Absolwent studiów podyplomowych Zarządzanie wartością przedsiębiorstwa w Szkole Głównej Handlowej w Warszawie. Przed dołączeniem do zespołu Warsaw Genomics S.A., pracował w kancelariach prawnych, gdzie zajmował się zagadnieniami związanymi z szeroko pojętym prawem gospodarczym, w szczególności z obsługą prawną projektów inwestycyjnych na rynku nieruchomości i w spółkach produkcyjno-handlowych na stanowiskach związanych przede wszystkim z optymalizacją procesów operacyjnych.



### **dr hab. n. med. ANNA WÓJCICKA**

Genetyk, lekarz, menedżer innowacji, współzałożycielka Warsaw Genomics. Absolwentka Uniwersytetu Warszawskiego, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szkoły Głównej Handlowej w Warszawie oraz Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Odebrała staże badawcze na Wydziale Genetyki Medycznej Vrije Universiteit w Amsterdamie, w Laboratorium Endokrynologii Molekularnej Imperial College w Londynie oraz w Comprehensive Cancer Center w Ohio State University, Columbus (USA). Wyróżniona m.in. tytułem Bizneswoman Roku 2017, Very Important Polish Innovator Fundacji Godła Promocyjnego Teraz Polska, Lider Jutra nadanym przez ICAN Institute, nagrodą Novitatis przyznawaną przez Agencję Rozwoju Przemysłu, laureatka plebiscytu Leaders of the Future magazynu „Forbes”.



# PRZEWODNIK PO RAPORCIE

**Prezes Zarządu Stowarzyszenia SANITAS Anna Nowakowska, rzecznik Aleksandra Rudnicka – *Badania genetyczne priorytetem działań organizacji pacjentów w 2023 roku.***

Genezą raportu „Badania genetyczne w Polsce. Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania” są doświadczenia i potrzeby pacjentów związane dostępnością do świadczeń z zakresu genetyki. Zdaniem pacjentów rozwój genetyki w Polsce jest podstawą prowadzenia nowoczesnych, spersonalizowanych terapii, dających szansę na skuteczne leczenie.

**Prof. dr hab. n. biol. Ewa Bartnik – *Genetyka – wiodąca nauka XXI w.***

Znaczącą rolę w historii genetyki, której prekursorem był Grzegorz Mendel, odegrała wydana po raz pierwszy w 1967 r. książka „*Mendelian Inheritance in Man (MIM)*”, która jest bazą danych o wszystkich chorobach uwarunkowanych genetycznie, występujących u człowieka. Obecnie jest ona dostępna w stale uaktualnianej wersji internetowej. Kamieniem milowym w rozwoju genetyki były prace związane ze sekwencjonowaniem genomu ludzkiego, o których pierwsze doniesienia ukazały się w 2002 roku, i które trwają do dzisiaj. Dalsze badanie pangenuomu człowieka jest możliwe dzięki postępowi w dziedzinie – bioinformatyki i technik sekwencjonowania. Te wszystkie badania doprowadziły do ogromnego postępu w dziedzinie diagnostyki chorób genetycznych, personalizacji leczenia i nowego – onkoagnostycznego podejścia do klasyfikacji nowotworów związanego z mutacjami w konkretnych genach.

## CZĘŚĆ I

### ROSNĄCA ROLA GENETYKI

### W WYBRANYCH DZIEDZINACH MEDYCYNY

**Prof. IMID dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – *Diagnostyka genetyczna we wrodzonych wadach metabolizmu***

Dotąd badania genetyczne, jako mało dostępne i nie zawsze niezbędne do ustalenia ostatecznego rozpoznania WWM (Wrodzone Wady Metabolizmu), były przeprowadzane w nielicznych przypadkach. W aktualnym modelu diagnostyki WWM coraz częściej zaczyna się ona już od wysokoprzepustowych badań molekularnych. Skuteczność badań metodą NGS szacuje się na 40-70%, ale tylko wówczas, gdy ich wyniki poddane zostaną wnikliwej ocenie bioinformatycznej oraz interpretacji ze strony diagnosty genetyka laboratoryjnego, a także klinicysty (optymalnie specjaliści w dziedzinie pediatrii metabolicznej). W Polsce rozpoznawanie WWM opiera się na skriningu populacyjnym – badaniu przesiewowym noworodków, prowadzonym w 26 WWM, refundowanym ze środków MZ. Skrining selektywny nie jest u nas refundowany, dotyczy on rodzeństwa pacjentów, u których rozpoznano WWM oraz wszystkich osób, prezentujących objawy sugerujące podłoże metaboliczne WWM. Zwiększenie dostępu do diagnostyki genetycznej w WWM zakłada Plan dla Chorób Rzadkich, w ramach którego, będzie wykonywana nowoczesna diagnostyka genetyczna w diagnostyce chorób rzadkich oraz uzupełniony zostanie wykaz świadczeń gwarantowanych o procedury wielkoskalowe wykonywane na etapie prenatalnym, postnatalnym i pośmiertnym.

**Dr n. med. Katarzyna Wertheim-Tysarowska – *Rola genetyki w chorobach rzadkich***

Aż 72-80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne. Większość, bo aż 75% chorób rzadkich dotyczy dzieci, przy czym około 35% prowadzi do śmierci w pierwszym roku życia, a 30% przed piątym. Choroby rzadkie mają bardzo szerokie spektrum objawów, które mogą być pospolite i niespecyficzne. Na to nakładają się także problemy organizacyjne, związane z dostępem do lekarzy specjalistów i badań diagnostycznych. Wszystkie te elementy w istotny sposób utrudniają postawienie prawidłowej diagnozy, a ta daje możliwość wdrożenia odpowiedniego leczenia, w tym terapii celowanych molekularnie. Pomimo faktu, iż terapie dostępne są obecnie tylko dla 5% chorób rzadkich, diagnoza jest kluczowa dla ustalenia postępowania z pacjentem, w tym wprowadzenia profilaktyki powikłań i opóźnienia postępu choroby. W Polsce prowadzonych jest aktualnie 80 programów lekowych dla chorób nieonkologicznych,

w większości dla chorób rzadkich. Zweryfikowanie diagnozy na poziomie genetycznym umożliwia objęcie rodziny poradnictwem genetycznym. Obecnie dostępny jest szeroki panel testów genetycznych, jednak z uwagi na ich zróżnicowane przeznaczenie, o tym jakie badanie należy wykonać powinien decydować lekarz genetyk. W przypadku około 30 chorób rzadkich w Polsce prowadzony jest przesiew noworodkowy, umożliwiający wczesne wykrycie choroby i wdrożenie leczenia, nawet przed wystąpieniem objawów choroby. Plan dla Chorób Rzadkich zakłada m.in. kompleksową organizację systemu opieki dla chorych na choroby rzadkie, w tym powołanie Ośrodków Ekspertkich Chorób Rzadkich (OECR), ułatwienia w dostępie do zaawansowanej diagnostyki genetycznej, powołanie eksperckiej Platformy Informacyjnej.

**Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Biernacka – Znaczenie genetyki w kardiologii**

W młodszych grupach wiekowych wśród pacjentów kardiologicznych dominują choroby o podłożu genetycznym: kardiomiopatie i kanałopatie, a także aortopatie i hipercholesterolemia rodzinna. Wytyczne towarzystw kardiologicznych europejskich i amerykańskich w większości kanałopatii i kardiomiopatii, stawiają badania genetyczne w I klasie zaleceń. Dostęp do tych badań w Polsce jest niewystarczający. Nie są one refundowane i na ogół wykonywane w ramach finansowania badań naukowych. Szerszy dostęp do diagnostyki molekularnej jest konieczny, musi być poprzedzony wnikliwą oceną potrzeb, opracowaniem algorytmu kierowania do badań, określeniem możliwości pracowni diagnostycznych i poradni genetycznych, dysponujących zespołem ekspertów: kardiologów, arytmologów, kardiochirurgów i genetyków klinicznych. Znaczenie diagnostyki genetycznej dla zdrowia i życia tych grup pacjentów znajduje potwierdzenie w codziennej praktyce klinicznej, m.in. w leczeniu chorych z kanałopatiami i kardiomiopatiami. Choroby te są najczęstszą przyczyną nagłego zgonu sercowego w młodym wieku. Wczesne rozpoznanie, które pozwala wdrożyć odpowiednie leczenie i profilaktykę nagłego zgonu sercowego jest możliwe dzięki badaniu genetycznemu, które w przypadku wymienionych chorób znajduje się w I klasie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

**Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Znaczenie diagnostyki genetycznej w leczeniu przeciwnowotworowym**

Stosowanie terapii celowanych chorych na nowotwory jest możliwe i uzasadnione w przypadku wykrycia odpowiednich zaburzeń w genach. Do takich terapii zaliczana jest grupa leków blokujących receptory na powierzchni komórek. Należą do nich leki antyestrogenowe, a także inhibitory HER. Inhibitory EGFR są stosowane w leczeniu raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuca. Ważnym osiągnięciem leczenia ukierunkowanego molekularnie było wprowadzenie inhibitorów HER2 w leczeniu chorych na raka piersi. Leki antyangiogenne ukierunkowane na receptory uczestniczące w procesach tworzenia nowych naczyń krwionośnych w nowotworach, są stosowane m.in. w leczeniu chorych na raka jelita grubego. Kolejna grupa terapii celowanych, to leki blokujące sygnałowe szlaki wewnątrzkomórkowe, m.in. szlak sygnałowy, inicjowany w następstwie mutacji genu *KRAS*. W przypadku prawidłowego stanu genów *KRAS* i *NRAS* stosowane jest skojarzone leczenie z udziałem monoklonalnych przeciwciał i chemioterapii. Hamowanie nieprawidłowych białek za pomocą leków anty-BRAF jest wykorzystywane m.in. w leczeniu chorych na czerniaka i raka jelita grubego. Ich skuteczność zwiększa skojarzenie inhibitorami MEK. Do omawianej grupy leków należą także inhibitory pi3k/akt/mTOR/ stosowane m.in. w raku piersi i leki hamujące zaburzenia genów *NTRK*, występujące najczęściej w fuzji z innymi genami. Fuzje genów *NTRK* występują między innymi u chorych z rozpoznaniem raka ślinianki i nerwiaka zarodkowego oraz u dzieci z rakiem tarczycy i mięsakiem podścieliska układu pokarmowego. Stosowanie inhibitorów fuzji genów *NTRK* u tych chorych jest pierwszym podejściem onkoagnostycznym; o zakwalifikowaniu chorego do leczenia nie decyduje rozpoznanie patomorfologiczne, ale wykrycie określonego zaburzenia genetycznego. Zaburzenie prawidłowej czynności kompleksów cyklin i CDK skutkuje progresją nowotworów. Inhibitory CDK są wykorzystywane w leczeniu chorych na hormonozależnego raka piersi. Inhibitory PARP, blokujące mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA, są stosowane w leczeniu chorych na raka piersi i raka jajnika oraz raka trzustki i raka gruczołu krokowego. Przyszłość systemowego leczenia przeciwnowotworowego wiąże się z szerszym wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, w ramach indywidualizacji postępowania, co uzasadnia upowszechnienie najbardziej efektywnej diagnostyki zaburzeń genetycznych za pomocą sekwencjonowania kolejnej generacji NGS.

**Lekarz Dorota Nowakowska, specjalista genetyk, onkolog kliniczny internista – Opieka genetyczna nad pacjentkami z nowotworami raka piersi i jajnika**

Zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika rozpoznaje się w oparciu o kryteria kliniczne, rodowodowe i molekularne. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania jest wykrycie nosicielstwa patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu w znanym genie predyspozycji, powiązanych z tym zespołem.

Nosicielki mutacji genów wysokiego ryzyka mają ryzyko zachorowania na raka co najmniej czterokrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną, a warianty patogenne genów umiarkowanego ryzyka zwiększają to ryzyko co najmniej dwa do czterech razy, w porównaniu z ryzykiem obserwowanym w populacji ogólnej. Niezbędne jest umożliwienie dostępu do wysokiej jakości mammografii rezonansu nie tylko dla nosicielek mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, ale również dla kobiet, u których wykryto patogenne/prawdopodobnie patogenne warianty genów *TP53*, *CDH1*, *PTEN* i *STK11*, tak jak wskazano w wytycznych NCCN i ESMO. Konieczne jest pilne utworzenie planu opieki i finansowania w ramach NFZ dla pacjentek i pacjentów obciążonych mutacjami genu *TP53*, zgodnie z wytycznymi dla zespołu Li i Fraumeniego. Niezbędne jest także zabezpieczenie finansowania nadzoru onkologicznego nakierowanego na wcześniejsze wykrycie raka prostaty u mężczyzn nosicieli mutacji genów *BRCA2* i *ATM*. Onkologia personalizowana to także personalizowana profilaktyka nowotworów u pacjentów z dziedziczną predyspozycją do nowotworów, której skuteczność i efektywność kosztowa są udowodnione. Dlatego konieczna jest promocja i zwiększenie nakładów na działania z tego zakresu. Niezbędna jest także współpraca i integracja diagnostyki molekularnej nakierowanej na identyfikację biomarkerów przydatnych do kwalifikacji do terapii celowanych z badaniami predyspozycji do nowotworów, w celu identyfikacji jak największej liczby osób z dziedziczną predyspozycją do nowotworów, które można uchronić przed zachorowaniem na raka.

**Prof. UJK Kielcach, dr hab. n. med. Artur Kowalik – Diagnostyka genetyczna w hematologii na przykładzie ostrej białaczki szpikowej – problemy i rozwiązania**

Ostra białaczka szpikowa (AML) należy do nowotworów, których diagnostyka i stratyfikacja do terapii ukierunkowanych molekularnie, zależą od zastosowania nowoczesnych testów diagnostycznych. AML charakteryzuje się bardzo dużą dynamiką, przez co kluczowe dla efektów leczenia jest wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia. AML jest chorobą heterogenną. Dla postawienia diagnozy oraz zaklasyfikowania pacjenta z AML do odpowiedniej grupy prognostycznej konieczne jest wykonanie badania cytogenetycznego oraz badań molekularnych z wykorzystaniem techniki qPCR i NGS. Zalecenia European LeukemiaNet wskazują na konieczność oceny przynajmniej kilkudziesięciu zaburzeń genetycznych dla prawidłowej diagnostyki pacjenta w kierunku AML. Złożoność diagnostyki genetycznej AML (kombinacja metod oraz mnogość testów) dotyczy również innych nowotworów hematologicznych. Obserwujemy obecnie dynamiczne zwiększenie dostępu do nowoczesnych leków dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi, a zwłaszcza z AML. Dostęp do zaawansowanej diagnostyki genetycznej jest ciągle w tyle, a tym samym często uniemożliwia dostęp do nowoczesnego i refundowanego leczenia. Szczególnie dotkliwy w przypadku onkohematologii, gdzie podstawowym materiałem do wykonania badań genetycznych jest krew obwodowa czy szpik pobrany w warunkach ambulatoryjnych, jest brak możliwości refundacji badań z materiału pobranego w trybie ambulatoryjnym. Obecnie realizuje się diagnostykę poprzez hospitalizację, co generuje dodatkowe koszty.

**Lekarz Artur Prusaczyk – Potrzeby lekarzy rodzinnych w zakresie genetyki**

Zespół medycyny rodzinnej dysponuje pięcioma filarami budowy fundamentów efektywnej diagnostyki i opieki genetycznej: szeroką dostępnością dla pacjenta; możliwością i obowiązkiem zbierania wywiadu rodzinnego; prowadzeniem edukacji pacjentów; możliwością skierowania pacjenta do poradni specjalistycznej o charakterze genetycznym lub onkologicznym, jak i kardiometabolicznym; prowadzeniem pracy zespołowej i dzieleniem się obowiązkami. Praktycznym narzędziem zbierania danych w ramach wywiadu genetycznego jest wypełnianie kwestionariusza opracowanego na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym. Cyfrowy kwestionariusz i krótkie *patient summary* oraz plan postępowania, warto przenieść do bazy danych pacjentów, będących pod opieką poradni genetycznej, a także do elektronicznego rekordu pacjenta (lekarza rodzinnego i genetyka). Obecnie nie ma potrzeby poszerzania wyposażenia zespołu medycyny rodzinnej w konkretne testy lub badania diagnostyczne. Ważniejsze jest zbudowanie sieci współpracy i możliwości skonsultowania pacjenta zdalnie, z wykorzystaniem Internetu, z lekarzem genetykiem w celu właściwej kwalifikacji i ustalenia wstępnego planu postępowania. Celem działania podstawowej opieki zdrowotnej na rzecz poradnictwa genetycznego jest wytypowanie (ale nie określanie stopnia ryzyka i dalszego planu opieki) grupy podwyższonego ryzyka. Efektywnie działająca medycyna rodzinna wnosi niezwykle wartościowy wkład w stworzenie nowoczesnej opieki genetycznej na najwyższym poziomie. Prawidłowe populacyjne wdrożenie Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, może umożliwić osiągnięcie poprawy wyników leczenia ww. raków, a także innych nowotworów w Polsce.

## CZĘŚĆ II

## DIAGNOSTYKA GENETYCZNA

## – STANDARDY, PERSPEKTYWY I ZAGROŻENIA

**Dr n. med. Dagmara Michałowska, dr hab. n. med. Izabela Łaczmajska – Panele genowe i diagnostyka genetyczna wybranych genów w onkologii**

Obserwowany w ostatnich latach rozwój onkologii precyzyjnej, polegający na zastosowaniu zindywidualizowanego leczenia opartego na molekularnej charakterystyce tkanki nowotworowej, jest niewątpliwym przełomem w praktyce klinicznej. Panele genowe oparte na technice NGS znajdują obecnie szerokie zastosowanie w onkologii, zarówno w diagnozowaniu dziedzicznych predyspozycji do nowotworów, w kwalifikacji chorych do leczenia celowanego, jak i w diagnostyce różnicowej. Zależnie od rodzaju nowotworu projektowane są odpowiednie panele genowe, obejmujące geny krytyczne, mające znaczenie dla kwalifikacji do terapii celowanych, monitorowania leczenia, klasyfikacji i różnicowania. Modelowym przykładem wykorzystania wielogenowej diagnostyki molekularnej m. in. pod kątem terapii celowanych są takie nowotwory jak niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), zaawansowany rak jelita grubego, glejaki, mięsaki tkanek miękkich, nowotwory piersi, jajnika, gruczołu krokowego, trzustki i inne. Obecnie coraz większe znaczenie zyskuje kompleksowe profilowanie genomowe (CGP), które jest wysokoprzepustowym badaniem genomowym pozwalającym na jednoczasową ocenę zmian takich jak SNV, CNV, amplifikacje, fuzje i inne zmiany (sygnatury) genomowe takie jak niestabilność mikrosatelitarna, obciążenie mutacyjne guza (ang. *Tumor Mutational Burden* – TMB), utrata heterozygotyczności (z ang. *loss of heterozygosity* – LOH), alleliczna nierównowaga telomeryczna (z ang. *telomeric allelic imbalance* – TAI) i duże aberracje chromosomowe (z ang. *large scale state transition*). Celem, do którego należy dążyć w zakresie badań genetycznych w onkologii jest optymalizacja procesu diagnostycznego oraz wypracowanie i opublikowanie ogólnokrajowych standardów w diagnostyce molekularnej nowotworów, które będą obowiązywać we wszystkich ośrodkach tak, by opieka nad pacjentem onkologicznym była optymalna i porównywalna w każdym regionie Polski.

**Dr Paula Dobosz – Zaawansowane metody analizy ludzkiego genomu**

Wczesne badania genetyczne, znane od dwóch-trzech dekad, opierały się wyłącznie na analizie pojedynczych, niewielkich zmian. Pierwsze badania mutacji koncentrowały się na badaniu wariantów germinalnych. Rozwój genomiki i większe możliwości technologiczne przekierowały uwagę badaczy na zmiany zachodzące w samych komórkach nowotworowych, na mutacje somatyczne. Zaczęto klasyfikować nowotwory na podstawie posiadanych przez nie wariantów genetycznych i cech biologicznych, a nie tkanki pochodzenia. Takie podejście nazwano onkoagnostycznym. Pojawiły się badania genetyczne nowej generacji (NGS): analiza całego eksomu (WES) oraz analiza całego genomu (WGS). Analiza WGS pozwala kompleksowo scharakteryzować genetyczną przyczynę powstania nowotworu, jego podtyp molekularny oraz zaplanować dalsze leczenie, również z użyciem nowoczesnych terapii celowanych. WGS ma także znaczenie w ocenie ryzyka nawrotu lub wznowy, a także intensywności leczenia. Testowanie całego genomu jest już rekomendowane m.in. przez Europejską Agencję Leków, wprowadzone zostało jako standard postępowania w wielu ośrodkach w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych. Skuteczność leczenia onkologicznego w przypadku guzów litych wzrosła o 36% po pierwszych 2 latach pilotażu prowadzonego w Wielkiej Brytanii, co skłoniło decydentów do wprowadzenia w 2023 r. programu wykonywania WGS u wszystkich pediatrycznych pacjentów onkologicznych. W Polsce, w 14 ośrodkach możliwe jest wykonanie analizy WES, z czego 10 stanowią instytucje prywatne. W przypadku analizy WGS jedynie 4 ośrodki deklarują taką możliwość, przy czym 2 z nich posiadają faktyczne dowody naukowe na przeprowadzone analizy. Średni czas na wykonanie całej procedury to około 3-6 miesięcy w przypadku WES oraz ponad 6 miesięcy w przypadku WGS. Kluczowy dla przeprowadzenia tych badań jest interdyscyplinarny i doświadczony zespół.

**Dr n. med. Marzena Wojtaszewska – Przepisy dotyczące laboratoriów genetycznych. Jak powinna wyglądać pracownia badań genetycznych**

W polskim prawodawstwie funkcjonuje równolegle wiele aktów prawnych, odnoszących się do laboratoriów genetycznych. Oprócz ustawy o medycynie laboratoryjnej obowiązują zapisy ustawy o wyrobach



medycznych, ustawy o działalności leczniczej oraz ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Funkcjonowanie laboratoriów jest związane z zatrudnieniem wykwalifikowanej kadry specjalistów laboratoryjnej genetyki medycznej i diagnostów laboratoryjnych. Tych pierwszych w polskim systemie ochrony zdrowia brakuje. Specjaliści nie tylko autoryzują wyniki badań, ale także dbają o prawidłowość wykonywania badań, pełnią funkcje kierownicze i prowadzą działania pro jakościowe poprzez walidację metod molekularnych, wewnątrzlaboratoryjną kontrolę jakości (IQA) oraz uczestnictwo w międzylaboratoryjnej (zewnętrznej) kontroli jakości. Z uwagi na brak w naszym kraju jednostek specjalizujących się w prowadzeniu EQA badań molekularnych, laboratoria polskie uczestniczą w kontrolach jakości prowadzonych przez podmioty zagraniczne. W Polsce tylko trzy laboratoria molekularne posiadają akredytację części badań na normę ISO 15189, która jest standardem w Unii Europejskiej. Większość medycznych laboratoriów genetycznych posiada jedynie akredytację na normę ISO 9001 lub działa w strukturach szpitali o wysokim stopniu referencyjności, akredytowanych na tę normę. Jest to poziom referencyjności nie uznawany przez prawo wspólnotowe za wystarczający. W 2016 r. minister zdrowia powołał Zespół do spraw uregulowania wykonywania testów genetycznych i biobankowania, którego raporty i opinie nie zostały do dnia dzisiejszego wzięte pod uwagę. Podmioty odpowiedzialne za nadzór nad laboratoriami medycznymi (KIDL, Ministerstwo Zdrowia) nie posiadają pełnej informacji o liczbie i rodzaju wykonywanych w Polsce badań genetycznych, o liczbie laboratoriów i liczbie aktywnych zawodowo genetyków laboratoryjnych. Polska pozostaje więc białą plamą na mapie Europy w kontekście regulacji prawnych w sferze genetyki.

#### **Dr n. med. Andrzej Tysarowski – *Standardy i organizacja badań genetycznych w Polsce***

Zapewnienie wysokiej jakości badań genetycznych wiąże się ze strukturą i organizacją laboratorium medycznego, umożliwiającą specjalistyczną i kompleksową diagnostykę w ramach jednego podmiotu medycznego. Ośrodki nie dysponujące własnymi laboratoriami genetycznymi, a współpracujące z laboratoriami zewnętrznymi, muszą wymagać przestrzegania kryteriów jakościowych, ponieważ to ośrodek zlecający badanie bierze pełną odpowiedzialność za wykonanie badania. Ważne dla jakości badań genetycznych jest poddawanie się wewnętrznej kontroli jakości oraz branie udziału w zewnętrznych kontrolach jakości przeprowadzanych przez organizacje jak EMQN, UKNEQAS, czy GenQA. Laboratoria powinny być również certyfikowane w zakresie właściwej interpretacji i nazewnictwa identyfikowanych wariantów genetycznych. Laboratorium musi spełniać wymagania rozporządzenia Ministra Zdrowia w Sprawie Standardów Jakości dla Laboratoriów Diagnostycznych i Mikrobiologicznych. W badaniach genetycznych w onkologii istotne jest, aby personel laboratorium posiadał wiedzę specjalistyczną w zakresie badań zmian germinalnych i somatycznych. W przypadku badań genetycznych zmian somatycznych niezwykle istotne jest, aby materiał tkankowy był właściwie utrwalony, a przed badaniem genetycznym oceniony przez patomorfologa. Ma to kluczowy wpływ na wiarygodność badania diagnostycznego. Wybór metody diagnostycznej jest uzależniony od jakości i ilości dostępnego materiału tkankowego. Laboratorium musi dysponować przynajmniej dwiema alternatywnymi metodami wykrywania zmian genetycznych, celem weryfikacji otrzymanych wyników w niezależnych procedurach badawczych. Z uwagi na dynamicznie rozwijającą się wiedzę w zakresie biologii nowotworów i terapii celowanych, jednostka diagnostyczna musi dysponować szerokim wachlarzem nowoczesnych technik biologii molekularnych, pozwalających na identyfikację wielu rodzajów zmian genetycznych w coraz większej liczbie markerów genetycznych. Metodą pozwalającą na jednoczasową identyfikację dużego profilu genetycznego w jednym badaniu, z jednej porcji materiału tkankowego, jest sekwencjonowanie następnej generacji (NGS), które obecnie staje się kluczową metodą kompleksowej diagnostyki genetycznej w onkologii.

#### **Mgr Piotr Topolski – *Bioinformatyka a przetwarzanie danych genomowych w ujęciu RODO***

W rozumieniu RODO sekwencja całogenomowa i fragmenty genomu są danymi genetycznymi. Należą do danych szczególnych kategorii i należy je przetwarzać ze szczególną dbałością. Dane genetyczne są pozyskiwane w postaci materiału biologicznego bezpośrednio od osoby, która wyraziła na to świadomą zgodę – dobrowolną i jednoznaczną – i której przekazano klauzulę informacyjną na temat badania. Drugim źródłem danych są repozytoria „elektryczne biobanki”, trzecim materiał biologiczny od anonimowych dawców. Zgodnie z ustawą o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, dokumentacja medyczna w formie zanonimizowanej może być udostępniana instytutom badawczym bez konieczności uzyskania zgody pacjenta. W przypadku danych genetycznych proces anonimizacji może jednak powodować utratę wartości naukowej. Trwają prace nad metodami, które z jednej strony chronią wartość naukową danych genetycznych, a z drugiej strony starają się zabezpieczyć prywatność osób, których dane genetyczne są przetwarzane przez wprowadzenie swoistego szumu informacyjnego, który nie pozwala zidentyfikować osoby w sposób jednoznaczny. W Polsce nie mamy ustawy o badaniach gene-

tycznych i biobankowaniu, która regulowałaby zdefiniowanie najważniejszych pojęć, takich jak test genetyczny, badania genetyczne, cechy genetyczne, informacja genetyczna oraz określenie zakresu badań genetycznych, zasad prowadzenia działalności gospodarczej polegającej na pobieraniu oraz przechowywaniu materiału genetycznego i wykonywaniu badań genetycznych, a z punktu widzenia bioinformatyki, dokonałaby określenia sposobu działania i korzystania z elektronicznych baz genetycznych.

#### **Mgr Jakub Zawila-Niedźwiecki filozof, dr Paula Dobosz – *Bioetyka badań genetycznych***

Genetyka może mieć wpływ na losy narodów – czego przykładów dostarczyła nam nowożytna historia – jak i poszczególnych osób i ich bliskich. Wyniki badań genetycznych mogą stanowić źródło danych dla podmiotów takich jak firmy ubezpieczeniowe czy pracodawcy. Badania genetyczne to przede wszystkim badania naukowe, co stwarza nowe wyzwania. Z jednej strony istnieje tradycja wywodząca się z tajemnicy lekarskiej, z drugiej powszechna kultura dzielenia kodu. Naukowcy muszą być świadomi tego, gdzie leżą granice ich możliwości zapewniania poufności i anonimowości badanym. Problemem jest także komercyjne sekwencjonowanie genomu, oferowane w trybie zamawiania przez Internet, za bardzo niską kwotę, bez analizy i interpretacji wyniku. Firmy wykonujące taką usługę, zarabiają na odsprzedażaniu zgromadzonych danych. Rozwój technologii wykorzystujących sztuczną inteligencję, brak odpowiednich regulacji prawnych i niska świadomość społeczna przyczynią się z pewnością do zwiększenia nadużyć w tym zakresie. Problemy etyczne dotyczą także sytuacji, kiedy diagnozując pacjenta pod kątem określonej choroby, przy okazji odkrywamy, iż ma on zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór. Są to informacje stresujące również dla genetyków, którzy muszą podjąć decyzję czy informować badanego o dodatkowym wyniku. Istnieją już pierwsze wytyczne dotyczące informacji, które należy raportować w takich przypadkach. Często w formularzu zgody na badanie jest pytanie, czy pacjent chce poznać takie dodatkowe informacje. Nie ma w Polsce zawodu konsultanta genetycznego i analityka genomowego, a istniejące kadry nie mają zwykle przeszkolenia w zakresie etycznych założeń genomiki. Istotne jest też zagadnienie etyki a racjonalnej, optymalnej, refundacji badań genetycznych.

#### **Red. Aleksandra Rudnicka – *Badania genetyczne priorytetem pacjentów na 2023 rok***

Najtrudniejszym dla pacjentów z chorobami genetycznymi etapem ścieżki leczenia jest postawienie diagnozy, która trwa nawet latami. Zwykle choroba u tych pacjentów jest rozpoznana, dopiero gdy znajdą się w ośrodku referencyjnym i zostanie u nich wykonany test genetyczny. Powodem tej diagnostycznej odysei są przede wszystkim długie kolejki do genetyka i badań genetycznych. Powodem tego jest też kaskadowy model wykonywania badań, poczynając od testów pojedynczych mutacji, jak np. w raku płuca. Brak jest też szerszego dostępu do wykonywania badań genetycznych w technologii NGS, co wynika ze zbyt niskiego finansowania przez NFZ badań zaawansowanych w trybie porady ambulatoryjnej ze świeżego materiału. Badania te są opłacalne dla dużych szpitali, które mają swoje laboratoria. W coraz większej liczbie chorób, wykonanie wieloprzepustowego badania w technologii NGS – które pozwala ustalić status genetyczny choroby – jest koniecznym warunkiem do zastosowania celowanego leczenia. Analiza i interpretacja sekwencjonowania całego czy całego genomu musi wymagać wielospecjalistycznego zespołu. Na podstawie badań możemy stwierdzić, że Polska jest w połowie drogi do osiągnięcia najwyższego poziomu opieki genetycznej. Aktualnie w ramach NSO i Narodowego Programu Chorób Rzadkich trwają prace nad wdrażaniem badań genetycznych, w tym z zastosowaniem NGS. Pacjenci, nie tylko z chorobami onkologicznymi, ale także z chorobami rzadkimi, kardiologicznymi, metabolicznymi, mają nadzieję, że zakończy to ich diagnostyczną odyseję, umożliwi szybkie rozpoznanie choroby i rozpoczęcie optymalnego leczenia. Genetyka jest priorytetem pacjentów na 2023 rok.

### **CZĘŚĆ III**

## **BADANIA I PORADNICTWO GENETYCZNE W LICZBACH**

#### **Mgr inż. Magdalena Sakowicz – *Refundacja i statystyka badań genetycznych w chorobach nowotworowych w Polsce finansowanych z środków publicznych w latach 2017-2022***

Powszechna dostępność wysokiej jakości diagnostyki genetycznej, w tym jej właściwe finansowanie jest podstawowym warunkiem rozwoju medycyny personalizowanej w polskim systemie opieki zdrowotnej. Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 r. otworzyło nowe możliwości finansowania dia-

gnostyki genetycznej nowotworów. Najmniej korzystna refundacja badań genetycznych jest w ramach umowy AOS. W hematoonkologii badania genetyczne mogą być rozliczane w trakcie kwalifikacji do hematoonkologicznych programów lekowych, jako element ryczałtu diagnostycznego. Od września 2022 r. dostępne są badania genetyczne w ramach programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory. Obecnie najkorzystniejsze jest rozliczanie badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenia szpitalne, które pozwala sfinansować te badania z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub z materiału archiwalnego jako podstawowe, złożone lub zaawansowane. Warunkiem takiego rozliczenia badań genetycznych jest pobranie materiału w trakcie hospitalizacji lub dostarczenie materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym. Od bieżącego roku, w ramach ustawy o Funduszu Medycznym, finansowana jest diagnostyka genetyczna u dzieci. Ogółem w latach 2017-2022 wykonano w Polsce 328 446 diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych u 217 186 pacjentów. Istotnie wzrosła liczba świadczeń w ramach leczenia szpitalnego, które są lepiej finansowane. Obserwowany jest czterokrotny wzrost liczby zrealizowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w tym okresie. Zaobserwowano ponad trzykrotny wzrost liczby badań genetycznych, finansowanych w ramach świadczeń odrębnie kontraktowanych w porównaniu do lat poprzednich. Nowotworem, dla którego sprawozdano i rozliczono najwięcej diagnostycznych badań genetycznych w okresie 2017-2022 był rak płuca – 30 217 badań dla 28 678 pacjentów (łącznie badanie podstawowe, złożone, zaawansowane). Badania kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych, najczęściej sprawozdawane były u pacjentów z rozpoznaniem Obciążenie rodzinne nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego, co *sensu stricte* nie jest rozpoznaniem nowotworowym. Badania metodą NGS są refundowane od 2017 r. jako zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych. Liczba badań genetycznych wykonywanych tą metodą wzrosła w latach 2017-2021 z 1037 do 8818. Dane za okres 2017-2019 wskazują też na wzrost liczby ośrodków, w których prowadzone były badania genetyczne w tym czasie. Średnia liczba ośrodków wzrosła z 2,8 ośrodka/1 mln ludności w 2017 r. do 4,59 ośrodka /1 mln ludności w 2019 r.

**Dr hab. n. med. Anna Wójcicka, prawnik Marcin Stefaniuk – Sektor prywatny badań genetycznych w Polsce**

Analizie poddany został segment rynku związany bezpośrednio z wykonywaniem badań genetycznych na potrzeby ochrony zdrowia (tj. badań z zakresu diagnostyki i terapii chorób człowieka). Szacunkowo można założyć, że roczne przychody prywatnego sektora badań genetycznych w Polsce są zbliżone do 100 mln zł. Podmiotami działającymi na rynku prywatnych laboratoriów genetycznych są przede wszystkim małe i średnie przedsiębiorstwa krajowe z przychodami rocznymi nieprzekraczającymi 10 mln EUR. Badania genetyczne z oferty prywatnych laboratoriów są najczęściej wykonywane w celu diagnozowania (oceny ryzyka) chorób onkologicznych oraz chorób rzadkich. Coraz większą rolę odgrywają jednak złożone panele diagnostyczne.

Rynek badań genetycznych cechuje deficyt regulacyjny. Obecnie Polska jest jednym z nielicznych państw Unii Europejskiej, które do tej pory nie uchwaliło ustawy kompleksowo normalizującej ten obszar ochrony zdrowia. Biorąc powyższe pod uwagę, w nadchodzących latach należy się spodziewać wejścia w życie systemowych regulacji, które mogą w znaczący sposób wpłynąć na kształt rynku. Z jednej strony zmiany prawne mają wpływ na jego wielkość, z drugiej mogą kształtować jego strukturę. Stąd też zmiany legislacyjne mają szczególnie istotne znaczenie dla przyszłości prywatnego sektora badań genetycznych w Polsce. Opublikowane w ostatnich latach dokumenty programowe: Narodowa Strategia Onkologiczna oraz Plan dla Chorób Rzadkich, zawierają elementy wskazujące na wizję ustawodawcy dotyczącą sposobu organizacji sektora diagnostyki genetycznej w Polsce. Celem ustawodawcy wydaje się zwiększenie roli podmiotów publicznych na rynku usług diagnostyki genetycznej przez dofinansowanie laboratoriów, jak i stworzenie właściwych struktur organizacyjnych. Powyższe działania mogą być dodatkowo wzmocnione przez odpowiednio zaprojektowany system akredytacji. Kryterium finansowe jest istotne, ale autorzy wymienionych wyżej dokumentów strategicznych zdają się nie dostrzegać zagrożeń dla realizacji projektu związanych z brakami kadrowymi (w szczególności niewielką dostępnością specjalistów z zakresu genetyki klinicznej czy bioinformatyki) oraz złożonością procesów związanych z utworzeniem laboratorium genetycznego. Niedocenianie przez ustawodawcę roli podmiotów prywatnych jako instytucji istotnych dla stworzenia nowoczesnego, dynamicznego rynku usług diagnostyki genetycznej może przynieść negatywne konsekwencje dla jakości i efektywności krajowego systemu ochrony zdrowia.

**Dr hab. n. med. Izabela Łaczmańska, dr n. med. Dagmara Michałowska – Stan polskich laboratoriów oraz ich kadr wykonujących badania z zakresu genetyki w onkologii (2023)**

Genetyka jest obecnie jedną z najszybciej rozwijających się dziedzin medycyny. Obserwowany jest stały wzrost możliwości diagnostycznych i coraz powszechniejsze zastosowanie nowych technik, zarówno z dziedziny cytogenetyki molekularnej, jak i biologii molekularnej. W Polsce wykonywanie badań genetycznych w medycznych laboratoriach diagnostycznych regulowane jest przez wiele przepisów z nadrzędną ustawą z dnia 15 września 2022 r. o medycynie laboratoryjnej. Według rejestru KRDL obecnie w Polsce działają prawdopodobnie 154 laboratoria genetyczne, ale nie jest prowadzony osobny rejestr laboratoriów genetycznych działających w onkologii. Jednym z najważniejszych ogniw diagnostyki jest personel niezbędny do zlecania, wykonywania i interpretacji badań genetycznych, w przypadku badań genetycznych są to lekarze (ze szczególną rolą lekarzy specjalistów genetyki klinicznej, wg NIL 146 aktywnych zawodowo), diagności laboratoryjni (w tym specjaliści laboratoryjnej genetyki medycznej, obecnie około 180 osób aktywnych zawodowo) oraz biolodzy molekularni z wykształceniem niemedycznym (dla których w roku 2023 utworzono osobną specjalizację – medyczną genetykę molekularną). Finansowanie badań genetycznych w Polsce w zakresie dziedzicznych predyspozycji do nowotworów oraz zmian somatycznych z wykorzystaniem wysokoprzepustowych technik molekularnych jest możliwe ze środków NFZ. W krajach rozwiniętych potwierdzenie kompetencji laboratoriów medycznych dokonywane jest poprzez akredytację względem normy PN-EN ISO 15189:2022 Laboratoria Medyczne – wymagania dotyczące jakości i kompetencji. Jest to trend, który zaczyna się także w Polsce. Z powodu wysokiej specjalizacji, trudnych technik diagnostycznych i nierzadko skomplikowanej interpretacji badań, szczególnie tych wysokoprzepustowych, zasadna wydaje się centralizacja i powoływanie ośrodków referencyjnych, które mogłyby sprawdzać poprzez system kontroli i porównań międzylaboratoryjnych inne jednostki, zapewnić cykliczne szkolenia, zarówno teoretyczne jak i praktyczne, i wpłynąć na standaryzację i wyrównanie poziomu diagnostyki genetycznej w onkologii w Polsce.



# WPROWADZENIE

Anna Nowakowska, prezes Stowarzyszenia  
SANITAS

Aleksandra Rudnicka, rzecznik SANITAS

## BADANIA GENETYCZNE PRIORYTETEM PACJENTÓW NA 2023 ROK



*Genezą powstania Raportu „**Badania genetyczne w Polsce – Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania**” są rzeczywiste potrzeby pacjentów borykających się na co dzień z szeroko rozumianą opieką genetyczną, poczynwszy od profilaktyki, poprzez diagnozę oraz wdrożenie leczenia i jego monitorowanie, a skończywszy na nadzorze nad chorymi.*

*Raport powstał z inicjatywy Stowarzyszenia na Rzecz Walki z chorobami Nowotworowymi SANITAS, które od ponad dekady wspiera pacjentów z chorobami onkologicznymi i hematoonkologicznymi, głównie na Podkarpaciu, ale też na terenie całej Polski. Nasze działania mają konkretny wymiar pomocowy, edukacyjny i systemowy. Nie ograniczamy się jedynie do wskazywania niedoskonałości w ochronie zdrowia, ale staramy się przedstawić – sięgając do opinii ekspertów – co i jak trzeba zmienić, aby poprawić istniejącą sytuację. Temu służy m.in. przygotowany przez nas i opublikowany w kwietniu tego roku Raport „Prewencja i diagnostyka genetyczna nowotworów BRCA-zależnych”.*

*Raport „**Badania genetyczne w Polsce – Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania**” spotkał się z dużym zainteresowaniem środowiska medycznego, a przede wszystkim – co nas cieszy – specjalistów z różnych obszarów genetyki, którzy włączyli się do prac nad tym projektem. Dzięki ich zaangażowaniu i wiedzy otrzymaliśmy obraz, który w sposób kompleksowy próbuje przedstawić sytuację genetyki w Polsce, nie tylko w aspekcie medycznym, ale także w prawnym, bioetycznym i organizacyjnym.*

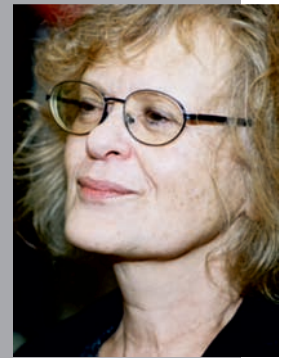
*Mamy nadzieję, że Raport posłuży edukacji społeczeństwa na temat genetyki i będzie pomocny decydom we wprowadzaniu zmian w opiece genetycznej nad pacjentami, nad którymi trwają obecnie intensywne prace pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Anny Latos-Bieleńskiej, konsultant krajowej w dziedzinie genetyki klinicznej.*

*Raport „**Badania genetyczne w Polsce – Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania**” jest wkładem Stowarzyszenia SANITAS na rzecz rozwoju badań genetycznych w Polsce, które są priorytetem działań organizacji pacjentów onkologicznych i hematologicznych w 2023 roku, ale są także ważnym obszarem zainteresowań organizacji wspierających osoby z innymi chorobami m.in. kardiologicznymi, rzadkimi, metabolicznymi czy neurologicznymi.*

*Dziękujemy autorom, sponsorom i patronom za wsparcie. Specjalne podziękowania dla dr Pauli Dobosz za merytoryczne wsparcie oraz dla inicjatywy ALL.CAN za pomoc w redakcji i promocji Raportu.*

prof. dr hab. n. biol. Ewa Bartnik

## GENETYKA – WIODĄCA NAUKA XXI WIEKU



*Pisanie o genetyce na ogół zaczyna się od Grzegorza Mendla. Jednak moment istotny dla genetyki klinicznej nastąpił sporo później – w 1967 r., kiedy ukazała się pierwsza wersja książki „**Mendelian Inheritance in Man (MIM)**”. Pierwotnie była to książka obejmująca wyłącznie choroby dziedziczone autosomalnie (recesywne i dominujące) i sprzężone z płcią. Od 1995 r. dostępna jest wersja internetowa tej pracy „**Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)**”, obejmująca także choroby mitochondrialne i wieloczynnikowe. Wersja online jest aktualizowana codziennie. Wydanie „**Mendelian Inheritance in Man (MIM)**” z 1978 r. służyło genetyce długo – książka ta stała jako podpórka pod moim monitorem mniej więcej od 1992 r.*

*W 2001 r. doniesiono o zsekwencjonowaniu genomu ludzkiego. W 2022 r. zsekwencjonowano brakujące około 8% sekwencji repetytywnych. W maju 2023 r. opublikowano pierwszy pangenom ludzki – pełne sekwencje genomów 47 osób o bardzo różnym pochodzeniu etnicznym, uzupełniające wcześniejsze bazy danych, oparte w dużym stopniu na sekwencjach genomów osób pochodzenia europejskiego. Obecnie planowane jest kontynuowanie prac mających doprowadzić do pangenomu opartego na 350 genomach. Będzie to prawdziwa baza różnorodności naszego DNA.*

*Kolejne fazy sekwencjonowania naszego genomu/naszych genomów odbywały się z zastosowaniem coraz nowszych technik sekwencjonowania – oryginalny genom z 2001 r. był analizowany techniką Sangera (z udziałem sekwenatorów), a potem Illumina short-reads (i stąd niemożność odczytania prawidłowo tych kawałków repetytywnych). To ostatnie badanie i wszystkie obecnie dziejące się sekwencjonowania genomów, to już techniki long-read, umożliwiające czytanie fragmentów o długości wielu tysięcy nukleotydów.*

*Oprócz badania prawidłowych genomów, ogromne ilości danych są gromadzone o sekwencjach genomów nowotworów, pokazując ogromne zmiany zachodzące w czasie tego procesu. Oczywiście te wszystkie prace dotyczące sekwencji nie byłyby możliwe bez rozwoju dwóch wspierających ten postęp dziedzin – bioinformatyki i technik sekwencjonowania. Te ostatnie stają się coraz szybsze, coraz tańsze i umożliwiają odczytywanie sekwencji coraz dłuższych odcinków DNA.*

*Te wszystkie badania doprowadziły do ogromnego postępu w dziedzinie diagnostyki chorób genetycznych, jako przykład może warto podać choroby powodowane przez mutacje w mitochondrialnym DNA. Ze względu na złożone objawy szacowano, że przeciętnie zdiagnozowanie choroby tego typu u pacjenta to 8 lat. Obecnie techniki sekwencjonowania znacząco przyspieszyły ten proces i szacuje się (dla Australii), że wprowadzenie powszechnego sekwencjonowania diagnostycznego przyniosłoby oszczędności prawie miliona dolarów australijskich rocznie. Dla chorób mitochondrialnych na ogół nie ma jednak terapii. Natomiast istnieją terapie dla coraz większej liczby chorób genetycznych (w tym terapię genową, nadal nieprawdopodobnie drogą) i nowotworowych.*

*Dla nowotworów sekwencjonowanie ich genomów nie zawsze daje mutację, dla której istnieje celowany lek, co więcej, nie zawsze ten celowany lek będzie dostępny i/lub refundowany. Jednak lista leków się wydłuża i na czele tej listy stoi (zresztą niewymagający sekwencjonowania genomowego, bo jest nacelowany na białko będące wynikiem rearanżacji chromosomowej, znanej od 1975 r.) lek na przewlekłą białaczkę szpikową – imatinib, dopuszczony przez Food and Drug Administration w 2001 r. Lek ten całkowicie zmienił terapię tej choroby i perspektywę chorych.*

*Badania sekwencji nowotworów pokazały, że podejście terapeutyczne oparte na tym skąd pochodzi dany guz nie musi być właściwe – mutacje w tych samych genach mogą być obecne w bardzo różnych nowotworach. Wiele obecnych badań klinicznych ma podejście „agnostyczne” względem pochodzenia nowotworu – nacelowane są na mutacje w konkretnych genach, nie na pochodzenie danego nowotworu. Podejście to ma już polską nazwę – jest to podejście onkoagnostyczne.*

*Dla niektórych nowotworów badanie obecności konkretnych mutacji może być punktem wyjścia dla celowanych terapii. Dla niektórych mutacji – na przykład bardzo częstych w ludzkich nowotworach i bardzo różnorodnych mutacji w genie TP53 nie ma jeszcze terapii, ale od niedawna są dla, też w miarę częstych mutacji w genach KRAS. To, jak obecnie należy postępować z pacjentem w celu optymalnego zdiagnozowania i leczenia nowotworu, nie jest proste. Czasem konieczne będzie zbadanie panelu genów, czasem całego genomu. W trakcie leczenia może być konieczne śledzenie, czy pojawiają się mutacje powodujące oporność na stosowaną terapię. Coraz częściej do tego celu stosuje się płynne biopsje, czyli badania z krwi, niewymagające biopsji z samego guza nowotworu.*

*Aby pacjenci byli leczeni i diagnozowani w sposób optymalny, musi współpracować zespół specjalistów, muszą też istnieć ośrodki referencyjne – nie każda placówka będzie dysponować odpowiednim sprzętem i specjalistami. Musi być też jasne, jaki jest realny koszt diagnostyki i terapii dla danej choroby i danego leku.*

*Trudno przecenić znaczenie genetyki we współczesnej medycynie. Analiza DNA umożliwia postawienie prawidłowej diagnozy, może pomóc w doborze terapii i w śledzeniu jej efektów dla nowotworów, ma też ogromne znaczenie w farmakologii. Jednak warto też pamiętać, że wiele chorób nie daje się sprowadzić do jednego czy kilku zmienionych genów.*

*Na koniec cytaty z pracy Mateo et al. (Nature Medicine 28(2022)658-665);*

*„Progress towards this goal ... requires ways to fast-track research advances into routine clinical practice, to dedicate resources to transform healthcare infrastructures to embrace new resources without increasing health disparities and to empower patients in shared decision-making.”*

*Postęp w kierunku tego celu ... wymaga sposobów szybkiego przeniesienia postępów badań do rutynowej praktyki klinicznej, przeznaczenia zasobów na przekształcenie infrastruktury opieki zdrowotnej w celu przyjęcia nowych zasobów bez zwiększania dysproporcji zdrowotnych oraz wzmocnienia pozycji pacjentów we wspólnym podejmowaniu decyzji.*





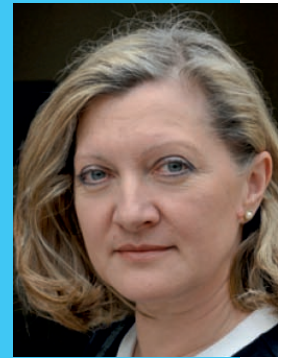
# CZĘŚĆ I



## **ROSNĄCA ROLA GENETYKI W WYBRANYCH DZIEDZINACH MEDYCYNY**

Prof. IMiD dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska

## DIAGNOSTYKA GENETYCZNA WE WRODZONYCH WADACH METABOLIZMU



### Definicja

Wrodzone wady metabolizmu (z ang. *inborn errors of metabolism* lub *inherited metabolic diseases* – WWM) to genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu różnych szlaków; w tym metabolizmu białek, węglowodanów, tłuszczów, defekty transportu czy metabolizmu energetycznego.

Ostatnia klasyfikacja *International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICIMD)*, stworzona na zlecenie Towarzystwa ds. Badań nad Wrodzonymi Wadami Metabolizmu (z ang. *Society for the Study on Inborn Errors of Metabolism* – SSIEM) uwzględnia patofizjologię tych chorób. Zaliczono do nich poza zaburzeniami metabolizmu pośredniego, także zaburzenia: metabolizmu i transportu lipidów, makromolekuł i złożonych organelli, metabolizmu kofaktorów i minerałów oraz szlaków sygnalizacyjnych.

Preferowanym określeniem są „wrodzone wady metabolizmu”, dla odróżnienia ich od wieloczynnikowych nabytych chorób metabolicznych, w których często stwierdza się pewną predyspozycję genetyczną. Podczas gdy WWM są chorobami uwarunkowanymi genetycznie, zwykle monogenowymi, ponieważ ich pierwotną przyczyną są patogenne warianty najczęściej zlokalizowane w jednym genie.

W uproszczonej definicji – wrodzona wada metabolizmu jest chorobą spowodowaną patogenną zmianą w genie, co skutkuje kodowaniem nieprawidłowego białka, które, jeśli pełni funkcję enzymu w ustroju człowieka, prowadzi do niedoboru aktywności specyficznego enzymu w jednym lub w kilku szlakach metabolicznych. Dochodzi więc do tzw. bloku enzymatycznego, czego konsekwencją kliniczną jest fenotyp pacjenta z WWM.

Aczkolwiek w ostatnich latach, czyli w erze genomu, powyższa definicja trochę się zmienia, ponieważ częściej się mówi o dziedziczeniu digenicznym czy oligogenicznym w niektórych WWM. A w przyszłości w erze postgenomowej medycyna będzie najprawdopodobniej medycyną personalizowaną, uwzględniającą czynniki epigenetyczne, modyfikujące ekspresję genów i wpływające na fenotyp.

Wprowadzane obecnie metody badawcze w metabolomice powinny pozwolić na odkrycie i zbadanie nowych genetycznych i metabolicznych szlaków, charakterystycznych dla danej WWM, co przyczyni się być może do redefinicji znanych fenotypów (klinicznych i biochemicznych) WWM i identyfikacji nowych.

Natomiast WWM pozostają świetnymi modelami do badań nad chorobami wieloczynnikowymi. Już angielski lekarz i biolog William Harvey w XVII wieku doceniał wartość dokładnego analizowania przypadków rzadkich postaci chorób jako sposobu odkrywania „zwykłych praw natury”.

## Diagnostyka WWM

**Z praktycznego punktu widzenia klinicysty, jeszcze do niedawna diagnostyka WWM przebiegała jak klasyczny proces diagnostyczny innych schorzeń, tzn. zaczynała się od badania podmiotowego,** czyli zebrania wywiadu osobniczego i rodzinnego. Już czasem samo rozrysowanie drzewa genealogicznego rodziny pacjenta mogło sugerować sposób dziedziczenia choroby w danej rodzinie; szczególnie w przypadkach WWM przekazywanych w sposób sprzężony z chromosomem X lub poprzez mitochondrialne DNA. **Z wywiadem łączono badanie przedmiotowe pacjenta i zwykle na tym etapie diagnostyki można było wysunąć wstępne podejrzenie choroby.**

W celu potwierdzenia podejrzenia zlecano specjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne, aby poprzez poszukiwanie biomarkerów WWM potwierdzić lub wykluczyć (co trudniejsze) rozpoznanie WWM.

Badania genetyczne jako mało dostępne i nie zawsze niezbędne do ustalenia ostatecznego rozpoznania WWM, były przeprowadzane w nielicznych przypadkach. Zlecano je zwłaszcza wtedy, gdy znana była lub poszukiwana korelacja genotyp – fenotyp, albo dla celów publikacyjnych.

## Aktualny model diagnostyki WWM

W nowym aktualnym modelu diagnostyki w kierunku WWM coraz częściej zaczyna się ona już od wysokoprzepustowych badań molekularnych; głównie całego eksomu (z ang. *Whole Exome Sequencing* – WES), a prawdopodobnie wkrótce i całego genomu (z ang. *Whole Genom Sequencing* – WGS).

Wyniki tych badań pozwalają na ustalenie ostatecznego rozpoznania tylko wówczas, gdy zidentyfikowane są znane patogenne warianty, odpowiedzialne za wystąpienie objawów obserwowanych u pacjenta. Jednak w większości przypadków wykrywane są liczne warianty klasyfikowane zgodnie z ACMG jako potencjalnie patogenne, potencjalnie łagodne czy o niepewnym znaczeniu klinicznym (z ang. *variant of unknown significance* - VUS).

Bywa też tak, że ten sam wariant jest klasyfikowany inaczej w różnych bazach wariantów genetycznych albo nawet w tej samej bazie. Przykładem może być wariant p.Asp424His, który aktualnie w bazie *ClinVar* jest opisany jako patogeny (na podstawie 29 zgłoszeń), potencjalnie patogeny (na podstawie 3 zgłoszeń), jako prawdopodobnie łagodny (na podstawie 1 zgłoszenia) oraz jako wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (na podstawie 2 zgłoszeń). Dodatkowa informacja jest taka, że występuje z częstością około 3% w populacyjnych bazach danych.

Tego typu wyniki oraz obecność samych VUS-ów przysparzają wielu trudności diagnostycznych, ponieważ wymagają wnikliwej oceny bioinformatycznej oraz interpretacji ze strony diagnosty genetyka laboratoryjnego, a także klinicysty (optymalnie specjalisty w dziedzinie pediatrii metabolicznej), który zna szczegółowy obraz kliniczny i przebieg choroby pacjenta. Tylko taki zespół specjalistów wspólnie może ocenić znaczenie kliniczne wariantu wykrytego u pacjenta.

Choć nadal w niektórych przypadkach w tym celu niezbędne mogą być badania ekspresji zidentyfikowanych zmian w genach. Badania te nie są powszechnie dostępne; wykorzystywane głównie w projektach naukowych. Dlatego w diagnostyce WWM za pomocą metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS) bardzo ważny jest udział specjalisty pediatrii metabolicznej, który odpowiedzialny jest za tzw. głębokie fenotypowanie.

## Badania przesiewowe WWM

**W Polsce (podobnie jak na całym świecie) rozpoznawanie WWM opiera się na dwóch filarach – na skriningu populacyjnym i skriningu selektywnym.**

**SKRINING POPULACYJNY** to badania przesiewowe noworodków, które aktualnie w naszym kraju obejmują 26 różnych WWM. Są one refundowane ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach realizacji ogólnopolskiego rozszerzonego programu badań przesiewowych noworodków.

Badania molekularne (w kierunku konkretnych mutacji lub sekwencjonowanie konkretnych genów) obok wysokospecjalistycznych metabolicznych badań laboratoryjnych (takich jak: profil kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową czy stężenie aminokwasów w osoczu metodą HPLC) stanowią badania weryfikujące podejrzenie danej WWM, wysunięte w przesiewie noworodkowym.

**W ostatnich latach, wraz z coraz większą dostępnością badań metodą NGS, rozważane jest na świecie wprowadzenie do badań przesiewowych noworodków tej metody w postaci albo panelowego NGS albo sekwencjonowania genomowego (WES lub WGS).** Oczywiście budzi to duże nadzieje, ponieważ otwiera możliwości wykrywania większej liczby WWM niż dotychczas, ale z drugiej strony generuje poważne wyzwania związane z samym skriningiem w kierunku chorób rzadkich, jak i problemami bezpośrednio wynikającymi z techniki sekwencjonowania genomowego.

Podejmowanie ostatecznych decyzji co do ich wdrożenia, wymaga więc dużej ostrożności i uwzględnienia dylematów natury etycznej, komunikacyjnej, społecznej, ekonomicznej i organizacyjnej. Tymczasem laboratoria komercyjne na całym świecie oferują coraz częściej u zdrowych bezobjawowych noworodków panelowe badania genetyczne, w których poddają analizie od 100 do prawie 300 genów, a wybór tych genów niekoniecznie jest uzasadniony merytorycznie.

**SKRINING SELEKTYWNY** polega na diagnostyce metabolicznej na podstawie obserwowanych objawów klinicznych łącznie z danymi z badania podmiotowego i wywiadu rodzinnego. Dotyczy rodzeństwa pacjentów, u których rozpoznano WWM o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym (najczęstszy tryb dziedziczenia we WWM) oraz wszystkich osób (dzieci i dorosłych) prezentujących objawy sugerujące podłoże metaboliczne.

W skriningu selektywnym w zależności od podejrzenia klinicznego wykorzystywane są różne rodzaje badań genetycznych takie jak sekwencjonowanie metodą Sangera, NGS panelowe lub WES. **Te badania genetyczne do tej pory nie są refundowane, więc ich wysokie koszty ponoszą albo sami pacjenci lub ich rodzice, albo ośrodki, w których prowadzona jest diagnostyka.** Co więcej brak koordynacji tych badań powoduje nierzadko ich zły dobór, opóźnienie wykonania, powtarzanie bez uzasadnienia i brak lub niedostateczną interpretację ich wyników. A niewystarczająca liczba specjalistów genetyki klinicznej, skutkuje długimi kolejkami do poradni genetycznych.



W każdym przypadku ustalenia rozpoznania WWM specjalista pediatrii metabolicznej wyjaśniając specyfikę choroby dziecka, udziela rodzicom pacjenta wstępnej porady genetycznej i zaleca konsultację u specjalisty genetyki klinicznej.

## Badania genetyczne WWM w ramach Planu dla Chorób Rzadkich

Wrodzone wady metabolizmu stanowią przedmiot pediatrii metabolicznej, a w zasadzie medycyny metabolicznej, ponieważ dotyczą również pacjentów dorosłych. Są to choroby spełniające definicję chorób rzadkich, przyjętą w Europie (każda choroba występująca z prevalencją poniżej 5:10 000 mieszkańców), a faktycznie tzw. chorób ultrarzadkich (każda choroba występująca z częstością poniżej 1:50 000). Co więcej, **spośród około 8000 chorób rzadkich do tej pory zidentyfikowanych, aż około 25% z nich to wrodzone wady metabolizmu.**

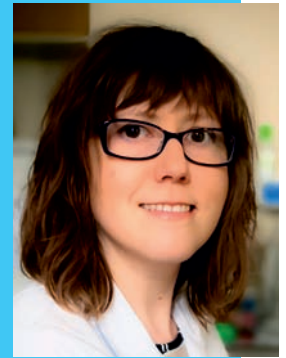
Przyjęty Uchwałą Rady Ministrów w 2021 roku Plan dla Chorób Rzadkich zakłada m.in.: określenie populacji docelowej, dla której będzie wykonywana nowoczesna diagnostyka genetyczna, opracowanie wykazu oraz określenie zapotrzebowania na wielkoskalowe badania genomowe, takie jak porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy i NGS, wykorzystywane w diagnostyce chorób rzadkich (w tym WWM) oraz uzupełnienie wykazu świadczeń gwarantowanych o procedury wielkoskalowe wykonywane na etapie prenatalnym, postnatalnym i pośmiertnym.

## PODSUMOWANIE

- W związku z planowaną refundacją badań genetycznych (w tym szczególnie analiz wielkoskalowych), należy się spodziewać wkrótce znacznie większej potrzeby korzystania z wysokospecjalistycznych, metabolicznych badań laboratoryjnych celem weryfikacji niejednoznacznych wyników badań molekularnych.
- Dotychczasowe obserwacje, dane z piśmiennictwa i doświadczenia własne wskazują jednoznacznie, że efektywność diagnostyczna badań wielkoskalowych jest obiecująca, choć należy mieć świadomość jej ograniczeń. **Skuteczność badań metodą NGS szacuje się na 40-70%, ale tylko wówczas, gdy wyniki tych badań genetycznych są weryfikowane poprzez tzw. odwrotne fenotypowanie, w którym uczestniczy klinicysta.**

dr n. med. Katarzyna Wertheim-Tysarowska

## ROLA BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBACH RZADKICH



### Definicja

O cukrzycy – chorobie, na którą choruje ponad 3 mln Polaków słyszał chyba każdy. Świadomość istnienia chorób rzadkich, na które cierpi niemal taka sama liczba osób w Polsce, ma jednak nieco więcej niż połowa z nas, a ponad 70% osób nie zna żadnej choroby rzadkiej.

Zgodnie z definicją obowiązującą w Unii Europejskiej, kryterium uznania choroby za rzadką jest jej występowanie u nie więcej niż 5 na 10 000 osób (czyli co najwyżej u 1 osoby na 2000).

Wartość ta nie jest jednak uniwersalna, w wielu regionach świata (m.in. w USA, Japonii, Australii, Brazylii) funkcjonują inne definicje, gdzie próg graniczny uznania choroby za rzadką wynosi: 5-86 na 100 000 osób. W sumie obowiązujących definicji choroby rzadkiej jest na świecie 112.

Biorąc pod uwagę dane demograficzne, oznacza to, że 3,5-8% populacji cierpi na choroby rzadkie. Na świecie jest to 350 milionów ludzi, w Europie blisko 36 milionów osób, a w Polsce wspomniane 3 miliony. Średnie ryzyko zachorowania na chorobę rzadką wynosi natomiast wcale niemało, bo 1/17.

Obecnie znanych jest około 8000 chorób rzadkich, ale lista ta pozostaje otwarta, a jej aktualizacja dokonuje się stale. Częstość poszczególnych chorób rzadkich jest również bardzo zróżnicowana. **Szacuje się, że około 80% chorych cierpi łącznie na 350 chorób rzadkich, podczas gdy u pozostałych 20% występują pozostałe jednostki chorobowe (a więc przeszło 7 750). Choroby występujące sporadycznie, a więc rzadziej niż u 1/50 000 osób określa się mianem ultrarzadkich.**

### Przyczyny chorób rzadkich

Choroby rzadkie mogą dotyczyć każdego narządu, występować na różnym etapie rozwoju i mieć różne przyczyny. Większość z nich to choroby zagrażające życiu lub powodujące przewlekłą niepełnosprawność, prowadzące do obniżenia jakości życia nie tylko pacjenta, ale też jego rodziny.

Dokładna przyczyna wielu rzadkich chorób pozostaje nieznana. Jednak uważa się, że aż 72-80% z nich ma podłoże genetyczne. Innymi przyczynami mogą być m.in. narażenie na czynniki środowiskowe, w tym biologiczne, chemiczne i fizyczne, a nawet dieta.

Elementy te mogą zarówno bezpośrednio powodować objawy, jak też zwiększać nasilenie choroby podstawowej. Przykładami chorób rzadkich mogą być więc zarówno mukowiscydoza – choroba uwarunkowana wyłącznie występowaniem patogennych wariantów w genie *CFTR*, jak też nowotwory, np. polipowatość jelita grubego spowodowana mutacją genu *FAP* czy międzybłoniak wynikający z ekspozycji na azbest lub wady wrodzone, choroby autoimmunologiczne, neurodegeneracyjne, infekcyjne i inne.

**Większość, bo aż 75% chorób rzadkich dotyczy dzieci, przy czym około 35% prowadzi do śmierci w pierwszym roku życia, a 30% przed piątym.** Trzeba jednak pamiętać, że niektóre choroby uwarunkowane genetycznie ujawniają się dopiero w okresie późniejszym – nastoletnim, w wieku dojrzałym, a nawet w 7-8 dekadzie życia. Dlatego **wiek zachorowania nie wyklucza etiologii genetycznej.**

## Diagnoza chorób rzadkich

Postawienie prawidłowej diagnozy jest elementem kluczowym pod każdym względem. Przede wszystkim z punktu widzenia terapeutycznego. Największą korzyścią jest oczywiście możliwość wdrożenia odpowiedniego leczenia, w tym terapii celowanych molekularnie czy tzw. *off-label*. Dotyczy to jedynie około 5% chorób rzadkich. Jednak w pozostałych przypadkach postawienie diagnozy jest również istotne – umożliwia lepsze zoptymalizowanie leczenia, wdrożenie działań profilaktycznych i zapobieganie lub opóźnienie powikłań.

**Ustalenie przyczyny choroby ma również kolosalne znaczenie psychologiczne, zarówno dla samego pacjenta, jak i jego rodziny.** Kończy się etap niepewności trwający często, podobnie jak sam proces diagnostyczny, latami. Jeśli nawet okazuje się, że postawienie diagnozy ma charakter wyłącznie informacyjny i leczenie nie jest dostępne – to jak zauważają sami chorzy i ich rodziny – daje to poczucie pewnej stabilności, rozpoczęcia nowego etapu, ułatwia komunikację i umożliwia bardziej realistyczne spojrzenie w przyszłość. Pacjenci zaczynają być bardziej widoczni w systemie opieki zdrowotnej i – co podkreślają – wiarygodni. Uzyskują też łatwiejszy dostęp do specjalistów. Wymiernym dowodem na istotne znaczenie diagnozy jest także fakt, że osoby z rozpoznaniem na poziomie genetycznym kilkakrotnie częściej decydują się na plany prokreacyjne.

W szerszym kontekście, szczególnie w dobie Internetu, osoby borykające się z tą samą chorobą mają możliwość komunikowania się, dzielenia informacjami i doświadczeniem. Stwarza to bazę do powstania internetowych grup wsparcia.

**Zweryfikowanie diagnozy na poziomie genetycznym umożliwia objęcie rodziny poradnictwem genetycznym i określenie ryzyka powtórzenia się choroby w rodzinie.**

Ryzyko powtórzenia się choroby w rodzinie jest przede wszystkim związane ze sposobem jej dziedziczenia. Z analizy danych bazy chorób rzadkich Orphanet (przeprowadzonej w 2019 r.) wynika, że ponad 60% chorób rzadkich jest dziedziczonych jednogenowo w sposób autosomalny recesywny (35%) lub autosomalny dominujący (24%). Pozostałe stanowią choroby o innych typach dziedziczenia, m.in. spowodowane zaburzeniami liczby i struktury (aberracjami) chromosomów, sprzężone z chromosomem X, o dziedziczeniu mitochondrialnym, wielogenowe, wieloczynnikowe. Natomiast **dla 20% chorób rzadkich o podłożu genetycznym, sposób dziedziczenia nie jest jeszcze poznany. Wartości ryzyka mogą być zatem bardzo zróżnicowane.**

Przykładowo, w chorobach autosomalnie recesywnych objawy występują wtedy, gdy dziecko odziedziczy nieprawidłowy wariant genu od obojga rodziców. Rodzice (nosiciele) – posiadający jedną nieprawidłową kopię genu (i jedną prawidłową) są w tym przypadku zdrowi. Ryzyko posiadania dziecka z chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie recesywnie wynosi dla każdej ciąży pary nosicieli 25%. Do chorób o takim typie dziedziczenia zalicza się m.in. mukowiscydozę, rdzeniowy zanik mięśni (SMA), fenyloketonurię. Z kolei choroby autosomalnie dominujące charakteryzują się występowaniem objawów w sytuacji, gdy mutacja występuje w jednej kopii genu (druga jest prawidłowa). Oznacza to, że osoba chora ma 50% ryzyko przekazania choroby potomstwu. Autosomalne dominujące dziedziczenie występuje m.in. w Zespole Marfana, neurofibromatozie, Zespole Noonan.

Należy podkreślić, że z oceną ryzyka wiązą się też dodatkowe elementy m.in. takie jak występowanie zmian *de novo* (wystąpienie wariantu nieodziedziczony od rodziców), zróżnicowania penetracja (prawdopodobieństwo wystąpienia objawów choroby u osoby posiadającej określony wariant genetyczny) i zróżnicowania ekspresja choroby (zmienne nasilenie objawów choroby u poszczególnych chorych). **Kwestia ryzyka genetycznego powinna więc zawsze być omawiana indywidualnie podczas porady genetycznej. Trzeba zaznaczyć, że poradnictwem nie są objęci wyłącznie chorzy i ich rodzice, ale też pozostali krewni.** U nich również możliwe jest wykonanie badań genetycznych i określenie ryzyka. Warto też pamiętać, że wykonanie odpowiednio dobranych analiz genetycznych może doprowadzić do znacznego zmniejszenia wartości ryzyka urodzenia chorego dziecka.

## Trudności w diagnostyce chorób rzadkich

Wciąż jednak postawienie diagnozy jest procesem długotrwałym, a z pojęciem chorób rzadkich niemal nieodłącznie związane jest określenie „odyseja diagnostyczna”, obrazujące wieloletnią wędrówkę pacjentów od specjalisty do specjalisty. Przyczyny, dla których cały proces rozciąga się w czasie są złożone.

**Choroby rzadkie, w szczególności ultrarządki, występują u niewielkiej grupy pacjentów, stąd nawet wybitni specjaliści często nie mają doświadczenia z daną chorobą. W przeprowadzonym w 2016 r. raporcie „Choroby rzadkie w Polsce stan obecny i perspektywy”, ponad 96% chorych i ich opiekunów wskazało brak wiedzy wśród lekarzy i personelu medycznego jako jedną z głównych przyczyn trudności związanych z radzeniem sobie z chorobą.**

Należy jednak zwrócić uwagę, że **choroby rzadkie mają bardzo szerokie spektrum objawów**, które rozwijają się z czasem i mogą być zróżnicowane nawet u osób z tą samą chorobą. Jednocześnie mogą to być symptomy niespecyficzne i pospolite, co w rezultacie może skutkować błędną diagnozą.

**Na to nakładają się także problemy organizacyjne, związane z dostępem do lekarzy specjalistów i badań diagnostycznych.** We wspomnianym raporcie, ponad 93% osób wymieniło także długie kolejki i czas oczekiwania na wizytę u lekarzy specjalistów jako kolejne istotne elementy negatywnie wpływające na zmaganie się z chorobą. Z kolei z audytu przeprowadzonego w 2021 przez Krajowe Forum Orphan wśród 35 organizacji pacjentów wynika, że aż 85% z nich wskazało na konieczność poprawy w zakresie dostępu do diagnostyki. Widać to również przez pryzmat kolejek i terminów dostępnych w poradniach genetycznych, a przecież 80% chorób rzadkich wymaga diagnostyki genetycznej.



## Nowe technologie w badaniach genetycznych

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp technologiczny w badaniach genetycznych, który umożliwił wprowadzenie do diagnostyki testów genetycznych takich jak mikromacierze czy wysokoprzepustowe sekwencjonowanie DNA – sekwencjonowanie następnej generacji (z ang. *Next Generation Sequencing* - NGS) umożliwiających szybką identyfikację zmian w DNA. Badania te umożliwiają przeprowadzenie analiz genetycznych na niespotykaną wcześniej skalę. Przez lata złotym standardem diagnostycznym było sekwencjonowanie metodą Sangera, które umożliwiało odczyt jedynie krótkich fragmentów genu, obejmujących najczęściej pojedynczy ekson – czyli kodujący fragment genu.

W każdym genie znajduje się przeważnie od kilku do kilkudziesięciu eksonów. Stąd też analiza całej sekwencji kodującej pojedynczego genu wymagała wykonania nawet kilkudziesięciu reakcji sekwencjonowań. NGS umożliwia natomiast odczyt sekwencji wielu genów w pojedynczej reakcji. Możliwe stało się zatem wdrożenie do diagnostyki tzw. paneli genowych obejmujących analizę NGS kilkunastu-kilkudziesięciu wybranych genów związanych z daną chorobą, jak również bardziej rozległych analiz polegających na sekwencjonowaniu eksomu – czyli eksonów wszystkich genów, obejmujących łącznie 2% całego genomu człowieka.

**Sekwencjonowanie całego genomu człowieka (z ang. *whole genome sequencing* – WGS) – tj. 3 miliardów par nukleotydów jest również dostępne, jednak wykonuje się je dużo rzadziej i obecnie wyłącznie w ramach badań naukowych. Możliwość zastosowania sekwencjonowania następnej generacji w znaczący sposób przyspiesza i ułatwia proces diagnostyczny, a liczba pacjentów z wykrytym defektem genetycznym stale wzrasta. Przykładowo, w zależności od choroby, WES (z ang. *whole exome sequencing* – WES) umożliwia wykrycie wariantów patogennych u średnio od 30 do 90% przypadków.**

**Wysokoprzepustowe sekwencjonowanie DNA jest procesem wieloetapowym, jednak kluczowym elementem jest analiza danych. W badaniu WES u pojedynczego pacjenta identyfikowane są setki tysięcy zmian w sekwencji DNA. Ponad 99,9% z nich nie ma znaczenia klinicznego, a większość to zmiany występujące z wysoką częstością w populacji.** Tym niemniej u każdej osoby identyfikowanych jest przynajmniej kilkadziesiąt zmian rzadkich, spośród których konieczne jest zidentyfikowanie tej jednej lub kilku, które są przyczyną objawów klinicznych. Analiza ta, wykonywana w laboratorium diagnostycznym, jest procesem złożonym i wymaga wzięcia pod uwagę szeregu informacji, które analizowane są w kontekście objawów klinicznych pacjenta. Zalecane jest więc dostarczenie do laboratorium jak najpełniejszego opisu klinicznego wykonanego przez lekarza zlecającego badanie. Analiza diagnostyczna uwzględnia geny istotne klinicznie w kontekście danej choroby.

Wciąż jednak pojawiają się doniesienia naukowe opisujące nowe warianty i, co ważne, nowe geny, których warianty patogenne są związane przyczynowo z poszczególnymi chorobami. Z tego względu **u osób z wykonanym WES, u których nie zidentyfikowano defektu molekularnego, po okresie około roku można rozważyć wykonanie reanalizy uzyskanych we wcześniejszym badaniu danych.** Przy okazji zlecenia tej procedury lekarz kierujący może również uzupełnić dokumentację medyczną o bardziej aktualny opis kliniczny pacjenta, co może zwiększyć szansę na identyfikację defektu molekularnego u pacjenta.

**Należy podkreślić, że wykonanie badania z wykorzystaniem tej nowoczesnej technologii nie jest rekomendowane i zasadne u każdego pacjenta. Podobnie jak każda metoda diagnostyczna, również NGS ma ograniczenia metodyczne i niektóre typy wariantów nie są identyfikowane przy użyciu tej technologii.**

**Tabela 1.** Wybrane techniki laboratoryjne i ich zastosowanie

| METODA                                     | CO WYKRYWA?                                                                                                        | ZAKRES ANALIZY                                                                                                                                                                                    | WIELKOŚĆ ZMIANY                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MLPA                                       | Identyfikacja niezrównoważonych rearanżacji (delecji/ insercji)                                                    | Wybrane regiony genu lub genomu                                                                                                                                                                   | 1 pz-100 Mpz                                                                                                                                                 |
| FISH                                       | Identyfikacja niezrównoważonych i zrównoważonych rearanżacji; identyfikacja genów fuzyjnych                        | Wybrane regiony genomu                                                                                                                                                                            | 15 000 pz-100 Mpz                                                                                                                                            |
| aCGH                                       | Identyfikacja niezrównoważonych rearanżacji (delecji/ insercji)                                                    | Wybrane regiony genomu                                                                                                                                                                            | 1000 pz-100 Mpz                                                                                                                                              |
| Macierz SNP                                | Identyfikacja niezrównoważonych rearanżacji (delecji/ insercji), identyfikacja regionów utraty heterozygotyczności | Wybrane regiony genomu                                                                                                                                                                            | 10 000 pz-100 Mpz                                                                                                                                            |
| Kariotyp                                   | Identyfikacja zaburzeń liczby i struktury chromosomów                                                              | Wszystkie chromosomy                                                                                                                                                                              | 1 Mpz-100 Mpz                                                                                                                                                |
| qPCR                                       | Identyfikacja niezrównoważonych rearanżacji (delecji/ insercji)                                                    | Wybrane regiony genu lub genomu                                                                                                                                                                   | 1-10 000 pz                                                                                                                                                  |
| Sekwencjonowanie metodą Sangera            | Identyfikacja wariantów punktowych                                                                                 | Wybrane fragmenty genów                                                                                                                                                                           | 1-800 pz                                                                                                                                                     |
| Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) | Identyfikacja wariantów punktowych i (opcjonalnie) identyfikacja niezrównoważonych rearanżacji                     | Regiony kodujące wybranych genów istotnych klinicznie (tzw. panel genowy)                                                                                                                         | ≥ 1 pz                                                                                                                                                       |
|                                            |                                                                                                                    | Regiony kodujące wszystkich genów (eksom, badanie WES)<br><br>Sekwencja całego genomu – regiony kodujące i niekodujące (badanie WGS). Badanie obecnie wykonywane głównie w ramach badań naukowych | ≥ 1 pz<br><br><b>Uwaga!</b><br><br><b>Funkcja wielu genów nie jest jeszcze poznana, analiza diagnostyczna dotyczy więc tylko genów klinicznie istotnych.</b> |

MLPA – amplifikacja sond zależna od ligacji. (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*); FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*); qPCR – ilościowy PCR (ang. *quantitative*), aCGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (ang. *microarray-based comparative genomic hybridization*); SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *Single nucleotide polymorphism*); pz – para zasad; Mpz – milion par zasad

Szczególną uwagę należy zwrócić na: warianty intronowe, czyli zlokalizowane poza sekwencjami kodującymi, mutacje dynamiczne (krótkie, wielokrotne powtórzenia fragmentu DNA), zaburzenia epigenetyczne i inne. Wykrycie tego typu zmian jest natomiast możliwe z wykorzystaniem innych metod genetycznych powszechnie dostępnych w laboratoriach diagnostycznych (Tabela 1). **Z tego względu, o tym jakie badanie należy wykonać u danego pacjenta zawsze powinien decydować lekarz genetyk uwzględniając specyfikę podejrzewanej choroby genetycznie uwarunkowanej.**

## Badania przesiewowe i programy lekowe w chorobach rzadkich

Szczególną grupę zarówno w kontekście diagnostycznym, jak i terapeutycznym, stanowią choroby rzadkie objęte przesiewem noworodkowym. Do chorób takich należą m.in. mukowiscydoza, fenyloketonuria, hipotyreoza, blisko 30 innych chorób metabolicznych, od niedawna, SMA. Co istotne, ideą badań przesiewowych jest szybkie wdrożenie leczenia, mogącego opóźnić rozwój choroby lub jej zapobiec. Dlatego noworodki, u których wykryto chorobę są dalej kierowane do specjalistycznych ośrodków, gdzie dostępne jest kompleksowe leczenie.

**W naszym kraju prowadzonych jest aktualnie (kwiecień 2023) 80 programów lekowych dla chorób nieonkologicznych, w większości dla chorób rzadkich.** Jednak, biorąc pod uwagę skalę potrzeb, rozwiązania takie są dostępne tylko dla nielicznych chorób. W pozostałych przypadkach brakuje koordynacji procesu leczenia, a dostęp do specjalistów jest trudny, podobnie zresztą jak do refundowanych produktów leczniczych, który został określony jako niewystarczający przez 66% organizacji pacjentów, biorących udział w audycie Krajowego Forum Orphan.

## Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich – wdrożenie zaawansowanej diagnostyki genetycznej

W chwili obecnej jesteśmy jednak w momencie przełomowym, jeśli chodzi o większość aspektów związanych z diagnostyką i organizacją opieki zdrowotnej dla osób z chorobami rzadkimi. Po trwającej wiele lat odysei legislacyjnej **w roku 2021 podpisany został Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich.** Plan ten zakłada m.in. kompleksową organizację systemu opieki dla chorych na choroby rzadkie, w tym powołanie Ośrodków Ekspertkich Chorób Rzadkich (OECR), ułatwienia w dostępie do zaawansowanej diagnostyki genetycznej, powołanie eksperckiej Platformy Informacyjnej.

**W maju 2022 Minister Zdrowia Adam Niedzielski powołał Radę do spraw Chorób Rzadkich, której przewodniczy prof. Anna Latos-Bieleńska, i której zadaniem jest wdrożenie założeń Planu dla Chorób Rzadkich.** W skład rady wchodzi m.in. kilkunastu ekspertów z różnych dziedzin medycyny, a także przedstawicieli organizacji pacjentów, NFZ, ABM, MZ. Prace zespołu są na wysokim etapie zaawansowania, a ich zakończenie i pierwsze wdrożenia planowane są jeszcze w bieżącym roku.

#### ŹRÓDŁA:

- 1/ <https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Choroby-rzadkie-Co-o-nich-wiedza-Polacy-Niewiele-Wymieniaja-np-cukrzyce-i-jaskre,229940,6.html>
- 2/ <https://www.genome.gov/FAQ/Rare-Diseases>
- 3/ Nguengang Wakap, S., Lambert, D.M., Olry, A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 28, 165–173 (2020)
- 4/ <https://www.gov.scot/publications/rare-rare-disease/pages/2/>
- 5/ Llubes-Arrià L, Sanromà-Ortíz M, Torné-Ruiz A, Carillo-Álvarez E, García-Expósito J, Roca J. Emotional experience of the diagnostic process of a rare disease and the perception of support systems: A scoping review. *J Clin Nurs*. 2022 Jan;31(1-2):20-31
- 6/ Marcin Piekłak i wsp., Choroby rzadkie dostępność terapii: przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski, 2020
- 7/ Audyt Krajowego Forum Orphan 2021. Potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki, Modern Healthcare Institute
- 8/ Marwaha, S., Knowles, J.W. & Ashley, E.A. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Med* 14, 23 (2022)



prof. dr hab. n. med. Elżbieta Katarzyna Biernacka

## ZNACZENIE GENETYKI W KARDIOLOGII



Choroby sercowo-naczyniowe są jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności w krajach wysoko rozwiniętych. Największymi wyzwaniami kardiologii XXI wieku są niewydolność serca i nagły zgon sercowy, które najczęściej są wynikiem choroby niedokrwiennej serca i dotyczą starszej populacji.

**W młodszych grupach wiekowych choroba niedokrwienna serca jest rzadszą przyczyną zgonu i niewydolności serca, natomiast na czoło wysuwają się choroby o podłożu genetycznym: kardiomiopatie i kanałopatie.**

**Kardiomiopatie** są główną przyczyną nagłych zgonów sercowych u osób poniżej 35 roku życia i wśród sportowców oraz jednym z najczęstszych wskazań do przeszczepienia serca. **Kanałopatie**, będąc chorobami elektrycznymi, bez zmian organicznych w sercu, stanowią ryzyko nagłego zgonu u młodych, pozornie zdrowych osób, często nieświadomych swojej choroby. Leczenie i zapobieganie nagłemu zgonowi sercowemu w tych chorobach zależy od wczesnego wykrycia choroby i oceny ryzyka.

**Diagnostyka kardiomiopatii i kanałopatii nie jest łatwa.** Ogromne postępy w badaniach genetycznych na przestrzeni ostatnich trzech dekad przyniosły przełom w rozpoznawaniu tych chorób, dodatkowo wnosząc niezwykle ważne informacje służące stratyfikacji ryzyka i mające implikacje terapeutyczne. Uwzględniając coraz większe możliwości uzyskiwania potrzebnych informacji z badań genetycznych, z pełną świadomością wielu ograniczeń, przy jednocześnie spadających kosztach coraz nowocześniejszych metod, **Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne rekomenduje wykonywanie badań genetycznych w przypadku podejrzenia lub rozpoznania klinicznego większości kardiomiopatii i kanałopatii.**

### KARDIOMIOPATIE

**Kardiomiopatia rozstrzeniowa (z ang. *dilated cardiomyopathy* – DCM) jest ważną przyczyną niewydolności serca i najczęstszą przyczyną przeszczepienia serca.** Często dotyczy osób młodych, ograniczając ich aktywność zawodową i rodzinną. Jej częstość występowania w populacji jest szacowana na co najmniej 1:2500. **Ważną rolę w jej rozwoju odgrywają czynniki genetyczne. Patogenne warianty genetyczne wykrywane są u 25-40% chorych, dlatego badanie genetyczne jest obecnie zalecane w tej grupie jako element rutynowej diagnostyki,** zwłaszcza przy dodatnim wywiadzie rodzinnym lub współistniejących zaburzeniach przewodzenia, ale także w przypadku innych czynników sugerujących etiologię genetyczną, np. u chorych młodych (początek choroby w wieku <50 lat). Wynik badania genetycznego jest składnikiem oceny ryzyka arytmicznego i ma wpływ na kwalifikację do implantacji kardiowertera-

defibrylatora (o dużym ryzyku świadczą zwłaszcza nieprawidłowości w genach *LMNA*, *PLN*, *RBM20* i *FLNC*). Pomaga on też ustalić przyczynę choroby, przewidywać jej przebieg oraz pozwala na identyfikację osób chorych lub zagrożonych chorobą wśród krewnych pacjentów.

Najczęstszą genetyczną przyczyną DCM są warianty skracające genu *TTN*, konieczne jest również badanie genów związanych z wysokim ryzykiem arytmicznym (*LMNA*, *PLN*, *RBM20* i *FLNC*). Optymalnie panel genetyczny powinien obejmować także inne geny, których związek z rozwojem DCM został przekonująco udokumentowany (*ACTC1*, *ACTN2*, *BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *JPH2*, *LMNA*, *MYH7*, *NEXN*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *VCL*).

**Kardiomiopatia przerostowa (z ang. *hypertropic cardiomyopathy* – HCM) jest jedną z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie chorób mięśnia sercowego.** Częstość jej występowania szacuje się na 1:500 w ogólnej populacji, ale uwzględniając postacie skąpo lub bezobjawowe oraz wynik badań genetycznych częstość rośnie do 1 na 200 osób. Choroba jest jedną z głównych przyczyn nagłych zgonów w młodym wieku, stąd bardzo ważne jest zdiagnozowanie pacjentów na wczesnym etapie choroby, co umożliwia badania genetyczne.

Wykluczenie choroby u członków rodziny, pozwala na ich bezpieczne wyłączenie ze stałego nadzoru medycznego. Przy braku wyniku badania genetycznego pacjent nawet bezobjawowy musi przechodzić regularne badania, co jest kosztownym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej i często przyczyną absencji pacjentów w pracy. Badania genetyczne w kardiomiopatii przerostowej są zalecane przez wszystkie wytyczne towarzystw lekarskich dotyczących diagnostyki i leczenia tej choroby.

**U do 65% chorych z HCM przyczyną schorzenia są warianty genów białek sarkomeru, najczęściej genu *MYH7*, *MYBPC3*, oraz *TNNT2*. U części pacjentów występują patogenne warianty w dwóch lub większej liczbie genów.** Nowoczesne techniki molekularne umożliwiają diagnostykę genetyczną, mimo faktu że jej przyczyna dotyczy wielu genów.

W Narodowym Instytucie Kardiologii w wyniku zastosowania sekwencjonowania nowej generacji i panelu TruSight Cardio (174 geny) przyczynę choroby ustalono u 78% pacjentów.

U 58,5% badanych znaleziono pojedyncze warianty w jednym z genów sarkomerowych: *MYBPC3* (23,7%), *MYH7* (19,5%), *TNNI3* (5,9%), *TNNT2* (4,2%), *MYL3* (2,5%), *TPM1* (1,7%) i *ACTC1* (0,8%). Dwa patogenne warianty znaleziono u 16,1% chorych; u 10,2% obydwie w genach sarkomerowych, u 5,9% jeden w genie sarkomerowym i jeden w innym genie powiązanym z kardiomiopatią (*BAG3*, *ILK*, *PRKAG2*, *RBM20*, *RYR2*, *SCN5A*, *SELENON*). U 3,4% pacjentów zidentyfikowano warianty w genach niepowiązanych z białkami sarkomeru HCM: *GLA* (ch. Fabry'ego), *LAMP2* (ch. Danona), *PRKAG2*, *FHL1*, co umożliwiło zastosowanie przyczynowego leczenia choroby. U 4% zidentyfikowano warianty odpowiadające za możliwe choroby towarzyszące, bądź modyfikatory przebiegu choroby: tętniak aorty (*NOTCH1*), zaburzenia rytmu (*GPD1L*), zaburzenia lipidowe (*APOE*, *APOB*, *LDLR*).

**Badanie szerokiego panelu genów pozwala na wykrycie w wysokim odsetku wariantu odpowiedzialnego za HCM, w większości w genach sarkomerowych.** Ponad 15% pacjentów z więcej niż jedną mutacją wskazuje, że badanie szerokiego panelu genów jest zasadnym podejściem u chorych z HCM.

Mimo użycia szerokiego panelu u części chorych z kardiomiopatią przerostową (w tym z chorobą rodzinną) nie pozwala to na genetyczne ustalenie przyczyny choroby – w tej grupie zasadne jest badanie obejmujące cały eksom (WES).

**Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (z ang. *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* – ARVC) to dziedziczna choroba serca**, u podłoża której leży zastępowanie komórek mięśnia sercowego przez tkankę włóknistą i tłuszczową. Tworzące się w sercu blizny są podłożem do nieprawidłowego krążenia impulsów elektrycznych, co skutkuje występowaniem groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca.

ARVC jest istotną przyczyną nagłych zgonów wśród młodych ludzi, szczególnie wśród sportowców, a w niektórych przypadkach nagły zgon sercowy jest pierwszym objawem choroby.

Ponadto w dłuższej perspektywie tworzące się blizny łącznotkankowe prowadzą do postępującego poszerzania się oraz dysfunkcji skurczowej mięśnia prawej, a następnie również lewej komory. Skutkuje to wystąpieniem niewydolności serca, niekiedy prowadzącej do zgonu bądź konieczności przeszczepienia serca.

Częstość ARVC w populacji ogólnej szacowana jest na 1:2000-1:5000, a połowa chorych ma dodatni wywiad rodzinny. **U około 60% pacjentów z ARVC stwierdza się patogenne warianty w genach białek tworzących desmosomy**, czyli struktury odpowiadające za ścisłe połączenia międzykomórkowe. Wadliwa budowa tych struktur jest przyczyną obumierania komórek mięśnia sercowego. **Wśród genów kodujących białka desmosomalne, zdecydowanie najczęściej (u 20-45% chorych z ARVC) patogenne warianty występują w genie plakofiliny-2 (PKP2)**, w dalszej kolejności w genach desmoplakiny (DSP), desmogleiny-2 (DSG-2), desmokoliny-2 (DSC-2) oraz plakoglobiny (JUP). **W polskiej populacji chorych z ARVC, według danych Narodowego Instytutu Kardjologii patogenne warianty w samym genie PKP2 występują u 50% pacjentów.** W rzadkich przypadkach obraz ARVC mogą dawać warianty genów białek niedermatolinalnych. Stwierdzenie patogennego wariantu, w którymś z wymienionych genów jest jednym z kryteriów rozpoznania choroby według obowiązujących zaleceń.

**Kluczowym aspektem opieki nad chorymi z ARVC jest ocena ryzyka wystąpienia groźnych zdarzeń arytmicznych**, co wiąże się z nierzadko trudną decyzją o kwalifikacji do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora, jak również określenie ryzyka rozwoju niewydolności serca. Badanie genetyczne pełni istotną rolę w ocenie rokowania, ponieważ przebieg choroby jest zmienny i w dużej mierze zależny od obecności konkretnego patogennego wariantu.

Niezmiernie ważne jest poszukiwanie zmian genetycznych u pacjentów we wczesnej fazie choroby, szczególnie wśród sportowców, jak również bezobjawowych nosicieli mutacji (screening rodzinny), ponieważ już samo wykrycie patogennego wariantu w jednym z genów desmosomalnych wiąże się z kategorycznym zakazem uprawiania sportu.

Ta modyfikacja stylu życia jest wysoce skuteczna w zapobieganiu rozwojowi oraz progresji choroby, a w szczególności może uchronić pacjenta, zwykle młodego człowieka żyjącego w poczuciu zdrowia, przed nagłym zgonem sercowym.

## KANAŁOPATIE

**Kanałopatie to choroby elektryczne serca predysponujące do wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca.** Istotą tych zespołów jest nieprawidłowa funkcja białka kanału błonowego kardiomiocyta. W zależności od kanału (potasowy, sodowy, wapniowy, chlorowy) i zaburzenia jego funkcji (utrata lub wzmożenie funkcji) dochodzi do wydłużenia lub skrócenia potencjału czynnościowego kardiomiocytów w różnych warstwach mięśnia sercowego, co prowadzi do wystąpienia warunków do przedwczesnego wzbudzenia kardiomiocytów w różnych fazach potencjału czynnościowego (późne lub wczesne potencjały następce).

**Najczęstszymi kanałopatiami są** zespół wydłużonego QT (LQTS) (1:2 500), zespół Brugadów (1:5 000) i wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin (CPVT).

Do nagłego zatrzymania krążenia dochodzi najczęściej w czasie wysiłku fizycznego (LQTS, CPVT), u młodych kobiet w okresie połogu, po nagłym sygnale dźwiękowym lub w stresie (LQT2), w czasie snu, częściej u mężczyzn (chłopcy – LQT3, mężczyźni w czwartej dekadzie życia – zespół Brugadów). U 75% chorych z LQTS udaje się zidentyfikować wariant patogeny odpowiedzialny za wystąpienie choroby. W 95% są to warianty genów kodujących kanały potasowe *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2) i *SCN5A* (LQT3).

W przypadku nietypowych zespołów LQTS, przebiegających z bradykardią, blokami przedsionkowo-komorowymi stwierdza się związek z rzadkimi wariantami kalmoduliny (*CALM1,2,3*) i triadyny (*TRN*). Bardzo rzadko LQTS może występować w skojarzeniu z wadami innych układów: zespół Andersen-Tawila (triada objawów: dysmorfia, przemijające niedowłady, bardzo nasilone zaburzenia rytmu o stosunkowo łagodnym przebiegu), zależny od wariantów w genie *KCNJ2*; zespół Timothy (dysmorfia, wady serca, zaburzenia odporności, wady CUN), zależny od *CACNA1C* oraz niezwykle groźny zespół Jervell Lange-Nielsen (z głuchotą), dziedziczony recesywnie (*KCNQ1* i *KCNE1*).

Wg zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2022 r badanie genetyczne w kanałopatiach jest obowiązkowe i ma ogromne znaczenie diagnostyczne, rokownicze, a co za tym idzie, terapeutyczne. Od wyniku badania genetycznego może zależeć rodzaj leczenia farmakologicznego, decyzja o wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora oraz dopuszczenie do uprawiania sportu.

## HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Podwyższone stężenie cholesterolu związane jest liniowo z częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy, najczęściej zawałów serca i udarów mózgu. Im wyższe stężenie cholesterolu, tym szybsza progresja miażdżycy, a w konsekwencji jej powikłania. Dodatkowo, obecnie podkreślany jest drugi bardzo istotny czynnik rozwoju miażdżycy, mianowicie czas narażenia na wysokie stężenie cholesterolu.

Oczywiste jest, że im dłuższy jest czas narażenia na wysokie stężenie cholesterolu, tym gorsze rokowanie sercowo-naczyniowe. W populacji pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi za podwyższone stężenie cholesterolu odpowiada wiele genów, ale również czynników środowiskowych.

**Jednakże, występują wrodzone choroby prowadzące do podwyższonego stężenia cholesterolu LDL. Jest nim hipercholesterolemia rodzinna (z ang. *familial hypercholesterolemia***



– **FH**). FH występuje z częstością 1:250 do 1:320, w zależności od regionu. Jej głównym objawem jest podwyższone stężenie cholesterolu LDL, u niektórych pacjentów do znacznych poziomów. Jako że jest to wrodzony defekt, wysokie stężenie cholesterolu występuje od najmłodszych lat. Wysokie stężenie i długi czas narażenia przyczyniają się do tego, że osoby obciążone tą chorobą dużo szybciej rozwijają jawną klinicznie chorobę sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy. Zawały serca u mężczyzn występują w wieku 20-30 lat, u kobiet dekadę później. **Niejednokrotnie, pierwszym objawem nierozpoznanej hipercholesterolemii rodzinnej jest zawał serca lub nagły zgon. Śledząc historię rodzin obciążonych hipercholesterolemią można zaobserwować dużo wyższą śmiertelność w młodym wieku.**

FH dziedziczy się w sposób autosomalnie dominujący, czyli u potomstwa występuje 50% ryzyko dziedziczenia. Dotychczas poznano trzy geny odpowiedzialne za występowanie FH – najczęściej występujące warianty w genie *LDLR*, zdecydowanie rzadziej w genach *APOB* i *PCSK9*. Badania genetyczne w tej grupie chorych mogą przyczynić się do potwierdzenia choroby, ale również do możliwości badania rodzin chorych.

Przyczyni się to na pewno do zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i liczby zgonów w tej grupie pacjentów. Ponadto, niejednokrotnie nie można postawić klinicznego rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej. Jej genetyczne potwierdzenie może przyczynić się do włączenia chorego do nowoczesnej terapii zaburzeń lipidowych przeciwciałami monoklonalnymi (iPCSK9 – *evolokumab*, *alirokumab*). Leczenie to poprzez obniżenie stężenia cholesterolu LDL może przyczynić się do poprawy rokowania tych chorych.

## AORTOPATIE

**Aortopatie w postaci tętniaków aorty piersiowej (z ang. *thoracic aortic aneurysmus* – TAA) występują u około 1% populacji ogólnej.** Mogą prowadzić do zgonów w mechanizmie rozwarstwienia lub pęknięcia aorty. W przypadku najgroźniejszego rozwarstwienia typu A, ok. 50% pacjentów umiera jeszcze przed przyjęciem do szpitala.

Wymiar aorty w badaniach obrazowych obecnie pozostaje głównym kryterium kwalifikacji do profilaktycznej, chirurgicznej wymiany aorty. Jednak coraz większą rolę odgrywają badania genetyczne pacjentów.

Wiedza na temat patogenności wykrytego wariantu może pomóc podjąć często niełatwą decyzję o kwalifikacji do operacji kardiochirurgicznej lub określenia planu obserwacji pacjenta. Dodatkowo w niektórych przypadkach może dochodzić do rozwarstwienia aorty bez obecnego jej poszerzenia. **Wiedza na temat obciążenia genetycznego pacjenta i jego rodziny pozwala na wdrożenie chociażby wczesnej profilaktyki farmakologicznej.**

**Dotychczas zidentyfikowano ponad 30 genów związanych z tą chorobą. Dziedziczenie aortopatii można podzielić na zespołowe, niezespołowe oraz związane z dwupłatkową zastawką aortalną.** Do zespołowych zalicza się m.in. zespół Marfana (z ang. *Marfan Syndrome* – MFS), zespół Loesa-Dietza (z ang. *Loeys-Dietz Syndrome* – LDS), zespół Shprintzena-Goldberga (z ang. *Shprintzen-Goldberg Syndrome* – SGS), typ naczyniowy zespołu Ehlersa-Danlosa (z ang. *vascular Ehlers-Danlos Syndrome* – vEDS).

**Predyspozycja do występowania TAA jest spowodowana najczęściej wariantami patogennymi występującymi w genach kodujących białka trzech szlaków sygnałowych:**

- 1/ **waskulopatie TGF $\beta$** , za które odpowiadają warianty patogene w genach kodujących białka wewnątrzkomórkowe (*TGFB1*, *TGFB2*, *TGFB3*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SKI*) oraz białko zewnątrzkomórkowe – fibrylinę 1 powiazaną najczęściej z Zespołem Marfana (*FBN1*);
- 2/ **waskulopatie związane z nieprawidłową budową aparatu kurczliwego mięśni gładkich**, za którą odpowiadają warianty patogene w genach *ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*, *PRKG1*;
- 3/ **waskulopatie związane z nieprawidłową budową macierzy zewnątrzkomórkowej**, za którą odpowiadają warianty patogene w genach *COL3A1* (kolagen typu III), *ELN* (elastyna), *LOX* (oksydaza lizynowa). Występowanie TAA związanego z dwupłatkową zastawką aortalną może być spowodowane wariantami patogennymi w genie *NOTCH1* lub zespołem Turnera.

Obecne wytyczne amerykańskich towarzystw kardiologicznych (2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease) zalecają wykonanie badań genetycznych u pacjentów z poszerzoną aortą oraz z cechami MFS, vEDS, LDS lub wywiadem rodzinnym tętniaków aorty, tętniaków wewnątrzczaszkowych lub obwodowych oraz u pacjentów z tętniakiem aorty wykrytym powyżej 60 roku życia.

**Ponadto zaleca się badania u członków rodziny pacjentów z wykrytym wariantem patogennym oraz u członków rodziny pacjentów z TAA po 60 roku życia, jeśli u nich również wykryto poszerzenie aorty.** Badania genetyczne pozwalają na wcześniejsze rozpoznanie choroby, optymalizację opieki i leczenia, odpowiednią kwalifikację do profilaktycznego leczenia kardiochirurgicznego, co znacząco przedłuża życie pacjentów.

## PODSUMOWANIE

- We współczesnej kardiologii, w tym szczególnie arytmologii, badanie genetyczne jest niezwykle ważnym elementem diagnostyki i stratyfikacji ryzyka. Wytyczne towarzystw kardiologicznych europejskich i amerykańskich w większości kanałopatii i kardiomiopatii, stawiają badania genetyczne w I klasie zaleceń.
- Dostęp do tych badań w Polsce jest niewystarczający, badania są nierefundowane i na ogół wykonywane w ramach finansowania badań naukowych. Szerszy dostęp do diagnostyki molekularnej jest konieczny, musi być poprzedzony wnikliwą oceną potrzeb, opracowaniem algorytmu kierowania do badań, możliwości pracowni diagnostycznych i poradni genetycznych, dysponujących zespołem ekspertów: kardiologów, arytmologów, kardiochirurgów i genetyków klinicznych.

*Autorka dziękuje: dr n. med. Karolinie Borowiec, dr n. med. Przemysławowi Chmielewskiemu, prof. dr hab. n. med. Piotrowi Dobrowolskiemu, dr n. med. Mariuszowi Kłopotowskiemu i lek. med. Michalinie Krych za pomoc w przygotowaniu tekstu.*

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

# ZNACZENIE DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ W LECZENIU PRZECIWNOWOTWOROWYM



## WPROWADZENIE

**Zaburzenia genetyczne** (najczęściej – mutacje) wpływają na mechanizmy nadzorujące czynność wielu procesów komórkowych i mogą być przyczyną zakłóceń integralności kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) oraz powstawania nowotworów. Mutacje genów, które zmieniają czynność białek receptorowych i powodują powstawanie nowotworów, są nazywane mutacjami sprawczymi lub kierującymi (z ang. *driver mutation*). Blokowanie nieprawidłowych białek kodowanych przez odpowiednie onkogeny lub szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych są podstawowymi metodami leczenia ukierunkowanego molekularnie, które są obecnie wykorzystywane w postępowaniu u chorych na wiele nowotworów litych i dotyczących układu chłonnego oraz krwiotwórczego.

Zakres nowotworów, w których wykorzystujemy leki ukierunkowane molekularnie, systematycznie zwiększa się. Coraz więcej leków ukierunkowanych molekularnie jest wykorzystywanych w postępowaniu o założeniu radykalnym – przykłady wymienionego zastosowania obejmują pooperacyjne leczenie uzupełniające doszczętną resekcję nowotworu lub postępowanie konsolidujące po radykalnej radioterapii.

## WYBÓR LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO

Wybór najbardziej skutecznego i bezpiecznego leczenia przeciwnowotworowego opiera się na analizie charakterystyki chorych i nowotworów oraz dostępnych metod postępowania.

Wśród cech zależnych od chorych wyróżniamy wiek, płeć, stan sprawności ogólnej i narządowej, stopień odżywienia oraz choroby współwystępujące. W ocenie dostępnych metod leczenia ocenia się skuteczność i możliwości kojarzenia z innym postępowaniem oraz charakter działań niepożądanych i dostępność sposobów zmniejszania ryzyka powikłań.

Charakterystyka nowotworów obejmuje ocenę umiejscowienia i zasięgu (stopień zaawansowania), cechy morfologiczne (typ i podtyp histologiczny) oraz rodzaj zaburzeń genetycznych lub molekularnych będących przyczyną powstania choroby.

Wszystkie wymienione wyżej czynniki mają istotne znaczenie podczas dobierania najbardziej właściwego leczenia. Należy jednak podkreślić, że znajomość uwarunkowań genetycznych i molekularnych ma coraz większe znaczenie i szczególną wartość w sytuacji dostępności różnych metod leczenia.

## LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY NA POWIERZCHNI KOMÓREK

Pobudzenie komórkowego receptora błonowego – wywołane wiązaniem z specyficznym czynnikiem wzrostu (tzw. ligand) – powoduje aktywację receptora i przekazanie do jądra komórki sygnału, który aktywuje proliferację i jednocześnie może hamować apoptozę i pobudzać naciekanie nowotworowe. Opisany mechanizm występuje – przykładowo – w przypadku działania estrogenów na błonowe receptory i stanowił uzasadnienie dla wprowadzenia leków anty-estrogenowych (np. *tamoksyfen*), które stanowiły archetyp leczenia ukierunkowanego molekularnie.

### Inhibitor HER1 a mutacja w genie EGFR

Przykładem leków blokujących komórkowe białka receptorowe są inhibitory receptorów rodziny HER (z ang. *human epidermal receptor* – HER). Receptory rodziny HER występować mogą w przypadku wielu nowotworów i obejmują 4 rodzaje (*HER1*, *HER2*, *HER3* i *HER4*).

Największe znaczenie w klinicznej praktyce ma blokowanie białka HER1 w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz HER2 w raku piersi. Zaburzenia HER1, które noszą również nazwę receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR), są następstwem mutacji w genie *EGFR* – najczęściej występują: delecja w 19. eksonie lub substytucja w 21. eksonie wymienionego genu.

Drobnocząsteczkowe inhibitory EGFR (np. *ozymertynib*, *afatynib*, *erlotynib* lub *gefitynib*) wiążą się z tyrozynową kinazą receptora i blokują przekazywanie wewnątrzkomórkowego sygnału, co powoduje zahamowanie proliferacji nowotworu. **Leki anty-EGFR – monoklonalne przeciwciała działające na zewnątrz błonową część receptora – znajdują również zastosowanie w klinicznej praktyce podczas leczenia chorych na raka jelita grubego z mutacjami w genach *KRAS* i *NRAS* oraz w przebiegu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi.**

### Inhibitory HER2

Prawdopodobnie największym osiągnięciem leczenia ukierunkowanego molekularnie było wprowadzenie inhibitorów HER2, których zastosowanie dotyczy głównie chorych na raka piersi z nadekspresją białka receptorowego HER2 lub amplifikacją genu HER2. Pierwszym lekiem z wymienionej grupy był *trastuzumab*.

*Trastuzumab* jest monoklonalnym przeciwciałem blokującym zewnątrzkomórkową część receptora i – dodatkowo – aktywującym cytotoksyczność komórkową zależną od wiązania przeciwciała oraz hamującym czynność enzymów mikrośrodowiska komórkowego. *Trastuzumab* jest obecnie wykorzystywany podczas leczenia okołooperacyjnego chorych na raka piersi w zaawansowaniu wczesnym oraz w ramach paliatywnego postępowania w stadium zaawansowanym.

Kolejnym lekiem anty-HER2 – wykorzystywanym w raku piersi – jest *pertuzumab*, którego działanie jest odmienne (blokowanie heterodimeryzacji z receptorem HER3). *Pertuzumab*



jest stosowany również podczas okołooperacyjnego leczenia radykalnego i postępowania paliatywnego u chorych na uogólnionego raka piersi.

Następnym etapem ewolucji możliwości leczenia chorych na raka piersi jest wprowadzenie **monoklonalnych przeciwciał anty-HER2 skoniugowanych z lekami cytotoksycznymi** – przykładami leków wykorzystywanych w klinicznej praktyce są *trastuzumab emtanzyna* (połączenie *trastuzumabu* z inhibitorem mikrotubul) i *trastuzumab derukstekan* (połączenie *trastuzumabu* z inhibitorem topoizomerazy I).

Połączenie trastuzumabu z częścią zewnątrz błonową receptora umożliwia wprowadzenie do wnętrza komórki kompleksu przeciwciała z lekiem cytotoksycznym i zahamowania proliferacji komórkowej z uzyskaniem znacznych korzyści terapeutycznych w porównaniu z leczeniem standardowym.

Koniugaty monoklonalnych przeciwciał z lekami cytotoksycznymi wykorzystują możliwość wiązania również z innymi receptorami – przykładem jest **sacytuzumab gowitekan**, który stanowi koniugat monoklonalnego przeciwciała anty-TROP-2 z lekiem cytotoksycznym i ma potwierdzoną wartość w postępowaniu na tzw. potrójnie ujemnego raka piersi (nowotwór bez obecności receptorów hormonalnych i HER2).

Działanie anty-HER2 mają również drobnocząsteczkowe inhibitory wewnątrzkomórkowej części receptora (**lapatynib** i **neratynib**), które są wykorzystywane u chorych na raka piersi.

**Leki anty-HER2 są stosowane również u chorych na raka żołądka z dodatnim HER2, a także są intensywnie badane w innych nowotworach (np. niedrobnokomórkowy rak płuca z zaburzeniami stanu genu HER2).**

## LEKI ANTYANGIOGENNE

Celem leczenia ukierunkowanego są receptory uczestniczące w procesach tworzenia nowych naczyń krwionośnych w nowotworach (tzw. **neoangiogeneza**). Przykładem jest receptor czynnika wzrostu śródbłona naczyń (z ang. **vascular endothelial growth factor** – VEGF).

Obecnie wykorzystywanych jest wiele leków antyangiogennych, które hamują proces tworzenia nowych naczyń i mają działanie przeciwnowotworowe. **Pierwszym lekiem antyangiogennym był bewacyzumab, monoklonalne przeciwciało wiążące jedną z izoform VEGF, stosowane w praktyce m.in. w leczeniu chorych na raka jelita grubego i jajnika.** Aktualnie dostępnych jest wiele innych leków antyangiogennych, które są przeciwciałami monoklonalnymi lub drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz (np. *sunitynib*, *pazopanib*, *kabozantynib*).

## LEKI BLOKUJĄCE SYGNAŁOWE SZLAKI WEWNĄTRZKOMÓRKOWE

### Inhibitory KRAS

**W większości nowotworów występują – z różną częstością – mutacje genów rodziny RAS, przy czym najczęstsze są mutacje genu KRAS.** Aktywacja białek RAS, które są kodowane przez geny *RAS*, inicjuje szlak sygnałowy o bardzo istotnym znaczeniu w transformacji nowotworowej. Ostatnio opracowano i zarejestrowano do stosowania w klinicznej praktyce leki, które hamują szlak sygnałowy inicjowany w następstwie mutacji genu *KRAS* (np. *sotorasylb* i *adagrasylb*).

Ocena stanu genów *RAS* ma znaczenie w leczeniu chorych na raka jelita grubego – w przypadku prawidłowego stanu genów *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2.- 4. obu genów) możliwe jest stosowanie skojarzonego leczenia z udziałem monoklonalnych przeciwciał (*cetuksymab* lub *panitumumab*) i chemioterapii.

### Inhibitory BRAF

Przykładem leków ukierunkowanych molekularnie są także inhibitory białka kodowanego przez gen *BRAF* – w przypadku mutacji wymienionego genu (najczęściej – mutacja V600E) uruchamiany jest nieprawidłowy szlak sygnałowy, a **hamowanie nieprawidłowych białek za pomocą leków anty-BRAF (np. *wemurafenib*, *dabrafenib*, *enkoraafenib*) jest wykorzystywane – między innymi – w leczeniu chorych na czerniaka i raka jelita grubego. Skuteczność leków anty-BRAF zwiększa skojarzenie inhibitorami MEK (np. *trametynib*, *kobimetynib*, *binimetynib*).**

### Inhibitory PI3K/AKT/mTor

Przykładem leków hamujących szlaki przekazu sygnałów są inhibitory PI3K/AKT/mTOR. Zaburzenie czynności białek wymienionego szlaku, które są kodowane przez odpowiednie geny, powoduje zakłócenie mechanizmów regulacji komórkowej z nasileniem proliferacji i **progresją szeregu nowotworów, np. raka piersi.** U chorych na raka piersi po menopauzie z mutacją w genie *PIK3CA* zastosowanie ma *alpelysib*, który w przypadku hormonozależnego nowotworu bez ekspresji HER2 jest wykorzystywany w skojarzeniu z *fulwestrantem* (lekiem powodujący degradację receptorów estrogenowych na powierzchni komórek nowotworowych).

### Leki anty-NTRK

Geny *NTRK1-3* kodują receptorowe białka TRK A, B i C. Połączenie wymienionych receptorów białkowych z neutrofilami powoduje aktywowanie kilku wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych (między innymi – RAS/MAPK i PIK3/AKT), co skutkuje onkogenezą.

**Zaburzenia genów *NTRK* polegają najczęściej na występowaniu rearanżacji (fuzje z innymi genami).** Fuzje genów *NTRK* występują w około 1% wszystkich nowotworów, ale są wykrywane u około 90% chorych z rozpoznaniem raka ślinianki i nerwiaka zarodkowego u dzieci (rzadziej – od 5 do 25% – dotyczą osób z rozpoznaniem raka tarczycy i mięsaka podścieliska układu pokarmowego).

Leki anty-NTRK (*larotrektylib* i *entrektylib*) są obecnie wykorzystywane w praktyce klinicznej – w Polsce od niedawna jest wprowadzony program lekowy z *larotrektylibem*, który dotyczy chorych dorosłych i młodocianych z rozpoznaniem różnych nowotworów litych i obecnością fuzji genów *NTRK*.

Stosowanie *larotrektylibu* jest pierwszym podejściem onkoagnostycznym – o zakwalifikowaniu chorego do leczenia nie decyduje rozpoznanie patomorfologiczne, a **znaczenie ma wykrycie określonego zaburzenia genetycznego. Programy onkoagnostyczne z pewnością będą w przyszłości wprowadzane częściej.**

## LEKI BLOKUJĄCE PROGRESJĘ CYKLU KOMÓRKOWEGO

Cykl podziału komórek jest w warunkach prawidłowych regulowany przez szereg białek, a **najważniejszą rolę odgrywa kompleks białka cykliny i kinazy cyklinozależnej** (z ang. *cyklin-dependent kinase* – CDK). Zaburzenie prawidłowej czynności kompleksów cyklin i CDK skutkuje progresją nowotworów. **Inhibitory CDK (*palbocyklib*, *rybocyklib*, *abemacyklib*) są już obecnie wykorzystywane w leczeniu chorych na hormonozależnego raka piersi – dodanie**

cyklibów bardzo znacznie poprawia skuteczność hormonoterapii, co stanowi uzasadnienie dla szerszego i alternatywnego wykorzystania wobec toksycznej chemioterapii.

## LEKI BLOKUJĄCE MECHANIZMY NAPRAWY USZKODZEŃ DNA

Jednym z najważniejszych przyczyn transformacji nowotworowej jest zaburzenie mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA. Zmniejszenie ekspresji genu *PARP1* powoduje hamowanie białek PARP (polimerazy poliADP-rybozy) – kodowanych przez wymieniony gen – oraz zatrzymanie cyklu podziałowego zmienionych nowotworowo komórek i ich niszczenie. **Inhibitory PARP (*olaparyb*, *niraparyb*, *talazoparyb*, *rukaparyb*, *weliparyb*) są obecnie wykorzystywane w leczeniu chorych na raka piersi i raka jajnika oraz raka trzustki i raka gruczołu krokowego.** Leki z wymienionej grupy są intensywnie oceniane w innych wskazaniach, co prawdopodobnie zaowocuje szerszym stosowaniem.

## PODSUMOWANIE

- Leki przeciwnowotworowe, których działanie jest oparte na wykorzystaniu wiedzy na temat genetycznych uwarunkowań nowotworów, mają coraz większe zastosowanie w praktyce. Perspektywy dalszego rozwoju leczenia ukierunkowanego są związane z wykrywaniem nowych celów terapeutycznych oraz blokowaniem mechanizmów prowadzących do oporności (np. przez łączenie leków o działaniu skierowanym na różne białka kodowane przez nieprawidłowe geny). Istotne jest również opracowywanie nowych leków ukierunkowanych obarczonych mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych.
- **Przyszłość systemowego leczenia przeciwnowotworowego wiąże się z szerszym wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie i indywidualizacji postępowania, co uzasadnia upowszechnienie najbardziej efektywnej diagnostyki zaburzeń genetycznych za pomocą sekwencjonowania kolejnej generacji (ang. *next-generation sequencing* – NGS).**

## ŹRÓDŁA:

- 1/ Apte RS, Chen DS., Ferrara N. VEGF in signalling and disease: Beyond Discovery and development. Cell 2019; 176: 1248-1264
- 2/ Bashraheel SS, DomIng A, Goda SK, Update on targeted cancer therapies, single or in combination, and their fine tuning for precision medicine. Biomed Pharmacother 2020; 125: doi. 10.1016/j.biopha.2020.110009
- 3/ Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. Lancet 2020; 395: 1078-1088
- 4/ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology – genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic cancer. 2020; version 1.2021
- 5/ Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. Mol Oncol 2018; 12: 3-20

lek. Dorota Nowakowska, genetyk kliniczny

## OPIEKA GENETYCZNA NAD PACJENTKAMI Z NOWOTWORAMI RAKA PIERSI I JAJNIKA



Zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika (z ang. – *Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome* – HBOC) rozpoznaje się w oparciu o kryteria kliniczne, rodowodowe i molekularne. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania jest wykrycie nosicielstwa patogenego/prawdopodobnie patogenego wariantu (mutacji) w znanym genie predyspozycji, powiązany z tym zespołem. W praktyce zasadnicze znaczenie dla ustalenia zasad opieki ma wykrycie mutacji w genach wysokiego lub umiarkowanego ryzyka.

Nosicielki mutacji genów wysokiego ryzyka mają ryzyko zachorowania na raka co najmniej czterokrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną, a warianty patogene genów umiarkowanego ryzyka zwiększają to ryzyko co najmniej dwa do czterech razy w porównaniu z ryzykiem obserwowanym w populacji ogólnej. [1]

Tabela 2. Ryzyko życiowe zachorowania na raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2*

| GEN                 | RAK PIERSI | RAK JAJNIKA | DRUGI RAK PIERSI |
|---------------------|------------|-------------|------------------|
| <b><i>BRCA1</i></b> | 60-90%     | 25-40%      | 20-40%           |
| <b><i>BRCA2</i></b> | 45-85%     | 20%         | 2-3%             |

## IDENTYFIKACJA OSÓB Z DZIEDZICZNĄ PREDYSPOZYCJĄ DO RAKA PIERSI I/LUB JAJNIKA

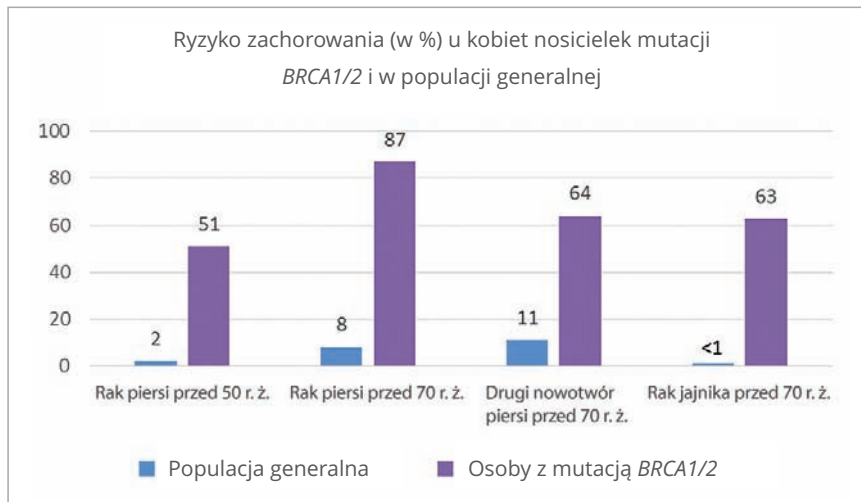
### Wskazania do diagnostyki w kierunku dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika

Zgodnie z aktualnymi kryteriami w wytycznych 3.2023 NCCN [2] test genetyczny w kierunku predyspozycji do nowotworów piersi, jajnika i trzustki powinien uwzględnić przynajmniej geny najwyższego ryzyka: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*.

**Badania ww. genów są wskazane wg NCCN v.3.2023 w następujących przypadkach:**

1. Rak jajnika/jajowodu/ otrzewnej (surowiczy).
2. Rak piersi  $\leq 50$  roku życia.
3. Rak piersi w dowolnym wieku o ile spełnione dodatkowe kryteria:
  - a) test genetyczny jest niezbędny do kwalifikacji do leczenia inhibitorem PARP z powodu uogólnionego raka,
  - b) test genetyczny jest niezbędny do kwalifikacji do leczenia uzupełniającego inhibitorem PARP u pacjentek z wysokim ryzykiem rozsiewu raka piersi bez nadekspresji HER2,
  - c) w badaniu histopatologicznym stwierdzono:
    - raka potrójnie ujemnego receptorowo,
    - niezależne raki piersi (zachorowania synchroniczne) lub metachroniczne,
    - raka piersi zrazikowego u pacjentki z obciążonym wywiadem rodzinnym lub własnym w kierunku raka żołądka podtypu rozlanego,
  - d) pacjentka pochodzi ze społeczności/grupy etnicznej, w której szczególnie często występują mutacje ww. genów,
  - e) każdy przypadek raka piersi u mężczyzny,
  - f) rak piersi w dowolnym wieku i obciążone wywiady rodzinne, w tym:
    - ≥ 1 członek w tej samej linii rodziny (krewny I, II lub III stopnia) z rozpoznaniem:
      - raka piersi  $\leq 50$  roku życia
      - raka piersi u mężczyzny
      - raka jajnika
      - raka trzustki
      - raka prostaty o wysokim stopniu złośliwości
    - ≥ 3 raki piersi (wliczając probantkę) w jednej linii rodziny
    - ≥ 2 raki piersi i/ lub prostaty u krewnych w jednej linii rodziny pacjentki.
4. Rak części zewnątrzwydzielniczej trzustki.
5. Rak prostaty, o ile stwierdzono także:
  - przerzuty,
  - grupa o niekorzystnym rokowaniu na podstawie wyniku badania histopatologicznego,
  - obciążony wywiad rodzinny w kierunku raka piersi u bliskich krewnych i są to zachorowania na:
    - na raka piersi  $\leq 50$  roku życia,
    - potrójnie ujemnego raka piersi,
    - raka piersi u mężczyzny,
    - raka jajnika w dowolnym wieku,
    - raka trzustki w dowolnym wieku,
    - raka prostaty uogólnionego lub o niekorzystnym rokowaniu,
    - ≥ 2 zachorowania na raka piersi lub trzustki w jednej linii rodziny,
    - zachorowania u osób z grupy Żydów Aszkenazyjskich.
6. W rodzinie wykryto mutację w genie predyspozycji.
7. Pozostałe osoby są kandydatami do badania genetycznego, o ile ich dane rodowodowe są istotnie obciążone w kierunku nowotworów i/lub prawdopodobieństwo wykrycia mutacji ocenione dla tych osób w modelu Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk przekracza 5%.



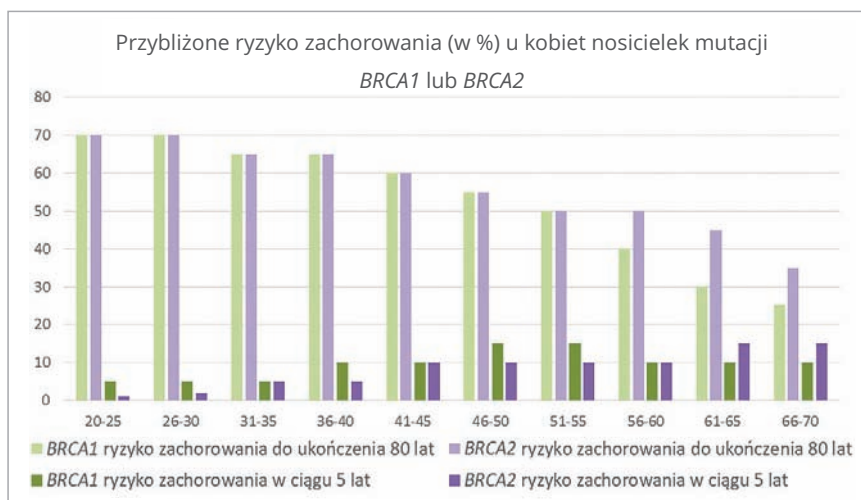


Rys. 1. Oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi w populacji generalnej i u kobiet nosicielek mutacji *BRCA1/2* w zależności od wieku

## Zakres testu genetycznego

**Wytyczne NCCN** zalecają, aby w każdym przypadku, gdy przeprowadza się badanie NGS (sekwencjonowanie nowej/następnej generacji) w celu ustalenia podłoża rozpoznanego raka piersi, jajnika, trzustki i/ lub celem oceny ryzyka zachorowania na te nowotwory, rozważyć włączenie do panelu innych niż *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* genów istotnie zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi i/ lub jajnika. Lista genów, które należałoby uwzględnić w takim panelu według NCCN to: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*. **W wytycznych NCCN zamieszczono tabelę z podsumowaniem danych istotnych dla opracowania porady genetycznej i zasad opieki nad nosicielami mutacji ww. genów.**

**Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO** w przypadku podejrzenia zespołu dziedzicznego raka piersi i/ lub jajnika sekwencjonowanie nowej generacji powinno uwzględniać analizę przynajmniej 13 genów jednoznacznie powiązane z predyspozycją do tych nowotworów: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*. **Ponadto w ocenie wskazań do profilaktycznej adnektomii należy uwzględnić status nosicielstwa mutacji genów predyspozycji do zespołu Lyncha (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*).**



Rys. 2. Oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet nosicielek mutacji *BRCA1/2* w zależności od wieku

## Porada genetyczna

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2023 roku porada genetyczna powinna uwzględniać ocenę ryzyka zachorowania na nowotwór nie tylko na podstawie wyniku badania genetycznego, ale także z uwzględnieniem niegenetycznych czynników ryzyka, w oparciu o analizę walidowanych programów szacujących to ryzyko, np. CanRisk <https://www.canrisk.org/>. [3]

**Zalecenia dla pacjenta/ pacjenta z dziedziczną predyspozycją do raka piersi i/lub jajnika muszą uwzględniać aktualny stan wiedzy. Należy przedstawić korzyści i ograniczenia poszczególnych opcji i omówić kwestie osobistych preferencji pacjentki/ pacjenta.**

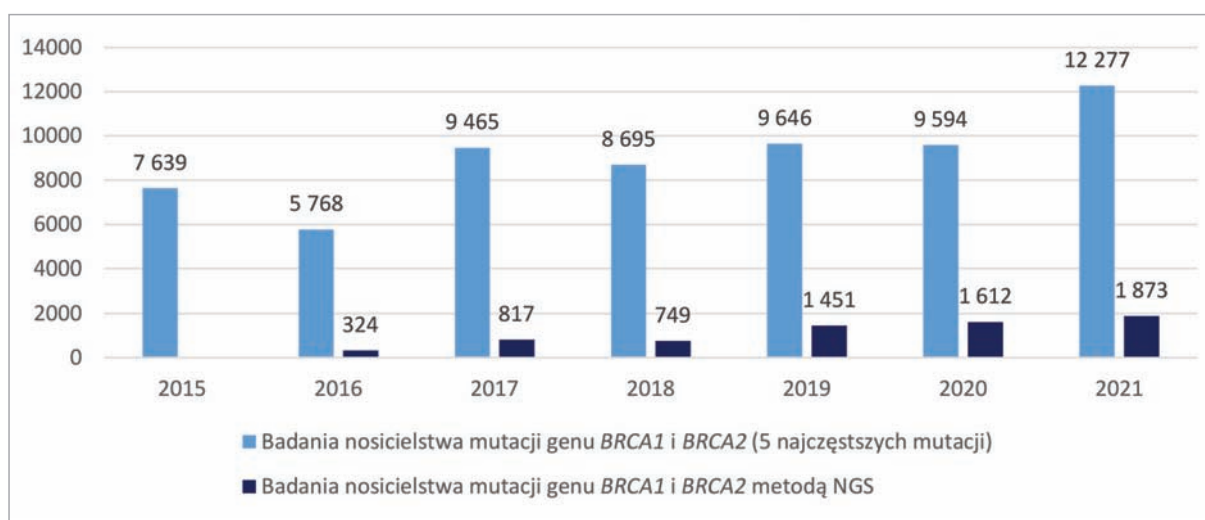
Porada genetyczna powinna zawierać zalecenia dotyczące prozdrowotnego stylu życia (ograniczenie konsumpcji alkoholu, aktywność fizyczna, zachowanie odpowiedniego BMI), informacje odnośnie znaczenia wyniku testu genetycznego dla decyzji prokreacyjnych oraz dla członków rodziny pacjenta.

## Aktualne możliwości diagnostyki w kierunku dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika w Polsce

W Polsce, zgodnie z zapisami aktualnego Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, ustalono stosunkowo szerokie **kryteria kwalifikacji do przesiewowego badania w kierunku nosicielstwa typowych w polskiej populacji najczęstszych mutacji dziedzicznych w genach predyspozycji do raka piersi i/lub jajnika: *BRCA1* (c.5266dupC; c.181T>G; c.4035delA;c.66\_67delAG; c.3700\_3704 del GTAAA), *PALB2* (c.509\_510delGA; c.172\_175 del TTGT), *CHEK2* (1100del C; IVS+1G>A; del 5395; I157T).**

### Do badań można kierować następujące osoby:

- 1) chora z rozpoznaniem rakiem piersi lub rakiem jajnika;
- 2) krewni pierwszego lub drugiego stopnia osoby z rozpoznaniem rakiem piersi lub rakiem jajnika, w przypadku, gdy mutacja markerowa nie została ustalona i nie ma możliwości rozpoczęcia diagnostyki od osoby chorej na raka.



**Rys. 3.** Liczba osób, u których badano nosicielstwo mutacji w genie *BRCA1* i/lub genie *BRCA2* w latach 2015-2021 w ramach Programu MZ

**Kryteria kwalifikacji do sekwencjonowania nowej/ następnej generacji (NGS) genów *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* (w przypadku niewykrycia uprzednio żadnej z najczęstszych w polskiej populacji mutacji w wyżej wymienionych genach) są następujące:**

- 1) chora z rozpoznaniem rakiem jajnika bez wykrytej mutacji konstytucyjnej wysokiego ryzyka
- 2) chory (mężczyzna) z rozpoznaniem rakiem piersi,
- 3) chora w wieku 45 lat lub poniżej 45 lat z rozpoznaniem rakiem piersi, niezależnie od historii rodzinnej,
- 4) chora z rozpoznaniem rakiem piersi o potrójnie negatywnym statusie receptorowym (*triple negative*),
- 5) chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca minimum 1 krewnego pierwszego lub drugiego stopnia, u którego rozpoznano raka piersi (raka piersi u mężczyzny), lub minimum 1 krewną pierwszego stopnia lub drugiego stopnia, u której rozpoznano raka jajnika,
- 6) chora z rozpoznaniem, jednocześnie lub sekwencyjnie rakiem piersi i rakiem jajnika lub obustronnym rakiem piersi,
- 7) chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca minimum 1 krewną pierwszego lub drugiego stopnia, u której rozpoznano raka piersi, w tym co najmniej 1 rozpoznanie postawiono poniżej 50 roku życia,
- 8) chora z rozpoznaniem rakiem piersi, mająca 2 krewnie pierwszego lub drugiego stopnia po stronie matki lub po stronie ojca, u których rozpoznano raka piersi – niezależnie od wieku w momencie rozpoznania.

## Wnioski/kierunki zmian

- Konieczne jest dostosowanie listy wskazań do badań genetycznych oraz zakresu analiz do rekomendacji europejskich i światowych towarzystw naukowych. Szczegółowe wskazania prezentują wytyczne NCCN. Panel NGS w diagnostyce predyspozycji do raka piersi i jajnika powinien uwzględniać przynajmniej 16 genów: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*.
- Niezbędne jest zwiększenie nakładów na poradnictwo genetyczne i diagnostykę genetyczną oraz prowadzenie szkoleń dla lekarzy specjalistów i lekarzy POZ, w celu zwiększenia liczby identyfikowanych osób z dziedziczną predyspozycją do nowotworów.

## REDUKCJA RYZYKA ZACHOROWANIA – WCZESNE WYKRYWANIE RAKA PIERSI I JAJNIKA

Wytyczne ESMO zalecają, aby nadzór nad osobami z dziedziczną predyspozycją do nowotworów był prowadzony przez wielodyscyplinarny zespół w wyspecjalizowanych placówkach medycznych – *high-risk clinics*, najlepiej także z uwzględnieniem opieki psychologa.

Pacjentka z zespołem dziedzicznego raka piersi i jajnika może zdecydować się na intensywny nadzór onkologiczny lub chirurgiczne zabiegi redukujące ryzyko raka piersi i/lub jajnika – obustronna profilaktyczna mastektomia z rekonstrukcją i/ lub obustronna adnektomia.

## Profilaktyczna obustronna mastektomia z rekonstrukcją

(z ang. *Bilateral Risk Reducing Mastectomy – BRRM*)

Udowodniono, że obustronna mastektomia profilaktyczna jest najskuteczniejszym sposobem redukcji ryzyka raka piersi u nosicielek patogennych wariantów genów *BRCA1*, *BRCA2* i redukuje to ryzyko o ponad 90%. [4] Wskazania do BRRM mają także nosicielki mutacji innych genów wysokiego ryzyka.

**W ocenie zasadności przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii obustronnej u zdrowej kobiety lub mastektomii profilaktycznej piersi po stronie zdrowej u pacjentki leczonej z powodu raka piersi, należy uwzględnić następujące czynniki:**

- potwierdzenie nosicielstwa patogennego/prawdopodobnie patogennego wariantu (mutacji) genu predyspozycji do raka piersi
- występowanie raka piersi u krewnych – przede wszystkim pierwszego i drugiego stopnia (krewni pierwszego stopnia: rodzice, rodzeństwo, dzieci, krewni drugiego stopnia: babcie, dziadkowie, rodzeństwo rodziców, wnuki)
- niegenetyczne czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi (BMI, konsumpcja alkoholu, dane z wywiadu ginekologiczno-położniczego)
- rokowanie ogólne wynikające z rozpoznania aktualnego lub wcześniejszych nowotworów oraz współistniejących chorób przewlekłych,
- ewentualne przeciwwskazania do mammografii rezonansu i/lub metod prewencji farmakologicznej raka piersi
- osobiste preferencje pacjentki

## Wytyczne ESMO i NCCN

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO oraz NCCN, wskazania do BRRM mają nosicielki patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów (mutacji) genów najwyższego ryzyka: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *STK11*. Ponadto zabieg ten należy rozważyć u kobiet, których ryzyko zachorowania na raka piersi ocenione przy pomocy odpowiednich programów, jest ponad dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej (*life time risk*  $\geq 20\%$ ).

Aktualne wytyczne ESMO rekomendują, by ocena ryzyka raka piersi i wskazań do profilaktycznej mastektomii poza wyżej wymienionymi elementami uwzględniała analizy przy użyciu walidowanych, dedykowanych programów, jak np. CanRisk Tool. [6]

Kwalifikacja do zabiegu BRRM powinna mieć miejsce po konsultacji w zespole wielodyscyplinarnym, w którego skład wchodzi genetyk kliniczny, chirurg onkolog, onkolog kliniczny, psycholog).

## Dostępność mastektomii profilaktycznej w Polsce

Według aktualnie obowiązującego zapisu w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 stycznia 2019 r., zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, dostęp do mastektomii profilaktycznej finansowanej ze środków publicznych jest zagwarantowany dla: „świadczeniobiorcy z wysokim lub z bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy piersi, u którego wykluczono nowotwór złośliwy piersi i który spełnia co najmniej jeden z poniższych warunków:

- 1) potwierdzona obecność mutacji *BRCA1/BRCA2*;
- 2) obciążający wywiad rodzinny: dwa zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 rokiem życia lub trzy zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką);
- 3) obciążający wywiad rodzinny: rozpoznanie u krewnych I stopnia metachronicznego lub synchronicznego zachorowania na nowotwór złośliwy piersi;
- 4) potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową.”

## Wnioski/kierunki zmian

- Niezbędne jest umożliwienie dostępu do świadczenia BRRM nosicielkom mutacji innych niż *BRCA1/2* genów wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi, tak jak wskazano w wytycznych NCCN.
- Konieczne są szkolenia genetyków klinicznych i lekarzy uczestniczących w kwalifikacji i przeprowadzaniu zabiegów BRRM w zakresie oceny ryzyka raka piersi u pacjentek
- Niezbędne są działania edukacyjne dla pacjentek z dziedziczną predyspozycją do nowotworów piersi w celu zwiększenia świadomości ryzyka i wiedzy na temat możliwych opcji redukcji tego ryzyka.

## OBUSTRONNA PROFILAKTYCZNA ADNEKSEKTOMIA (Z ANG. *RISK-REDUCING BILATERAL SALPINGO-OOPHORECTOMY – RRBSO*)

Z uwagi na brak skutecznych metod wczesnego wykrywania raka jajnika/ jajowodu, który w bardziej zaawansowanych stadiach jest nadal chorobą o złym rokowaniu, podstawowe znaczenie w prewencji tego nowotworu ma obustronna profilaktyczna adnektomia. Ten zabieg redukuje ryzyko zachorowania o 80–90%, a ryzyko zgonu o 77%. [7]

Ośrodki przeprowadzające zabieg RRBSO powinny zabezpieczyć staranną ocenę patomorfologiczną materiału pooperacyjnego, z pobraniem licznych wycinków, z uwzględnieniem części okołolejkowej jajowodu, gdzie powstają zmiany prekursorowe, ponieważ u około 4% kobiet operowanych z intencją profilaktyczną stwierdza się raka jajowodu/jajnika w takim materiale.

Nosicielki patogennych wariantów genu *BRCA1* powinny zdecydować się na RRBSO w wieku 35–40 lat, po zrealizowaniu planów macierzyńskich. Nosicielki mutacji genu *BRCA2* mogą mieć ten zabieg nieco później, czyli między 40–45 rokiem życia.

## Wytyczne ESMO i NCCN

Obowiązujące wytyczne ESMO zalecają także RRBSO pomiędzy 40–45 rokiem życia nosicielkom mutacji genów *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* oraz nosicielkom mutacji genu *PALB2* po menopauzie. Ponadto RRBSO jest uzasadniona u nosicielek mutacji genów *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, zgodnie z wytycznymi dla kobiet z zespołem Lyncha. [8]

NCCN i ESMO nie zalecają salpingektomii (usunięcia tylko jajowodów) zamiast adnektomii w celu redukcji ryzyka raka jajnika.



Aktualnie w Polsce możliwości przeprowadzania profilaktycznej adnektomii reguluje rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2018 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, które uwzględnia wyłącznie nosicielki mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*.

## Wnioski/kierunki zmian

- Niezbędne jest umożliwienie dostępu do świadczenia profilaktycznej adnektomii nosicielkom mutacji innych niż *BRCA1/2* genów wysokiego ryzyka zachorowania na raka jajnika, tak jak wskazano w wytycznych NCCN i ESMO.
- BRRSO jest uzasadniona u nosiielek genu *BRCA1* najlepiej pomiędzy 35–40 rokiem życia, nosiielek mutacji genu *BRCA2*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, pomiędzy 40–45 rokiem życia, nosiielek mutacji genu *PALB2* po menopauzie, ponadto u kobiet z zespołem Lyncha (nosiielek mutacji genu *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*).
- Konieczne są szkolenia genetyków klinicznych i lekarzy uczestniczących w kwalifikacji i przeprowadzaniu zabiegów BRRSO w zakresie oceny ryzyka raka jajnika u pacjentek.
- Niezbędne są działania edukacyjne dla pacjentek z dziedziczną predyspozycją do nowotworów jajnika w celu zwiększenia świadomości ryzyka i wiedzy na temat możliwych opcji redukcji tego ryzyka.

## BADANIA PRZESIEWOWE/NADZÓR NAKIEROWANY NA WCZEŚNIEJSZE WYKRYCIE RAKA PIERSI I/LUB JAJNIKA U NOSICIELEK MUTACJI GENÓW WYSOKIEGO RYZYKA

### Wytyczne ESMO i NCCN

Zgodnie z zaleceniami ESMO i NCCN nosicielki mutacji genów wysokiego ryzyka, które aktualnie nie decydują się na zabiegi redukujące ryzyko raka piersi, powinny mieć możliwość nadzoru onkologicznego, który zabezpieczy dostęp do badań obrazowych piersi co 6–12 miesięcy.

**Podstawowym warunkiem powodzenia tych działań jest możliwość wykonywania wysokiej jakości mammografii rezonansu** (rezonans piersi z kontrastem, między 7–15 dniem cyklu miesięczkowego). Wartość kliniczna tego badania jest dużo wyższa niż mammografii, szczególnie u młodszych kobiet z gęstą radiologicznie budową gruczołową piersi. [9] Według ESMO nosicielkom mutacji genu *BRCA1* należy proponować 6-miesięczne odstępy między badaniami mammografii rezonansu, a nosicielkom mutacji genów *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN* i *STK11* co 12 miesięcy.

**ESMO kwestionuje przydatność samobadania piersi i klinicznego badania piersi dla wczesnego wykrywania raka.**

**Wytyczne NCCN rekomendują nosicielkom mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2*:**

- 1) samokontrolę piersi od 18 roku życia,
- 2) badanie lekarskie piersi co 6–12 miesięcy od wieku 25 lat
- 3) od wieku 25–29 lat – mammografia rezonansu (rezonans piersi z kontrastem) raz w roku

- 4) od wieku 30 do 75 lat – mammografia i mammografia rezonansu (rezonans piersi z kontrastem) raz w roku
- 5) zalecana mastektomia profilaktyczna z rekonstrukcją
- 6) zalecana profilaktyczna obustronna adneksktomia po zrealizowaniu planów macierzyńskich i ukończeniu 35–40 roku życia u nosicielki mutacji genu *BRCA1* a 40–45 roku życia u nosicielki mutacji genu *BRCA2*.

**NCCN nie rekomenduje nadzoru z USG ginekologicznym i oznaczaniem markera Ca 125 kobietom**, które nie zdecydowały się na RRBSO, z powodu braku dowodów na skuteczność takiego postępowania. Natomiast aktualne wytyczne ESMO dopuszczają możliwość prowadzenia takiego nadzoru co 6 miesięcy w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności, w których wykonywane jest wysokiej jakości USG ginekologiczne.

## Dostępność badań przesiewowych w kierunku raka piersi i jajnika w Polsce

W Polsce aktualny program NFZ zabezpiecza finansowanie dla nosicielek mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2* lub *PALB2* wizyty kontrolne lekarskie co 6 miesięcy z uwzględnieniem badań obrazowych piersi (mammografia, mammografia rezonansu, USG piersi) i konsultacji specjalistycznych z USG ginekologicznym oraz oznaczeniem Ca 125 co 6 miesięcy. **Nie uwzględniono badań mammografii rezonansu u nosicielek mutacji genów *TP53*, *CDH1*, *PTEN* i *STK11*.**

## BADANIA PRZESIEWOWE/NADZÓR NAKIEROWANY NA WCZEŚNIEJSZE WYKRYCIE NOWOTWORÓW U MĘŻCZYZN NOSICIELI MUTACJI GENÓW WYSOKIEGO RYZYKA

### Ryzyko raka piersi u mężczyzn

Istnieją dowody na zwiększone ryzyko raka piersi u mężczyzn nosicieli patogennych wariantów niemal wszystkich genów predyspozycji do raka piersi i jajnika. Najlepiej udokumentowany jest związek pomiędzy nosicielstwem mutacji genu *BRCA2* a ryzykiem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn z *BRCA2* (LTR – ryzyko zachorowania w ciągu życia zwiększone do około 8%), dla innych genów LTR wynosi <1%. Ryzyko to może być znaczne zwiększone przez obecność ginekomastii (RR 9,8) lub zespół Klinefeltera (RR 24,7).

Istnieje niewiele dowodów na to skuteczność rutynowych badań mammograficznych u mężczyzn. Większość wytycznych zaleca, by przeprowadzić instruktaż w zakresie samo-observacji/ samobadania okolicy gruczołów piersiowych dla mężczyzn z grup wysokiego ryzyka zachorowania na ten nowotwór i poinformować o konieczności odbycia pilnej konsultacji onkologicznej w przypadku wykrycia zmiany.

Mammografię lub USG gruczołów piersiowych co roku należy rozważyć u mężczyzn nosicieli mutacji genu *BRCA2* z ginekomastią i/ lub zespołem Klinefeltera – po 50 roku życia lub od wieku o 10 lat wcześniejszego niż pierwszy rak gruczołu piersiowego u mężczyzny w rodzinie.

### Ryzyko raka prostaty

Najwyższe ryzyko raka prostaty dotyczy nosicieli patogennych wariantów genu *BRCA2* – ryzyko około 20 % do 70 roku życia. [10] Nowotwory na podłożu tej mutacji mogą pojawiać się

już po 40 roku życia, dlatego rekomendowane jest rozpoczęcie badań przesiewowych w kierunku tego nowotworu od tego wieku. Zaleca się oznaczanie antygenu PSA raz w roku, a w przypadku nieprawidłowego wyniku dalszą diagnostykę urologiczną lub onkologiczną. **Nosiciele mutacji genu *ATM* mają wyższe niż mężczyźni z populacji ogólnej ryzyko zachorowania na raka prostaty.** Zalecenia odnośnie oznaczania PSA w tej grupie są takie jak dla nosicieli mutacji genu *BRCA2*.

## PODSUMOWANIE



**Rys. 4.** Finansowanie badań *BRCA1* i *BRCA2* przez Narodowy Fundusz Zdrowia

Źródło: Opracowanie własne (Magdalena Sakowicz) na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ

- Niezbędne jest umożliwienie dostępu do wysokiej jakości mammografii rezonansu nie tylko dla nosicielek mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, ale również dla kobiet, u których wykryto patogenne/ prawdopodobnie patogenne warianty genów *TP53*, *CDH1*, *PTEN* i *STK11*, tak jak wskazano w wytycznych NCCN i ESMO.
- Nie ma uzasadnienia rutynowe wykonywanie mammografii rezonansu u kobiet, które przebyły zabiegi profilaktycznej mastektomii (BRRSM). Niezbędne są działania edukacyjne dla pacjentek z dziedziczną predyspozycją do nowotworów piersi w celu zwiększenia świadomości ryzyka i wiedzy na temat możliwych opcji redukcji tego ryzyka.

- Konieczne jest pilne utworzenie planu opieki i finansowania w ramach NFZ dla pacjentek i pacjentów obciążonych mutacjami genu *TP53*, u których, zgodnie z wytycznymi dla zespołu Li i Fraumeniego zalecany jest rezonans całego ciała (z ang. *Whole Body* – WBMRI) wg protokołu dla Li-Fraumeni Syndrome oraz nadzór endoskopowy i ocena dermatoskopowa zmian skórnych. [11]
- Niezbędne jest także zabezpieczenie finansowania nadzoru onkologicznego nakierowanego na wcześniejsze wykrycie raka prostaty u mężczyzn nosicieli mutacji genów *BRCA2* i *ATM*.
- Onkologia personalizowana to także personalizowana profilaktyka nowotworów u pacjentów z dziedziczną predyspozycją do nowotworów, której skuteczność i efektywność kosztowa są udowodnione. [12], [13] Dlatego konieczna jest promocja i zwiększenie nakładów na działania z tego zakresu.
- Niezbędna jest także współpraca i integracja diagnostyki molekularnej nakierowanej na identyfikację biomarkerów przydatnych do kwalifikacji do terapii celowanych z badaniami predyspozycji do nowotworów, w celu identyfikacji jak największej liczby osób z dziedziczną predyspozycją do nowotworów, które można uchronić przed zachorowaniem na raka.

#### ŹRÓDŁA:

- 1/ Sessa C, Balmaña J, et al. ESMO Guidelines Committee Members. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):33-47. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.004. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307055
- 2/ Daly MB, Pal T, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2023 – February 13, 2023 <https://www.nccn.org/guidelines>
- 3/ CanRisk Tool (BOADICEA v5)\*(<https://canrisk.org>)
- 4/ Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD002748
- 5/ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Risk Reduction Version 1.2023 – October 12, 2022 [NCCN.org](https://www.nccn.org)
- 6/ CanRisk Tool (BOADICEA v5)\*(<https://canrisk.org>)
- 7/ Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-975
- 8/ Dominguez-Valentin M, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med*. 2020 22:15-25. PMID: 31337882
- 9/ Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):377-390
- 10/ Liede A, et al. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol*. 2004 22:735-42. PMID: 14966099
- 11/ Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C. et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1379-1386 DOI: 10.1038/s41431-020-0638-4
- 12/ Müller D, Danner M, et al. Economic modeling of risk-adapted screen-and-treat strategies in women at high risk for breast or ovarian cancer. *Eur J Health Econ*. 2019 Jul;20(5):739-750. doi: 10.1007/s10198-019-01038-1. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30790097
- 13/ Stinton C, Jordan M, et al. Testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2021 Jun;25(42):1-216. doi: 10.3310/hta25420. PMID: 34169821; PMCID: PMC8273681

prof. dr hab. n. med. Artur Kowalik

# DIAGNOSTYKA GENETYCZNA W HEMATOLOGII NA PRZYKŁADZIE OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ – PROBLEMY I ROZWIĄZANIA



## Wstęp

Dynamiczny rozwój metod biologii molekularnej, a zwłaszcza sekwencjonowania następnej generacji (NGS) umożliwił zgromadzenie nowej wiedzy o podłożu genetycznym chorób nowotworowych. Dzięki tej wiedzy rozwinęła się i nadal bardzo dynamicznie rozwija farmakoterapia w postaci terapii celowanych nakierowanych na specyficzne cele molekularne, która jest skuteczniejsza oraz lepiej tolerowana przez pacjentów w porównaniu do klasycznej chemioterapii.

## Ostra białaczka szpikowa (AML)

Jednym z nowotworów, którego diagnostyka i stratyfikacja do terapii ukierunkowanych molekularnie zależą od zastosowania nowoczesnych testów diagnostycznych jest ostra białaczka szpikowa (z ang. *acute myeloid leukemia* – AML).

Ostra białaczka szpikowa, to choroba układu krwiotwórczego, w której dochodzi do niekontrolowanego gromadzenia się komórek nowotworowych (blastów – niedojrzałych białych krwinek) w szpiku kostnym. Rozrost blastów powoduje zakłócenie prawidłowego funkcjonowania szpiku, a tym samym wytwarzania krwinek. Zaburzenia mogą dotyczyć krwinek czerwonych, krwinek białych oraz płytek krwi.

Ostatecznie prowadzi to do produkcji nieprawidłowych komórek krwi, co może wpływać na zdolność organizmu do zwalczania infekcji, prowadzić do anemii lub problemów z krwawieniem. Dodatkowo **AML charakteryzuje się bardzo dużą dynamiką, przez co kluczowe dla efektów leczenia jest wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia.**

**Choroba również może się rozprzestrzeniać poza szpik**, a wtedy blasty lokalizują się w skórze, dziąsłach czy układzie nerwowym. Niekiedy komórki białaczkowe mogą tworzyć lity guz zwany mięsakiem szpikowym.



## Epidemiologia AML

**AML jest najczęstszym typem ostrej białaczki u dorosłych, który stanowi około 80% wszystkich zachorowań na ostre białaczki.** Szacuje się, że w każdym roku w Polsce zapada na nie 550 osób w wieku <60 r.ż. i około 800 w wieku >60 r.ż. Częściej jest diagnozowana u mężczyzn. Średni wiek zachorowania to 65 lat, a ryzyko rozwoju wzrasta wraz z wiekiem i powyżej 65 roku życia jest 10-krotnie wyższe w porównaniu do osób młodych w wieku 30-35 lat. **Co ważne, AML ma najniższy wskaźnik przeżywalności wśród wszystkich białaczek.**

## Czynniki ryzyka rozwoju AML

- Leczenie w przeszłości chemioterapią lub radioterapią.
- Płeć męska.
- Starszy wiek.
- Palenie tytoniu.
- Narażenie na promieniowanie w środowisku (np. promieniowanie jonizujące) lub na działanie substancji chemicznej – benzenu.
- Występowanie w przeszłości zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak zespół mielodysplastyczny.
- Występowanie pewnych zespołów lub zaburzeń dziedzicznych takich jak:
  - a) pierwotne niedobory odporności: zespół ataksja–teleangiektazja, zespół Brutona, SCID, zespół Wiskotta i Aldricha, niedobór IgA, zespół Shwachmana i Diamonda,
  - b) zespół Downa, zespół Blooma, niedokrwistość Diamonda i Blackfana, niedokrwistość Fanconiego i inne,
  - c) mutacje germinalne (dziedziczne) w następujących genach: *TP53*, *RUNX1*, *GATA2* i *CEBPA*, które wykazują związek z rodzinnym występowaniem AML.

## Objawy

**Wczesne objawy AML mogą obejmować:** łatwe siniaczenie lub krwawienie, błądź lub utratę normalnego koloru skóry, utratę wagi lub utratę apetytu, osłabienie lub poczucie zmęczenia, gorączkę, infekcje, duszność, szum w uszach. **Objawy AML mogą również przypominać te powodowane przez gripę.**

## Diagnostyka AML

Dla postawienia rozpoznania przyprowadza się następujące badania:

- Badanie fizykalne oraz wywiad.
- Morfologia krwi z rozmazem.
- Badanie immunofenotypu z wykorzystaniem cytometrii przepływowej.
- Biopsja szpiku kostnego.
- Biopsja guza w przypadku mięsaka szpikowego.
- Immunofenotypowanie.
- Diagnostyka genetyczna: cytogenetyka wraz z cytogenetyką molekularną, badanie genetyczne metodą qPCR, badanie metodą NGS.

## Klasyfikacja AML (ELN 2022)

**Dzięki postępom, jakie dokonały się ostatnio w badaniach podstawowych wiemy, że AML nie jest jedną chorobą, ale grupą chorób. Aktualna klasyfikacja wyróżnia:**

- 10 podtypów AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi tj.  $\geq 10\%$  blastów w szpiku (BM) lub krwi obwodowej (PB).
- Mięsak szpikowy i AML o niejednoznacznym pochodzeniu.
- Kategorie oznaczone jako AML ( $\geq 20\%$  blastów w BM lub PB) lub MDS/AML (10-19% blastów w BM lub PB).
- Prolifracje mieloidalne związane z zespołem Downa.

Powyższe jednostki jasno wskazują na dużą złożoność grupy ostrych białaczek szpikowych, a tym samym złożoność wykonania prawidłowej diagnostyki dla postawienia rozpoznania.

**Dla postawienia pełnej diagnozy oraz zaklasyfikowania pacjenta z ostrą białaczką szpikową do odpowiedniej grupy prognostycznej konieczne jest wykonanie badania cytogenetycznego oraz badań molekularnych z wykorzystaniem techniki qPCR jak i sekwencjonowania następnej generacji (NGS).**

**Obecnie również wykrywane mutacje mają znaczenie predykcyjne tj. umożliwiają dodanie do standardowej chemioterapii leków ukierunkowanych molekularnie**, np. w przypadku wykrycia mutacji w genie *FLT3* czy w genach *IDH1/2*. Tego typu kombinacje terapii zwiększają ich skuteczność.

**Wyróżniamy trzy kategorie ryzyka: korzystne, pośrednie i niekorzystne** (Tabela 3.).

**Tabela 3.** Klasyfikacja ryzyka ELN 2022 według wyników badań genetycznych w momencie rozpoznania wyjściowego

| KATEGORIA RYZYKA | NIEPRAWIDŁOWOŚĆ GENETYCZNA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Korzystne        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡</li> <li>– inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡</li> <li>– Zmutowany <i>NPM1</i>†, § bez <i>FLT3-ITD</i></li> <li>– bZIP zmutowany <i>in-frame</i> <i>CEBPAlI</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Pośrednie        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zmutowany <i>NPM1</i>†, § z <i>FLT3-ITD</i></li> <li>– <i>NPM1</i> typu dzikiego z <i>FLT3-ITD</i> (bez niekorzystnych zmian genetycznych)</li> <li>– t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶</li> <li>– Nieprawidłowości cytogenetyczne i/lub molekularne niesklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Niekorzystne     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>– t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged#</li> <li>– t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>– t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP</li> <li>– inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>– t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)</li> <li>– 5 lub del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>– Kariotyp złożony,** kariotyp monosomalny††</li> <li>– Zmutowane <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i> i/lub <i>ZRSR2</i>‡‡.</li> <li>– Zmutowany <i>TP53a</i></li> </ul> |

- \* **Częstości, wskaźniki odpowiedzi i miary wyników powinny być zgłaszane według kategorii ryzyka oraz, jeśli dostępna jest wystarczająca liczba, według wskazanych specyficznych zmian genetycznych.**
- † Głównie na podstawie wyników zaobserwowanych u intensywnie leczonych pacjentów. Wyjściowe przypisanie ryzyka może ulec zmianie w trakcie leczenia na podstawie wyników analiz mierzalnej choroby resztkowej.
- ‡ Współistniejąca mutacja genu *KIT* i/lub *FLT3* nie zmienia klasyfikacji ryzyka.
- § AML z mutacją *NPM1* i nieprawidłowościami cytogenetycznymi niekorzystnego ryzyka są klasyfikowane jako niekorzystne ryzyko.
- || Jedynie mutacje *in-frame* dotyczące regionu *basic leucine zipper* (bZIP) genu *CEBPA*, niezależnie od tego, czy występują jako mutacje monoalleliczne, czy bialleliczne, wiążą się z korzystnym wynikiem leczenia.
- ¶ Występowanie t(9;11)(p21.3;q23.3) ma pierwszeństwo przed rzadkimi, współistniejącymi mutacjami genów niekorzystnego ryzyka.
- # Wyłączając częściową duplikację tandemową (PTD) genu *KMT2A*.
- \*\* Złożony kariotyp:  $\geq 3$  niepowiązane nieprawidłowości chromosomowe przy braku innych, definiujących klasę, powtarzających się nieprawidłowości genetycznych; wyklucza kariotypy hiperdiploidalne z trzema lub więcej trisomiami (lub polisomiami) bez nieprawidłowości strukturalnych.
- †† Kariotyp monosomalny: obecność dwóch lub więcej odrębnych monosomii (z wyłączeniem utraty X lub Y), lub jedna pojedyncza monosomia autosomalna w połączeniu z co najmniej jedną strukturalną nieprawidłowością chromosomową (z wyłączeniem *core-binding factor* AML). W chwili obecnej, markery te nie powinny być stosowane jako niekorzystny marker prognostyczny, jeśli współwystępują z podtypami AML o korzystnym ryzyku.
- a Mutacja *TP53* przy częstości wariantu allelicznego wynoszącej co najmniej 10%, niezależnie od statusu allelicznego *TP53* (mutacja mono- lub bialleliczna); mutacje *TP53* są znacząco związane z AML o kariotypie złożonym i monosomalnym.

## Diagnostyka genetyczna

**W badaniu cytogenetycznym określamy zaburzenia dotyczące liczby oraz struktury chromosomów, a w badaniach genetycznych określamy zaburzenia na poziomie sekwencji DNA (np. mutacje, translokacje).**

Aby wykonywać badania genetyczne ośrodek leczący powinien posiadać w swoich strukturach: specjalistyczne laboratorium, przygotowaną kadrę diagnostów laboratoryjnych oraz sprzęt do wykonywania badań cytogenetycznych, badań FISH oraz badań molekularnych metodą PCR oraz NGS. Materiałem jaki pobiera się od pacjenta do wykonania badania genetycznego jest szpik kostny lub krew.

Konwencjonalna analiza cytogenetyczna jest obowiązkowa w ocenie AML. Jeśli konwencjonalna cytogenetyka zawiedzie, hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ* jest alternatywą w celu wykrycia specyficznych nieprawidłowości, takich jak fuzje genów *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *KMT2A (MLL) i MECOM (EVI1)* lub nieprawidłowości chromosomowe związane z mielodysplazją, np. utrata części chromosomu: 5q, 7q lub 17p.

**Dodatkowo dla pacjentów z wykrytymi mutacjami w *NPM1* i *CBF*, zaleca się oznaczenie ilościowe transkryptów z wykorzystaniem metody ilościowego PCR (qPCR) lub cyfrowego (dPCR) w czasie diagnozy, a następnie monitorowanie choroby resztkowej (MRD) w trakcie trwania leczenia pacjenta.** Monitorowanie choroby resztkowej służy zwiększeniu skuteczności leczenia poprzez wczesne wykrywanie wznowy oraz szybkie rozpoczęcie kolejnej linii leczenia. Należy zaznaczyć, że obecnie trwają intensywne badania (również w naszym kraju) dotyczące wykorzystania techniki NGS (ocena kilkudziesięciu mutacji w jednym teście) w monitorowaniu MRD u pacjentów z AML.

Ostatnie zalecenia 2022 *European LeukemiaNet* wskazują na konieczność oceny przynajmniej kilkudziesięciu zaburzeń genetycznych dla prawidłowej diagnostyki pacjenta w kierunku AML

**Tabela 4.** Testy genetyczne w diagnostyce AML

| ANALIZA GENETYCZNA                                                                                                                                                 | PREFEROWANY CZAS UZYSKANIA WYNIKU |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Cytogenetyka                                                                                                                                                       | 5-7 dni                           |
| <b>Badania w kierunku mutacji genów wymagane do ustalenia rozpoznania i identyfikacji celów terapeutycznych do zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie</b> |                                   |
| <i>FLT3, IDH1, IDH2</i>                                                                                                                                            | 3-5 dni                           |
| <i>NPM1</i>                                                                                                                                                        | 3-5 dni                           |
| <i>CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i>                                                                             | Pierwszy cykl                     |
| <b>Badania w kierunku wykrycia rearanżacji</b>                                                                                                                     |                                   |
| <i>PML::RARA, CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1</i> , rearanżacje <i>KMT2A, BCR::ABL1</i> , inne geny fuzyjne (jeśli dostępna ich ocena)                                 | 3-5 dni                           |
| <b>Dodatkowe geny zalecane do badania w momencie diagnozy</b>                                                                                                      |                                   |
| <i>ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1</i>                           |                                   |

Przestawiona powyżej złożoność diagnostyki genetycznej AML (kombinacja metod oraz mnogość testów) dotyczy również innych nowotworów hemato-logicznych takich jak np. przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) czy ostra białaczka limfoblastyczna (ALL).

Dodatkowo konieczność wykonywania różnych badań genetycznych na etapie diagnozy to również znaczny koszt i dodatkowo bardzo duże trudności w finansowaniu badań cytogenetycznych, qPCR oraz NGS. Również mamy trudności w rozliczaniu badań genetycznych zlecanych z poziomu poradni hematologicznych i stosowanych do monitorowania skuteczności leczenia pacjentów, tak jak ma to miejsce w przypadku leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (z ang. *chronic myeloid leukemia* – CML) z wykorzystaniem inhibitorów kinaz.

## Problemy

Obserwujemy obecnie dynamiczne zwiększenie dostępu do nowoczesnych leków dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi, a zwłaszcza z AML. Niestety zwiększenie dostępu do zaawansowanej diagnostyki genetycznej jest ciągle w tyle, a tym samym utrudnia dostęp do nowoczesnego i refundowanego leczenia.

**Na ten obraz składa się kilka kwestii:**

- Utrudniony dostęp do finansowania badań genetycznych ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia (brak możliwości refundacji badań z materiału pobranego w trybie ambulatoryjnym).
- Niewystarczające finansowanie złożonych badań.
- Brak nowego produktu rozliczeniowego tzw. „IV koszyk” o wyższej wartości (około 8 tys. PLN).
- Niedobory kadrowe.
- Braki sprzętowe.

**Obecne finansowanie badań genetycznych****Obecnie finansowanie badań genetycznych jest możliwe z wykorzystaniem następujących produktów finansowanych przez NFZ:**

- Ambulatoryjna opieka specjalistyczna za pomocą produktu rozliczeniowego (AOS): wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE) z katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych (5.03.00.0000021 – 292 pkt).
- Świadczenia kontraktowane odrębnie (SOK) jako „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” (5.10.00.0000041 – 533 pkt).
- Leczenie szpitalne system oparty o rozliczenie świadczeń w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej (tzw. „trzy koszyki”):
  - a) *podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*  
5.53.01.0005001 (649 pkt),
  - b) *złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*  
5.53.01.0005002 (1298 pkt),
  - c) *zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*  
53.01.0005003 (2434 pkt).

**Finansowanie badań diagnostycznych genetycznych w trybie ambulatoryjnym w postaci świadczenia 5.52.01.0001511 *Badanie genetyczne z materiału archiwalnego*, wycenione na 0 ptk, czyli 0 PLN, nie daje możliwości rozliczenia materiału pobranego w trakcie porady ambulatoryjnej (materiał świeży – krew obwodowa lub szpik), a jedynie z materiału archiwalnego.**

Uniemożliwia to refundację badań genetycznych z wykorzystaniem produktów rozliczeniowych w umowie leczenie szpitalne i możliwych do realizacji tylko w momencie hospitalizacji pacjenta w przypadku, gdy pobierany jest materiał świeży. **W przypadku onkohematologii taki stan dotkliwie ogranicza dostępność do optymalnego finansowania badań genetycznych w chorobach onkohematologicznych, gdzie podstawowym materiałem do wykonania badań genetycznych jest krew obwodowa czy szpik pobrany w warunkach ambulatoryjnych.**

Obecnie realizuje się diagnostykę poprzez hospitalizację czy jednodniowe hospitalizacje, co dodatkowo generuje znaczne i niepotrzebne obciążenie personelu oddziałów hematologicznych, które i tak są już bardzo przeciążone.

**Umożliwienie uzyskania finansowania badań genetycznych wykonywanych na materiale pobranym w trakcie porady ambulatoryjnej w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych w umowie leczenie szpitalne zdecydowanie zwiększyłoby dostępność to tego typu badań, zmniejszyłoby niepotrzebne obciążenie personelu oddziałów (zwiększenie wydajności oraz obniżenie kosztów pracy) i co najważniejsze, skróciłoby czas oczekiwania na wynik badania, który jest bardzo ważny w chorobach onkohematologicznych, a zwłaszcza w AML.**



## Wyzwania na niedaleką przyszłość

W celu poprawy dostępności do zaawansowanej oraz niezbędnej diagnostyki dla postawienia właściwego rozpoznania, a tym samym prowadzenia optymalnego leczenia pacjentów z chorobami onkohematologicznymi trzeba szybko rozwiązać następujące problemy:

- Umożliwienie finansowania badań wykonywanych na materiale pobranym ambulatoryjnie (w poradni hematologicznej).
- Zwiększenie finansowania badań („trzech koszyków”) dla wykonywania pełnych badań (cytogenetycznych oraz molekularnych), niezbędnych dla postawienia prawidłowego rozpoznania choroby onkohematologicznej i wprowadzenie „czwartego koszyka” wycenionego na około 8 tys. zł.
- Uzupełnienie braków kadrowych oraz opracowanie planu efektywnego szkolenia dotyczącego zaawansowanej diagnostyki onkohematologicznej.
- Uzupełnienie braków sprzętowych w postaci zakupu nowoczesnego sprzętu dla laboratoriów referencyjnych zajmujących się diagnostyką onkoheamtologiczną.

### ŹRÓDŁA:

- 1/ Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. doi: 10.1182/blood.2022016867. PMID: 35797463
- 2/ Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, DiNardo CD, Godley LA, Iacobucci I, Jaiswal S, Malcovati L, Vannucchi AM, Patel KP, Arber DA, Arcila ME, Bejar R, Berliner N, Borowitz MJ, Branford S, Brown AL, Cargo CA, Döhner H, Falini B, Garcia-Manero G, Haferlach T, Hellström-Lindberg E, Kim AS, Kluco JM, Komrokji R, Lee-Cheun Loh M, Loghavi S, Mullighan CG, Ogawa S, Orazi A, Papaemmanuil E, Reiter A, Ross DM, Savona M, Shimamura A, Skoda RC, Solé F, Stone RM, Tefferi A, Walter MJ, Wu D, Ebert BL, Cazzola M. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2022 Nov 24;140(21):2228-2247. doi: 10.1182/blood.2022015853. PMID: 36130297
- 3/ Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey EH, Facchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Gökbüget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs GS, Hoffman R, Jabbour EJ, Kiladjian JJ, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike OM, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui CH, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock WA, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien HF, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031

lek. Artur Prusaczyk, ginekolog-onkolog

## POTRZEBY LEKARZY RODZINNYCH W ZAKRESIE GENETYKI



Pacjenci medycyny rodzinnej wymagają opieki i wiedzy z obszaru genetyki. Pacjenci poradni genetycznych potrzebują opieki w ramach medycyny rodzinnej. Wszyscy interesariusze powinni dostrzegać potrzebę inwestycji we współpracę, koordynację i integrację. Jest to korzystne dla pacjentów oraz buduje wartość całego systemu ochrony zdrowia.

Ogromne możliwości, jakie stwarza rozwój genetyki i informatyki, muszą być wspierane przez dobre praktyki właściwego zarządzania. Przeszkodami podstawowymi do ich wprowadzenia są fragmentaryczność i niedojrzałość zarządzania systemem ochrony zdrowia oraz podmiotami, jak również dominacja powszechnego modelu biznesowego zatomizowanych prywatnych praktyk medycznych. Uszczegóławiając, chodzi o umiejętność wykorzystania różnych narzędzi w celu uzyskania efektów zdrowotnych, szczególnie zauważalnych w skali ogólnopolskiej.

Podstawową przeszkodą jest zbyt mała liczba specjalistów genetyki klinicznej, przy rosnących potrzebach dotyczących tej dziedziny. Zaspokojenie potrzeb istotnej populacji pacjentów jest możliwe, tylko dzięki efektywnemu zarządzaniu całym, skoordynowanym systemem ochrony zdrowia.

### Miejsce diagnostyki genetycznej w medycynie rodzinnej

**Zespół medycyny rodzinnej dysponuje pięcioma filarami budowy fundamentów efektywnej diagnostyki i opieki genetycznej:**

- Szeroką dostępnością do pacjenta.
- Możliwością i obowiązkiem zbierania wywiadu rodzinnego.
- Prowadzeniem edukacji pacjentów (finansowanie przez NFZ w ramach kapitału).
- Możliwością skierowania pacjenta na wyższy poziom opieki do poradni specjalistycznej o charakterze genetycznym lub onkologicznym, jak i kardio-metabolicznym.
- Prowadzeniem pracy zespołowej i dzieleniem się obowiązkami.

### Kwestionariusz

Praktyczną i sprawdzoną od ponad 25. lat metodą zbierania ustrukturyzowanego wywiadu jest wypełnianie kwestionariusza opracowanego na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym przez zespół prof. Jana Lubińskiego. Zbierane są tam informacje dotyczące badanego pacjenta oraz jego krewnych odnośnie zachorowań na nowotwory (m.in. na jaki nowotwór, w jakim wieku zachorowali, w jakim wieku zmarli). Informacje te są wstępnym elementem selekcyjnym

do pogłębionej diagnostyki w poradni genetycznej i potencjalnie kwalifikacji do badań w kierunku nosicielstwa mutacji oraz dalszej opieki.

Wypełniony kwestionariusz należy wysłać do koordynatora regionalnej Poradni Genetycznej lub do zakładu genetyki PUM w Szczecinie. Koordynator w uzgodnieniu z genetykiem podejmie decyzję czy kwalifikować pacjenta do dalszych badań, czy nie. **Koordynator powinien przekazywać informację zwrotną zainteresowanym.**

Cyfrowy kwestionariusz i krótkie *patient summary* oraz plan postępowania warto przenieść do bazy danych pacjentów będących pod opieką poradni genetycznej, a także do elektronicznego rekordu pacjenta (lekarza rodzinnego i genetyka). Mamy nadzieję, że w przyszłości taki kwestionariusz będzie do wypełnienia z użyciem IKP, np. w przypadku bilansu 40 plus.

Ważne są również wywiady negatywne. Wpisanie i oznaczenie (dyspanseryzacja i stratyfikacja populacji) takiej informacji w systemie gabinetowym, umożliwia późniejsze rozeznanie zakresu przebadanej populacji i stopnia jej obciążenia. W podobny sposób zbierane są informacje o pacjentach z predyspozycjami genetycznymi w Skandynawii, Kanadzie, Australii czy Izraelu.

Na obecnym etapie rozwoju opieki zdrowotnej nie ma potrzeby poszerzania wyposażenia zespołu medycyny rodzinnej w konkretne testy lub badania diagnostyczne. Ważniejsze jest zbudowanie sieci współpracy. Możliwości skonsultowania pacjenta zdalnie, z wykorzystaniem Internetu, podczas próby utrzymania komunikacji z lekarzem genetykiem w celu ustalenia właściwej kwalifikacji i ustalenia wstępnego planu postępowania.

W nieodległej przyszłości w postaci kwestionariuszy oraz korelacji innych danych medycznych zbierane i analizowane będą czynniki prognostyczne i predykcyjne w zakresie różnych, w tym uwarunkowanych genetycznie chorób.

## Znaczenie wywiadu w skierowaniu pacjenta na badanie genetyczne

**W codziennej praktyce fundamentem dobrej medycyny rodzinnej jest zebranie rzetelnego wywiadu**, zgodnego z wymaganiami zawartymi w § 38. obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania.

W ramach tego wywiadu jesteśmy zobowiązani uzyskać podstawowe informacje na temat chorób przewlekłych, alergii, chorób rodzinnych, również w obszarze genetyki i onkologii.

**Okolo 5-15% nowotworów rozwija się w związku z silną dziedzicznie uwarunkowaną predyspozycją.** Dodatkowe kilkanaście procent nowotworów wiąże się z predyspozycjami umiarkowanego stopnia. Pozostałe zachorowanie określane są jako sporadyczne(1). **Podobnie jest z chorobami metabolicznymi.** Tu praktyczne wdrażanie możliwości klinicznych dopiero się zaczyna. Przykładem jest program Kordian Instytutu Kardiologii w Aninie.

W zakresie położnictwa badania prenatalne rozwijają się od lat. **Trzecim obszarem, który się rozwija intensywnie, są badania chorób rzadkich.** Prowadzą je poradnie usytuowane przy dużych szpitalach uniwersyteckich i państwowych instytutach badawczych.

**Diagnostykę genetyczną należy rozważyć w przypadku (1):**

- Wcześniejszego zachorowania w stosunku do populacyjnego.
- Rozpoznania choroby u kilku członków rodziny.
- Rozpoznania kilku zachorowań podobnego typu w rodzinie (na przykład kilku nowotworów).
- Rozpoznanie choroby w nietypowej lokalizacji (na przykład rak piersi u mężczyzny).
- Rozpoznanie kilku nowotworów pierwotnych u tego samego pacjenta dotyczących różnych narządów lub występowania nowotworów wieloogniskowych dotyczących tego samego narządu.
- Stwierdzenie mutacji w rodzinie.
- W przypadku dzieci – wystąpienia problemów z nieodpowiednim tempem rozwoju i powtarzającymi się trudnymi hospitalizacjami.

**Aktualne i przyszłe zadania badań genetycznych w POZ**

**Aby wytypować właściwych pacjentów trzeba „przeświecić” populację najlepiej na podstawie wcześniej przygotowanych ankiet/kwestionariuszy.** Przykładem są kwestionariusze w zakresie nowotworów dziedzicznych przygotowane przez ekspertów z Ośrodka Nowotworów Dziedzicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. [2]

Celem działania podstawowej opieki zdrowotnej na rzecz poradnictwa genetycznego jest wytypowanie (ale nie określanie stopnia ryzyka i dalszego planu opieki) grupy podwyższonego ryzyka. Efektywnie działająca medycyna rodzinna wnosi niezwykle wartościowy wkład w stworzenie nowoczesnej opieki genetycznej na najwyższym poziomie.

**Po uzyskaniu pełnej porady genetycznej możliwe jest określenie ryzyka wystąpienia choroby u pacjenta i członków jego rodziny.** Uzyskanie pisemnej i świadomej zgody pacjenta na wykonanie badań genetycznych jest niezbędne do dalszych działań. Ustalenie właściwego rozpoznania pozwala na opracowanie właściwego planu postępowania i podjęcia konkretnych działań zmniejszających ryzyko zachorowania w tym zastosowanie profilaktyki trzeciorzędowej (operacje profilaktyczne).

Niezmiernie istotnym czynnikiem warunkującym skuteczność działań jest budowa właściwej świadomości pacjentów i ich rodzin, a przez to poprawa chęci i zdolności pacjenta do przestrzegania zaleceń dotyczących zdrowia, przyjmowania przepisanych leków, uczęszczania na zaplanowane wizyty w przychodni i przeprowadzania zalecanych badań (*compliance*).

W przyszłości możliwe będzie stosowanie nowoczesnych technologii, takich jak oznaczenie balansu mineralnego, analizy i nadzoru statystycznego wyników pomiarów z narzędzi personalnych pacjentów np. *wearables*.

**Bilans Zdrowego Człowieka**

Od 2008 roku w Centrum Medyczno-Diagnostycznym w Siedlcach został wprowadzony Bilans Zdrowego Człowieka. Polega on na aktualizacji wywiadu oraz ustaleniu uczestnictwa w badaniach profilaktycznych oraz określeniu podstawowych objawów, które mogą być wskazówką do pogłębienia realizacji działań w konkretnym obszarze zdrowia pacjenta.

Program ten nazwany został ABCDE, biorąc nazwę od pierwszych liter głównych filarów koncepcji koordynacji: Ankiety, Bilanse, Chorzy przewlekłe, Dyspanseryzacja, Edukacja. Program operacyjny został dostosowany poprzez założenie elektronicznego formularza – ankiety wywiadu ogólnego. **W programie została też umieszczona ankieta opracowana w 1998 r. przez ekspertów PUM, pozwalająca na ankietowanie populacji dorosłej w kierunku chorób nowotworowych o charakterze dziedzicznym.**

W codziennej pracy utworzyliśmy zespół składający się przede wszystkim z położnych oraz absolwentów zdrowia publicznego i zarządzania, który zajął się aktywną profilaktyką, edukacją i promocją zdrowia. Pracownicy zapraszają pacjentów w interwale pięcioletnim, skoordynowanym z urodzinami w wieku od 25 do 60 lat. Podczas badań bilansowych zadawane są podstawowe pytania, a odpowiedzi umieszczane są w formularzu.

## Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych

Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – raka piersi, raka jajnika, raka jelita grubego, raka błony śluzowej trzonu macicy, realizowany w Polsce w okresie od 2008 roku do sierpnia 2022, opierał się na finansowaniu przez MZ w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych.

**Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe odniósł znaczący sukces. Napotkał jednak na bariery rozwojowe, w szczególności w zakresie wzrostu populacji objętej opieką oraz w obszarze koordynacji współpracy z POZ i niektórymi ośrodkami onkologicznymi. Od września 2022, zgodnie z planem wdrożeniowym Narodowej Strategii Onkologicznej, stroną finansującą program stał się NFZ.**

Zmieniono częściowo zasady organizowania i finansowania składowych programu dostosowując je do ogólnych zasad tworzenia produktów zdrowotnych przez NFZ oraz ich wyceny przez AOTMiT.

### Każde ze świadczeń finansowanych przez NFZ obejmuje dwa etapy:

1. Poradnictwo i badania genetyczne.
2. Nadzór i badania diagnostyczne.

W ramach płynnego i efektywnego przejścia powyższego programu z MZ do NFZ i usprawnienia opieki zaproponowano rozwiązania pozwalające na wyższą propagację populacyjną, z wykorzystaniem istniejących zasobów poprzez koordynację opieki oraz integrację współpracy POZ z AOS oraz placówkami ginekologii, chirurgii onkologicznej oraz onkologii klinicznej.

### Wysiłki powinny koncentrować się na:

- Kształceniu kadr lekarskich, medycznych – nie lekarskich oraz menadżersko-koordynacyjnych w zakresie nowych kompetencji.
- Stworzeniu planów opieki i organizacji e-konsyliów.
- Intensyfikację systemowej współpracy z NFZ i CeZ głównie poprzez integrację IT z użyciem platformy P1 oraz poprzez wykorzystanie integrowalnych gabinetowych i szpitalnych systemów peryferyjnych oraz systematyczną modyfikację składowych umów NFZ.
- Wykorzystaniu wdrożenia koordynacji opieki w POZ oraz powstanie eBazyGrupHR przy eKRN do zbudowania nowej efektywnej współpracy w zakresie onkologicznych programów profilaktycznych, szczególnie w zakresie ankietowania.

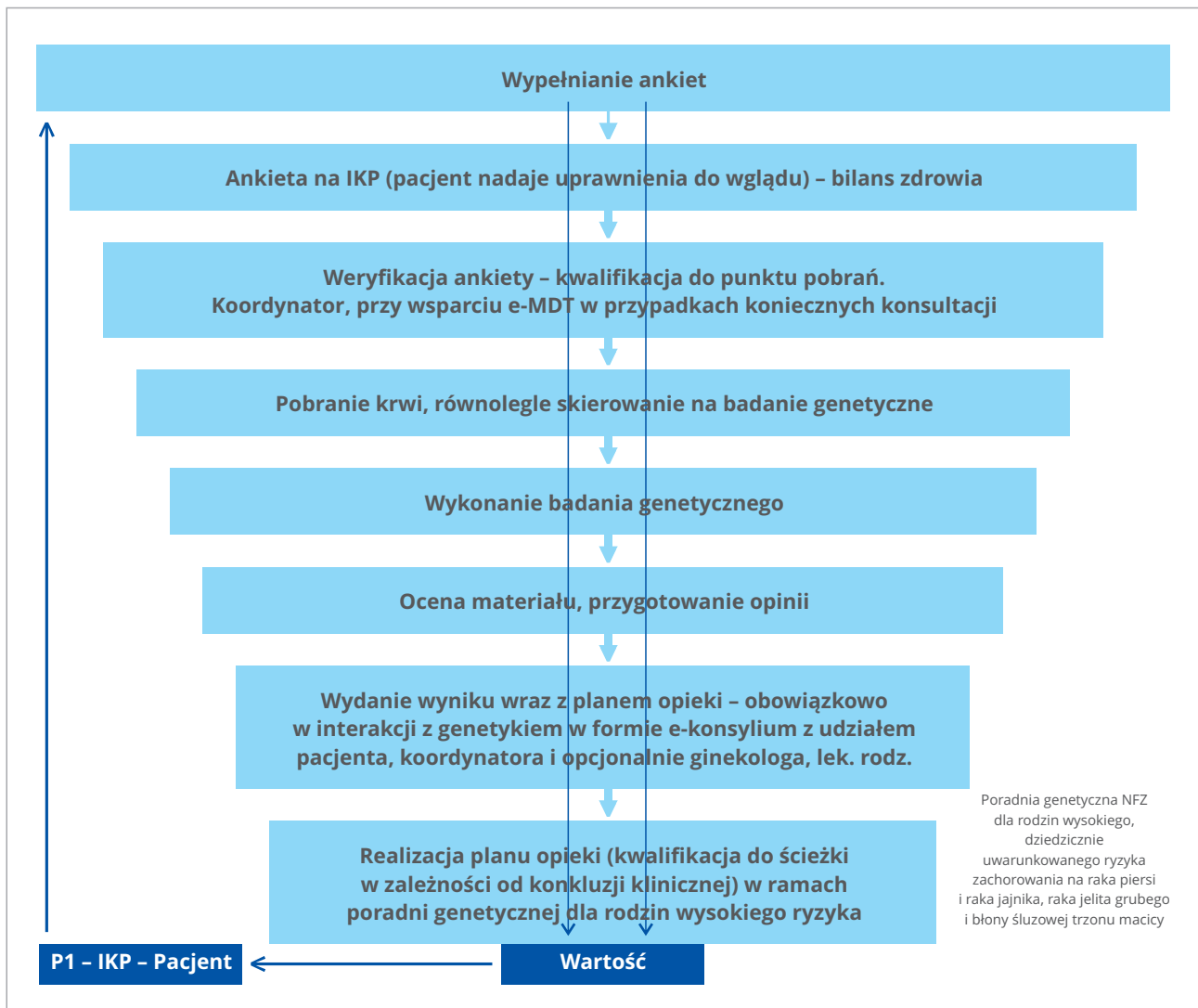


**Prawidłowe populacyjne wdrożenie Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe może umożliwić osiągnięcie poprawy wyników leczenia ww. raków, a także innych nowotworów w Polsce w najbliższych latach.**

## Miejsce POZ w ścieżce kompleksowej opieki genetycznej

Budowa właściwej opieki nad pacjentami – w tym opieki genetycznej – w POZ wymaga profesjonalnego podejścia, zgodnego z umiejętnym zarządzaniem procesami organizacyjnymi oraz stosowaniem najnowszej wiedzy klinicznej przy wsparciu nowych technologii badań diagnostycznych na różnych poziomach opieki. **Najważniejsze w tym procesie jest nastawienie „ku pacjentowi”. Równolegle – warunkiem osiągnięcia dobrych wyników jest optymalnie wykorzystywane kompetencji klinicznych i organizacyjnych.**

Rysunek 5 przedstawia ścieżkę kompleksowej opieki genetycznej – przebieg procesu stratyfikacji, badań i opracowania planu opieki wraz z przypisaniem ról, zadań i rekomendowanego przepływu informacji w Systemie eZdrowia.



**Rys. 5.** Ścieżka kompleksowej opieki genetycznej: przebieg procesu stratyfikacji, badań i plan opieki nad pacjentem

Źródło: Opracowanie własne CMD, IFIC

Fundamentem piramidy jest POZ i skuteczne działania zespołu w zakresie identyfikacji pacjentów w poszczególnych grupach ryzyka, zapewnianie adekwatnej opieki zgodnie z ustalonym planem oraz edukacja zdrowotna. Do realizacji zadań niezbędne są nowe rozwiązania systemowe w postaci usługi Bilans Zdrowia Osoby dorosłej w POZ (rozwiązanie było testowane w pilotażu POZ PLUS), jak również wsparcie narzędziowe w systemach informacyjnych.

Bilans Zdrowia jest narzędziem do określenia czynników predykcyjnych i prognostycznych, czyli zdrowia lub choroby pacjenta. Natomiast optymalnym rozwiązaniem, które powinno wdrożyć Centrum eZdrowia jest *Zintegrowany system wejścia do badań profilaktycznych. Ankieta dla pacjenta + kwestionariusz kwalifikacji do badań przesiewowych*, który powinien się znaleźć na Internetowym Koncie Pacjenta [3]. Wzorem programu Profilaktyka 40+, część wstępna może być wypełniona przez pacjenta/osobę bliską.

**Część pierwsza realizacji samego Bilansu** (sprawdzenie ankiety pacjenta i uzupełnienie, zlecenie badań diagnostycznych na podstawie wytycznych i ścieżek) powinna być przeprowadzana głównie przez koordynatorów, pielęgniarki, położne, a w drugiej kolejności przez lekarzy rodzinnych lub ginekologów. Jest to racjonalne i efektywne wykorzystanie kompetencji, obowiązków i pozostawienie decyzji klinicznych grupie dedykowanej, czyli lekarzom.

**Ankieta genetyczna**, będąca częścią zintegrowanego kwestionariusza, powinna być wypełniana, a następnie aktualizowana o ewentualne zmiany stanu zdrowia i nowe czynniki ryzyka co 5 lat lub zgodnie z Indywidualnym Planem Postępowania Zdrowotnego (IPPZ). IPPZ w POZ jest planem opieki zawierającym daty i wskazanie miejsc zleconych wizyt diagnostyki pogłębionej wraz z ich umówieniem z wykorzystaniem e-rejestracji. Wycena wizyty bilansowej genetycznej z IPPZ w POZ powinna być na tym samym poziomie, co wycena porady kompleksowej w opiece koordynowanej w POZ, wraz z adekwatną waloryzacją.

Wzorem Indywidualnego Planu Opieki Medycznej (IPOM), IPPZ powinien być element Elektronicznej Dokumentacji Medycznej (EDM), przekazywanym obligatoryjnie do systemu eZdrowia (P1) i za jej pośrednictwem na Internetowe Konto Pacjenta. W ten sposób na IKP będzie powstawał elektroniczny rekord, tzw. *Patient Summary* – podsumowanie zrealizowanych i zaplanowanych usług medycznych.

**Kolejnym cyfrowym narzędziem umożliwiającym koordynację pomiędzy poziomami opieki jest „mini” e-Konsylium**, realizowane w celu wyjaśnienia wyników wątpliwych lub nieprawidłowych. Wdrożone jako usługi sprawozdawanej indywidualnie, czyli produktu rozliczeniowego. Proponowane „mini” e-Konsylium dotyczy realizacji konsultacji pracowników POZ i AOS (w szczególności koordynator, pielęgniarka, położna, lekarz rodzinny, lekarz AOS) z wyższymi poziomami systemu opieki zgodnie z założeniami Krajowej Sieci Onkologicznej (KSO). Może to być, np. konsultacja ze specjalistą, z koordynatorem pacjenta onkologicznego. Rozwiązanie jest już częściowo wdrożone w opiece koordynowanej w POZ. Na bazie doświadczeń międzynarodowych dobrą praktyką jest umożliwienie pacjentowi lub osobie bliskiej udziału w tym procesie (na wniosek pacjenta).

**Faktyczna realizacja koordynacji opieki nad pacjentem (mierzona RVU – względne jednostki wartości) wymaga też obligatoryjnych umów pomiędzy poziomami opieki**, rozwiązanie to jest zarysowane w projekcie Krajowej Sieci Onkologicznej. Potrzebny jest szczegółowy opis i następny krok na ścieżce wdrożeniowej, to jest legislacja wykonawcza na poziomie AOTMiT i NFZ, co wiąże się z wdrożeniem kolejnych produktów rozliczeniowych dla każdego pracownika POZ – rejestratorki, koordynatora, pielęgniarki, położnej, lekarza. Również w tym procesie koordynacji ścieżki pacjenta dobrą praktyką jest umożliwienie mu lub osobie bliskiej udziału w procesie (na wniosek pacjenta).

**Rekomendowanym rozwiązaniem jest powołanie koordynatorów profilaktyki**, prowadzących pacjentów w stanach wysokiego ryzyka, tzw. „koordynator łącznikowy AOS dla grup wysokiego ryzyka”. Elementu tego wyraźnie brakuje w KSO, ale jest przewidziany w NSO. Pozostawienie tej luki oraz niezapewnienie narzędzi współpracy spowoduje zaburzenie w łańcuchu realizacji zdarzeń, jakim jest określenie czynników ryzyka w POZ – opieka AOS – przesłanie do wyższego poziomu referencyjności (zgodnie z KSO) – powrót pacjenta po leczeniu do POZ i dalszy nadzór.

## Rekomendacje ogólnosystemowe oparte na najlepszych praktykach międzynarodowych

*Nie mierzymy – nie wiemy, gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy. Konieczne jest bieżące publikowanie danych do poziomu podmiotu na portalu Zdrowe Dane na temat poziomów realizacji wszystkich programów profilaktycznych oraz bieżące przesyłanie informacji zwrotnej do podmiotów.*

Pozwoli to z jednej strony budować świadomość obywatelską, a z drugiej, w połączeniu z monitoringiem ze strony płatnika, stopniowe poprawianie wyników przez realizatorów. Nie będzie to możliwe bez przypisania celów populacyjnych, kluczowych wskaźników efektywności określających skuteczność poszczególnych działań (z ang. *key performance indicators* – KPI) wraz z poziomem ich gwarantowanego wykonania (z ang. *service level agreement* – SLA) dla dyrektorów Oddziałów Wojewódzkich NFZ.

**Odpowiedzią na rozproszenie i białe plamy w realizacji programów profilaktycznych powinno być powołanie Regionalnych Centrów Profilaktyki (RCP)** wraz z zastosowaniem narzędzi zarządczych opartych na *Value-based Healthcare* (opieka zdrowotna oparta na wartościach – VBHC), czyli ustalenie uwarunkowań populacyjnych regionu, przypisanie celów, wskaźników i gwarantowanych poziomów realizacji wraz bieżącym raportowaniem poziomów wykonania wszystkich programów profilaktycznych w regionie. Równocześnie wiele mechanizmów poprawiających efektywność opieki zostało wdrożonych i przetestowanych podczas pandemii Covid-19 (m. in. obsługa szczepień i testów). Obecnie te rozwiązania mogą być w prosty sposób przenoszone do innych obszarów systemu.

*Kluczową kwestią jest komunikacja z pacjentem również na poziomie centralnym. Na przykład informacja zapraszająca do pacjentów zgodnie z warunkami programu wraz z sugestią następnego ruchu (termin wizyty u lekarza, umówienie wizyty u specjalisty AOS) oraz informacja zwrotna Centrum eZdrowia do pacjentów – podziękowanie za wykonanie profilaktyki.*

*Autor dziękuje prof. dr hab. n. med. Jackowi Gronwaldowi, prof. dr hab. n. med. Mariuszowi Bidzińskiemu – MBA, mgr Halinie Płochockiej, Sabinie Karczmarz – EMBA za pomoc w przygotowaniu tekstu.*

### ŹRÓDŁA:

- 1/ Onkologia wydanie 2 podręcznik dla studentów medycyny pod redakcją Rafała Steca Martyny Smotar i Andrzeja Deptały. Asteria mad wydawnictwo Gdańsk 2021
- 2/ [https://genetyka.com/?page\\_id=79](https://genetyka.com/?page_id=79)
- 3/ Koncepcja zintegrowanego systemu wejścia do badań profilaktycznych. Ankieta dla pacjenta + kwestionariusz kwalifikacji do badań przesiewowych”, IFIC 2021. Załącznik do materiału. Prezentacja Integracja programów przesiewowych, w tym profilaktycznych – koncepcja kwestionariusza <https://ificpolska.org.pl/akademia/materialy-do-pobrania/opracowania-wlasne-ific-polska/>

## CZĘŚĆ II



# DIAGNOSTYKA GENETYCZNA – STANDARDY, PERSPEKTYWY I ZAGROŻENIA

dr n. med. Dagmara Michałowska  
dr hab. n. med. Izabela Łacmańska



## PANELE GENOWE I DIAGNOSTYKA GENETYCZNA WYBRANYCH GENÓW

Obserwowany w ostatnich latach rozwój onkologii precyzyjnej, polegający na zastosowaniu zindywidualizowanego leczenia opartego na molekularnej charakterystyce tkanki nowotworowej, jest niewątpliwym przełomem w praktyce klinicznej. Ze względu na nieustannie zwiększającą się liczbę wariantów genetycznych, które są identyfikowane jako cel dla nowych leków przeciwnowotworowych, wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej staje się coraz bardziej złożonym procesem. Związane jest to z koniecznością stałego poszerzania zakresu diagnostycznego, coraz wyższych wymagań sprzętowych i finansowych oraz wysokospecjalistycznych umiejętności personelu, także z zakresu bioinformatycznej analizy uzyskanych danych.

Zapewnienie pacjentom dostępu do innowacyjnych terapii wymaga ewolucji diagnostyki molekularnej w kierunku wielogenowego profilowania nowotworów. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu sekwencjonowania następnej generacji (z ang. *next generation sequencing* – NGS), które jest narzędziem wysokoprzepustowym i umożliwia analizę sekwencji wielu genów jednocześnie, w tym analizę całego eksomu, transkryptomu lub genomu.

Panele genowe oparte na technice NGS znajdują obecnie szerokie zastosowanie w onkologii, zarówno w diagnozowaniu dziedzicznych predyspozycji do nowotworów, w kwalifikacji chorych do leczenia celowanego, jak i w diagnostyce różnicowej. **Panele genowe NGS są ujęte w aktualnych wytycznych leczenia zarówno amerykańskich jak i europejskich organizacji, takich jak American Society of Clinical Oncology (ASCO), The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO).**

### Panele genowe w niedrobnokomórkowym raku płuca (ICD 10 – C34)

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce, zarówno pod względem liczby zachorowań (ponad 22 tys. rocznie), jak i pod względem liczby zgonów (ponad 23 tys. rocznie). Ponadto nowotwór ten jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów w Polsce – przeżycie 5-letnie wynosi 14,4% [1]. W raku płuca wyróżnia się dwa podstawowe typy histologiczne: drobnokomórkowego – DRP (około 15% przypadków) oraz niedrobnokomórkowego – NDRP (80-85%).

NDRP jest modelowym przykładem wykorzystania wielogenowej diagnostyki molekularnej pod kątem terapii celowanych. Aktualnie w Polsce możliwe jest stosowanie dwóch ścieżek diagnostycznych w NDRP: kaskadowej oraz jednoczasowej.



**Ścieżka kaskadowa** zakłada w pierwszej kolejności badanie mutacji w genie *EGFR* metodą *real-time PCR* (PCR w czasie rzeczywistym), a następnie (w przypadku negatywnego wyniku) wykonanie badania rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* techniką FISH (z ang. *fluorescent in situ hybridization*). Wadą takiego podejścia jest większe zużycie materiału tkankowego oraz ograniczony zakres badania.

**Jednoczesowe podejście** zakłada badanie panelu czynników predykcyjnych za pomocą techniki NGS.

Podstawowy panel genów w NDRP, rekomendowany między innymi przez NCCN oraz ESMO, powinien obejmować analizę wariantów genetycznych typu zmian pojedynczych nukleotydów (z ang. *Single Nucleotide Variants* – SNV) oraz małych delecji/insercji (indel) w genach *EGFR*, *BRAF*, *HER2*, *KRAS* (w tym wariant *c.34G>T p.Gly12Cys*), rearanżacji genów *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1-3* oraz delecję eksonu 14 (z ang. *exon skipping mutation*) genu *MET* [2,3].

Niepodważalną zaletą powyższego rozwiązania jest ograniczenie badania do jednego testu o wysokiej czułości i specyficzności diagnostycznej, możliwość identyfikacji wielu zmian genetycznych w pojedynczej próbce tkanki nowotworowej oraz możliwość charakterystyki genów uczestniczących w fuzji (gen ulegający rearanżacji i jego partner fuzyjny) wraz z miejscami pęknięć. **Obecnie złotym standardem identyfikacji fuzji genowych jest NGS z wykorzystaniem RNA nowotworowego.**

Profilowanie molekularne NDRP przed zastosowaniem I linii leczenia systemowego powinno być wykonane na materiale cytologicznym lub tkankowym utrwalonym w formalinie i zatopionym w parafinie (ang. *formalin-fixed, paraffin-embedded* – FFPE), a w przypadku braku jego dostępności, na materiale uzyskanym z płynnej biopsji, czyli krwi obwodowej (osocza), w której obecna jest frakcja wolnokrążącego DNA nowotworowego (ang. *circulating tumor DNA* – ctDNA). Płynna biopsja jest materiałem pierwszego wyboru w poszukiwaniu mechanizmów oporności na inhibitory kinaz tyrozynowych, głównie wariantu oporności p.Thr790Met (T790M) w eksonie 20 genu *EGFR*.

## Panele genowe w zaawansowanym raku jelita grubego (ICD 10 – C18, C19, C20)

Rak jelita grubego to nowotwór złośliwy występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego lub odbytnicy i odbytu. Jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, rocznie zapada na niego w Polsce około 18 tys. osób [1].

**Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego obok standardowej chemioterapii wielolekowej obejmuje stosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie, takich jak przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).**

Zastosowanie leków ukierunkowanych na określony punkt uchwytu w komórce nowotworowej musi być poprzedzone profilowaniem molekularnych markerów predykcyjnych. Badania czynników predykcyjnych powinny być wykonane na tkance guza (FFPE), a w przypadku braku jej dostępności na materiale z płynnej biopsji.

Najnowsze wytyczne ESMO dla przerzutującego raka jelita grubego (z ang. *metastatic colorectal cancer* – mCRC) rekomendują wykonanie u wszystkich pacjentów jednoczesnej oceny statusu mutacji genów *KRAS* i *NRAS* (eksony 2, 3 i 4) oraz genu *BRAF* (ekson 15) (kodujących białka działające w szlaku sygnałowym EGFR), a także niestabilności mikrosatelitarnej (z ang. *Mismatch repair deficiency/MicroSatellite Instability* – MMRd/MSI).

Wykrycie mutacji w genach RAS jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym w kwalifikacji do terapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR, natomiast obecność mutacji *BRAF* p.Val600Glu (V600) pozwala na zastosowanie leczenia z wykorzystaniem inhibitora BRAF w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR i jednocześnie stanowi negatywny czynnik prognostyczny.

Obecność w tkance nowotworowej wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (z ang. *high microsatellite instability* – MSI-H) będącej rezultatem zaburzeń mechanizmów naprawy spontanicznych błędów pojawiających się podczas replikacji DNA (MMRd/MSI) jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na immunoterapię oraz wskazuje na potrzebę poradnictwa genetycznego pod kątem zespołu Lyncha u pacjenta i jego krewnych [4]. W przypadku wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej według wytycznych NCCN dodatkowo należy wykonać ocenę amplifikacji genu *HER-2* i fuzji genów *NTRK* [5].

W związku z faktem, że **około 20% przypadków raka jelita grubego ma podłoże dziedziczne**, pacjenci i ich krewni powinni mieć zapewnione poradnictwo genetyczne i w uzasadnionych przypadkach badanie wariantów germinalnych, których obecność jest związana z wysoką predyspozycją do zachorowania na zespół Lyncha, czyli dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (z ang. *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* – HNPCC), rodzinną polipowatość gruczolakowatą (z ang. *Familial Adenomatous Polyposis* – FAP) lub inne, rzadziej występujące zespoły predyspozycji do nowotworu jelita grubego [5].

Według wytycznych NCCN wielogenowy panel germinalny powinien obejmować co najmniej geny: *APC*, *MUTYH*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *PTEN* i *STK11* [6].

Zastosowanie panelu wielogenowego znacząco zwiększa szansę na identyfikację wariantu odpowiedzialnego za wystąpienie zwiększonej predyspozycji do nowotworu u probanta. Wykrycie patogennego wariantu daje możliwość objęcia poradnictwem genetycznym probanta i jego rodziny i wykonania badań molekularnych u kolejnych osób przy pomocy prostszych i tańszych technik. **Zdiagnozowanie nosicieli danej zmiany umożliwia zakwalifikowanie ich do programu profilaktycznego przed wystąpieniem objawów choroby.**

## Panele genowe w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego (ICD 10 – C71)

Nowotwory mózgu u dorosłych stanowią około 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Nowa, piąta edycja Klasyfikacji Nowotworów Ośrodkowego Układu Nerwowego (CNS5) opublikowana przez Światową Organizację Zdrowia (z ang. *World Health Organization* – WHO) ustanawia standard, w którym badania molekularne stanowią, obok badań histologicznych, integralną część rozpoznania patomorfologicznego. Zapewniają one także dodatkowe informacje prognostyczne i predykcyjne.

Do podstawowych markerów genetycznych dla rozlanych glejaków należą mutacje genów: *IDH1* lub *IDH2*, kodelecja krótkiego ramienia chromosomu 1 (1p) i długiego ramienia

chromosomu 19 (19q), metylacja promotora *MGMT*, amplifikacja genu *EGFR*, homozygotyczna delekcja genu *CDKN2A/B*, mutacja promotora genu *TERT*, mutacja genu *ATRX*, mutacje genów histonu H3 (H3-3A, H3C2, H3C3), obecność dodatkowej kopii chromosomu 7 z jednoczesną utratą kopii chromosomu 10 (7+/10-) oraz fuzje i/lub warianty typu SNV genu *BRAF*.

**Obecność w tkance nowotworowej określonych zmian genetycznych pozwala na klasyfikację glejaków.** W odniesieniu do wyniku badania histopatologicznego i wykrytych, charakterystycznych wariantów genetycznych stosuje się podział na: gwiaździaki (z ang. *astrocytoma*) z obecnością mutacji genów *IDH1* lub *IDH2* i wykluczoną kodelecją 1p/19q, skąpodrzewiaki (z ang. *oligodendroglioma*) z obecnością mutacji genów *IDH1* lub *IDH2* i obecnością kodelecji 1p/19q oraz glejaki wielopostaciowe (z ang. *glioblastoma multiformae*), bez mutacji genów *IDH1* i *IDH2* [7, 8].

**Najszybsza, jednoczasowa diagnostyka różnicowa guzów OUN u dorosłych opiera się na technologii NGS z zastosowaniem paneli genowych,** które powinny umożliwiać analizę mutacji typu SNV i indel oraz CNV (z ang. *copy number variation*) dla wymienionych głównych markerów genetycznych takich jak: *IDH1*, *IDH2*, promotor *TERT*, *ATRX*, *CDKN2A/B*, *H3-3A*, *H3C2*, *H3C3*, *TP53*, amplifikacja *EGFR*, kodelecja 10p/19q oraz aberracje liczbowe chromosomów 7 i 10.

## Panele genowe w mięsach tkanek miękkich (ICD 10 – C48, C49)

Mięsaki tkanek miękkich to grupa heterogennych guzów nowotworowych pochodzenia mezenchymalnego stanowiąca około 1% wszystkich nowotworów u dorosłych. Z uwagi na dużą różnorodność i liczne podtypy diagnostyka patomorfologiczna i molekularna tych nowotworów stanowi duże wyzwanie. Według najnowszej klasyfikacji WHO 2020 zastosowanie badań molekularnych jest konieczne do postawienia rozpoznania patomorfologicznego. **Na podstawie badań immunohistochemicznych i/lub molekularnych wyróżnia się ponad 100 podtypów mięsaków tkanek miękkich.**

Według aktualnie obowiązującej klasyfikacji WHO panel genowy wymagany do postawienia rozpoznania patomorfologicznego powinien zawierać następujące markery: amplifikacja genu *MDM2* oraz rearanżacje genów *FUS*, *DDIT3*, *EWSR1*, *SS18*, *PDGFB* i *COL1A1* [9].

Zwykle panele dedykowane do diagnostyki różnicowej i terapii mięsaków dostępne komercyjnie obejmują dużą liczbę markerów molekularnych np.: *ALK*, *BCOR*, *BRAF*, *CAMTA1*, *CCNB3*, *CIC*, *CSF1*, *CTNNB1*, *EGFR*, *EPC1*, *ERG*, *ESR1*, *ETV1*, *ETV4*, *ETV5*, *ETV6*, *EWSR1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FOS*, *FOSB*, *FOXO1*, *FUS*, *GLI1*, *HMG2A*, *JAZF1*, *MBTD1*, *MDM2*, *MEAF6*, *MET*, *MGEA5*, *MKL2*, *MYOD1*, *NCOA1*, *NCOA2*, *NCOA3*, *NR4A3*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *NUTM1*, *PAX3*, *PDGFB*, *PDGFRA*, *PHF1*, *PLAG1*, *PRKCA*, *PRKCB*, *PRKCD*, *RAF1*, *RET*, *ROS1*, *SS18*, *STAT6*, *TAF15*, *TCF12*, *TFE3*, *TFG*, *USP6*, *VGLL2*, *YAP1*. Zastosowanie szerokich paneli umożliwia kompleksową charakterystykę molekularną, jednakże zwiększa jednocześnie koszty badania oraz wymagania sprzętowe. **Zasadne wydaje się określenie w warunkach polskich podstawowego zakresu koniecznego do klasyfikacji pacjentów z mięsakami oraz prowadzonych u nich terapii.**

## Panele genowe w nowotworach piersi, jajnika, gruczołu krokowego i trzustki (ICD 10 – C50, C56, C61, C25)

Rak piersi występuje w Polsce z częstością 12 tys., a rak jajnika 3,5 tys. przypadków rocznie [1]. Około 10% raków piersi i jajnika ma charakter dziedziczny.

**Zgodnie z kryteriami NCCN u osób z wysokim obciążeniem rodowodowo-klinicznym jako badanie pierwszego rzutu rekomendowany jest panel genów *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*, *CHEK2* i *ATM* [10].**

Wykrycie nosicielstwa mutacji w genach wysokiego ryzyka takich jak *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN* u chorych na raka piersi wskazuje na przewagę radykalnego postępowania operacyjnego (mastektomia) nad zazwyczaj stosowanym oszczędzającym (kwadrantektomia). Ponadto obecność ww. wariantów w *BRCA1* lub *BRCA2* wskazuje na prawdopodobnie wysoką skuteczność pochodnych platyny w terapii.

Wykrycie nosicielstwa wariantu związanego z dziedziczną predyspozycją do nowotworów u osoby chorującej, wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju kolejnej, niezależnej, choroby nowotworowej, a u osoby zdrowej (bezobjawowej) z ryzykiem rozwoju nowotworu będącego w spektrum zdiagnozowanego zespołu, w związku z czym osoby te powinny zostać objęte odpowiednimi badaniami profilaktycznymi [11].

**Do badań genetycznych wykonywanych na tkance nowotworowej w celu doboru terapii celowanej należy:**

- Badanie amplifikacji genu *HER-2* (terapia anty-HER-2).
- Badanie mutacji genu *PIK3CA* u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym (terapia inhibitorami PI3K).
- Badanie mutacji *BRCA1/2* (terapia inhibitorami PARP, PARPi)
  - u pacjentek z potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub luminalnym zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym (wyjątkowo możliwe jest wykonanie badania mutacji germinalnych z krwi obwodowej)
  - u pacjentek z rakiem jajnika,
  - u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego,
  - u pacjentek/pacjentów z rakiem trzustki.

W przypadku badania *BRCA1/2* zastosowanie mają panele dwugenowe, umożliwiające wykrycie wariantów typu SNV i indel w sekwencjach eksonowych obu genów, a także na granicach ekson-intron. Niektóre panele umożliwiają także analizę wariantów typu CNV.

**U określonych pacjentek z rakiem jajnika *BRCA1/2* ujemnym można wykonać badanie techniką NGS w kierunku deficytu rekombinacji homologicznej** (z ang. *Homologous Recombination Deficiency* – HRD), co w przypadku wyniku dodatniego umożliwia włączenie terapii PARPi [12]. Niestety badanie to nie jest obecnie refundowane przez NFZ.

## Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP)

Kompleksowe profilowanie genomowe (z ang. *Comprehensive Genomic Profiling* – CGP) jest wysokoprzepustowym badaniem genomowym pozwalającym na jednoczasową ocenę zmian takich jak SNV, CNV, amplifikacje, fuzje i inne zmiany (sygnatury) genomowe takie jak niestabilność mikrosatelitarna, obciążenie mutacyjne guza (z ang. *Tumor Mutational Burden* – TMB) oraz utrata heterozygotyczności (z ang. *loss of heterozygosity* – LOH), alleliczna nierównowaga telomeryczna (z ang. *telomeric allelic imbalance* – TAI) i duże aberracje chromosomowe (z ang. *large scale state transition*).

CGP ma zastosowanie w przypadkach, w których standardowe badania genetyczne nowotworu nie pozwoliły na postawienie precyzyjnej diagnozy lub włączenia spersonalizowanego leczenia. Kompleksowe profilowanie genomowe najczęściej jest wykorzystywane w diagnostyce uzupełniającej niedrobnokomórkowego raka płuca, mięsaków tkanek miękkich i kości, czerniaka skóry lub błon śluzowych, a także raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej.

## Panele oryginalne/autorskie (ang. *custom panels*)

Rozwój technologii NGS umożliwia zaprojektowanie własnego, oryginalnego panelu zawierającego wybrane geny w zależności od profilu i zapotrzebowania. Umożliwia to optymalizację procesu diagnostycznego i badanie tylko niezbędnych markerów diagnostycznych. Przed wprowadzeniem takiego panelu konieczna jest jego pełna walidacja w laboratorium.

## PODSUMOWANIE

W związku z dynamicznym rozwojem terapii celowanych stosowanych w onkologii i sukcesywnie pojawiających się nowych możliwościach leczenia opartych o profilowanie molekularne nowotworu inwestycja w rozwój diagnostyki molekularnej jest w pełni uzasadniona. Konieczne są odpowiednie nakłady finansowe na infrastrukturę, aparaturę badawczą, szkolenie personelu, a także zapewnienie wysokiej jakości badań poprzez udział laboratoriów w międzynarodowych zewnątrzlaboratoryjnych kontrolach jakości oraz procesie akredytacji na zgodność z normą PN-EN ISO 15189.

W ostatnim czasie został opublikowany raport przez europejskie organizacje kontroli jakości badań molekularnych, w którym prezentowane są alarmujące dane dotyczące dostępności badań NGS w Europie. Zaledwie 10% przypadków wymagających molekularnego profilowania jest badanych z wykorzystaniem NGS, a w niektórych krajach odsetek ten wynosi zaledwie 2%. Pomimo międzynarodowych wytycznych wskazujących na konieczność badań wielogenowych, w Europie mniej niż połowa pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ma wykonywane badania markerów z użyciem paneli genowych [13].

Z uwagi na fakt, że niejednokrotnie materiał tkankowy lub cytologiczny z guza nowotworowego jest skąpy, rozwiązanie w postaci jednoczasowego badania wielu genów wraz z badaniem sygnatur genowych z pojedynczej próbki materiału, niesie za sobą ogromne korzyści dla pacjenta onkologicznego.

Obecnie w Polsce finansowanie przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) obejmuje diagnostykę z użyciem paneli genetycznych NGS, jako „zaawansowane badanie genetyczne” w chorobach nowotworowych z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub z materiału archiwalnego, jednakże brakuje finansowania dla kompleksowego profilowania genetycznego. **Zastosowanie CGP u pacjentów z rzadkimi zmianami genomowymi otwiera możliwość zastosowania nowych terapii celowanych, immunoterapii czy kwalifikacji pacjentów do badań klinicznych, dlatego konieczne są zmiany systemowe umożliwiające finansowanie tego badania.**

Potrzebna jest optymalizacja procesu diagnostycznego oraz wypracowanie i opublikowanie ogólnokrajowych standardów w diagnostyce molekularnej nowotworów, które będą obowiązywać we wszystkich ośrodkach, tak, by opieka nad pacjentem onkologicznym była optymalna i porównywalna w każdym regionie Polski.



**ŹRÓDŁA:**

- 1/ Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 08/02/2023
- 2/ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 1.2023 – December 22, 2022
- 3/ Hendriks LE, Kerr K, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
- 4/ Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Jan;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056
- 5/ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 3.2022 – January 25, 2023
- 6/ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 2.2022 – December 7, 2022
- 7/ Central Nervous System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 6 WHO Classification of Tumours Editorial Board 2021
- 8/ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Central Nervous System Cancers Version 2.2022 – September 29, 2022
- 9/ WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed. Vol. 3). <https://publications.larc.fr/588>
- 10/ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2023 – February 13, 2023 NCCN.org
- 11/ Doraczyńska-Kowalik A, Janus-Szymańska G, Matkowski R, Michałowska D, Sąsiadek MM. Genetics and Oncology (part 2.). Fundamentals of personalised medicine in the treatment of breast and ovarian cancer. *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 187–202
- 12/ Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, Chang DK, Garsed DW, Jonkers J, Ledermann JA, Nik-Zainal S, Ray-Coquard I, Shah SP, Matias-Guiu X, Swisher EM, Yates LR. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1606-1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33004253
- 13/ Normanno N, Apostolidis K, Wolf A, Al Dieri R, Deans Z, Fairley J, Maas J, Martinez A, Moch H, Nielsen S, Pilz T, Rouleau E, Patton S, Williams V. Access and quality of biomarker testing for precision oncology in Europe. *Eur J Cancer.* 2022 Nov;176:70-77. doi: 10.1016/j.ejca.2022.09.005. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36194905

dr Paula Dobosz

## ZAAWANSOWANE METODY ANALIZY LUDZKIEGO GENOMU



### Wczesne badania genetyczne

Dzisiaj genomika na dobre zaczęła znajdować swoje miejsce w wielu dziedzinach życia, nie tylko we wszystkich obszarach medycyny. Niezmiennie jednak to **onkologia pozostaje najlepszym przykładem rewolucyjnego charakteru genomiki**. Wczesne badania genetyczne, znane od dwóch-trzech dekad, opierały się wyłącznie na analizie pojedynczych, niewielkich zmian – często były to zmiany pojedynczego nukleotydu w obrębie większej sekwencji, a w najlepszym wypadku, nieco później, były to wybrane fragmenty genów, może czasami cały gen.

**Wczesne badania koncentrowały się na analizie wariantów germinalnych**, czyli takich, z którymi pacjenci się urodzili, a które predysponowały ich do zachorowania na daną chorobę lub przynajmniej zwiększały ryzyko zachorowania. Najlepiej znane przykłady genów związanych z wyższym ryzykiem zachorowania na niektóre nowotwory to: *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *PALB2*.

### Badania mutacji somatycznych

Jednakże rozwój genomiki i coraz większe możliwości technologiczne przekierowały uwagę badaczy również na zmiany zachodzące w samych komórkach nowotworowych. Te mutacje nazywamy somatycznymi i generalnie nie są one dziedziczne, zatem dotyczą wyłącznie pacjenta. Niestety, często są one groźniejsze z punktu widzenia możliwego ryzyka wystąpienia procesów nowotworzenia.

**To właśnie mutacje odnajdywane w różnych nowotworach zmieniły oblicze onkologii: oto zaczęto klasyfikować nowotwory na podstawie posiadanych przez nie wariantów genetycznych i wszelkich cech biologicznych, a nie tkanki pochodzenia, jak to miało miejsce historycznie.**

Było to odzwierciedleniem ówczesnego stanu wiedzy i możliwości technologicznych, co w efekcie obserwacji jedynie makro- i mikroskopowych umożliwiało klasyfikację nowotworów jako „rak trzustki” czy „rak prostaty”. Dostępne technologie oraz posiadana wiedza pozwalały jedynie na klasyfikację guzów względem ich miejsca pochodzenia, tkanki bądź organu, z których się wywodziły. Przez wiele dekad podążały za tym również wytyczne dotyczące leczenia, czego pokłosiem jest istniejący do dzisiaj system rejestracji leków „na danego raka” – rekomendacje do zastosowania danego leku w przypadku raka piersi bądź raka wątroby, podobnie zresztą jak nomenklatura stosowana w badaniach klinicznych.

Pewnym *novum* było wprowadzanie bardziej precyzyjnych określeń badanego podtypu nowotworu – na przykład badanie kliniczne prowadzone jest wyłącznie w raku piersi wykazującym ekspresję określonego receptora bądź posiadającym wybrane cechy biologiczne.

## Podejście onkoagnostyczne

Idąc o krok dalej docieramy do podejścia onkoagnostycznego – czyli takiego, w którym nie interesuje nas tkanka pochodzenia guza czy jego oficjalna nazwa w medycznej systematyce, ale posiadane przez jego komórki mutacje. Nawet FDA wydaje już pierwsze zgody na zastosowanie preparatów w każdym nowotworze, czyli zgodnie z podejściem onkoagnostycznym, o ile posiada on konkretne warianty genetyczne, co ma związek z działaniem danego leku – mówimy tutaj o medycynie personalizowanej oraz terapiach celowanych molekularnie.

**Medycyna personalizowana zajmuje się precyzyjnym dopasowaniem leku do biologii danego nowotworu, posiadanych przez guza mutacji u konkretnego pacjenta. Odchodzimy już od „leku na raka piersi”, a powoli zmierzamy w kierunku zdecydowanie skuteczniejszego podejścia molekularnego, w którym staramy się najpierw dokładnie zrozumieć, co jest uszkodzone, aby następnie sięgnąć po odpowiednie narzędzia naprawy.**

## Przydatność badania całogenomowego w raku piersi

Rozważmy konkretny przypadek nowotworu, niech to będzie rak piersi. W Polsce, pomimo postępu, jaki dokonał się w medycynie w ciągu ostatniej dekady, śmiertelność kobiet z powodu raka piersi jest wciąż jedną z najwyższych w Europie. Według statystyk Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC), rak piersi pozostaje najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie. Ze względu na genetyczną i molekularną złożoność nowotworów piersi, każdy przypadek powinien być traktowany jako unikatowy, a zatem wybór odpowiedniego schematu terapeutycznego winien być zależny od jego indywidualnych potrzeb. Pomimo znaczącego rozwoju medycyny personalizowanej oraz celowanych terapii lekowych, wciąż brakuje optymalnej strategii postępowania i kwalifikacji pacjentek do skutecznych metod leczenia.

Omówione już w poprzednich częściach niniejszego opracowania metody diagnostyki genetycznej są od lat znane i stosowane, jednakże nie zawsze dostarczają odpowiedzi na poszukiwane pytania, nie w każdym przypadku pozwalają na pełną diagnostykę. Do najbardziej zaawansowanych badań genetycznych należą: analiza całego eksomu (czyli całej sekwencji kodującej białka, około 1-2% genomu; ang. *whole-exome sequencing* – WES) oraz analiza całego genomu (ang. *whole-genome sequencing* – WGS). To ostatnie badanie jest tak naprawdę kompleksową analizą niemalże całego genomu pacjenta, powyżej 99,9%. Z uwagi na wysoki stopień skomplikowania takiej analizy, potrzebny do jej wykonania czas i zasoby, w tym interdyscyplinarny zespół specjalistów, tego typu analizy nie są rutynowo wykonywane i pozostają w Polsce narzędziem badawczym.

**Analiza całogenomowa, czyli WGS, pozwala kompleksowo scharakteryzować genetyczną przyczynę powstania nowotworu, jego podtyp molekularny oraz pomaga zaplanować dalsze leczenie, również z użyciem nowoczesnych terapii celowanych.**

Badanie łączy w sobie wszystkie obecnie stosowane testy onkogenetyczne: badania kariotypu (GTG), fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) MLPA, aCGH, testów PCR i wykorzystujących sekwencjonowanie Sangera oraz paneli genowych NGS. Dostarcza również dodatkowych informacji, niemożliwych do uzyskania żadną inną metodą, jak np. interakcje i korelacje pomiędzy różnymi częściami genomu, sygnatury genomowe itd.

**Rozważany eksperymentalny protokół diagnostyczny oparty na sekwencjonowaniu całogenomowym zakłada wykonanie badania na wczesnym etapie leczenia** (zaraz po uzyskaniu rozpoznania patomorfologicznego nowotworu, najlepiej we wczesnym stadium rozwoju nowotworu). Dzięki tak szybkiemu wykonaniu badania, jego wynik będzie mógł wspierać lekarza na kolejnych etapach leczenia onkologicznego pacjenta, co ma ogromne znaczenie dla powodzenia terapii, mając na uwadze chociażby fakt, iż chemioterapia indukuje powstawanie nowych mutacji w genomie komórek pacjentki.

**Pierwszą istotną informacją dostarczoną lekarzowi jest informacja o podtypie molekularnym danego nowotworu** (na przykład hormonozależny, z nadekspresją receptorów HER2, potrójnie negatywny), uzupełniając ocenę histopatologiczną, szczególnie w przypadkach o niejednoznacznym wyniku. Dodatkowo, lekarz otrzyma wiedzę o potencjalnych rodzinnych predyspozycjach do nowotworów, jak i o wrodzonych patogennych wariantach genetycznych, istotnych z punktu widzenia prowadzenia dalszego leczenia, np. mutacji w genach *BRCA1/2* lub innych takich jak: *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PMS2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *NF1*, *CDH1* itd.

**W zależności od określonego podtypu molekularnego, profil genetyczny nowotworu będzie mieć znaczenie prognostyczne oraz zastosowanie w ocenie ryzyka nawrotu lub wznowy, a także intensywności leczenia.**

Przykładowo, w przypadku wczesnych nowotworów piersi, wynik sekwencjonowania całogenomowego może wspierać decyzję lekarza o zintensyfikowaniu leczenia i konieczność podawania chemioterapii w połączeniu z hormonoterapią, analogicznie do obecnych już na rynku diagnostycznym testów panelowych i opartych na ekspresji genów, np. OncotypeDX lub MammaPrint. W przypadku potrójnie negatywnych nowotworów piersi na podstawie badania całogenomowego można zidentyfikować podatność na leczenie cytostatykami na bazie związków platyny (*cisplatyna* czy *karboplatyna*). Pacjentki, u których wykryte zostaną zmiany genetyczne, dla których istnieją odpowiednie zarejestrowane terapie celowane, będą mogły być zakwalifikowane do leczenia z zastosowaniem tych nowoczesnych leków, np. inhibitorów PARP, inhibitorów PIK3CA, inhibitorów CDK4/6 czy immunoterapii (inhibitorów PD-1/PDL1). Wyniki badania całogenomowego mogą być również przydatne u pacjentek, u których nie wykryto wskazań do terapii celowanych. W tym przypadku badanie całogenomowe może pomóc w wyborze optymalnego schematu tradycyjnego leczenia, np. w przypadku patogennych wariantów w genie *DPYD* zalecane jest niestosowanie *5-fluorouracylu* i *kapecytabiny*, ze względu na silne, zagrażające życiu skutki uboczne.

## Testowanie całego genomu staje się standardem

Analiza całego genomu dostarcza informacji nie tylko na temat możliwych do zastosowania leków, ale często również na temat takich substancji, których u danego pacjenta nie powinno się stosować.

**Testowanie całego genomu jest już rekomendowane m.in. przez Europejską Agencję Leków, a wprowadzone zostało już jako standard postępowania w wielu ośrodkach Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych. Skuteczność leczenia onkologicznego w przypadku guzów litych wzrosła o 36% po pierwszych 2 latach pilotażu prowadzonego w Wielkiej Brytanii, co skłoniło decydentów do wprowadzenia w 2023 roku programu wykonywania analizy całego genomu u wszystkich pediatricznych pacjentów onkologicznych.**

W przypadku wystąpienia wznowy lub nawrotu choroby, istnieje możliwość wykonania kolejnej analizy całogenomowej z materiału pobranego ze wznowy. Analiza uzupełniająca pierwotne badanie może w wielu przypadkach zidentyfikować przyczynę oporności na dotychczasowe leczenie oraz dostarczyć wskazań do wyboru innych opcji leczenia. Warto pamiętać, że guzy lite są wysoce heterogenne, a każdy przerzut może mieć zupełnie inną strukturę genetyczną względem guza pierwotnego. Ponadto nowotwory nieustannie podlegają procesom ewolucyjnym, nowe zmiany w DNA powstają także pod wpływem stosowanych leków onkologicznych.

## Użyteczność naukowa materiału poddiagnostycznego WES

Osobnym aspektem zaawansowanych badań całogenomowych jest użyteczność naukowa materiału poddiagnostycznego w postaci materiału genetycznego lub danych genetycznych (tylko wtedy, jeśli jego zbieraniu towarzyszyły odpowiednie zgody pacjentów). Jego analiza może być wykorzystana jako badania wstępne do kolejnych prób przedklinicznych, jak i badań podstawowych związanych z rozwojem onkologii i diagnostyki genetycznej. Dane genomowe z uwagi na wielkość plików i dostarczanych informacji bywają nazywane „big data” i stanowią także zbiory treningowe dla tworzonych algorytmów wykorzystujących metody sztucznej inteligencji.

## Badania WES i WGS w Polsce

Według danych oficjalnych **w Polsce 14 ośrodków umożliwia wykonanie analizy całego eksomu (WES)**, z czego 10 stanowią instytucje prywatne. **W przypadku analizy całego genomu (WGS) jedynie 4 ośrodki deklarują taką możliwość, przy czym 2 z nich posiadają faktyczne dowody naukowe na przeprowadzone analizy.** Warto zauważyć, że w obu przypadkach nie były to inicjatywy pojedynczych osób ani instytucji, a raczej efekty wielośrodkowej współpracy podmiotów prywatnych i publicznych.

Pamiętając o wysokim stopniu skomplikowania takiej analizy, jeśli rozbijemy cały proces na poszczególne etapy składowe, to etap izolacji DNA odbywa się najczęściej w danym laboratorium, a sam proces sekwencjonowania jest najczęściej zlecany laboratorium zewnętrznym. Prawie zawsze są to laboratoria poza granicami kraju, np. CeGat, Blueprint Genetics, Macrogene itd. Proponowany przez nie koszt badań jest niższy z uwagi na dużą liczbę przeprowadzanych jednocześnie reakcji sekwencjonowania. Także najdłuższa i najbardziej skomplikowana część, czyli obróbka bioinformatyczna wraz z analizą i interpretacją uzyskanych wyników jest wykonywana zewnętrze w przypadku badania typu WES, natomiast w badaniach typu WGS jest to zależne od ośrodka i celu wykonywania analizy. **Średni deklarowany czas ośrodków na wykonanie całej procedury (od pobrania próbki do dostarczenia wyniku) to około 3-6 miesięcy w przypadku WES, oraz ponad 6 miesięcy w przypadku WGS.**

## Jakość i bezpieczeństwo badań genomu

Niezwykle długi czas wykonywania badania jest związany m.in. ze stosowaną technologią tzw. krótkich odczytów, typową dla platform NGS, która wymusza wieloetapowe kroki obróbki bioinformatycznej uzyskiwanych danych. Podczas gdy platformy takie jak Illumina i Ion Torrent radzą sobie z fazowaniem fragmentów od 400 do 900 par zasad, platformy stosujące techniki trzeciej generacji – PacBio i ONT – pozwalają na sekwencjonowanie znacznie dłuższych fragmentów, obejmujących nawet cały statystycznej długości gen (rzędu 10 tys. par zasad). Stosowane najczęściej platformy NGS, generujące dane w postaci krótkich odczytów, miały także trudności w sekwencjonowaniu regionów genomu, zawierających np. powtórzenia nukleotydów, w tym fragmentów genomu szczególnie związanych z odpornością takich jak HLA.



Oprócz lepszego fazowania genów polimorficznych zaletami platform stosujących techniki wyższych generacji są: skuteczniejsze wykrywanie i właściwa charakterystyka rearanżacji strukturalnych, uzyskiwanie danych w czasie rzeczywistym oraz znacznie krótszy czas oczekiwania na wynik (nawet imponujące kilka dni w przypadku WGS).

Fakt korzystania z natywnego DNA pozwala uniknąć błędów, jakie występują w przypadku procesu amplifikacji przeprowadzanego w ramach technik *short-read*. Główną dotychczasową wadą technik *long-read*, w porównaniu z technikami drugiej generacji typu *short-read*, był wyższy wskaźnik błędu generowanego przez urządzenia. Jednakże traci on na znaczeniu w miarę rozwoju technologii, np., w przypadku ONT – modyfikacji białek nanoporowych oraz poprawy działania algorytmów opartych na sieciach neuronowych (tzw. *basecalling algorithms*), „tłumaczących” wartość natężenia prądu na odpowiednie sekwencje DNA. Wszystkie dostępne obecnie techniki są porównywalne nie tylko względem wprowadzanego błędu systematycznego, ale również kosztów samego sekwencjonowania.

Kolejnym powodem, dla którego czas oczekiwania na wyniki zaawansowanego badania genetycznego jest tak długi, jest ogromna ilość uzyskiwanych danych oraz niezwykle wysoki poziom skomplikowania ich analizy: pierwsze pliki zawierają zwykle około 160 000 potencjalnie istotnych wariantów genetycznych dla jednego pacjenta, które następnie analizuje się przez pryzmat dostarczonych przez klinicystę informacji. Ten element ma szczególne znaczenie w przypadku diagnostyki chorób rzadkich.

Warto pamiętać, że **w przypadku chorób rzadkich powinno się wykonywać tzw. analizę trio**, obejmującą potwierdzenie wykrytego wariantu u rodziców probanta (obecności lub jego braku). Natomiast **w przypadku diagnostyki onkologicznej wykonuje się analizę 2 genomów**, jeden pochodzi z komórek guza (genom somatyczny), a drugi z krwi pacjenta (genom germinalny). Wykorzystuje się przede wszystkim świeżą, nieutrwaloną tkankę pobraną np. podczas biopsji lub resekcji guza, ponieważ poziom zdegradowania materiału genetycznego zawartego w tkankach utrwalonych w bloczku parafinowym jest najczęściej zbyt duży, aby możliwe było rzetelne przeprowadzenie tak zaawansowanych i kompleksowych analiz genomowych do celów diagnostycznych. Te elementy również wpływają na wysokie koszty i długi czas wykonania badania.

Tak obszerne badania dostarczają jednak nie tylko informacji na interesujący nas klinicznie temat, ale mogą stanowić źródło danych dla innych podmiotów, o czym szerszej piszą w niniejszym Raporcie mgr Topolski oraz mgr Zawila-Niedźwiecki. Na przykład firmy ubezpieczeniowe od lat zgłaszają zainteresowanie wykorzystaniem wyników badań genetycznych w celu szacowania ryzyka. Rada Unii Europejskiej, a także rządy wielu innych krajów (w tym UK, USA czy Australii) wprowadziły ograniczenia i memoranda limitujące lub zakazujące możliwość wykorzystania danych genetycznych w takim celu, w szczególności wyników dotyczących ryzyka jednostki związanego z potencjalnym zachorowaniem na pewne choroby w przyszłości. **Genetyka jest bowiem probabilistyczna, a niezwykle rzadko deterministyczna.**

Problemem jest również kwestia dalszego udostępniania danych oraz ich ochrony. Tak wielkie ilości danych wymagają potężnej infrastruktury IT oraz zaangażowania specjalistów, w tym administratorów sieci oraz inspektorów RODO.

Niezbędne są także szczegółowe procedury przechowywania i udostępniania danych genomowych, zgodne z podpisywanymi przez uczestników badania (bądź pacjentów) formularzami świadomej zgody.

**W tym miejscu warto zaznaczyć, iż wiele firm oferuje komercyjne sekwencjonowanie całego genomu w trybie DTC (z ang. *direct-to-consumer*).** Są to zamawianie przez Internet badania często bez konsultacji ani późniejszej interpretacji specjalisty. Firmy te mogą pozwolić sobie na oferowanie tak zaawansowanych badań za bardzo niską kwotę (nawet poniżej 250 euro za genom; bez analizy i interpretacji, zwykle raport taki generowany jest automatycznie przez komputer), ponieważ zarabiają dodatkowo na dalszym udostępnianiu/odsprzedażaniu zgromadzonych danych do celów komercyjnych.

Poruszony także w tym opracowaniu problem braków kadrowych jest jednym z koronnych powodów, obok kwestii finansowych oraz kompleksowości analiz, dla których zaawansowana diagnostyka genomowa pozostaje wciąż trudnodostępna. Laboratorium zajmujące się genomiką odbiega od klasycznie pojmowanego laboratorium genetycznego, w którym prym wiodą diagności oraz tzw. *wet-lab*. W przypadku analiz genomowych największą część czasu zajmują analizy bioinformatyczne, a zatem to serwery o dużej mocy oraz komputery będą stanowiły większą część jego wyposażenia.

**Kluczowym segmentem takiego przedsięwzięcia, jak analiza genomowa, pozostaje interdyscyplinarny i doświadczony zespół, w skład którego, w zależności od potrzeb i profilu wykonywanych zadań, mogą wchodzić genetycy, biotechnolodzy, biolodzy, diagności, analitycy genomowi, lekarze, informatycy, bioinformatycy, biostatystycy, specjaliści obsługi sieci, specjaliści RODO, a nawet prawnicy i bioetycy.**

W Polsce problemem jest także niska świadomość społeczna na tematy związane z genetyką i genomiką, w szczególności dotyczące nie tylko samych możliwości, co potencjalnych zagrożeń (ten aspekt jest szerzej omówiony w rozdziale Raportu dotyczącym bioetyki).

## Podsumowując, analiza całego genomu pozwala na:

- Identyfikację istotnych klinicznie zmian, które zaszły w komórkach nowotworowych i mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne (medycyna personalizowana).
- Prześledzenie procesów, które u danego pacjenta doprowadziły do powstania nowotworu.
- Zidentyfikowanie przyczyny powstania nowotworu (sygnatury mutacji).
- Określenie ryzyka przekazania potomstwu dziedzicznych mutacji, jeśli takie zostaną wykryte, zwiększających ryzyko zachorowania na określone nowotwory dziedziczne.
- Wskazanie opcji terapeutycznych, które dla danego pacjenta są przeciwwskazane lub ich dawka powinna być zmieniona i dobrana indywidualnie, o ile istnieją odpowiednie dane naukowe (farmakogenomika), na przykład pewne substancje stosowane w chemioterapii, ale również np. antydepresanty.
- Oszczędność czasu i finansów – dla pacjenta onkologicznego czas ma ogromne znaczenie, a terapia dobrana indywidualnie już na samym początku leczenia znacznie podnosi szanse na skuteczne wyleczenie nowotworu.
- Określenie częstości występowania wariantów genetycznych w danej populacji (w przypadku dużych zbiorów danych genomowych).
- Rozwój nauki i wykorzystanie uzyskanych danych w wielu projektach naukowych.

**ŹRÓDŁA:**

- 1/ <https://www.genomicsengland.co.uk/> – data wejścia na stronę: 7.05.2023
- 2/ <https://www.genome.gov/> – data wejścia na stronę: 7.05.2023
- 3/ Raport Najwyższej Izby Kontroli „Bezpieczeństwo badań genetycznych. Lata 2012–2017”, (<https://www.nik.gov.pl/plik/id,16681,vp,19235.pdf>) – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 4/ „Nowoczesna diagnostyka w onkologii. Innowacje, rekomendacje i ścieżki postępowania w onkologii personalizowanej” monografia naukowa w cyklu „W gabinecie lekarza specjalisty” Red. Nauk. Paula Dobosz; Wyd. PZWL 2021
- 5/ Paula Dobosz „Fakty i mity genetyki nowotworów” – wyd. Folia na Faktach, 2023
- 6/ <https://blueprintgenetics.com/> – data wejścia na stronę: 5.05.2023
- 7/ <https://www.cephg.com/> – data wejścia na stronę: 7.05.2023
- 8/ <https://warsawgenomics.pl/#/> – data wejścia na stronę: 7.05.2023
- 9/ <https://sklep.cbdna.pl> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 10/ <https://zdrowegeny.pl/badania-genetyczne/badanie-wes> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 11/ [https://www.umb.edu.pl/mpb/oferta\\_uslugowa/25764,Sekwencjonowanie\\_genomu](https://www.umb.edu.pl/mpb/oferta_uslugowa/25764,Sekwencjonowanie_genomu) – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 12/ <https://www.testdna.pl/badanie-wes-najszybsze-badanie-genetyczne/> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 13/ <https://www.genesis.pl/study/wes-focus-analiza-wszystkich-patogennych-wariantow-genow> data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 14/ <https://genomikapolska.pl/uslugi/?u=sekwencjonowanie-calogenomowe-wgs> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 15/ <http://www.genomed.pl/index.php/pl/badania-genetyczne/lista-badan/diagnostyczna-analiza-eksomu> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 16/ <https://dworska.pl/baza-wiedzy-dw2/badania-genetyczne-testdna/badanie-wes> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 17/ <https://genetyka.wum.edu.pl/content/wykaz-uslug> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 18/ [https://gynlab.pl/badanie-wes/?gclid=CjwKCAjwzuqgBhAcEiwAdj5dRsWSqAKxByTUFbmF3f-fEaAshq0Hx49AgC5ehjupgdDAPEN6EQ1zkxOC1RsQAvD\\_BwE](https://gynlab.pl/badanie-wes/?gclid=CjwKCAjwzuqgBhAcEiwAdj5dRsWSqAKxByTUFbmF3f-fEaAshq0Hx49AgC5ehjupgdDAPEN6EQ1zkxOC1RsQAvD_BwE) – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 19/ <https://neurosphera.pl/uslugi/badanie-genetyczne-wes/> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 20/ <https://www.pbkm.pl/oferta/badania-genetyczne-plum-care> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 21/ <https://www.czd.pl/strony/dzialalnosc-kliniczna/pracownie/pracownia-genetyki-molekularnej> – data wejścia na stronę: 1.05.2023
- 22/ International Agency for Research on Cancer (IARC) <https://www.iarc.who.int/>
- 23/ The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490, 61–70 (2012).
- 24/ Rossing, et al. Whole genome sequencing of breast cancer. *APMIS* 2019; 127: 303–315.
- 25/ Testa et al., Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1):18. Published 2020 Mar 23. doi:10.3390/medsci8010018
- 26/ Yoshida et al., Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021 Nov;28(6):1167-1180.
- 27/ Verret et al., The Influence of Cancer Molecular Subtypes and Treatment on the Mutation Spectrum in Metastatic Breast Cancers. *Cancer Res* 1 August 2020; 80 (15): 3062–3069.
- 28/ Staaf et al., Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. *Nat Med* 25, 1526–1533 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0582-4>
- 29/ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876162321000407>
- 30/ <https://www.coe.int/en/web/bioethics/genetics> – data wejścia na stronę: 7.05.2023

dr n. med. Marzena Wojtaszewska



## PRZEPISY DOTYCZĄCE FUNKCJONOWANIA MEDYCZNYCH LABORATORIÓW GENETYCZNYCH I UREGULOWANIA PRAWNE DLA WYKONYWANIA TESTÓW GENETYCZNYCH I ICH JAKOŚCI

### Podstawa prawna działalności laboratoriów genetycznych w Polsce

Laboratorium genetyczne, wykonujące na zlecenie lekarza badania diagnostyczne jest Medycznym Laboratorium Diagnostycznym (MLD) lub znajduje się w strukturach Medycznego Laboratorium Diagnostycznego.

Wobec tego powinno zostać ono zarejestrowane w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) i uzyskać wpis do ewidencji MLD [1]. Chcąc sprawdzić czy Laboratorium Genetyczne wykonuje badania w jakości diagnostycznej należy odszukać na stronie Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych wybraną placówkę <https://kidl.org.pl/laboratory/map>. Jeżeli nie znajduje się ona w rejestrze powinniśmy poprosić personel o numer wpisu do ewidencji KIDL. Jest to istotne, ponieważ genetyka jako dziedzina „modna” jest przestrzenią do nadużyć. **Laboratoria nie znajdujące się w rejestrze KIDL nie są wiarygodne**, a wyniki przez nie wydawane mogą zostać zakwestionowane przez podmiot leczniczy, a co gorsza, mogą wyrządzić szkody pacjentowi, a nawet jego rodzinie.

**Laboratorium Genetyczne będące Medycznym Laboratorium Diagnostycznym obowiązują wszystkie zapisy Ustawy o Medycynie Laboratoryjnej oraz jej aktów wykonawczych [1]. Jest to podstawa prawna działalności laboratoriów oraz pracy diagnostów laboratoryjnych w Polsce.**

Ponadto każde MLD jest z definicji zakładem opieki zdrowotnej, w związku z tym podmiot kierujący Laboratorium musi przestrzegać także zapisów ustawy o Działalności Leczniczej [2] oraz ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta [3]. Jeżeli laboratorium działa w ramach publicznej ochrony zdrowia, zastosowanie ma także ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [4]. W każdym laboratorium personel posługuje się specjalistycznym sprzętem i odczynnikami o potwierdzonej jakości. Tę jakość z kolei reguluje rozporządzenie w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* [5], nazywane w tym opracowaniu także Dyrektywą IVDR. Podczas użytkowania reagentów wytwarzane są w końcu uciążliwe i niebezpieczne odpady, których utylizację reguluje ustawa o odpadach [6].

Z przytoczonych powyżej ustaw oraz stosownych do nich rozporządzeń wynikają przepisy dotyczące warunków lokalowych, personelu, kontaktu z pacjentem, przechowywania i transportu próbek, a także przepisów sanitarnych i jakościowych we wszystkich Laboratoriach Medycznych. Nie ma tu miejsca na dowolność, szczególnie w przypadku kosztownych, wysoko-specjalistycznych badań genetycznych, które niosą za sobą przetwarzanie danych wrażliwych pacjenta.

## Warunki lokalowe w laboratorium genetycznym

Przepisy prawa polskiego regulują między innymi kwestie związane z warunkami sanitarnymi, lokalowymi oraz socjalno-bytowymi w MLD [7]. **Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne, powinno ono składać się z 4 typów pomieszczeń:**

- Pomieszczenia główne.
- Pomieszczenia specjalne.
- Pomieszczenia socjalne.
- Pomieszczenia służące do obsługi pacjentów.

**Na pomieszczenia służące do obsługi pacjentów** powinny składać się: pokój pobrań, poczekalnia z miejscami siedzącymi oraz toalety. Pomieszczenia te powinny zapewniać dyskrecję, godność pacjenta i poufność danych medycznych. Pomieszczenia do obsługi pacjentów powinny być koniecznie oddzielone od pomieszczeń, w których wykonuje się świadczenia medyczne, aby ograniczyć dostęp osób niepowołanych do dokumentacji medycznej, urządzeń laboratoryjnych i niebezpiecznych odczynników. Co istotne, w przypadku, gdy laboratorium jest częścią większej jednostki (np. szpitala), pomieszczenia służące do obsługi pacjentów mogą znajdować się poza jego obszarem, a do laboratorium jest przekazywany już pobrany materiał.

**W pomieszczeniach głównych** przeprowadza się czynności diagnostyki laboratoryjnej. W przypadku świadczeń z zakresu genetyki sposób aranżacji pomieszczeń nie jest uregulowany prawnie, natomiast laboratorium musi składać się z kilku odrębnych pomieszczeń o konkretnym układzie, zapewniającym czystość pracy z materiałem genetycznym.

**Wśród pomieszczeń specjalnych** znajdziemy pomieszczenia magazynowe, repozytoria próbek, chłodnie czy też archiwum.

**Pomieszczenia socjalne** muszą być zgodne z wymogami prawa pracy i zapewniać pracownikom możliwość zjedzenia posiłku lub wypicia napoju oraz odpoczynku w ramach przerwy lub dyżuru. Jako pomieszczenie socjalne traktowana jest także toaleta dla personelu.

## Personel laboratoryjny

Zgodnie z ustawą o medycynie laboratoryjnej, w laboratoriach samodzielnie wykonywać czynności diagnostyki laboratoryjnej mogą osoby legitymujące się prawem wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego, czyli diagnosty laboratoryjni, specjaliści laboratoryjni i przedstawiciele nielicznych specjalizacji lekarskich. Warto nadmienić, że zgodnie z zapisami ustawy zasadniczej zawód diagnosty laboratoryjnego jest zawodem zaufania publicznego [8].



Posiadają oni pełne prawo do wykonywania badań i ich autoryzacji. Pod ich nadzorem mogą także pracować biologowie, biotechnolodzy, lekarze oraz technicy analityki medycznej [1].

**Kierownikiem MLD musi być diagnosta laboratoryjny posiadający specjalizację adekwatną do profilu laboratorium, zatrudniony w pełnym wymiarze czasu pracy wyłącznie w jednym laboratorium [1].** Stąd w laboratorium genetycznym funkcję kierownika powinien pełnić specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej. Jednak z uwagi na rozległość genetyki medycznej, która jest dziedziną interdyscyplinarną, funkcję kierownika może pełnić także specjalista innej specjalności laboratoryjnej. **W praktyce istotne jest posiadanie przez kierownika tytułu specjalisty w jednej z 13 dziedzin medycyny laboratoryjnej, choć pożądane jest, by był to genetyk [9].** Tytuł specjalisty nadawany jest przez Krajową Izbę Diagnostów Laboratoryjnych osobom, które przeszły 4-5 letnie szkolenie i zdały egzamin specjalizacyjny.

Aby upewnić się, że kierownik posiada wymagane kwalifikacje, należy analogicznie jak w przypadku rejestru laboratoriów, wyszukać osobę po numerze prawa wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego lub po nazwisku w rejestrze KIDL <https://kidl.org.pl/diagnostic/search> lub w rejestrze e-Zdrowia <https://rdl.ezdrowie.gov.pl>

## Aparatura pomiarowa

Wypożyczenie laboratorium genetycznego stanowią urządzenia służące do zachowania czystości środowiska pracy (np. komory laminarne, dygestoria, autoklawy), do przechowywania i obróbki materiału biologicznego (urządzenia chłodnicze, wirówki, łaźnie, inkubatory, wytrząsarki, spektrofotometry, pipety, roboty pipetujące i inne) oraz właściwy sprzęt do prowadzenia analizy kwasów nukleinowych (termocyklery, sekwenatory, aparatura do elektroforezy) oraz sprzężone z nimi komputery i ich oprogramowanie. Wypożyczenie to ma specyficzny charakter.

Prawo Unii Europejskiej, na wzór prawa amerykańskiego, wdraża wspomnianą już wcześniej „Dyrektywę IVDR” nadzorującą wprowadzanie do obrotu m.in. urządzeń służących do diagnostyki medycznej (zwanej też jako diagnostyka *in vitro*) [5]. Zgodnie z Dyrektywą w teorii cała aparatura pomiarowo-badawcza, służąca do wykonywania badań w laboratoriach medycznych, powinna być certyfikowana do diagnostyki *in vitro*.

**Genetyka jako dziedzina wykonująca pomiary nawet 3,2 miliarda analitów (tyle jest par zasad w ludzkim genomie) skomplikowanymi i wieloetapowymi metodami, wymyka się sztywnym ramom Dyrektywy. Wobec tego wiele urządzeń takich jak sekwenatory, urządzenia pipetujące, fluorymetry czy termocyklery nie posiada certyfikatu IVDR, a nadzór nad nimi sprawowany jest w ramach laboratoryjnych Systemów Jakości [5,10].**

Bez względu na certyfikację urządzeń, każde laboratorium musi dbać o ich sprawność techniczną i nadzorować poprawność wykonywanych analiz. Stąd, aby urządzenie było uznane za sprawne, musi przechodzić określone w instrukcji producenta lub procedurach jakości cykliczne przeglądy techniczne, a także być poddane stosownym walidacjom i kalibracjom. **Przeglądy techniczne powinny być wykonywane przez autoryzowany serwis producenta lub przez jednostki akredytowane na normę ISO 17025 [11].**

## Reagenty i gospodarka materiałowa

Zgodnie z zapisami Dyrektywy IVDR reagenty i materiały zużywalne w laboratorium powinny posiadać certyfikat IVDR lub w przypadku metod opracowanych na potrzeby publicznej ochrony zdrowia, mieć umocowanie w laboratoryjnym systemie jakości [5, 10]. **Zgodnie z normą**

**ISO 15189 obieg odczynników, w tym numery serii i daty ich ważności muszą być monitorowane [10], a utylizacja zgodna z przepisami prawa krajowego [6].**

## Bezpieczeństwo w laboratorium

Z uwagi na mnogość zagrożeń występujących w laboratoriach medycznych, personel musi być świadomy ryzyka związanego z czynnikami zarówno fizycznymi, chemicznymi jak i biologicznymi w miejscu pracy i w miarę możliwości minimalizować te ryzyka.

**Wśród fizycznych zagrożeń** w laboratoriach genetycznych można wymienić narażenie na długotrwały hałas generowany przez większość urządzeń oraz groźne dla zdrowia promieniowanie UV, którym posługujemy się podczas elektroforezy oraz dekontaminacji. Może ono doprowadzić do poparzeń skóry i oczu oraz uszkodzenia wzroku. W laboratoriach genetycznych personel także niemal codziennie posługuje się gorącymi cieczami i/lub urządzeniami posiadającymi odsłonięte elementy grzejne, stąd ryzyko poparzeń. Urządzenia elektryczne niosą także ryzyko porażenia prądem.

Z uwagi na szerokie spektrum **substancji chemicznych** wykorzystywanych w genetyce, w tym kancerogennych i drażliwych, istnieje ryzyko związane z ekspozycją skóry, oczu i błon śluzowych na niebezpieczne dla zdrowia ksenobiotyki.

**Zagrożenie epidemiologiczne** w każdym MLD stanowi materiał biologiczny, który z zasady należy traktować jako zakaźny. Zakłucia i przypadki kontaktu materiału biologicznego ze śluzówką lub okiem diagnosty należy raportować jako ekspozycję na czynnik potencjalnie zakaźny. Wdrażana jest wówczas odpowiednia procedura poekspozycyjna.

Procedury związane z bezpieczeństwem w laboratoriach są uszczegółowieniem ogólnych przepisów dotyczących bezpieczeństwa w miejscu pracy, które regulują m.in. ustawa o Państwowej Inspekcji Sanitarnej, ustawa o Państwowej Inspekcji Pracy oraz wewnętrzne regulacje instytucji dotyczące bezpieczeństwa i higieny pracy [12, 13].

## Kontakt z pacjentem oraz personelem medycznym

Laboratorium genetyczne ma kontakt głównie ze zleceniodawcą instytucjonalnym z uwagi na charakter badań molekularnych, które są świadczeniami wysokospecjalistycznymi i powinny być wykonywane jedynie na zlecenie lekarza (genetyka, onkologa lub patomorfologa, hematologa, rzadziej pediatry lub specjalisty chorób wewnętrznych). Stąd wynik badania jest najczęściej przekazywany lekarzowi zlecającemu badanie lub jednostce, którą reprezentuje.

**Pacjent ma prawo do pełnej informacji o badaniu i musi wyrazić świadomą zgodę, aby jego materiał genetyczny mógł być przetwarzany do celów medycznych. Wynik badania może być wydany pacjentowi jako dokument medyczny, jednakże tylko do rąk własnych lub, w przypadku dziecka, prawnemu opiekunowi [3, 14].**

Powyższe obostrzenia są związane z charakterem informacji genetycznej, która traktowana jest dwojako – jako materiał biologiczny i informacja wrażliwa. Unikalną cechą badania genetycznego, a szczególnie badanie całoeksomowego lub genomowego, jest ryzyko wykrycia zmiany genetycznej nie będącej celem skierowania, a dotyczącej szeroko rozumianego ryzyka genetycznego pacjenta. Stąd **pacjent powinien mieć możliwość podpisania klauzuli *opt out*, zatajającej dodatkowe informacje genetyczne, nie będące celem skierowania [15].**

## Jakość

Z uwagi na bezpośrednie przełożenie wyników badań genetycznych na decyzje terapeutyczne względem pacjenta, stosowane metody badawcze muszą być wiarygodne i niezawodne. Istnieją trzy poziomy weryfikacji wiarygodności badań: walidacja metod, wewnątrzlaboratoryjna kontrola jakości (ang. *Internal Quality Assessment* – IQA) oraz międzylaboratoryjna (zewnętrzna) kontrola jakości (ang. *External Quality Assessment* – EQA).

**Walidacją metody** nazywamy sprawdzenie krytycznych dla testu genetycznego parametrów analitycznych: co najmniej czułości i swoistości analitycznej, powtarzalności i odtwarzalności oraz limitu detekcji wraz z niepewnościami pomiaru dla metod jakościowych, a w przypadku testów ilościowych także liniowości metody [5].

Walidacja metody odbywa się przed wdrożeniem badania do diagnostyki, powinna być wykonana na możliwie jak największej liczbie materiałów referencyjnych (przyjmuje się że na co najmniej 30 próbkach dodatnich i ujemnych) o zbliżonych parametrach do próbek badanych. Walidacja metod jest niezbędna dla wszystkich badań diagnostycznych, przy czym w przypadku testów wytwarzanych komercyjnie obowiązek walidacji ciąży na wytwórcy, zaś w przypadku testów opracowanych przez laboratoria na potrzeby publicznych jednostek opieki zdrowotnej – na samym laboratorium. **Szczegółowe wymagania dot. walidacji metod w laboratorium są zawarte w normie ISO 15189 [10].**

W przypadku klasycznych metod diagnostyki laboratoryjnej dla każdego analitu dostępne są komercyjne kontrole, kalibratory i materiały referencyjne produkowane zgodnie z wymaganiami normy ISO 17034 [16], jednakże w przypadku metod genetyki molekularnej istnieje bardzo niewiele tego typu materiałów.

Ma to związek z ogromną liczbą analitów oraz niewielką grupą odbiorców dla tych materiałów, co wiąże się z dużym nakładem środków i niewielkim przychodem z ich produkcji. Co więcej, samo pozyskanie materiału wyjściowego do stworzenia kalibratorów jest utrudnione, szczególnie dla chorób rzadkich i ultraradkich. Stąd różne laboratoria molekularne stosują odmienne strategie walidacji swoich metod.

W Polsce laboratoria zrzeszone w sekcjach Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w sposób scentralizowany lub oddolny wśród swoich członków prowadzą wymiany próbek kontrolnych. W wielu przypadkach jest to bardzo trudne zadanie, gdy w skali całego kraju występowanie jakiejś zmiany genetycznej to np. 1-5 przypadków na rok. Niektóre ośrodki wymieniają próbki w ramach stowarzyszeń naukowych lub klinicznych o zasięgu międzynarodowym, inne zaś podzlecają poszukiwanie odpowiednich próbek biobankom i kolekcjom linii komórkowych lub wystosowują prośby do organizacji pacjentów o donację materiału genetycznego.

Wspomniana w poprzednich paragrafach „Dyrektywa IVDR” wymusza na laboratorium działającym w ramach systemu publicznej ochrony zdrowia konieczność sporządzenia szczegółowego protokołu walidacyjnego oraz zapewnienia zgodności stosowanych metod z ISO 15189 lub z krajowymi przepisami w zakresie akredytacji. W przypadku laboratoriów wykonujących badania komercyjnie, wszystkie stosowane metody powinny obowiązkowo posiadać certyfikat IVDR lub być akredytowane [10].

**Wewnątrzlaboratoryjna kontrola jakości jest formą monitoringu poprawności wykonania testu w codziennej praktyce laboratoryjnej.** W przeciwieństwie do walidacji (wykonywanej sporadycznie), wewnątrzlaboratoryjna kontrola jakości powinna być wykonywana każdorazowo

podczas badania diagnostycznego równolegle z próbkami badanymi. W przypadku jakościowych badań molekularnych stosowane są kontrole dodatnie (próbki posiadające oznaczany wariant genetyczny), kontrole ujemne (bez wariantu) oraz tzw. kontrole bez matrycy (NTC, *No Template Control*), które są indykatorem zanieczyszczenia środowiska roboczego materiałem obcym. W przypadku metod ilościowych w miejsce kontroli dodatniej stosowane są kalibratory i seryjnie rozcieńczane standardy o znanej liczbie kopii analitu. Diagnosta lub specjalista autoryzujący wyniki badania molekularnego, weryfikuje poprawność wyników próbek kontrolnych i na tej podstawie dopuszcza serię wyników [17].

**Międzylaboratoryjna kontrola jakości ma inny charakter niż wewnątrzlaboratoryjna. Pozwala ona na obiektywną ocenę skuteczności metody diagnostycznej** na próbkach wystandaryzowanych w laboratorium centralnym i na anonimowe porównaniu wyników własnych z wynikami innych jednostek. Jest to obiektywna miara jakości, która dodatkowo zwiększa prestiż jednostki, jeżeli przeszła ona z wynikiem pozytywnym EQA.

**Obecnie w Polsce nie istnieje akredytowane na normę ISO17043 [18] laboratorium specjalizujące się w prowadzeniu EQA badań molekularnych.** Dlatego też laboratoria polskie uczestniczą w kontrolach jakości międzylaboratoryjnych, prowadzonych przez uznane instytucje EMQN i GENQA. Istnieje także szeroki wybór mniejszych jednostek akredytowanych z Niemiec, Francji czy krajów skandynawskich. Jedynym wyjątkiem są badania cytogenetyczne zmian konstytutywnych, w których program EQA realizuje laboratorium SOWA-med. [<https://www.sowa-med.pl/>].

Brak polskiej jednostki akredytowanej, prowadzącej kontrolę badań molekularnych sprawia, że koszt zagranicznej kontroli jakości jest wysoki i z uwagi na ograniczone fundusze polskiego publicznego systemu ochrony zdrowia jest ona wykonywana w mniejszym zakresie i rzadziej niż to konieczne.

Wsparciem w realizacji EQA w naszym kraju są inicjatywy ogólnopolskie realizowane przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka oraz towarzystwa naukowe i kliniczne skoncentrowane na konkretnych dyscyplinach medycyny, jest to jednak rozwiązanie tymczasowe i nieakredytowane, a więc o niższej referencyjności

## Akredytacja i nadzór (lub jego brak) nad badaniami genetycznymi w Polsce

**Najwyższą formą weryfikacji wiarygodności laboratorium i jego metod w Unii Europejskiej jest akredytacja badań na normę ISO15189 [10].** W Stanach Zjednoczonych jej odpowiednikiem jest akredytacja CLIA lub CAP, chociaż ich kompatybilność nie jest pełna z akredytacją UE [19].

Mimo iż posiadanie ISO 15189 jest standardem w Unii Europejskiej, w Polsce na dzień dzisiejszy tylko trzy laboratoria molekularne posiadają akredytację dla swoich procedur laboratoryjnych. Większość medycznych laboratoriów genetycznych posiada akredytację na normę ISO 9001 lub działa w strukturach szpitali o wysokim stopniu referencyjności, akredytowanych na tę normę oraz posiadających akredytację Ministerstwa Zdrowia [20,21]. Jest to jednak niski poziom referencyjności, nie uznawany przez prawo wspólnotowe za wystarczający.

## Działania nad podniesieniem jakości i bezpieczeństwa badań genetycznych w Polsce

Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka przejmując niejako opiekę nad jakością w genetyce w sytuacji, gdy brak jest państwowego aktu prawnego, stworzyło swój własny system certyfikacji laboratoriów genetycznych. PTGCz jest także autorem projektu ustawy o testach genetycznych wykonywanych dla celów zdrowotnych oraz w celu ustalania pokrewieństwa, który niestety od dnia złożenia nie był procedowany [22, 23].

**W roku 2016 minister zdrowia powołał Zespół do spraw uregulowania wykonywania testów genetycznych i biobankowania, którego raporty i opinie nie zostały do dnia dzisiejszego uwzględnione i nie zaowocowały żadnym aktem prawnym.**

**W roku 2017 Najwyższa Izba Kontroli przeprowadziła kontrolę bezpieczeństwa badań genetycznych**, z której niepokojące wnioski zawarła w raporcie pokontrolnym [25]. Już 5 lat temu NIK zauważyła, że wielość obowiązujących aktów prawnych (z których część cytowana jest w niniejszym opracowaniu) tworzy „chaos normatywny”. Dodatkowo, powszechność badań genetycznych i niekontrolowany dostęp do nich wymyka się systemowi ochrony zdrowia, co stanowi ryzyko nadużyć w zakresie gwarancji bezpieczeństwa danych genetycznych i wiarygodności świadczeń. Od czasu publikacji Raportu NIK działania Ministerstwa Zdrowia na rzecz opracowania i wdrożenia regulacji prawnych dotyczących badań genetycznych wykonywanych dla celów zdrowotnych są opieszale lub marginalne. Ministerstwo nie prowadzi analiz obszaru badań genetycznych, nie dokonuje rozeznania rynku badań genetycznych, nie posiada również informacji na temat liczby podmiotów wykonujących badania genetyczne.

**W roku 2018 ówczesny Rzecznik Praw Obywatelskich wystosował pismo do Ministra Zdrowia, prosząc o pilne uregulowanie prawne rynku testów genetycznych, niestety bezskutecznie [26].**

## Rola Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych prowadzi szczegółowy rejestr laboratoriów genetycznych, jednakże jest on dobrowolny, stąd niekompletny. Izba gromadzi i przetwarza do celów statystycznych pełne informacje jedynie o liczbie laboratoriów deklarujących działanie w obszarze genetyki medycznej, jednak nie prowadzi weryfikacji tych zgłoszeń ani ich systematycznej aktualizacji.

**Zgodnie z informacjami uzyskanymi w trybie dostępu do informacji publicznej, obecnie funkcjonuje 256 podmiotów deklarujących wykonywanie badań w obszarze genetyki. Są to laboratoria o różnym profilu, często podzlecające świadczenia z zakresu genetyki lub prowadzące jedynie badania genetyczne drobnoustrojów.**

Izba nie przetwarza informacji dotyczących rodzaju działalności gospodarczej jednostek prowadzących tę diagnostykę, nie prowadzi spisu świadczeń, nie gromadzi informacji dotyczących jakości i nie kategoryzuje podmiotów pod kątem stopnia ich referencyjności, kwalifikacji kierownika i kadry, posiadanych certyfikatów i akredytacji.



## PODSUMOWANIE

Polska pozostaje białą plamą na mapie Europy w kontekście regulacji w sferze genetyki w przeciwieństwie do niemal wszystkich krajów Unii Europejskiej, które takie regulacje posiadają [25]. Do dnia dzisiejszego polski pacjent jest wciąż pozbawiony bezpieczeństwa prawnego w zakresie badań molekularnych.

Ten brak bezpieczeństwa objawia się w sferze jakości badań, ale także bezpieczeństwa dostępu do danych genetycznych czy prawa pacjenta do informacji o zakresie świadczeń. Stąd ważna jest aktywność wszystkich uczestników systemu ochrony zdrowia, nie tylko genetyków zrzeszonych wokół Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, ale także organizacji pacjentów, samych pacjentów i ich rodzin, którzy oddolnymi naciskami mogą kształtować politykę zdrowotną i przyszły krajobraz genetyki medycznej w naszym kraju.

**ŹRÓDŁA:**

- 1/ Ustawa z dnia 15 września 2022 r. o medycynie laboratoryjnej (Dz. U. 2022 poz. 2280)
- 2/ Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. U. z 2021 r. poz. 711.)
- 3/ Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta
- 4/ Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych
- 5/ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/746 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro.
- 6/ Ustawa z dnia 14 grudnia 2012 r. o odpadach
- 7/ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 3 marca 2004 r. w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne
- 8/ Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 roku (Dz. U. z 1997 r. Nr 78. Poz. 483. Art. 17 ust. 1)
- 9/ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2016 r. w sprawie specjalizacji i uzyskiwania tytułu specjalisty przez diagnostów laboratoryjnych
- 10/ PN-EN ISO 15189:2012 „Laboratoria medyczne. Wymagania dotyczące jakości i kompetencji”
- 11/ ISO/IEC 17025:2017 „Ogólne wymagania dotyczące kompetencji laboratoriów badawczych i wzorcujących”
- 12/ Ustawa z dnia 14 marca 1985 r. o Państwowej Inspekcji Sanitarnej
- 13/ Ustawa z dnia 13 kwietnia 2007 r. o Państwowej Inspekcji Pracy
- 14/ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych
- 15/ Mol Genet Genomic Med 2023 Apr 6;e2180. doi: 10.1002/mgg3.2180
- 16/ PN-EN ISO 17034:2017-03 „Ogólne wymagania dotyczące kompetencji producentów materiałów odniesienia”
- 17/ CLSI MM20 'Quality Management for Molecular Genetic Testing, 1st Edition', ISBN 1-56238-860-6
- 18/ ISO/IEC 17043:2011 „Ocena zgodności - Ogólne wymagania dotyczące badania biegłości”
- 19/ Curr Protoc. 2021 Dec;1(12):e324. doi: 10.1002/cpz1.324
- 20/ Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o akredytacji w ochronie zdrowia
- 21/ „Kontrola Państwowa” 2/2022, nr 2/3-4.2022. DOI: 10.53122/ISSN.0452 5027/2022.1.12
- 22/ Projekt ustawy PTGCz 'o testach generycznych wykonywanych dla celów zdrowotnych oraz w celu ustalania pokrewieństwa', <https://bip.brpo.gov.pl/sites/default/files/PTGC%20ws%20ustawy%20o%20genetyce%2C%2012%20wrze%C5%9Bnia%202018.pdf>
- 23/ Certyfikacja Laboratoriów Genetycznych PTGCz, <https://ptgc.pl/certyfikaty-ptgc-archiwum-2/>
- 24/ Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 września 2016 r. w sprawie powołania Zespołu do spraw uregulowania wykonywania testów genetycznych i biobankowania
- 25/ Raport Najwyższej Izby Kontroli „Bezpieczeństwo badań genetycznych. Lata 2012–2017”, <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16681,vp,19235.pdf>
- 26/ Pismo VII.5002.1.2014.AMB wystosowane przez RPO Rzeczypospolitej Polskiej do Ministra Zdrowia: <https://bip.brpo.gov.pl/sites/default/files/Wyst%C4%85pienie%20RPO%20do%20Ministra%20Zdrowia%20ws.%20uregulowania%20test%C3%B3w%20genetycznych%20.pdf>

dr n. med. Andrzej Tysarowski

## STANDARDY I ORGANIZACJA BADAŃ GENETYCZNYCH W POLSCE



### Wymogi dotyczące zastosowania testów genetycznych i laboratoriów wykonujących badania genetyczne mutacji somatycznych

Obecna zaawansowana diagnostyka genetyczna wymaga od genetycznego laboratorium medycznego wiedzy i umiejętności wykonywania badań zarówno z zakresu oceny zmian germinalnych (nowotwory uwarunkowane genetycznie) jak i zmian somatycznych (nowotwory sporadyczne, zmiany nabyte).

Dynamicznie rozwijająca się genetyka medyczna w nowotworach w większości przypadków skupia się na profilowaniu genetycznym tkanki pochodzącej z guza, a zatem identyfikowane są zmiany zarówno o charakterze somatycznym (zmiany nabyte, niedziedziczne) jak i o charakterze germinalnym (zmiany dziedziczne), które mają istotne znaczenie w procesie terapeutycznym jak i profilaktycznym, dotyczącym rodziny pacjenta.

Celem współczesnej diagnostyki genetycznej jest zapewnienie kompleksowej informacji dotyczącej profilu genetycznego pacjenta onkologicznego, który umożliwi podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych w zakresie kwalifikacji do nowoczesnych terapii onkologicznych, postawienie właściwego rozpoznania nowotworu na podstawie badań umożliwiających różnicowanie i klasyfikację nowotworów, monitorowania leczenia jak i wdrożenia odpowiednio wcześniej działań profilaktycznych.

### Wymogi dotyczące laboratoriów genetycznych

#### Konieczność współpracy pracowni badań genetycznych z innymi podmiotami medycznymi

Zakłady/pracownie wykonujące diagnostyczne badania genetyczne na potrzeby procesu diagnostyczno-terapeutycznego oraz profilaktyki nowotworów, powinny być umiejscowione w podmiotach leczniczych jako odrębne jednostki organizacyjne i ściśle współpracować z klinikami onkologicznymi, poradnią genetyczną i jednostką diagnostyki patomorfologicznej. Umożliwia to prowadzenie zintegrowanej, interdyscyplinarnej diagnostyki genetycznej we współpracy chirurgów, onkologów klinicznych, patomorfologów, diagnostów laboratoryjnych i biologów molekularnych, a także genetyków klinicznych.

Ścisła współpraca oraz zapewnienie wysokiej jakości badań, są szczególnie ważne w kontekście szybko rozwijającej się medycyny personalizowanej. Taka struktura i organizacja umożliwiają specjalistyczną i kompleksową diagnostykę w jednym miejscu, bez konieczności wysyłania materiału do jednostek zewnętrznych.



Należy również zwrócić uwagę na właściwą interpretację identyfikowanych wariantów genetycznych. To, czy zidentyfikowany wariant genetyczny ma charakter patogenny, jest wariantem o nieustalonym znaczeniu klinicznym (VUS) lub wariantem bez znaczenia klinicznego, jest kluczowe dla pacjenta. W tym zakresie również laboratoria powinny być certyfikowane i kontrolowane.

### Wymogi formalne laboratorium genetycznego

**Laboratorium genetyczne powinno mieć wieloletnie doświadczenie w pracy** z materiałem pochodzącym z krwi obwodowej, bloczków parafinowych, rozmazów cytologicznych, czy ctDNA - potwierdzone międzynarodowymi certyfikatami z zewnętrznych laboratoryjnych kontroli jakości badań genetycznych w zakresie przygotowania materiału do badania, analiz zmian somatycznych i germinalnych, jak również raportowania wyników.

**Laboratorium musi być kierowane przez specjalistę laboratoryjnej genetyki medycznej**, posiadającego udokumentowane doświadczenie (certyfikaty, publikacje, liczby wykonanych badań w danym zakresie nie mniejsze niż 100 oznaczeń na rok) w wykonywaniu danego rodzaju badań genetycznych.

Laboratorium musi spełniać wymagania opisane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w Sprawie Standardów Jakości dla Laboratoriów Diagnostycznych i Mikrobiologicznych (Dz.U. 2019 poz. 1923).

### Wyposażenie laboratorium genetycznego

Laboratorium genetyczne powinno być wyposażone w aparaturę medyczną, której rodzaj i sposób użytkowania reguluje rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 21 marca 2006 (Dz.U. 2006 nr 59 poz. 422; z późniejszymi zmianami) w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne.

Pracownię wyposaża się w aparaturę pomiarowo-badawczą dostosowaną do rodzaju wykonywanych badań, umożliwiającą stosowanie metod badawczych zgodnych z aktualnym stanem wiedzy.

**Laboratorium zobowiązane jest do prowadzenia dokumentacji dotyczącej aparatury pomiarowo-badawczej oraz sprzętu stanowiących wyposażenie laboratorium, zawierającej:** karty gwarancyjne, specyfikacje techniczne, datę rozpoczęcia eksploatacji, wykaz pracowników przeszkolonych i upoważnionych do obsługi oraz bezpośrednio odpowiedzialnych za daną aparaturę lub sprzęt, instrukcje użytkowania, zapisy kalibracji, instrukcje postępowania przy działaniach naprawczych i korygujących, oświadczenie o dopuszczeniu do użytkowania po usunięciu awarii, dane o bieżącej obsłudze i kontroli, dane o konserwacji bieżącej i okresowej prowadzonej zgodnie ze wskazaniem wytwórców, przez użytkowników lub podmioty autoryzowane przez dystrybutorów lub wytwórców.

## Kwalifikacja materiału do badań molekularnych

### Materiał do diagnostycznych badań genetycznych

Materiał przeznaczony do diagnostycznych badań genetycznych mutacji somatycznych, po uprzednim pobraniu zgody na diagnostyczne badanie genetyczne, powinien być kierowany bezpośrednio z gabinetów konsultacyjnych, klinik lub z bloku operacyjnego do specjalistów patomorfologów, którzy zakwalifikują materiał do badań molekularnych. Materiałem referencyjnym w tym badaniu jest tkanka zatopiona w bloczku parafinowym, ale dopuszcza się także wykorzystywanie preparatów cytologicznych (cytobloki lub rozmazy na szkiełkach) lub ctDNA.



Kwalifikacji materiału do analizy molekularnej powinien zawsze dokonywać patomorfolog, uwzględniając jakość materiału i jego ilość, a także zawartość tkanki nowotworowej. Utrwalanie materiału do badań histopatologicznych jest kluczowym etapem mającym bezpośredni wpływ na wyniki badań genetycznych.

### Pobranie i czas utrwalenia preparatu tkankowego

Czas po jakim preparat tkankowy zostanie poddany utrwalaniu, a także sam proces utrwalania (czas poszczególnych etapów jak i jakość użytych odczynników) decyduje o jakości uzyskanego materiału genetycznego po izolacji kwasów nukleinowych.

**W przypadku złego utrwalenia kwasy nukleinowe ulegają degradacji**, w wyniku procesów deaminacji zasad mogą powstawać artefakty zmian genetycznych, a także izolaty mogą zawierać znaczące ilości substancji chemicznych, które będą inhibitorami reakcji enzymatycznych stosowanych w metodach analitycznych biologii molekularnej.

**Na jakość materiału znaczący wpływ ma interdyscyplinarna współpraca diagnostów laboratoryjnych i chirurgów;** chirurga pobierającego materiał i przekazującego go w odpowiednim czasie do utrwalenia, techników przeprowadzających utrwalanie materiału, patomorfologów kwalifikujących materiał do badania oraz diagnostów/biologów molekularnych dobierających odpowiednią metodę analityczną do jakości otrzymanych preparatów. Współpraca ww. specjalistów pozwala na eliminację kluczowych błędów przedanalizy i wpływa na końcowy wynik badania genetycznego.

### Proces utrwalania tkanki pobranej do badań genetycznych

Pobrane tkanki powinny być utrwalane w roztworze formaliny (10% roztwór zbuforowanej formaliny). Materiał przed utrwaleniem powinien zostać właściwie przecięty, tak by zapewnić odpowiednią penetrację utrwalacza (1–3 mm/h). Zalecana objętość utrwalacza powinna przekraczać 10-krotnie wielkość materiału. Należy unikać przekraczania czasu utrwalenia (>48–72 godzin). Czas utrwalania jest zależny od wielkości wycinka i wynosi co najmniej 6 godzin dla małych wycinków i ponad 12 godzin dla dużych. **Cały proces musi być przeprowadzony w określonym czasie z użyciem wysokiej jakości odczynników.**

Bloczki parafinowe powinny być przechowywane w temperaturze pokojowej bez dostępu wilgoci i światła. Nie powinno się przechowywać materiału tkankowego w postaci naniesionej na szkiełko lub w postaci ścinków/skrawków umieszczonych w probówkach typu *ependorf*.

### Przygotowanie materiału do badania genetycznego

Zaleca się, aby przed każdym badaniem genetycznym materiał został ukrojony z prawidłowo przechowywanego bloczka. **Przed przystąpieniem do izolacji kwasów nukleinowych z bloczka parafinowego, musi zostać wykonany preparat HE**, który umożliwia weryfikację morfologiczną pod kątem zawartości i lokalizacji tkanki nowotworowej w preparacie.

Patomorfolog, który weryfikuje rozpoznanie, zaznacza obszar, z którego należy pobrać komórki do badań molekularnych, umożliwiając tym samym uzyskanie preparatu zawierającego komórki pochodzenia nowotworowego z możliwie najmniejszą objętością towarzyszących komórek prawidłowych.

### Kwalifikacja materiału do badań genetycznych z krwi obwodowej

W przypadku diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych na materiale pochodzącym z krwi obwodowej pobranej na EDTA lub inny stabilizator (DNA/RNA izolowane z jądrzystych

komórek np. limfocytów – badanie zmian germinalnych), materiał ten, po uprzednim pobraniu zgody na badanie genetyczne, powinien być kierowany bezpośrednio z klinik, poradni genetycznych lub punktów pobrania do laboratorium. Weryfikacji jakości i ilości materiału dokonują diagnosty/biolodzy molekularni. Ta sama zasada dotyczy materiału pobieranego do oznaczeń ctDNA.

## POSTĘPOWANIE Z MATERIAŁEM

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

### Kolejne etapy badań to:

- Izolacja kwasów nukleinowych (RNA/DNA/ctDNA/ctRNA).
- Wykonanie badania genetycznego techniką molekularną dobraną zależnie od zakresu badania, rodzaju i jakości materiału.
- Interpretacja wyników badania.
- Przygotowanie sprawozdania z laboratoryjnego badania genetycznego.
- Weryfikacja wyniku badania przez dwie niezależne osoby.
- Autoryzacja wyniku przez diagnostę laboratoryjnego i/lub specjalistę z laboratoryjnej genetyki medycznej.

### Analiza ctDNA

**Obecność mutacji zidentyfikowanych w tkance nowotworowej danego pacjenta, może być weryfikowana we krwi za pomocą analizy ctDNA.** Analiza ctDNA jest metodą diagnostyczną, wykorzystywaną w onkologii molekularnej od niedawna, jednak już teraz można stwierdzić, iż wraz z postępem wiedzy i technologii, jej przydatność kliniczna będzie coraz większa.

Analiza ctDNA ma zastosowanie m.in. w wykrywaniu nowotworu, profilowaniu mutacji nowotworu we krwi pacjentów, monitorowaniu leczenia i wczesnym wykrywaniu nawrotu nowotworu (progresja molekularna stwierdzana przed progresją obrazową). Może stanowić również uzupełnienie informacji uzyskanych z klasycznej biopsji guza.

W przypadku tradycyjnych biopsji tkanek, tylko część potencjalnie złośliwego guza jest pobierana do celów diagnostycznych i charakterystyki molekularnej. Obserwowany profil mutacji odzwierciedla tylko ograniczony fragment dostarczony w zebranych materiale.

Profilowanie genetyczne z wykorzystaniem ctDNA może odzwierciedlać całkowity profil mutacji całej masy guza, w tym nowych subklonów odpowiedzialnych za przerzuty. Stąd też, w płynnej biopsji możliwe jest wykrycie mutacji, która nie jest obecna w pierwotnej biopsji tkanki.

**Co ważne, płynne biopsje pozwalają na analizę profilu genomowego nowotworu, nawet jeśli guz znajduje się w niedostępnym dla tradycyjnej biopsji obszarze** i są niezastąpione w przypadkach, gdy nie ma dostępnego materiału histologicznego od pacjenta (brak materiału, materiał niediagnostyczny, niewystraczająca ilość materiału histologicznego do przeprowadzenia badań genetycznych).

**Dodatkową zaletą płynnej biopsji jest fakt, iż pozyskanie materiału do badań odbywa się w sposób nieinwazyjny, mniej traumatyczny dla pacjentów w porównaniu do klasycznej biopsji.** Materiałem pobieranym jest krew obwodowa pacjenta w ilości 8 do 10 ml. Krew musi być zebrana do specjalnych probówek przeznaczonych do izolacji ctDNA, które zawierają stabilizatory zapobiegające lizie komórek jądrzastych krwi i uwalniania z nich prawidłowego DNA. Zabezpiecza to frakcję ctDNA nowotworu przed „wygłuszeniem” przez prawidłowy DNA.

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

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

## TECHNIKI BIOLOGII MOLEKULARNEJ

**Dynamiczny rozwój biologii molekularnej umożliwił opracowanie wielu metod wykrywania zmian na poziomie DNA/ctDNA i RNA/ctRNA.** Większość z nich wykorzystuje amplifikację metodą PCR wybranego fragmentu DNA/RNA. Dostępne metody, choć są powszechnie stosowane, różnią się zarówno pod względem podejścia technicznego, jak również poziomem czułości (zdefiniowanej jako minimalny odsetek zmutowanych komórek względem komórek bez mutacji, jaki może zostać wykryty).

Wybór metody diagnostycznej jest uzależniony od jakości i ilości dostępnego materiału genetycznego. Należy podkreślić, że laboratorium musi dysponować przynajmniej dwiema alternatywnymi metodami wykrywania zmian genetycznych, celem weryfikacji otrzymanych wyników w niezależnych procedurach badawczych.

**Niezależnie od technologii, niezbędna jest dokładna walidacja każdej stosowanej metody, która obejmuje:** określenie minimalnej ilości materiału niezbędnego do izolacji DNA/RNA/ctDNA; określenie ilości, jakości i stężenia próbek DNA/RNA niezbędnych do celów analitycznych; określenie wartości progowej dla rozróżniania wariantów zmutowanych od prawidłowych; weryfikację czułości testu; zastosowanie metody referencyjnej w celu weryfikacji uzyskanych wyników; weryfikację powtarzalności metody.

**Biorąc pod uwagę powyższe oraz w szczególności limitowaną ilość materiału do badań genetycznych mutacji somatycznych, a także stale powiększającą się liczbę markerów molekularnych, koniecznych do wykonania kompleksowej diagnostyki genetycznej m.in. w raku płuca, laboratorium wykonujące takie badania musi dysponować takimi metodami jak:**

- **qPCR** identyfikacje mutacji na materiale ze skąpym utkaniem nowotworowym i ctDNA, te testy charakteryzuje wysoka czułość od 1% do 0,2% oraz możliwość szybkiego wykonania analizy genetycznej, np. ocena statusu genów *KRAS/NRAS/BRAF/EGFR*.

- **FISH** (z ang. *Fluorescence in situ hybridization* – Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) rutynowa diagnostyka rearanżacji genowych np. *ALK*, *ROS1* lub *amplifikacji HER2*, *MET* lub *MDM2* oraz możliwość weryfikacji wyników uzyskanych inną metodą diagnostyczną.
- **Sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera** możliwość weryfikacji obecności wariantów patogennych wykrytych w technologii NGS, możliwość szybkiego i wiarygodnego testowania genetycznego materiału zarówno pochodzącego z krwi obwodowej jak i tkanki nowotworowej.
- **MLPA** (z ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) metoda przeznaczona do identyfikacji dużych rearanżacji genowych w postaci delekcji lub duplikacji, stosowana samodzielnie lub służąca do weryfikacji badań wykonanych np. w technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS).
- **Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)** technologia przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej m.in. w raku płuca, umożliwiającą jednoczasową detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delekcje/insercje, amplifikacja, fuzje genowe) w pojedynczym oznaczeniu, przy znacznym ograniczeniu zużycia materiału tkankowego.

### Możliwości wykorzystania sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)

**W przypadku NGS z materiału tkankowego powszechnie stosowane są tzw. małe panele NGS** oceniające zmiany w wybranych grupach genów dedykowanych do poszczególnych nowotworów, np. panele oceniające zmiany w genach *BRCA* na potrzeby nowotworów *BRCA*-zależnych lub kilkunasto/kilkudziesięciogenowe panele dedykowane do takich nowotworów jak rak płuca, tarczycy lub mięsaków.

Istotne znaczenie mają również panele z NGS przeznaczone do kompleksowego profilowania genetycznego nowotworów tzw. **CGP** (z ang. *Comprehensive genome profiling*), które umożliwiają ocenę zmian w kilkuset genach powiązanych z patogenezą nowotworów, w tym oceniają tzw. sygnatury genomowe takie jak MSI, TMB i HRD. Tego typu badania mają znaczenie w wybranych przypadkach nowotworów takich jak rak jajnika, rak płuca, mięsaki czy nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia.

### Technologie badań zmian germinalnych

Do badań zmian germinalnych w nowotworach uwarunkowanych genetycznie stosuje się:

- Panele genowe składające się z kilkunastu genów.
- W wybranych przypadkach tzw. sekwencjonowanie WES oceniające genom kliniczny, czyli całą sekwencję kodującą człowieka w genach o ustalonym znaczeniu klinicznym.

### Wytyczne amerykański towarzystw naukowych dotyczące wykonywania testów genetycznych

Na początku 2017 r. Amerykańskie Towarzystwo Patologii Klinicznej (*American Society for Clinical Pathology*), Kolegium Amerykańskich Patologów (*College of American Pathologists*), Stowarzyszenie Patologii Molekularnej (*Association for Molecular Pathology*) i Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*American Society of Clinical Oncology*) opracowały wytyczne dla laboratoriów wykonujących diagnostyczne testy genetyczne, mające na celu kwalifikację pacjentów do leczenia celowanego.

**Zgodnie z powyższymi zaleceniami należy:**

- W pierwszej kolejności badać tkankę pobraną z guza przerzutowego lub nawrotowego, jednak w przypadku jej braku lub niedostatecznej ilości analizie można również poddać guz pierwotny. Materiałem referencyjnym w tym badaniu jest tkanka zatopiona w bloczku parafinowym, ale dopuszcza się także wykorzystywanie preparatów cytologicznych lub ctDNA. Kwalifikacji materiału do analizy molekularnej powinien zawsze dokonywać patomorfolog, uwzględniając jego jakość i ilość, a także zawartość tkanki nowotworowej.
- Pracownie powinny dysponować metodami umożliwiającymi wykrywanie co najmniej 5% DNA z mutacją w stosunku do DNA typu dzikiego, uwzględniać czułość metody (LOD – granica wykrywalności) oraz, w razie potrzeby, wykonywać mikro-/makrodysekcję w celu selekcji populacji komórek nowotworowych. Zawartość tkanki nowotworowej powinna być co najmniej dwukrotnie wyższa od czułości stosowanej metody. Zgodnie z zaleceniami czułość metody powinna mieścić się w przedziale ok. 1–5% komórek nowotworowych w metodach opartych na allelospecyficznym PCR i 10–20% w sekwencjonowaniu bezpośrednim.
- Wynik powinien być gotowy w jak najkrótszym możliwym czasie, który nie powinien przekraczać 10 dni roboczych (do 5 dni dla prostych testów genetycznych, 15-20 dla testów opartych o technologie sekwencjonowania następnej generacji – NGS).
- Aby uniknąć błędnej interpretacji uzyskanych wyników badań genetycznych, niezwykle istotne jest korzystanie z odpowiedniej sekwencji referencyjnej dla badanych genów (zgodnej z *MANE Select*) i przestrzeganie obowiązujących zasad nazewnictwa mutacji określonych przez HGVS (<https://varnomen.hgvs.org/>). Jest to szczególnie istotne w badaniach genetycznych mutacji germinalnych, np. w raku piersi czy jajnika, gdzie ocenie podlega status mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*.
- Zidentyfikowane mutacje powinny być przyporządkowane do jednej z pięciu grup wariantów genetycznych: warianty patogenne (klasa 5), warianty potencjalnie patogenne (klasa 4), warianty o nieznanym statusie patogenności (VUS) (klasa 3), warianty potencjalnie łagodne (klasa 4) i warianty bez znaczenia klinicznego (łagodne) (klasa 1).
- W przypadku mutacji somatycznych identyfikowanych w guzach litych i o niedziedzicznym charakterze stosuje się 4-klasową skalę: Tier 1, 2, 3, 4. Należy zwrócić uwagę, że skala Tier jest ukierunkowana na wskazanie wariantów istotnych dla procesu diagnostyczno-terapeutycznego i jest odwrócona względem klasyfikacji ACMG – klasa Tier 1 oznacza warianty istotne dla procesu terapeutycznego, a klasa Tier 4 opisuje warianty nieistotne z tego punktu widzenia.
- Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego powinien zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego, genetyka klinicznego, patomorfologa oraz pacjenta, a także opis i zakres zastosowanej metodologii. Prawidłowe i precyzyjne raportowanie wyników badań genetycznych jest kluczową kwestią procesu diagnostyczno-terapeutycznego, a w przypadku diagnostyki somatycznych mutacji nowotworowych mających decydujące znaczenia dla rozpoznania klinicznego należy traktować je jako uzupełnienie badania histopatologicznego.



mgr PIOTR TOPOLSKI

# BIOINFORMATYKA A PRZETWARZANIE DANYCH GENOMOWYCH W UJĘCIU RODO



**Bioinformatyka to dziedzina nauki, która rozwija się szybko i korzysta z najnowszych rozwiązań technologii takich jak Big Data, sztuczna inteligencja czy przetwarzanie w chmurze.** W niniejszym opracowaniu przedstawiona zostanie koncepcja przetwarzania i wykorzystywania nowych technologii tak, by chronić prywatność osób, których dane są przetwarzane, a przede wszystkim, by to przetwarzanie było zgodne z RODO [1] w zakresie przetwarzania danych genetycznych i obliczeń bioinformatycznych.

## Dane genetyczne a RODO

Rozważania dotyczące przetwarzania danych osobowych w badaniach genetycznych z wykorzystaniem bioinformatyki należy rozpocząć od zdefiniowania obydwu pojęć. O ile zdefiniowanie przetwarzania danych osobowych, jak i samych danych osobowych, nie nastrocza problemów [2], to badania genetyczne z wykorzystaniem bioinformatyki należy ujmować szeroko, jako dowolne badania przeprowadzane na genach, chromosomach, cząsteczkach DNA lub RNA lub ich fragmentach w postaci cyfrowej, poprzez analizę z wykorzystaniem narzędzi informatycznych.

### Zgodnie z definicją zawartą w art. 4 ust.1) RODO dane osobowe:

oznaczają wszelkie informacje o zidentyfikowanej lub możliwej do zidentyfikowania osobie fizycznej („osobie, której dane dotyczą”); możliwa do zidentyfikowania osoba fizyczna to osoba, którą można bezpośrednio lub pośrednio zidentyfikować, w szczególności na podstawie identyfikatora takiego jak imię i nazwisko, numer identyfikacyjny, dane o lokalizacji, identyfikator internetowy lub jeden bądź kilka szczególnych czynników określających fizyczną, fizjologiczną, genetyczną, psychiczną, ekonomiczną, kulturową lub społeczną tożsamość osoby fizycznej.

**Dane genetyczne zdefiniowane są w art.4 ust. 13) RODO jako dane które: oznaczają dane osobowe dotyczące odziedziczonych lub nabytych cech genetycznych osoby fizycznej, które ujawniają niepowtarzalne informacje o fizjologii lub zdrowiu tej osoby i które wynikają w szczególności z analizy próbki biologicznej pochodzącej od tej osoby fizycznej.**

Dla lepszego zrozumienia istoty danych osobowych należy wziąć pod uwagę informacje zawarte w motywach 26, 30, 34 i 35 RODO, w których podkreśla się, że danymi osobowymi mogą być dane pośrednie, takie jak identyfikatory elektroniczne zapisane w plikach cookies, adresy internetowe, adresy i identyfikatory urzędów, które mogą stanowić ślady umożliwiające identyfikację osób fizycznych. Analogicznymi śladami mogą być informacje genetyczne połączone z innymi danymi medycznymi lub innymi danymi dotyczącymi konkretnej osoby. Zaleca się także, aby właściwie

określić możliwość identyfikacji danej osoby, biorąc pod uwagę wszelkie obiektywne czynniki, prawdopodobieństwo identyfikacji oraz rozwój technologiczny. W przypadku weryfikacji czy mamy do czynienia z danymi osobowymi, zawsze należy rozważyć istnienie możliwości identyfikacji osoby fizycznej nie tylko na chwilę obecną, ale także w niedalekiej przyszłości. Warto wziąć pod uwagę inne czynniki takie jak kierunek rozwoju nauki, technologii czy zjawisk społecznych, co jest bardzo istotne dla zakresu rozwoju bioinformatyki.

W praktyce oznacza to, że dla posiadanych danych należy przeprowadzić analizę czy stanowią one dane osobowe, w szczególności dane genetyczne w rozumieniu RODO. Zagadnienie to, wbrew pozorom, nie jest takie proste. **Oczywistym jest fakt, że sekwencja całogenomowa stanowi dane osobowe, ponieważ zawiera pełną informację o genomie danej osoby. Danymi osobowymi (genetycznymi) mogą być też fragmenty genomu.** Przykładem takich danych może być zestaw od 16 do 24 markerów potrzebnych do ustalenia pokrewieństwa lub unikalne, indywidualne geny odpowiadające np. za choroby rzadkie.

Zgodnie z RODO dane genetyczne należą do danych szczególnych kategorii i jako takie należy je przetwarzać ze szczególną dbałością na każdym etapie badań genetycznych i analizy bioinformatycznej.

Główne procesy, które zostaną omówione w dalszej części rozważań, to pozyskiwanie danych, przechowywanie danych, analiza i udostępnianie.

## Pozyskiwanie danych genetycznych

### Pozyskiwane danych od osoby

Zbieranie danych genetycznych jest realizowane na kilka sposobów. Po pierwsze dane te pozyskiwane są w postaci materiału biologicznego bezpośrednio od osoby, która wyraziła na to zgodę. Wyrażenie zgody przybiera *de facto* postać zestawu zgód, w którym znajdują się osobno zgody dotyczące: a) pobrania materiału biologicznego, b) przetwarzania danych genetycznych, c) dalszego udostępnienia, itp. Należy zwrócić szczególną uwagę na realizację wytycznych zawartych art. 7 RODO, które mają zapewnić określone przymioty zgody.

Wyrażona zgoda musi być świadoma, dobrowolna, jednoznaczna. Dodać należy, że osoba wyrażająca zgodę winna być świadoma, że wycofanie zgody nie wpływa na zgodność z prawem przetwarzania, którego dokonano na podstawie zgody przed jej wycofaniem.

Istotnym elementem jest również spełnienie obowiązku informacyjnego, który w przypadku legalizacji przetwarzania danych na podstawie zgody, powinien zawierać wyjątki dotyczące wycofania zgody wynikające z art. 17 ust. 3 RODO, np. związane z realizacją badań naukowych lub w interesie zdrowia publicznego. Podmiot będący administratorem pozyskiwanych danych przygotowując formularz zgód powinien także przewidzieć wyrażenie zgody na wtórne (ponowne) wykorzystywanie danych w innych badaniach, na udostępnienie danych innym podmiotom uwzględniając podział terytorialny na teren Polski, obszar Unii Europejskiej oraz pozostałe rejony świata.

### Co powinna zawierać klauzula informacyjna

Pozyskiwanie danych bezpośrednio od osób, do których dane te należą, łączy się z realizacją obowiązku informacyjnego zgodnie z art. 13 lub art. 14 RODO. Przygotowanie odpowiedniej klauzuli informacyjnej nie jest prostym zadaniem, ponieważ ma ono do zrealizowania jednocześnie dwie przeciwstawne tendencje.

**Klauzula informacyjna powinna w sposób pełny przekazywać informacje w zakresie:**

- Administratora / współadministratora danych.
- Danych kontaktowych i tożsamości IOD.
- Sposobu zabezpieczenia danych.
- Okresu przechowywania danych.
- Warunku dostępności do danych.
- Zasad udostępniania danych podmiotom zewnętrznym (zwłaszcza podmiotom komercyjnym i zagranicznym, w tym poza Unią Europejską) oraz przewidywanych odbiorców danych.
- Przysługujących praw, w tym: dostępu do danych, ich sprostowania, usunięcia, ograniczenia przetwarzania, wniesienia sprzeciwu wobec przetwarzania, przenoszenia danych oraz o ograniczeniach tych praw na każdym z etapów badania, do cofnięcia lub ograniczenia zgody w dowolnym momencie i sposobie tego cofnięcia lub ograniczania, do wniesienia skargi do organu nadzorczego.

**Z drugiej zaś strony, klauzula informacyjna powinna być napisana w sposób prosty i zrozumiały, odpowiedni dla osoby, której dane są pozyskiwane.**

Oddzielną kwestią do rozpatrzenia jest wyrażenie zgód w imieniu osób nieletnich lub osób pozbawionych możliwości jej wyrażenia oraz zgody dotyczące realizacji praw, wynikających z innych przepisów praw niż RODO, np. realizacji prawa do niewiedzy.

**Pozyskiwanie danych z repozytoriów**

Drugim źródłem danych są repozytoria „elektroniczne biobanki”, które udostępniają dane do pobrania lub pozwalają dokonać analiz obliczeniowych na swoich danych, a udostępniają jedynie wyniki. Przed pobraniem danych zawierana jest umowa, określająca warunki udostępnienia danych, odpowiedzialności stron oraz obowiązki, jakie należy spełnić, by móc korzystać z repozytorium.

**Materiał biologiczny od anonimowych dawców**

Trzecim źródłem danych jest materiał biologiczny od anonimowych dawców. W takim przypadku, należy zadbać o zachowanie danych w postaci zanonimizowanej na każdym etapie poczynając od uzyskania danych genetycznych poprzez przechowanie, analizę, aż po publikację wyników. Zabezpieczenie anonimowości danych jest istotne, ponieważ przetwarzanie danych uzyskanych od anonimowych dawców jest obarczone brakiem możliwości jakiegokolwiek kontaktu z nimi, a w związku z tym osoby te są pozbawione możliwości realizacji swoich praw.

Zgodnie z art. 26 ust. 4 ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta [3], dokumentacja medyczna w formie zanonimizowanej może być udostępniana uniwersytetom i instytutom badawczym bez konieczności uzyskania zgody pacjenta.

**Analiza danych**

Analizę dotyczącą okoliczności czy analizowane dane mogą być danymi osobowymi należy przeprowadzać zawsze, nawet jeśli pochodzą z anonimowego materiału biologicznego.

Należy pamiętać, że materiał biologiczny jako taki nie stanowi danych osobowych z powodu braku łatwej identyfikacji osoby fizycznej, od której pochodzi, ale jest nośnikiem danych genetycznych, które identyfikują osobę fizyczną w sposób jednoznaczny i niezmienny w czasie.

Materiał biologiczny można porównać do nieoznakowanej koperty zawierającej w sobie kartkę z numerem pesel. Dopóki jest zamknięta nie wiemy kogo dotyczy. W momencie otwarcia koperty możemy odczytać pesel i zidentyfikować osobę.

## Przechowywanie danych

**Kolejnym dużym procesem jest analiza danych i wszelkich operacji z tym związanych takich jak przechowywanie danych, ich kopiowanie, modyfikacja, agregacja czy usuwanie.** Największymi zagrożeniami na tym etapie procesowania danych są naruszenie poufności, utrata integralności danych oraz utrata dostępności do danych.

**Naruszenie poufności** może nastąpić poprzez dostęp osób nieuprawnionych, np. wyciek danych, błędne nadanie uprawnień systemowych czy kradzież danych. **Utrata integralności** danych najczęściej związana jest z przetwarzaniem skryptowym, gdzie jednocześnie przeprowadza się operację na wielu danych, np. przy zmianie nazw plików w procesie pseudonimizacji próbek, w postaci przypadkowego napisania danych w plikach źródłowych lub w wyniku błędów pamięci masowej. **Ta ostatnia przyczyna może prowadzić do utraty danych**, czyli do trwałego braku dostępności do danych. Wymienione zagrożenia występują bez względu na to czy analiza dokonywana jest na lokalnej infrastrukturze obliczeniowej administratora, czy platformie chmurowej administratora, czy też na wykupionej przestrzeni dostawcy usług chmurowych.

**Aby wykluczyć ryzyka związane z wymienionymi podatnościami i poprawnie zabezpieczyć dane w procesie analizy należy zdefiniować posiadane dane (informacje), określić ryzyka związane z każdym z procesów przetwarzania danych, a następnie przygotować i wdrożyć odpowiednie środki techniczne i organizacyjne. Od strony organizacyjnej powinien istnieć system zarządzania bezpieczeństwem informacji oparty o wytyczne normy ISO 27001.**

Norma ta w znacznym zakresie pokrywa się z wytycznymi RODO dotyczącymi zapewnienia bezpieczeństwa danych. Zatem w ramach takiego systemu powinna istnieć polityka bezpieczeństwa opisująca cele, strategie i działania, które określają w jaki sposób informacje – w szczególności dane – są zarządzane, chronione i rozpowszechniane przez podmiot będący administratorem danych w jego systemach informatycznych. Polityka powinna zawierać procedury dotyczące takich zagadnień jak: zapewnienie bezpieczeństwa fizycznego i środowiskowego, zapewnienie bezpieczeństwa personelu, zarządzanie i zapewnienie bezpieczeństwa systemów informatycznych, kontrola dostępu do systemów, kontrola dostępu do danych, rozwój i utrzymanie systemu informacyjnego oraz zapewnienie zgodności, zarządzanie incydentami bezpieczeństwa informacji, zarządzanie ciągłością działania.

Ważne jest, by zagadnienie bezpieczeństwa informacji traktować jako ciągły proces działający wg schematu PDCA (PLANUJ (ang. *Plan*) → WYKONAJ (ang. *Do*) SPRAWDŹ (ang. *Check*) ZASTOSUJ (ang. *Act*)), który ma na celu ciągłe dostosowywanie i poprawianie wypracowanych rozwiązań w celu utrzymania ryzyka wystąpienia zagrożeń na możliwie najniższym poziomie.

## Udostępnianie danych

**Udostępnianie danych jest związane z utratą kontroli nad przekazywanymi danymi, co w konsekwencji może doprowadzić do niezgodnego z przeznaczeniem lub z prawem wykorzystania tych danych.**

Oczywistym faktem jest, że **udostępnienie powinno być przeprowadzone poprzez zawarcie umowy**, w której zostaną określone wszystkie warunki dotyczące wykorzystania danych oraz odpowiedzialności stron. Niemniej **udostępnienie danych może zostać poprzedzone weryfikacją podmiotu, który ubiega się o dane** w analogiczny sposób w jaki weryfikowane są podmioty, którym powierza się przetwarzanie danych w rozumieniu RODO. Taka wstępna weryfikacja chroni administratora przed zarzutem udostępnienia danych podmiotowi niegwarantującemu odpowiedniego poziomu bezpieczeństwa.

### Udostępnianie danych a prezentacja wyników badań

Swoistą formą udostępnienia jest także prezentacja wyników badań. Należy podkreślić, że najbezpieczniejszą formą jest przedstawienie danych w postaci zanonimizowanej. **W przypadku danych genetycznych proces anonimizacji może powodować utratę wartości naukowej.** Proste wymazanie części informacji może nie być wystarczające. Jak już zostało wspomniane, elementem identyfikującym może być pojedyncza unikalna cecha.

Część naukowców pracuje nad metodami, które z jednej strony chronią wartość naukową danych genetycznych, a z drugiej strony starają się zabezpieczyć prywatność osób, których dane genetyczne są przetwarzane. Jedną z takich metod jest sanityzacja, która polega na wprowadzeniu swoistego szumu informacyjnego, który nie pozwala zidentyfikować osoby w sposób jednoznaczny.

### Rozwój nauki a ochrona prywatności

Zagadnienia ochrony prywatności są bardzo istotne, biorąc pod uwagę szybkość rozwoju technologii. Popularyzacja badań genetycznych i rozwój diagnostyki genetycznej niewątpliwie wpłyną pozytywnie na jakość życia. Jednak rozwój genetyki to także zagrożenia w postaci choćby dyskryminacji na tle posiadanych wariantów genetycznych. **Dlatego ważne jest, by znaleźć kompromis pomiędzy rozwojem nauki a ochroną prywatności.**

Większość krajów unijnych dostrzega ten problem i dlatego wprowadziło regulacje prawne dotyczące badań genetycznych. Jednym z pierwszych krajów była Wielka Brytania, która nie dość, że przyjęła takie regulacje już w 1990 roku, to w roku 2008 dokonała ich nowelizacji, stanowiącej formalne potwierdzenie zmian technologicznych.

## PODSUMOWANIE

W Polsce nadal nie mamy ustawy o badaniach genetycznych i biobankowaniu, która regulowałaby przede wszystkim jedno z kluczowych zagadnień tj. zdefiniowanie najważniejszych pojęć, takich jak: test genetyczny, badania genetyczne, cechy genetyczne, informacja genetyczna, określenie zakresu badań genetycznych, zasad prowadzenia działalności gospodarczej polegającej na pobieraniu oraz przechowywaniu materiału genetycznego i wykonywaniu badań genetycznych, a z punktu widzenia bioinformatyki, dokonałaby określenia sposobu działania i korzystania z elektronicznych baz genetycznych. *De lege ferenda* należałoby postulować jak najszybsze przyjęcie aktu prawnego, który w sposób kompleksowy regulowałaby wskazane wyżej problemy.

### ŹRÓDŁA:

- 1/ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych); Dz.U.UE.L.2016.119.1; cytowane dalej jako RODO
- 2/ Zob.: art 4 RODO
- 3/ Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta; tekst jedn.: Dz.U.2022.1876



mgr Jakub Zawila-Niedźwiecki  
dr Paula Dobosz

## BIOETYKA BADAŃ GENETYCZNYCH



Badania genetyczne, w szczególności tak zaawansowane i obszerne jak analiza całego genomu, ale również te związane z diagnostyką prenatalną, to obecnie niewyczerpywalne źródło pytań, na które nie zawsze znajdujemy jednoznaczne odpowiedzi. O braku jednoznacznych odpowiedzi świadczyć może między innymi ostrożność ustawodawcy, a w efekcie brak regulacji prawnych na wielu płaszczyznach. Diagnostyka genetyczna, tak onkologiczna, jak i w przypadku chorób rzadkich, badań prenatalnych, a nawet w celu leczenia niepłodności – w każdym z aspektów związana jest nie tylko z dostarczaniem rozwiązań, odpowiedzi i narzędzi działania, ale także ze swoimi problemami, których podłoża możemy szukać już u Galtona (eugenika, do której często nawiązują przeciwnicy genetyki).

**Historia nowożytna dostarczyła nam bardzo wielu przykładów dyskryminacji, w której nadużywano młodej dziedziny wiedzy, jaką jest genetyka.** Ideologia nazistowskich Niemiec i czystek etnicznych południowoafrykańskiego apartheidu nasuwają złe skojarzenia z genetyką w ogóle, a na taki obraz nakładają się dodatkowo literackie i filmowe fikcyjne obrazy, często nie mające z rzeczywistością wiele wspólnego, lecz przemawiające do wyobraźni widzów. W tym artykule zostaną jedynie zasygnalizowane najważniejsze problemy etyczne związane z badaniami genetycznymi. Należy jednak pamiętać, że każde z poruszanych zagadnień zasługuje na osobne, obszerne opracowanie.

### Etyczny aspekt znaczenie wyniku badania genetycznego

Etyka pojawia się wtedy, gdy mamy do czynienia z pytaniem o to, co NALEŻY albo co jest SŁUSZNE, aby zrobić. Rozpoznanie tego elementu w badaniach czy konsultacjach genetycznych wymaga zauważenia sieci interesariuszy, która istnieje wokół badania, a którą czasem łatwo pominąć lub nie dostrzec, widząc tylko samą osobę, której genomu badanie dotyczy.

**W badaniach genetycznych bardzo często konsultujemy czy badamy całą rodzinę, a wyniki uzyskane z materiału pochodzącego od jednej osoby dotyczą zarazem wielu bliskich probanta, dla których otrzymana informacja może być bardzo istotna, zmieniająca całe dalsze życie, a niekiedy nawet zmieniająca stan obecny, jak np. kwestie pokrewieństwa.**

W szczególności w przypadku diagnostyki chorób rzadkich mamy sytuację, w której wielu członków rodziny diagnozowanego dziecka może posiadać te same patogenne warianty genetyczne, a w przypadku chorób nowotworowych życie ze świadomością bycia w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na potencjalnie śmiertelną chorobę (a za taką w świadomości społecznej wciąż uchodzą choroby nowotworowe) może okazać się problemem trudnym do udźwignięcia.

## Wyniki badania genomu źródłem danych

Kolejnym elementem wartym uwagi są same informacje dostarczane przez zaawansowane badania genetyczne, obejmujące nierzadko już cały genom osoby. Tak obszerne badania dostarczają jednak nie tylko informacji na interesujący nas klinicznie temat, ale mogą stanowić źródło danych dla innych podmiotów, na przykład dla firm ubezpieczeniowych czy pracodawców.

**Firmy ubezpieczeniowe** od lat zgłaszają zainteresowanie wykorzystaniem wyników badań genetycznych w celu szacowania ryzyka. Rada Unii Europejskiej, a także rządy wielu innych krajów (w tym Wielkiej Brytanii, USA czy Australii) wprowadziły ograniczenia i memoranda limitujące możliwość wykorzystania danych genetycznych w takim celu, w szczególności wyników dotyczących ryzyka jednostki związanego z potencjalnym zachorowaniem na pewne choroby w przyszłości.

**Podobnie ze strony pracodawców**, w szczególności w sytuacjach, gdy dana praca wymaga dużych nakładów finansowych i czasowych w celu wyszkolenia odpowiedniego pracownika, możemy sobie wyobrazić dążenia do uzyskania informacji genetycznych kandydatów już podczas selekcji czy wstępnej kwalifikacji. To może się okazać ogromnym problemem, ponieważ nie istnieją żadne wiarygodne dane potwierdzające sens takiego postępowania, podobnie jak w przypadku bardzo wielu innych popularnych tzw. lifestyle'owych testów genetycznych, rzekomo badających predyspozycje genetyczne do otyłości i mających pomagać w ustalaniu diety cud.

**Musimy pamiętać, że genetyka jest probabilistyczna, a niezwykle rzadko deterministyczna, a na dodatek testy genetyczne badają jedynie wybrany, bardzo niewielki fragment całej układanki**, której elementów jest tak wiele, że zrozumienie ich wszystkich zdecydowanie wykracza poza długość życia zarówno piszących, jak i czytających to opracowanie.

Nawet gdyby technicznie było możliwe uzyskanie predykcyjnych wyników genetycznych dla konkretnej osoby, to nadal pozostaje problem etyczny – kto, na jakich zasadach i w jakich okolicznościach może mieć dostęp, albo może żądać takiej informacji od danej osoby.

## Ochrona danych genetycznych w badaniach naukowych

Jednakże badania genetyczne to nie tylko diagnostyka, to przede wszystkim badania naukowe, bo właśnie na tym polu generowane są największe ilości danych. Sama ochrona danych genetycznych i ich przetwarzanie stanowią ogromne wyzwanie, ponieważ **dane genetyczne są traktowane jako dane szczególnie wrażliwe, co wymaga przygotowania odpowiedniego zaplecza sprzętowego, lokalowego, całej infrastruktury**. To wbrew pozorom ogromne wyzwania techniczne, ponieważ w procesie analiz całogenomowych generowane są wielkie ilości danych – stąd też genomika pozostaje w czołówce dyscyplin „big data”.

Wyzwaniem może być integracja kultur organizacyjnych i etycznych nauk biomedycznych i informatycznych. Z jednej strony istnieje wielowiekowa tradycja wywodząca się z tajemnicy lekarskiej, dzisiaj w formie prawa do prywatności i bezpiecznego wykorzystania danych biomedycznych, z drugiej powszechna kultura dzielenia kodu, zbiorów danych treningowych, baz testowych i innych zbiorów danych i kodów w środowisku IT.

To, co dla jednej grupy jest oczywistym zagadnieniem etycznej odpowiedzialności, w grupie drugiej jest przynajmniej na pierwszy rzut oka przeciwne etyce zawodowej nakazującej się dzielić, kulturze Otwartych Danych i Otwartego Kodu.

**Problemem jest również kwestia dalszego udostępniania danych**, nie tylko samej ich ochrony. Elementem niezwykle istotnym, a może nawet najistotniejszym w tego typu badaniach, jest możliwość dzielenia się danymi, porównywania wyników dla różnych populacji, tworzenia coraz większych repozytoriów, z których korzystać mogłyby rzesze naukowców z całego świata. Tak wielkie ilości danych wymagają potężnej infrastruktury IT oraz zaangażowania specjalistów, w tym administratorów sieci oraz inspektorów RODO. **Niezbędne są także szczegółowe procedury przechowywania i udostępniania danych genomowych, zgodne z podpisywanymi przez uczestników badania (bądź pacjentów) formularzami świadomej zgody.**

## Formularz świadomej zgody

Tutaj występuje też problem braku ochrony prawnej danych naukowych w Polsce (nie należy ich mylić z dokumentacją medyczną). Dane naukowe nie są chronione w taki sam sposób jak dokumentacja medyczna, której właścicielem jest pacjent, a ujawnić ją bez jego zgody może tylko sąd.

W przypadku danych naukowych mimo obietnic anonimowości czy wykorzystania tylko w konkretnym celu wystarczy np. nakaz prokuratorski, by dane te stały się np. częścią materiału dowodowego w postępowaniu. Naukowcy muszą być bardzo świadomi tego, co mogą obiecać uczestnikom badania i gdzie leżą granice ich możliwości w zapewnianiu poufności i anonimowości.

**Samo sformułowanie „formularz świadomej zgody” jest problematyczne**, ponieważ technicznie (także zgodnie z polskim orzecznictwem) taki formularz to środek dowodowy. Jednak świadoma zgoda zachodzi wtedy, gdy są spełnione warunki takie jak prawna i faktyczna kompetencja (stan psychiczny pozwalający na wykonanie tej czynności) do udzielenia zgody, swobodna decyzja po uzyskaniu wszystkich potrzebnych informacji, a nie tylko podpisany dokument. **W przypadku badań naukowych nie jest ważna zgoda wyrażona bez uzyskania kompletu informacji, nawet jeśli ktoś nie chce tych informacji uzyskać (ang. *ignorant consent*).**

Pełne spełnienie tych warunków nie zawsze ma miejsce i czasem wymaga znacznych zasobów, zważywszy na okoliczności prowadzenia badania, np. wśród pacjentów onkologicznych lub osób nie dysponujących określonym zasobem wiedzy, umożliwiającą zrozumienie podpisywanych dokumentów bez znacznego wkładu badaczy w wyjaśnienie potencjalnych skutków podejmowanej decyzji.

## Komercyjne sekwencjonowanie genomu

W tym miejscu warto zaznaczyć, iż wiele firm oferujących komercyjne sekwencjonowanie całego genomu w trybie DTC (ang. *direct-to-consumer*; zamawianie przez Internet badania często bez konsultacji ani późniejszej interpretacji specjalisty) może pozwolić sobie na oferowanie tak zaawansowanych badań za bardzo niską kwotę (nawet poniżej 250 euro za genom; bez analizy i interpretacji) dlatego, iż zarabia dodatkowo na dalszym udostępnianiu/odsprzedawaniu zgromadzonych danych do celów komercyjnych.

Konkurencja rynkowa często skłania do dróg na skróty, a oferowane badania bywają bardzo dalekie od naukowego konsensusu. Dostępne rozwiązania technologiczne dają pole do nadużyć i dalszego obniżania kosztów, zwykle przy znacznym obniżeniu jakości i wiarygodności wyniku. Ta wiarygodność i jakość to nie tylko kwestia techniczna sekwencerów DNA, ale także kwestia etyczna tego, jak komunikuje się stopień pewności, ograniczenia technologii, to co wiadomo, a czego nie wiadomo.

**Możemy przypuszczać, że handel danymi w najbliższym czasie zacznie przybierać na sile, chociażby z uwagi na fakt rozwoju technologii wykorzystujących sztuczną inteligencję,** do których treningu znaczne zbiory takich danych są niezbędne. Warto wiedzieć, iż niektóre modele AI mogą w pewnych warunkach zwracać w zbiorze wyników elementy zbioru danych treningowych, mimo że *explicite* nie mają go w danej chwili dostępnego, a zatem przynajmniej teoretycznie mogą też podać, np. genom konkretnej osoby. Wobec tego **brak odpowiednich regulacji prawnych wspierany przez niską świadomość społeczną zagrożeń otwiera szerokie pole do nadużyć na całym świecie.**

## Problem etyczny przekazywania niektórych informacji genetycznych

Wracając jednak do poruszonej wyżej tematyki samych badań genetycznych, i to niekoniecznie tych najobszerniejszych, dostarczają one nierzadko informacji, których możemy się nie spodziewać. Jedną z takich kwestii przykładowych, niezmiennie problematycznych, jest **tematyka ojcostwa i pokrewieństwa pomiędzy członkami rodziny** – począwszy od przypadkowego odkrycia braku pokrewieństwa, aż po pokrewieństwo lub brak członków znanych rodzin i postaci z przeszłości. Tego typu informacje są problematyczne i drenażujące psychicznie również dla samych genetyków, którym w udziale przypada dostarczenie informacji – oraz podjęcie decyzji czy w ogóle informować? A jeśli tak, to kogo i kiedy?

Według bardzo szacunkowych danych na całym świecie od kilku do nawet kilkudziesięciu procent społecznych ojców nie jest tymi biologicznymi i nie wszyscy mają tego świadomość, nie zawsze też życzą sobie, aby ich dzieci o tym wiedziały. Samo pytanie kogoś, czy chce wiedzieć, czy jego ojciec społeczny jest też ojcem biologicznym, może wpływać na charakter relacji i funkcjonowanie całej sieci społecznej wokół danej osoby.

**Podobnie rzecz się ma z przypadkowymi odkryciami o potencjalnym znaczeniu klinicznym (z ang. *secondary findings*), czyli takiej sytuacji, w której diagnozujemy pacjenta pod kątem pewnej choroby rzadkiej, ale niejako przy okazji odkrywamy, iż jest on nosicielem patogennego wariantu zwiększającego jego ryzyko zachorowania na nowotwór.**

Ten kierunek nie był powodem wykonywania badania genetycznego i nie szukaliśmy tego typu informacji, jednakże natrafiliśmy na taką informację, a zatem co z nią zrobić? Nie podawać, uznając, że celem badania była diagnostyka pewnej choroby rzadkiej, czy może bezwzględnie raportować, zwłaszcza wtedy, gdy jest to wariant klasyfikowany jako patogenny?

**Istnieją już pierwsze wytyczne, regularnie aktualizowane, dotyczące informacji, które należy raportować w takich przypadkach (np. wytyczne ACMG), niezmiennie jednak pozostaje to tematem gorącej debaty.**

**Często w formularzu zgody na badanie znajduje się takie dodatkowe pytanie, czy w przypadku wykrycia czegoś dodatkowego pacjent chce o tym wiedzieć (*the right to know vs not to know*). To jednak generuje kolejne problemy i dodatkowe nakłady pracy – pacjent w każdej chwili ma prawo zmienić zdanie (opt out).**

W Polsce problemem jest także niska świadomość społeczna na tematy związane z genetyką i genomiką, zarówno wśród pacjentów, jak i samego personelu medycznego, w szczególności dotycząca nie tylko samych możliwości, co potencjalnych zagrożeń związanych z badaniami genomu.

Problem propozycji badania jako naruszenia prawa do niewiedzy, ew. stworzenie trudnego dylematu etycznego dla kogoś, kto go do tej pory nie miał. Kiedy i czy w ogóle istnieje kliniczne uzasadnienie wprowadzania dodatkowego elementu niepewności w życiu pacjenta?

## Interpretacja wyników badania genetycznego

Kolejnym niezwykle trudnym elementem jest sama interpretacja wyników. Pomijając już kwestię skomplikowania genetyki, jej wszelkich zawiłości, odstępstw od praw i zasad, połączeń i współdziałań, które są dopiero odkrywane przez naukę, za przykład niech posłuży nam **interpretacja tzw. VUS (z ang. variant of unknown significance czasami nazywane także variant of uncertain significance), czyli wariantów genetycznych o niejasnym znaczeniu klinicznym**. Ich status jest często aktualizowany i wariant, który do dzisiaj miał status VUS, jutro w obliczu napływu nowych informacji może stać się wariantem o niezwykle istotnym znaczeniu klinicznym.

**Coś, co ma znaczenie naukowe i wnosi wartość do zrozumienia tematu, niekoniecznie dzisiaj musi mieć znaczenie kliniczne (scientific significance v. clinical significance)**, np. może nie powodować objawów dostrzegalnych dla pacjenta, a tylko wykrywalnych zaawansowaną aparaturą, lub wcale nie mieć zastosowania.

Zaleca się reanalizę wszystkich wyników zaawansowanych badań genetycznych, ale także powtórzną analizę i interpretację całości danych. Istnieją już instytucje, które faktycznie wykonują takie reanalizy całości nawet co pół roku, o ile pacjenci wyrazili taką chęć, i w przypadku wykrycia nowych wariantów istotnych klinicznie lub zmiany statusu dotychczasowych VUS-ów, kontaktują się ponownie z pacjentami.

## Profesjonalne kadry jako warunek zachowania standardów etycznych badań genetycznych

Poruszony także w tym opracowaniu problem braków kadrowych jest jednym z koronnych powodów, obok kwestii finansowych oraz kompleksowości analiz, dla których zaawansowana diagnostyka genomowa pozostaje wciąż trudno dostępna. **Nie ma w Polsce zawodu konsultanta genetycznego (z ang. genetic counsellor)**, który mógłby wspierać genetyków klinicznych i zapewnić szybszy dostęp do fachowej wiedzy i poradnictwa genetycznego, np. jeszcze przed wyborem testu genetycznego. Dzięki temu więcej pacjentów miałoby możliwość omówienia swoich wątpliwości ze specjalistą i podjęcia bardziej świadomej decyzji. **Kolejnym zawodem, którego brakuje, jest analityk genomowy** – to z kolei to osoba, która nieustannie aktualizuje swoją wiedzę w zakresie analizy i interpretacji danych genomowych, stanowiąc niejako ogniwo łączące etap analiz bioinformatycznych z etapem informowania o wynikach badania, dyskusji z lekarzem bądź konsultantem. **Takie nowe dla Polski zawody powoli stają się koniecznością, a istniejące kadry nie mają zwykle żadnego przeszkolenia w zakresie etycznych zawiłości genomiki.**

Zresztą, samo laboratorium zajmujące się genomiką odbiega od klasycznie pojmowanego laboratorium genetycznego, w którym prym wiodą diagnozy oraz tzw. wet-lab. W przypadku analiz genomowych największą część czasu (i miejsca) zajmują analizy bioinformatyczne, a zatem to serwery o dużej mocy oraz komputery będą stanowiły większą część wyposażenia.



Absolutnie kluczowym pozostaje interdyscyplinarny i doświadczony zespół, w skład którego, w zależności od potrzeb i profilu wykonywanych zadań, mogą wchodzić genetycy, biotechnolodzy, biolodzy, diagnosty, analitycy genomowi, lekarze, informatycy, bioinformatycy, biostatystycy, specjaliści obsługi sieci, specjaliści RODO, cyberbezpieczeństwa, a nawet prawnicy i bioetycy.

## Badania genetyczne wykonywane bez konsultacji ze specjalistą

Jednym z rozważanych globalnie rozwiązań wydaje się być opcja badań genetycznych wyłącznie po konsultacji ze specjalistą, nie na własną rękę, co jednak wymaga natychmiastowego zwiększenia liczby specjalistów i wprowadzenia zawodu konsultanta genetycznego.

Pacjenci zamawiający badania przez Internet często decydują się na niewłaściwy pakiet, narażając się tym samym na dodatkowe koszty i niepotrzebny stres, w dodatku ryzykują trafienie na mniej rzetelne laboratorium. Czasami wykonanie poprawnie rysunku tzw. drzewa genetycznego rodziny oraz profesjonalne przeprowadzenie wywiadu genetycznego mogą bardzo wiele niepotrzebnych opcji wyeliminować, pozwalając na wykonanie jedynie niewielkiego i relatywnie niedrogiego badania genetycznego celem uzyskania odpowiedzi na nurtujące nas pytanie.

## Neutralność i obiektywność poradnictwa genetycznego

**Osobnym dylematem pozostaje neutralność i obiektywność samej osoby udzielającej porady genetycznej (*non-directiveness* v. *post-non-directiveness*) – czy jest to w ogóle możliwe i czy jest uzasadnione etycznie, klinicznie, naukowo?**

Jakkolwiek w przypadku badań prenatalnych może być to nieco łatwiejsze do rozstrzygnięcia (możemy sobie wyobrazić np. zdrowie i życie matki jako priorytet), tak w przypadku np. onkogenetyki trudno będzie o ustawienie tak kontrastowych i wyraźnych granic. Jest to temat niezwykle obszernie dyskutowany wśród specjalistów, ale można tutaj go podsumować w taki oto sposób. Na jednym biegunie mamy narzucanie swoich przekonań o słuszności – wiedzy, niewiedzy, interwencji, braku interwencji itd. przez specjalistów, a na drugim biegunie mamy z pozoru absolutną wolność pacjenta, ale również jego poczucie pozostawienia z suchymi danymi, prawdopodobieństwami i ryzykami, których może nie rozumieć i nie posiadać tła odniesienia. **Jak, kiedy i w jakim zakresie specjalista może albo powinien odpowiedzieć na pytanie – A co Pan / Pani by zrobiła?**

## Etyka a racjonalizm finansowania badań genetycznych

Ma to szczególne znaczenie w przypadku bardzo obszernych analiz onkogenetycznych, które mogą nam dostarczyć wielu cennych informacji, zwłaszcza z naukowego punktu widzenia, ale niekoniecznie z klinicznej perspektywy. Może się okazać, że w uzyskanym wyniku żaden z wykrytych wariantów nie będzie miał znaczenia z punktu widzenia istniejących terapii celowanych czy dostępnych metod leczenia. Dodatkowo rozróżnienie tych wariantów, które faktycznie będą powodowały dalszy wzrost i rozwój guza, od takich, które są jedynie dodatkiem, pasażerem, nie jest ani proste, ani jednoznaczne.

Mając na uwadze wysoką heterogenność guzów i ich nieustanny rozwój ewolucyjny, również z klinicznego punktu widzenia każdy przerzut powinien być traktowany osobno, a zatem badanie genetyczne powinno być wykonywane osobno dla każdego wykrytego guza – to pozostaje absolutnie nierealne w warunkach klinicznych, przede wszystkim z finansowego punktu widzenia.

W badaniach genetycznych mamy więc drogie badania genetyczne i jeszcze droższe analizy bioinformatyczne i interpretacje specjalistów medycyny genomowej. To wszystko kosztuje ogromne pieniądze. **Powstaje pytanie, jak taki zbiór technologii włączać do portfeli świadczeń finansowanych, czy to w ramach publicznego systemu czy też w ramach systemów ubezpieczeniowych.** Tutaj refundowanie diagnostyki genetycznej spotyka się z zagadnieniem oceny etycznej sprawiedliwego dzielenia ograniczonych środków. Dzisiaj zwykle realizowanego w ramach tzw. HTA (z ang. *health technology assessment* – HTA), gdzie przykłada się równocześnie stopień potwierdzenia naukowego na korzyści dla indywidualnych osób i metody ekonomiki zdrowia pozwalające szacować rozmiar tej korzyści zdrowotnej.

Czy osobom z danym typem guza, danym czynnikiem ryzyka rodzinnego, czy danym przebiegiem dotychczasowego leczenia należy się zgodnie z zasadami sprawiedliwości dystrybtywnej sfinansowanie takiego bardzo drogiego badania – to kwestia głęboko etyczna i mimo skomplikowanych modeli stosowanych do szacowania tych kwestii przez takie instytucje jak Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, gdy wszystko zostało już zmierzone i oszacowane – wciąż jeszcze pozostaje rozdzielanie współczucia.

#### ŹRÓDŁA:

- 1/ <https://link.springer.com/article/10.1007/s12687-018-0371-7>
- 2/ <https://www.nature.com/articles/ejhg200926>
- 3/ Bioetyka Tom 2. Pacjent w Systemie opieki Zdrowotnej, Kazimierz Szewczyk

mgr Aleksandra Rudnicka

## BADANIA GENETYCZNE PRIORYTETEM PACJENTÓW NA 2023 ROK



### Diagnostyczne wędrówki – od POZ do referencyjnej placówki

Raport „Badania genetyczne w Polsce – Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania” byłby niepełny, gdyby zabrakło w nim perspektywy pacjentów. W kompleksowej opiece nad pacjentami z chorobami o podłożu germinalnym (dziedzicznych) jak i będących wynikiem zmian somatycznych w genach, kluczowe jest postawienie diagnozy, co często trwa nawet latami i ma już swoje specjalne określenie (z ang. *diagnostic Odyssey*).

Z wieloletnich doświadczeń osoby wspierającej pacjentów i 10-letniej pracy redaktor naczelnej „Głosu Pacjenta Onkologicznego” [1], w którym regularnie były zamieszczane historie pacjentów, wiem, że najtrudniejszym, najdłuższym i często prowadzącym w niewłaściwym kierunku etapem ścieżki chorego jest diagnostyka.

Wielu pacjentów opisuje, iż będąc pod opieką lekarza rodzinnego nie została w ogóle zdiagnozowana lub źle zdiagnozowana, w wyniku czego, np. chorzy z nierozpoznanymi zespołami mielodysplastycznymi przez długi czas, nawet przez lata, byli leczeni na anemię zanim trafili to hematologa. Inna grupa pacjentów to Ci, u których podstawowe badania, takie jak morfologia krwi, dają właściwe wyniki, ale ich stan ogólny i utrzymujące się przez długi czas niespecyficzne objawy, wskazują na toczący się proces chorobowy. Tu dobrym przykładem są pacjenci ze szpiczakiem.

Ta druga grupa pacjentów błąka się przez długi czas od specjalisty do specjalisty, którzy mimo zlecenia wykonania licznych, często drogich badań, nie są w stanie postawić diagnozy. Chorzy tracą mnóstwo czasu i pieniędzy, ponieważ są to najczęściej prywatne wizyty i prywatnie wykonywane badania. W końcu, kiedy są już w naprawdę złym stanie, są kierowani do szpitala. I tu też ich diagnostyczne wędrówki w większości przypadków się nie kończą, ponieważ zwykle trafiają na oddział wielospecjalistycznego szpitala, na którym, jeśli mają szczęście zostanie im postawiona ogólna diagnoza, ale jeszcze nie szczegółowe rozpoznanie choroby, na podstawie którego można wdrożyć u chorego skuteczne leczenie.

W historiach pacjentów pojawia się stały tekst – w końcu po wizytach u wielu specjalistów, wykonaniu mnóstwa badań i pobycie w szpitalu skierowano mnie do referencyjnej placówki, gdzie wykonano mi specjalistyczne badania, rozpoznano chorobę i zaczęto właściwe leczenie. Dodam, że najczęściej są to badania genetyczne.

## Dlaczego tak trudno postawić diagnozę?

*Dlaczego tak długo mnie diagnozowano? Dlaczego od razu nie skierowano mnie do referencyjnego ośrodka? To pytania, które najczęściej zadają pacjenci i na koniec komentują – Gdybym został zdiagnozowany we wczesnym stadium choroby, moja historia potoczyłaby się inaczej.*

Nie ma jednej odpowiedzi na te pytania. Jest ich wiele i nie są one proste. Po pierwsze, **lekarze rodzinni nadal nie mają zbyt wielu narzędzi**, które pozwalają im przeprowadzać specjalistyczne badania. Po drugie, **trudno oczekiwać, aby lekarz rodzinny rozpoznał, czy nawet postawił podejrzenie choroby rzadkiej**. Najczęściej dzieje się to przez przypadek, kiedy ma on innego pacjenta z taką chorobą i na tej podstawie podejrzewa ją u innej osoby. Choroby rzadkie mają bowiem bardzo szerokie spektrum objawów, które rozwijają się z czasem, mogą być zróżnicowane nawet u osób z tą samą chorobą, są jednocześnie niespecyficzne i pospolite, co może skutkować błędną diagnozą.

Kolejne przyczyny to **zbyt długie kolejki do specjalistów w ramach NFZ, a nawet już niepublicznych placówek**; tu też czeka się długo do dobrego specjalisty. Długi jest także czas oczekiwania w Polsce do kluczowego specjalisty w chorobach rzadkich – genetyka i do badań genetycznych.

W Polsce jest 81 placówek udzielających na NFZ świadczenia z zakresu genetyki. Średni czas oczekiwania to 245 dni. W województwie z najkrótszym czasem oczekiwania średnio czeka się 70 dni (świętokrzyskie, pomorskie), a w rejonie z najdłuższymi kolejkami (kujawsko-pomorskie) jest to 534 dni (dane z 10 czerwca 2023 r.). [2]

Także w dużych miastach dostęp do genetyki nie jest łatwiejszy. W Warszawie jest 10 placówek udzielających na NFZ świadczenia genetyk. Średni czas oczekiwania to 360 dni. Najkrócej czeka się 2 dni, a u świadczeniodawcy z najdłuższą kolejką najbliższy wolny termin jest za 698 dni (dane z 10 czerwca 2023 r.). [3]

Kolejny powód długiego diagnozowania pacjentów to **brak w wielospecjalistycznych szpitalach doświadczonych kadr medycznych i laboratoriów, przygotowanych do rozpoznania rzadkich przypadków. I w końcu zbyt mała liczba referencyjnych placówek z własnym lub współpracującym certyfikowanym laboratorium**. W takich placówkach kolejki do świadczeń genetyka są też długie. Dla przykładu w wysokospecjalistycznych placówkach takich jak Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” na wizytę do poradni genetycznej czeka się 587 dni, a na wykonanie badania genetycznego 547 dni. [3] W Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie czas oczekiwania na przyjęcie do poradni genetycznej to 613 dni, choć dużo krócej trwa wykonanie badania genetycznego – 39 dni (dane z 10 czerwca 2023 r.). [3]

Najważniejszy jest jednak brak koordynacji i współpracy między poszczególnymi poziomami – POZ, AOS, szpitalami i referencyjnymi placówkami – co sprawia, że pacjent jest długo diagnozowany, błąka się i w końcu gubi się w labiryncie systemu ochrony zdrowia.

Mamy nadzieję, że w obszarze onkologii, po wprowadzeniu Krajowej Sieci Onkologicznej, a w jej ramach koordynatorów pacjentów ta sytuacja będzie się zmieniała, tym bardziej że **koordynator w KSO ma objąć opieką pacjenta już na etapie badań diagnostycznych**, a nie po konsylium, na etapie leczenia. Także finansowany przez NFZ Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, będący kontynuacją i poszerzeniem Narodowego Programu Zwalczania Chorób nowotworowych, powinien

przyczynić się do lepszej opieki nad pacjentami z nowotworami dziedzicznymi. Również trwające obecnie wdrażanie **Narodowego Programu Chorób Rzadkich** powinno zmienić sytuację tej grupy pacjentów. Trzeba też rozważyć model koordynacji opieki genetycznej i zbierania o niej danych proponowany w naszym raporcie przez dr Artura Prusaczyka, który zaczyna się już na etapie POZ. **Potrzebne są też systemowe rozwiązania w zakresie chorób kardiologicznych, których przebieg może być bardzo dramatyczny, o czym pisze prof. Katarzyna Biernacka.**

## Praktyka badań genetycznych

Warto się przyjrzeć jak wygląda obecnie praktyka diagnostyki genetycznej w Polsce, co wynika z doświadczeń pacjenta (z ang. *patient experience*), aby rozważyć co trzeba zmienić. Na podstawie analizy historii pacjentów wiemy, że ich problemy z diagnostyką kończą się zwykle, gdy trafiają do specjalistycznych referencyjnych placówek, gdzie przechodzą wyznaczone standardami badania diagnostyczne, w tym często również badania genetyczne.

**Droga pacjenta do referencyjnego ośrodka – a co za tym idzie do badań genetycznych – których wynik jest rozstrzygający dla rozpoznania i leczenia, jest zwykle długa. Najczęściej pacjent utyka na poziomie „półspecjalistycznych” szpitali, gdzie nie ma ani kompleksowej diagnostyki ani leczenia, ani kadr, które potrafiłyby poprowadzić innowacyjne terapie.**

**Znakomitymi przykładami ilustrującymi tę sytuację jest porównanie leczenia pacjentów z czerniakiem i z rakiem płuca.** W przypadku czerniaków mamy w Polsce kilkanaście referencyjnych placówek, które oferują pacjentom kompleksową diagnostykę – w tym genetyczną – i co za tym idzie kompleksowe leczenie w ramach programu B.59 oraz dostępność pacjenta do wszystkich leków będących w programie. **Dzięki tak zorganizowanej opiece leczenie nowoczesnymi terapiami pacjentów z czerniakiem w Polsce jest prowadzone na poziomie światowym.**

Należy zwrócić uwagę, że akurat czerniak nie jest nowotworem wymagającym pod względem badań genetycznych. Dominującym zaburzeniem molekularnym w czerniaku skóry jest mutacja genu *BRAF* (głównie *V600E*), którą obserwuje się u 50–70% pacjentów z tym nowotworem. Jednak badanie to, jak i inne badania zmian na poziomie komórkowym są wykonywane u pacjentów z czerniakiem, co otwiera im dostęp do terapii. Podstawą jest tu dobra organizacja realizacji całego programu.

**Nie można tego powiedzieć w przypadku raka płuca, gdzie aby wprowadzić odpowiednie dla danego pacjenta leczenie, trzeba wykonać badania genetyczne w kierunku kilku mutacji (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*), a jeśli okaże się, że nie występują one u chorego, przebadać go w kierunku zastosowania immunoterapii.**

W praktyce wygląda to tak, że **ośrodki posiadające własne laboratoria radzą sobie z tym wyzwaniem**, wykonując w krótkim okresie czasu wszystkie badania po kolei, zaczynając od najczęstszej mutacji *EGFR*. Kiedy nie zostanie ona potwierdzona u pacjenta przeprowadzają badania pozostałych 2 mutacji lub też techniką NGS jednoczesne badanie wielu mutacji i fuzji genowych oraz nowych markerów predykcyjnych związanych z rakiem płuca. **Takie ośrodki stać w ramach aktualnego finansowania przez NFZ (badanie zaawansowane) na przebadanie pacjentów z rakiem płuca i przeprowadzenie u nich dobranej, spersonalizowanej terapii.**



**Mniejsze szpitale, gdzie nie ma laboratorium i badania trzeba zlecać decydują się na dwa rozwiązania.** Albo poprzestają na pierwszym etapie, czyli wykonaniu tylko badania mutacji *EGFR* i, jeśli zostanie ona potwierdzona u pacjenta, podaniu leków anty-*EGFR*, a pozostałym pacjentom zaproponowanie chemioterapii. **Drugim rozwiązaniem, w przypadku nie wykrycia mutacji *EGFR* u pacjenta, jest wykonywanie badań następnych mutacji po kolei.** Co gorsza, czasami odbywa się w różnych laboratoriach na przeciwległych krańcach Polski i wiąże się z wędrowką materiału, co źle wpływa na jego jakość. Wszystko to skutkuje bardzo długim czasem wykonywania diagnostyki, tak że pacjent nie jest w stanie dożyć do leczenia lub okazuje się, że brakuje materiału tkankowego na wykonanie badania. Trzeba wtedy wykonać powtórny biopsję, co jest kolejnym stresem dla pacjenta. Nie mówiąc już o jakości takiej rozproszonej diagnostyki genetycznej, zlecaniej zwykle laboratoriom, które proponują najniższą cenę.

**Według raportu Polskiej Koalicji Pacjentów „Rak Płuca – 2021. Leczenie farmakologiczne” [4] – W latach 2017-2019 wykonano 13 242 badań genetycznych u 1345 pacjentów z rakiem płuca na kwotę 12,9 mln PLN, podczas gdy co roku do I linii leczenia NDRP kwalifikowanych jest ok. 15 tys. pacjentów, co pokazuje jak niewielki odsetek chorych (<10%) ma wykonywane badania molekularne przed rozpoczęciem leczenia.**

Równie dramatycznie przedstawia się sytuacja z czasem wykonania badania genetycznego, którego wynik jest warunkiem podjęcia celowanego leczenia. Czas w raku płuca – bardzo agresywnym i szybko postępującym nowotworze – jest kluczowy. Jeśli stan pacjenta nie pozwoli mu już czekać na wynik i podejmie on leczenie chemioterapią, zamknie mu to drogę do innowacyjnego leczenia, a jego rokowanie będzie dużo gorsze.

**Jak wynika z powyższego Raportu(4), średni czas od pierwszego zgłoszenia się pacjenta z objawami do ustalenia ostatecznego rozpoznania podtypu nowotworu raka płuca, wynosi w Polsce około 10 tygodni (5-23 tygodnie), natomiast średni czas po sprawozdaniu wyniku badania genetycznego do podania leku w programie lekowym to 52 dni (najmniej 25 dni, najwięcej 86 dni w woj. podlaskim). Zgodnie z powyższymi danymi, średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do podania leku wynosi ponad 4 miesiące (w skrajnym przypadku nawet 8 miesięcy).**

Chorzy, po wstępnej diagnozie raka płuca, edukowani przez organizacje i internetowe grupy wsparcia są w dużej części świadomi tej sytuacji, dlatego ruszają w Polskę w poszukiwaniu ośrodka i lekarzy, którzy zapewnią im kompleksową diagnostykę genetyczną i odpowiednie do ich stanu klinicznego leczenie. Dla nich nieważne jest już, czy taka placówka jest blisko domu, tylko to, co im może zapewnić, czyli jak i w jakim czasie diagnozuje i rozpoczyna leczenie pacjenta.

## **Brak badań genetycznych barierą w dostępie do innowacyjnych terapii**

**Trzeba podkreślić, że aktualnie w Polsce mamy coraz więcej refundowanych innowacyjnych terapii.** Programy lekowe w niektórych chorobach nie odbiegają od europejskich, a nawet światowych standardów. Tak jest m.in. w czerniaku, raku płuca, raku piersi, raku nerki a ostatnio w ostrej białaczce szpikowej, której program jest uważany z najlepszy standard leczenia w Europie, a także w niektórych chorobach rzadkich, m.in. SMA, gdzie jest dostępna terapia genowa. Organizacje pacjentów zabiegają o wprowadzanie innowacyjnych terapii, co spotyka się ze zrozumieniem decydentów, którzy tak jak minister Maciej Miłkowski odpowiedzialny za politykę lekową, dokładają starań o poszerzenie dostępu do nowoczesnych leków.

Barierą wdrażania zrefundowanych już nowoczesnych terapii jest brak możliwości przeprowadzenia badań genetycznych z powodu zbyt niskiego, nie odpowiadającego ich kosztom finansowania. Dotyczy to zwłaszcza zaawansowanych badań genetycznych wykonywanych w technologii NGS, które umożliwiają jednoczesowe wykonanie pełnego panelu badań.

Jest to kluczowe m.in. u pacjentów z rakiem płuca. **Chodzi tu o umożliwienie wykonywania tych badań w ramach świadczeń ambulatoryjnych, bez konieczności hospitalizowania pacjentów**, co wiąże się z dodatkowymi kosztami, a w przypadku hematologii zajmowaniem łóżek, których tak brakuje w tym obszarze leczenia. **Aktualnie badanie NGS wykonywane w ramach umowy leczenia szpitalne, w trakcie porady ambulatoryjnej z materiału pobranego de novo jest wyceniane na 0 pkt., czyli 0 PLN.** Dotyczy to także badań genetycznych wykonywanych u rodzin osób z nowotworami dziedzicznymi.

Szpitalne posiadające własne laboratoria, wykonujące badania genetyczne w technologii NGS są w stanie pokryć ich koszty, w ramach finansowania badań zaawansowanych, placówki, które zlecają je zewnętrznym laboratoriom już nie. Częściowo potwierdzają to wyniki badania „Dostępność i jakość onkologii precyzyjnej w Europie” [5], w którym uczestniczyło 21 pacjentów z Polski; 35% z nich miało wykonane badanie biomarkerów w dużym ośrodku, szpitalu klinicznym. Żaden z pacjentów nie miał przeprowadzonego testu w średnim czy małym szpitalu, ani w zewnętrznej placówce/laboratorium/przychodni. Identyczne wyniki przedstawiły Czechy w odniesieniu do 27 pacjentów. Podobnie było w Dani, gdzie pacjenci mieli wykonane badania genetyczne tylko w dużym szpitalu (10% z 26 uczestników badania), ale w Dani postawiono na duże i referencyjne ośrodki, na koncentrację leczenia, więc taki wynik nie dziwi. W większości pozostałych krajów badania genetyczne były wykonywane w przynajmniej dwóch lokalizacjach. **Należałoby się zastanowić jaki model organizacji badań genetycznych wybrać – koncentracji czy dekoncentracji.**

## Nowe wyzwania w badaniach genetycznych

Za wprowadzeniem na szerszą skalę badań genetycznych z zastosowaniem technologii nowej generacji przemawia także fakt, że wprowadzenie niektórych terapii wymaga wieloprzepustowych badań w technologii NGS. Dotyczy to m.in. badania w kierunku deficytu rekombinacji homologicznych (z ang. *Homologous Recombination Deficiency* – HRD) – co w przypadku wyniku dodatniego umożliwia włączenie terapii PARPi aż u 50% pacjentek z rakiem jajnika – i badania niestabilności mikrosatelitarnej (z ang. *Mismatch repair* – MMR; deficyty/ MicroSatellite Instability MMRd/MSI). Badanie MMR jest zalecanego przez ESMO u wszystkich pacjentów z rakiem jelita z przerzutami i powinno być wykonane jednoczesowo wraz z oceną statusu mutacji genów *KRAS* i *NRAS* (eksony 2, 3 i 4) oraz genu *BRAF*.

Wprowadzenie paneli badań w technice NGS i badań NGS wieloprzepustowych takich jak analiza całego eksomu (z ang. *whole-exome sequencing* – WES), czy kompleksowe profilowanie genomowe (z ang. *Comprehensive Genomic Profiling* – CGP) wiąże się to w skali jednego pacjenta z wysokimi kosztami. Jednak wycena takiego badania w ramach całej określonej populacji pacjentów, obliczenie jego faktycznej farmakoeconomicznej i naukowej wartości z pewnością potwierdzi, że jest to opłacalne świadczenie. Jest to nie tylko optymalizacja kosztów diagnostyki i leczenia, ale także kupowanie tak ważnego dla pacjenta czasu rozpoczęcia leczenia.

O tym, jak wielkie są korzyści, jak opłaca się inwestycja w badania genetyczne nawet te najdroższe typu WGS, mówi dr Paula Dobosz – *Na początku tego roku w Anglii obliczono, że dzięki(...)*

zastosowaniu analizy całego genomu (ang. whole-genome sequencing – WGS), w chorobach rzadkich jesteśmy w stanie zdiagnozować o 30% więcej pacjentów z dotychczas niezdiagnozowanymi chorobami. [6] Na 77 stronie naszego raportu dr Dobosz dodaje – *Skuteczność leczenia onkologicznego w przypadku guzów litych wzrosła o 36% po pierwszych 2 latach pilotażu prowadzonego w Wielkiej Brytanii, co skłoniło decydentów do wprowadzenia w 2023 roku programu wykonywania analizy całego genomu u wszystkich pediatrycznych pacjentów onkologicznych.*

## Czy mamy wykonywać badania całego genomu u wszystkich pacjentów?

Badanie całego genomu, możemy sobie zmówić przez Internet, nawet za 250 EUR. Jednak bez analizy i interpretacji jego wyniku jest ono bezużyteczne, a to jest na najbardziej pracochłonna i najdroższa część badania genetycznego nowej generacji. Nie tylko w Internecie funkcjonują firmy, wyciągające od pacjentów dane genetyczne, także na naszym rynku badań działają laboratoria, które proponują zaawansowane badania genomowe za niemałe sumy, ale przekazują pacjentowi ich nieopisane, nie przeanalizowane wyniki, które są kompletnie nie zrozumiałe ani dla pacjenta, ani dla lekarza.

Dlatego trzeba zastrzec, że w badaniach NGS kluczowe jest analiza i interpretacja wyniku badania przez wielospecjalistyczny zespół. Jak pisze w naszym raporcie prof. Jolant Sykut-Cegielska – *Skuteczność badań metodą NGS szacuje się na 40-70%, ale tylko wówczas, gdy wyniki tych badań genetycznych są weryfikowane poprzez tzw. odwrotne fenotypowanie, w którym uczestniczy klinicysta.*

**W Polsce aktualnie funkcjonują tylko dwa laboratoria, które mogą wylegitymować się wykonaniem badania całego genomu,** które *nota bene* trwa ponad pół roku. Nie ma więc realnych szans, aby na obecnym etapie rozwoju naszej genetyki prowadzić na szeroką skalę badania WGS. Nie ma też klinicznego uzasadnienia, żeby przeprowadzać je u wszystkich chorych.

Niestety, w badaniach genetycznych jesteśmy w tyle za takimi krajami jak Wielka Brytania czy Francja, które od dekad, systematycznie rozwijają ten segment badań. Badają z sukcesem (o czym było powyżej) kolejne populacje chorych pod kątem genetycznym, stosując testy już na poziomie profilaktyki – testując osoby ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory – ale przede wszystkim wykorzystują badania genetyczne w diagnostyce, terapii i jej i monitorowaniu.

## Gdzie jesteśmy w rankingu badań genetycznych w Europie

W listopadzie 2022 r. „European Journal of Cancer” [5] opublikował wyniki badania „Dostępność i jakość onkologii precyzyjnej w Europie”, w którym oceniono dostępność i jakość testów biomarkerów w 27 krajach Unii Europejskiej i Wielkiej Brytanii. W ramach badania przeprowadzono ankiety wśród 141 kierowników laboratoriów i 1665 pacjentów oraz 58 pogłębianych wywiadów z kierownikami laboratoriów (publicznych i prywatnych), lekarzami i płatnikami. Zastosowano cztery wskaźniki oceny dostępu (dostęp do laboratorium, dostępność testów, zwrot kosztów badań, wskaźnik zleceń na testy) i trzy wskaźniki jakości (uczestnictwo w systemie jakości, akredytacja laboratorium, czas realizacji testów).

**Badanie wykazało, że pod względem dostępności, refundacji leków celowanych jesteśmy na 15 miejscu wśród 28 biorących udział w badaniu krajów, a więc jesteśmy na średnim poziomie.** Z krajów naszego bloku jest przed nami Bułgaria i Słowacja. W ramach badania przygotowani też mapy pokazujące poziom poszczególnych krajów – wysoki, średni, niski – pod względem dostępu do testów pojedynczego biomarkera, dostępu do testów wielomarkerowych i jakości wykonywanych badań.

**Dostęp do testu jednego markera w Polsce oceniono na poziomie średnim (50-70%); dla Polski jest to 64%.** Test tego rodzaju jest dostępny w Polsce w momencie wprowadzenia leku na rynek, a refundacja z środków publicznych wynosi 89%.(średni poziom to 75-90%). Niższy poziom dostępu do testów był w krajach o słabo rozwiniętej i źle zorganizowanej sieci laboratoriów (Słowacja, Rumunia i Bułgarii) i w krajach, w których jest niższe finansowanie testów jednego markera ze środków publicznych. W tych państwach za testy płać producenci leków lub pacjenci. Tam także czas wprowadzenia nowych testów wynosił ponad rok (w 15 z 28 krajów).

Poziom dostępu do testów wielobiomarkerowych, czyli testów NGS, NGS za pomocą hotspotów, małych paneli (<50 genów) lub kompleksowych paneli (>50 genów) oceniono w Polsce na niski (poniżej 75%); dla naszego kraju jest to 60%. Osiągnęliśmy za to wysoki wskaźnik możliwości wykonywania testów wielobiomarkowych różnymi metodami (wszystkie 3 technologie NGS). Jesteśmy też liderem w czasie wprowadzania powyższych technologii (3-5 lat). Natomiast mamy niski (poniżej 75%) poziom refundacji kosztów badań NGS wynoszący 50%. **Mimo iż wprowadzamy szybko nowe technologie testów wielobiomarkerowych i potrafimy je wykonywać, to brak finansowania ogranicza do nich dostęp.** W Polsce są one wykonywane głównie w ramach badań naukowych. Na podobnie niskim poziomie jest dostęp do tych testów w krajach byłego bloku wschodniego.

**Pod względem jakości badań biomarkerów jesteśmy na średnim poziomie.** Nasz udział w zewnętrznych kontrolach jakości EQA wynosi równo 75% (średnia=75-90%). Odsetek laboratoriów posiadających akredytację ISO jest też na średnim poziomie, tak jak i czas wykonania testów, który wynosi=2-3 tygodni. Najniższy poziom jakości wykonywania testów biomarkerów jest w Bułgarii, Rumunii i Słowenii.

Podsumowując wyniki omówionego badania z perspektywy Polski, można powiedzieć, że jesteśmy w połowie drogi do osiągnięcia wysokiego poziomu dostępu do terapii celowanych i badań genetycznych. To czego nam brakuje, to większego dostępu do badań wykonywanych w technologii NGS, które są w Polsce zbyt nisko wycenione przez publicznego płatnika.

## Organizacja, kadry, bezpieczeństwo i etyka badań genetycznych

Aby pacjenci mogli skorzystać z takich badań potrzebna jest nie tylko finansowanie, ale ich systemowa organizacja, a przede wszystkim laboratoria i kadry, które podjęłyby się i umiały wykonać oraz przeanalizować wyniki badań. Mimo iż w wynikach przedstawionego powyżej badania, jakość przeprowadzonych testów została oceniona na średnią, to budzi niepokój brak wymogu certyfikowania laboratoriów genetycznych, co nie daje pacjentom poczucia bezpieczeństwa.

Posiadanie ISO 15189 jest standardem w Unii Europejskiej, w Polsce na dzień dzisiejszy tylko trzy laboratoria molekularne posiadają akredytację dla swoich procedur laboratoryjnych. Wiąże się to z tym, że uzyskanie tego certyfikatu jest bardzo drogie.

Trudno jest też ustalić na podstawie danych Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) ilu mamy diagnostów genetycznych, ani ilu mamy pracowników innych specjalności. **Potrzebne są w naszym systemie ochrony zdrowia nowe zawody, które odciążą genetyków i będą łącznikiem między pacjentem a segmentem ochrony zdrowia odpowiedzialnym za badania genetyczne, m. in. doradcy genetyczni (z ang. *genetic counselor*).**



Mamy nieuporządkowane sprawy legislacyjne związane m.in. z RODO, ochroną, gromadzeniem i przekazywaniem danych. Stoimy przed wieloma wyzwaniami, wynikającymi m.in. z zaniechania wcześniej podjętych prac związanych z wprowadzeniem zmian w genetyce.

Niektóre dokumenty przygotowane przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka m.in. projekt ustaw o testach genetycznych już istnieją i trzeba się do nich odwołać. Nie zostały też do dnia dzisiejszego uwzględnione i nie zaowocowały żadnym aktem prawnym wnioski z prac powołanego w 2016 r. przez Ministra Zdrowia zespół do spraw uregulowania wykonywania testów genetycznych i biobankowania ani zalecenia z raportu pokontrolnego NIK z 2017 r.

**Warto też się zastanowić nad rolą prywatnego segmentu medycznych badań genetycznych**, wykorzystania potencjału kadrowego i infrastruktury oraz organizacyjnego doświadczenia tych laboratoriów. Wiele z nich wykonuje badania NGS – m.in. na zlecenie osób prywatnych – a dostęp do nich jest obecnie najbardziej ograniczony.

## Rola organizacji pacjentów i bezpieczeństwo pacjentów w badaniach genetycznych

W ramach opisanego powyżej badania „Dostępność i jakość onkologii precyzyjnej w Europie” w 2020 r. została także przeprowadzona ankieta przez *European Cancer Patient Coalition* wśród pacjentów chorych na raka i rzeczników pacjentów. Celem ankiety było zebranie doświadczeń pacjentów dotyczących diagnostyki molekularnej nowotworów. Ogółem przesłano 1587 odpowiedzi na ankietę z 16 krajów europejskich. Z Polski uczestniczyło w ankiecie tylko 21 osób. Najwięcej, bo aż 519 pacjentów, którzy wzięli udział w ankiecie było z Litwy.

Okolo 30% respondentów ankiety zgłosiło, że przeszło testy biomarkerów. Wskaźniki testowania były najwyższe w przypadku pacjentów leczonych w dużych szpitalach publicznych. Pacjenci ocenili swoje zadowolenie z otrzymanych informacji na temat nowotworu, planu leczenia, procedurze testowania oraz o wynikach badania i ich znaczenia dla leczenia jako średnie w większości krajów z wyjątkiem Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Holandii i Belgii (wysokie zadowolenie). Średnio jedna trzecia pacjentów, którzy przeszli testowanie biomarkerów, nie otrzymywała wyjaśnień od lekarzy podczas procesu testowania na pytania *Co mierzą testy biomarkerów? Jakie są implikacje testu?* Zgłoszono, że całkowity czas badania (średnia 5,5 tygodnia; w Polsce taki sam czas) dla różnych etapów procesu testowania biomarkerów, od wizyty w celu wykonania biopsji do omówienia wyników testu z lekarzem, jest podobny w różnych krajach, a czas oczekiwania między biopsją a otrzymaniem wyników jest ogólnie najdłuższy (średni 2,3 tygodnia, w Polsce taki sam). **Z badania wyraźnie wynika, że w krajach, w których badania genetyczne są prowadzone na szeroką skalę, sposób komunikowania się na ich temat prze realizatorów z pacjentami jest na wyższym poziomie.**

W Polsce wiedza na temat badań genetycznych wśród społeczeństwa, w tym pacjentów jest niewielka. Potrzebne są działania edukacyjne w tym zakresie, takie jakie prowadzi się obecnie na temat badań klinicznych z publicznych środków Agencja Badań Medycznych. Z braku publicznego sponsora organizacje pacjentów pozyskują z własnej inicjatywy fundusze na edukację o badaniach genetycznych. W okresie przed pandemią we współpracy z Polską Koalicją Pacjentów Onkologicznych i Stowarzyszeniem HEMATOONKLOGICZNI organizowaliśmy w całej Polsce warsztaty „Onkologiczne wojaże”, w ramach których odbywała się prezentacja eksperta na temat badania genomu. We współpracy z firmą Roche prowadziliśmy kampanię o badaniach genetycznych, w ramach której pacjenci, mogli wykonać w specjalnie obniżonej cenie badanie eksomu (WES). Co ważne, do wyniku badania dołączony był pełny



raport informujący o rodzaju mutacji, będącej przyczyną raka, podane były dostępne w tym wskazaniu zarejestrowane leki i terapie *off-label*, a także lista placówek prowadzących badania kliniczne w danym rozpoznaniu. W wyniku tych wspólnych działań powstał film edukacyjny o badaniach genomu „Onkologia precyzyjna. Nowe możliwości” [6]. Kampanie o roli diagnostyki genetycznej w leczeniu guzów mózgu prowadziła też Fundacja Glioma-Center im. Hani Magiery. Genetyka jest też stałym tematem edukacyjnych konferencji dla dziennikarzy prowadzonych przez Fundację im. dr Macieja Hilgiera.

Organizacje pacjentów potrzebują od towarzystw naukowych merytorycznego, eksperckiego wsparcia w zakresie popularyzacji wśród pacjentów wiedzy o genetyce, takiego jakie otrzymaliśmy w obszarze badań klinicznych od GCPpl. Liczymy na współpracę z Polskim Towarzystwem Genetycznym, Polskim Towarzystwem Genetyki Człowieka, Polską Koalicją Medycyny Personalizowanej. Dotyczy to nie tylko organizacji pacjentów onkologicznych, ale także z chorobami kariologicznymi, rzadkimi, neurologicznymi, metabolicznymi.

**Polscy pacjenci mają coraz większą świadomość znaczenia badań genetycznych** dla ich osobistego zdrowia, a w przypadku chorób dziedzicznych zdrowia i życia ich rodzin. Oswajają się z terminologią i z coraz większym zainteresowaniem poszerzają swoją wiedzę o genetyce medycznej. **Pacjenci mają też świadomość, że badania genetyczne, których celem jest pozyskanie ich unikalnego kodu genetycznego, to dane wrażliwe, których udostępnienie może zagrażać ich prywatności.**

Na świecie istnieją już organizacje i fora internetowe, na których pacjenci w ramach działań prospołecznych na rzecz rozwoju nauki, rozwoju genetyki, tworzenia baz danych, udostępniają swoje animizowane dane. W Polsce, dopóki nie uporządkujemy przepisów prawnych, trudno tego oczekiwać od chorych.

**W Polsce jest też problem z tzw. zgodą otwartą** a każda zgoda jest najczęściej udzielana na konkretny projekt. Być może rozwiązaniem jest zgoda dynamiczna, która może być akceptowalna dla osób, które udostępniają materiały do badań, ponieważ są informowane, w jakich projektach ich materiał genetyczny może uczestniczyć i każdorazowo mogą tej zgody udzielić. Grupy pacjentów, które biorą udział w konkretnych badaniach, mają większą świadomość tych problemów, łatwiej jest im zrozumieć, dlaczego ich materiał może przyczynić się do rozwoju nauki. Do badań naukowych, populacyjnych społeczeństwo na aktualnym etapie rozwoju genetyki w Polsce jest trudniej przekonać.

## Aktualnie prowadzone działania na rzecz rozwoju genetyki

Po trwających wiele lat pracach legislacyjnych **w 2021 roku podpisany został Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich**. Zakłada on m.in. organizację kompleksowego systemu opieki dla chorych na choroby rzadkie, w tym powołanie Ośrodków Ekspertkich Chorób Rzadkich (OECR), ułatwienie dostępu do zaawansowanej diagnostyki genetycznej, stworzenie eksperckiej Platformy Informacyjnej. W ramach Programu ma być określona populacja docelowa, dla której będzie wykonywana nowoczesna diagnostyka genetyczna, opracowany zostanie wykaz oraz określone zapotrzebowanie na wielkoskalowe badania genomowe. Program przewiduje także uzupełnienie wykazu świadczeń gwarantowanych o procedury wielkoskalowe wykonywane na etapie prenatalnym, postnatalnym i pośmiertnym.

**W maju 2022 Minister Zdrowia Adam Niedzielski powołał Radę do spraw Chorób Rzadkich pod przewodnictwem prof. Anny Latos-Bieleńskiej, której zadaniem jest wdrożenie Planu dla Chorób Rzadkich.** W skład rady wchodzi m.in. kilkunastu ekspertów z różnych dziedzin

medycyny, a także przedstawiciele organizacji pacjentów, NFZ, ABM, MZ. Powołano też Rady ds. Rejestrów Chorób Rzadkich oraz ds. Platformy Informacyjnej „Choroby Rzadkie”.

**Jak poinformowała prof. Anna Latos-Bieleńska [8, 9, 10] w 2022 roku w ramach Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich** utworzono platformę do wspólnego opracowywania strategii (Sharepoint), powołano 7 zespołów ekspertów dla poszczególnych obszarów Planu, zaktualizowano harmonogram i podjęto intensywne prace nad poprawą diagnostyki chorób rzadkich, ośrodkami eksperckimi, rejestrami chorób rzadkich, paszportem pacjenta i platformą informacyjną. Określono zapotrzebowanie na wysokoprzepustowe badania genomowe w diagnostyce chorób rzadkich. Na ukończeniu są rekomendacje dotyczące diagnostyki genetycznej chorób dziedzicznych ze szczególnym uwzględnieniem chorób rzadkich. Do końca roku na portalu ePacjent miały się także ukazać pierwsze materiały informacyjne przeznaczone dla pacjentów z chorobami rzadkimi.

**W 2022 r. zwiększono także kadry w obszarze genetyki** przybyło 7 nowych specjalistów genetyki klinicznej i 16 specjalistów laboratoryjnej genetyki medycznej, utworzono nową specjalizację – medyczną genetykę molekularną. Niestety, genetyka kliniczna nadal nie jest na liście specjalizacji priorytetowych, ale opracowano całkowicie nowy program specjalizacji. Jest to obecnie nowoczesna „medycyna genomowa”. Opracowano wersję podstawową oraz sześć wersji dla lekarzy, którzy mają już inną specjalizację. [8, 9, 10]

**Od września 2022 pod zarządzanie i finansowanie NFZ przeszedł**, zgodnie z planem wdrożeniowym Narodowej Strategii Onkologicznej, **Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe** – raka piersi, raka jajnika, raka jelita grubego, raka błony śluzowej trzonu macicy, realizowany dotąd przez MZ w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych.

Ostatnia nowelizacji ustawy o Funduszu Medycznym wprowadziła od 2023 roku nową kategorię świadczeń z zakresu diagnostyki genetycznej, finansowanych ze środków pochodzących z Funduszu Medycznego dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18 lat.

Prace nad nowelizacją tej ustawy dały początek debacie w Parlamencie nad potrzebą finansowania badań genetycznych także u dorosłych, otworzyły drzwi do działania związanych z rozwojem genetyki w Polsce.

## Perspektywy

**Opisanie ludzkiego genomu jest największym odkryciem XXI wieku.** Dało ono podstawy do stworzenia nowoczesnego leczenia opartego na poznaniu i naprawie zmian w genach, które są przyczyną chorób. **Pierwszym, zarejestrowanym w 2001 roku lekiem celowanym był *imatynib*, który diametralnie zmienił życie pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.** Wyniki przeprowadzonego po latach badania wśród niemieckich pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową leczonych *imatinibem*, pokazują, że ich stan zdrowia jest lepszy niż ich rówieśników, którzy nie mają historii choroby nowotworowej. To potwierdza skuteczność tej terapii.

Obecnie przybywa leków celowanych, a klasyfikacja narządowa chorób onkologicznych, zmienia się w klasyfikację genetyczną związaną z mutacjami. Wiąże się to z pojawieniem nowych tzw. terapii onkoagnostycznych. Ich celem jest określona mutacja genu, która może być umiejscowiona w różnych narządach.

W Polsce mamy już refundowane takie terapie. Wydaje się, że doskonałymi kandydatami do stosowania w terapii onkoagnostycznej są leki z grupy inhibitorów PARP wskazane dla pacjentów z mutacjami w genie BRCA występujących w raku piersi, jajnika, prostaty i trzustki oraz związane z brakiem rekombinacji homologicznej (HRD). **Klinicyści wskazują, że w klasyfikacji do tych terapii nie będzie potrzebne badanie patomorfologiczne określające podtyp nowotworu, ale będzie konieczne przeprowadzenie badania genetycznego potwierdzającego rodzaj mutacji.**

Co więcej, wydaje się, że diagnostyka genetyczna chorób, która jest podstawą ich coraz bardziej precyzyjnej i wąskiej klasyfikacji prowadzi do wyodrębniania coraz większej liczby chorób rzadkich. **Być może przyszłość medycyny to choroby rzadkie.** Potwierdza to choćby rozwój hematologii będącej awangardą w rozwoju innowacyjnych terapii, w której już dziś większość nowotworów krwi – a jest ich ponad 140 – to choroby rzadkie.

**Genetyka to także indywidualizacja leczenia, bo przecież z biologicznego punktu widzenia, każdy z nas to odrębny genom, a leczenie choroby to obecnie leczenie genomu.**

## Co oznacza dla pacjentów i systemu rozwój badań genetycznych?

**Dla pacjentów oznacza szansę wykrycia choroby w jak najwcześniejszym – nawet bezobjawowym stadium – i możliwość wdrożenia skutecznego leczenia oraz kontrolowania choroby, a u niektórych osób całkowite jej wyleczenie.**

Dla systemu ochrony zdrowia to ogromne wyzwanie związane ze stworzeniem systemu badań przesiewowych, diagnostycznych, monitorowania i opieki nad pacjentami z chorobami genetycznymi, a w przypadku chorób dziedzicznych sprawowanie nadzoru nad ich krewnymi. Jednocześnie jest to szansa na stworzenie podstaw dla rozwoju nowoczesnego leczenia w Polsce.

Nie możemy zapominać, że badania genetyczne prowadzone bez uregulowań prawnych to także zagrożenia związane z bezpieczeństwem pacjenta, naruszeniem jego prywatności, ale także ważny kierunek rozwoju nauki, związany ze zdrowiem człowieka, przed którym nie ma odwrotu. Podjęte w ostatnim czasie działania ze strony parlamentarzystów, decydentów, towarzystw naukowych i organizacji pacjentów pozwalają mieć nadzieję na szybki rozwój badań genetycznych w Polsce.

### ŹRÓDŁA:

- 1/ <https://glospacjenta.pl/archiwum>
- 2/ <https://swiatprzychodni.pl/specjalnosci/genetyk/>
- 3/ <https://swiatprzychodni.pl/specjalnosci/genetyk/warszawa/>
- 4/ <https://glospacjenta.pl/wydarzenia/364,raport-rak-pluca-2021-leczenie-farmakologiczne>
- 5/ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804922005305>
- 6/ <https://www.oli-onko.pl/wpisy/26,czym-jest-genom-nowotwor-jako-choroba-genomu>
- 7/ <https://glospacjenta.pl/filmoteka/strona/6>
- 8/ <https://www.termedia.pl/mz/Czego-potrzebuja-pacjenci-z-chorobami-ultraradkimi-,50480.html>
- 9/ <https://zdrowie.pap.pl/rodzice/prace-nad-realizacja-planu-dla-chorob-rzadkich-ukonczone-do-konca-2024-r>
- 10/ <https://pulsmedycyny.pl/prof-latos-bielenska-w-tym-roku-powinny-byc-odczuwalne-pierwsze-efekty-wdrazania-planu-dla-chorob-rzadkich-1181836>





## CZĘŚĆ III



# BADANIA I PORADNICTWO GENETYCZNE W LICZBACH



mgr Magdalena Sakowicz

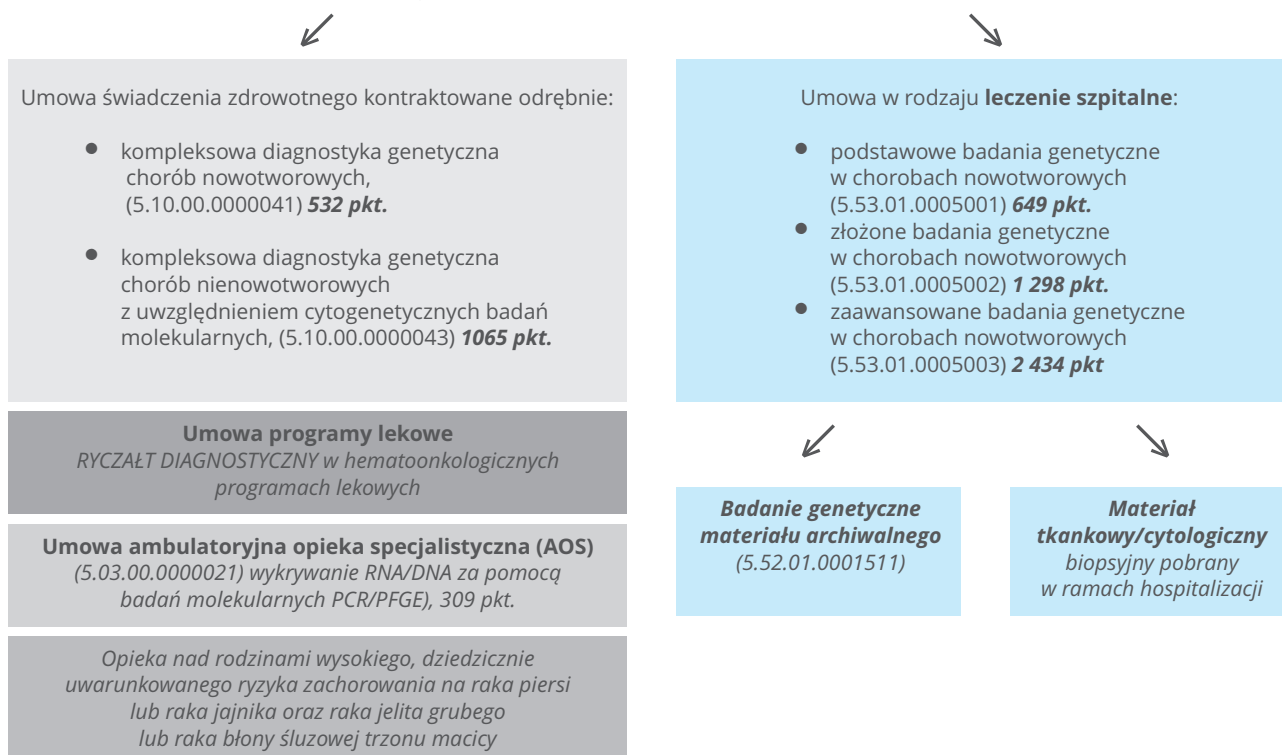


# REFUNDACJA I STATYSTYKA BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH W POLSCE FINANSOWANYCH ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W LATACH 2017-2022

## REFUNDACJA BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH

### Podstawy prawne finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych

#### FINANSOWANIE BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH zgodnie z zarządzeniami Prezesa NFZ



Rys. 8. Finansowanie badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ

Powszechna dostępność wysokiej jakości diagnostyki genetycznej, w tym jej właściwe finansowanie jest podstawowym warunkiem rozwoju medycyny personalizowanej w polskim systemie opieki zdrowotnej.

Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. otworzyło nowe możliwości finansowania diagnostyki genetycznej nowotworów i stanowiło niezwykle ważny krok dla zwiększenia dostępności dla chorych do badań diagnostycznych genetycznych w chorobach nowotworowych.

Finansowane przez publicznego płatnika diagnostyczne badania genetyczne w chorobach nowotworowych wykonane w Polsce w okresie od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2022 r. odbywało się w ramach umów zawieranych ze świadczeniodawcami, które przedstawiono na schemacie (poprzednia strona).

## Możliwości refundacji badań genetycznych w chorobach nowotworowych

**Najmniej korzystna refundacja badań genetycznych jest w ramach w umowy Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna (AOS).** Wycena produktu z katalogu odrębnego (5.03.00.0000021) wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych wynosi około 309 pkt. i nie pokrywa zazwyczaj kosztów zrealizowanych oznaczeń.

Dopuszczalne jest również rozliczenie diagnostycznych badań genetycznych w trakcie **kwalifikacji do hematoonkologicznych programów lekowych** jako element składowy świadczenia **ryczałtu diagnostycznego** określonego w programach hematoonkologicznych.

Dodatkowo od września 2022 r. niektórzy świadczeniodawcy mogą realizować badania genetyczne w ramach programu – Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika oraz raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy.

## Refundacja badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenia szpitalne

Publiczny płatnik mając na uwadze zróżnicowane koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych wprowadził od 2017 roku możliwość ich finansowania w umowie leczenia szpitalne w zależności od rozpoznania ICD10, użytej technologii diagnostycznej, liczby i rodzaju wykonanych oznaczeń oraz momentu pobrania do badania materiału tj.:

- **Materiału archiwalnego** – dostarczonego z innego ośrodka lub pobranego w danym podmiocie leczniczym podczas procedury diagnostycznej w trakcie wcześniejszej hospitalizacji (błoczki i preparaty cytologiczne).
- **Materiału świeżego** – pobranego w trakcie hospitalizacji (krew obwodowa lub materiał tkankowy/cytologiczny, biopsyjny pobrany w ramach grupy JGP).

Refundacja 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 z materiału archiwalnego na podstawie załącznika nr 7 [1]:

- **Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych**  
(kod 5.53.01.0005001) – refundacja **649 pkt.**
- **Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych**  
(kod 5.53.01.0005002) – refundacja **1298 pkt.**
- **Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych**  
(kod 5.53.01.0005003) – refundacja **2434 pkt.**

**Obecnie jest to najkorzystniejszy wariant rozliczenia badań genetycznych w chorobach nowotworowych.**

Zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [2] (z późn. zm.) **możliwość rozliczania badań diagnostycznych genetycznych w chorobach nowotworowych została przypisana zakresom zarówno zachowawczym jak i zabiegowym (zgodnie z załącznikiem 1c do sumowania):** chirurgii dziecięcej, chirurgii klatki piersiowej, chirurgii onkologicznej, chorobach płuc/chorobach płuc u 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.**

**Podstawowym warunkiem rozliczenia badań genetycznych w zakresie umowy w rodzaju leczenie szpitalne w chorobach nowotworowych jest pobranie materiału do badania genetycznego w trakcie hospitalizacji lub dostarczenie materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym.**

Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego należy wskazać odpowiedni produkt rozliczeniowy: podstawowe lub złożone lub zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, który należy dosumować do grupy JGP z katalogu 1a lub wykazać z dedykowanym dla trybu ambulatoryjnego produktem rozliczeniowym: *5.52.01.0001511 badanie genetyczne materiału archiwalnego*.

## Inne możliwość rozliczania badań genetycznych w onkologii

Niezależnie od powyższego nadal istnieje możliwość rozliczania badań genetycznych w ramach zawartej umowy z NFZ w rodzaju **świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie na materiale pobranym w trakcie procedury diagnostycznej ambulatoryjnej lub szpitalnej** jako produkt *5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* **534 pkt.** [3]

**Od bieżącego roku, w związku z nowelizacją ustawy o Funduszu Medycznym z dn. 01.12.2022, możliwe jest finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej związanych z diagnostyką genetyczną udzielanych osobom do ukończenia 18. roku życia.**

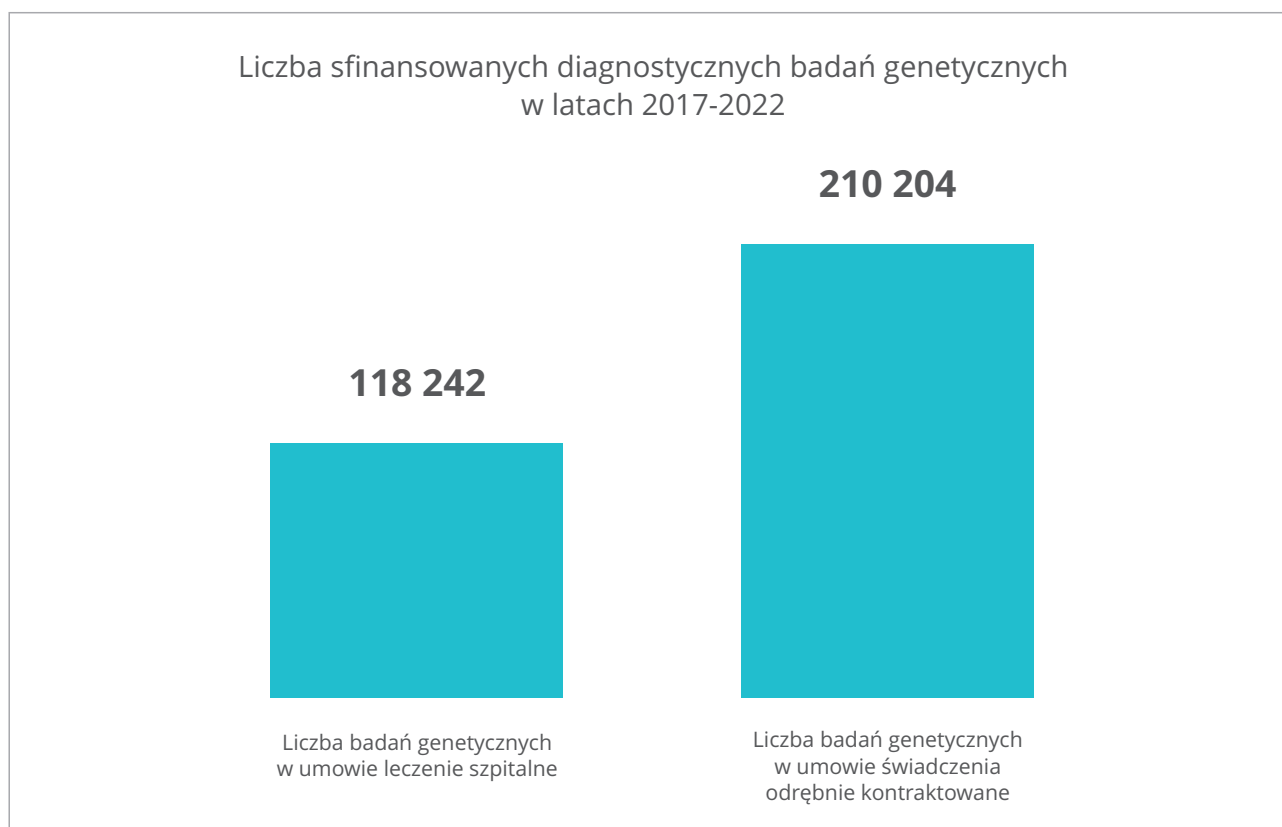
## STATYSTYKA SFINANSOWANYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH W RAMACH UMÓW

W niniejszym rozdziale przedstawiono statystykę badań genetycznych zrealizowanych w latach 2017-2022, sfinansowanych ze środków publicznych, w której uwzględniono wyłącznie produkty rozliczeniowe umożliwiające finansowanie badań genetycznych w chorobach nowotworowych tj.:

- 5.53.01.0005001 Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych
- 5.53.01.0005002 Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych
- 5.53.01.0005003 Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych
- 5.52.01.0001511 Badanie genetyczne materiału archiwalnego
- 5.10.00.000041 Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych

W związku z wprowadzonym nowym modelem finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych już **w 2020 roku Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej-Stowarzyszenie przeprowadziła pierwszą analizę danych dotyczących realizacji badań genetycznych w latach 2017-2019** [4], ze szczególnym uwzględnieniem analizy czasu oczekiwania na podanie leku w programie lekowym po sprawozdaniu i rozliczeniu badania genetycznego. Dane do analizy pozyskano w postaci zdepersonalizowanej z Centrali NFZ na podstawie zgody udzielonej przez Prezesa NFZ. **W ostatnim okresie analizę poszerzono o informacje z kolejnych lat.**

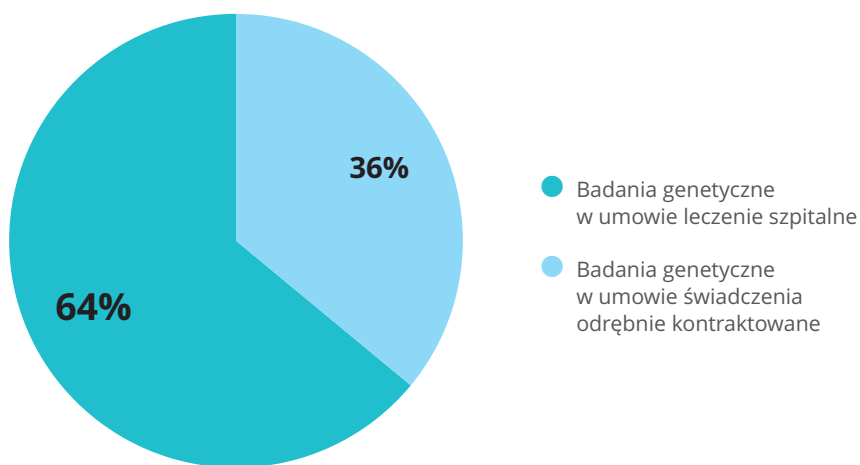
Ogółem w latach 2017-2022 wykonano w Polsce 328 446 diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych (Rys. 9.), u 217 186 pacjentów (średnio 1,51 badań na pacjenta). U 77,2% pacjentów przeprowadzono jedno, u 13,3% dwa, a u 9,4% co najmniej 3 badania.



Rys. 9. Liczba sfinansowanych diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych latach 2017-2022 przez publicznego płatnika wg umów

**Większość pacjentów stanowiły kobiety (62%). Natomiast ponad połowa badań została wykonana u osób powyżej 50. roku życia (69%), a mniej więcej co czwarte badanie (29%) przeprowadzono u pacjenta w wieku od 61 do 70 lat.**

Procentowy udział sfinansowanych diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w okresie 2017-2022



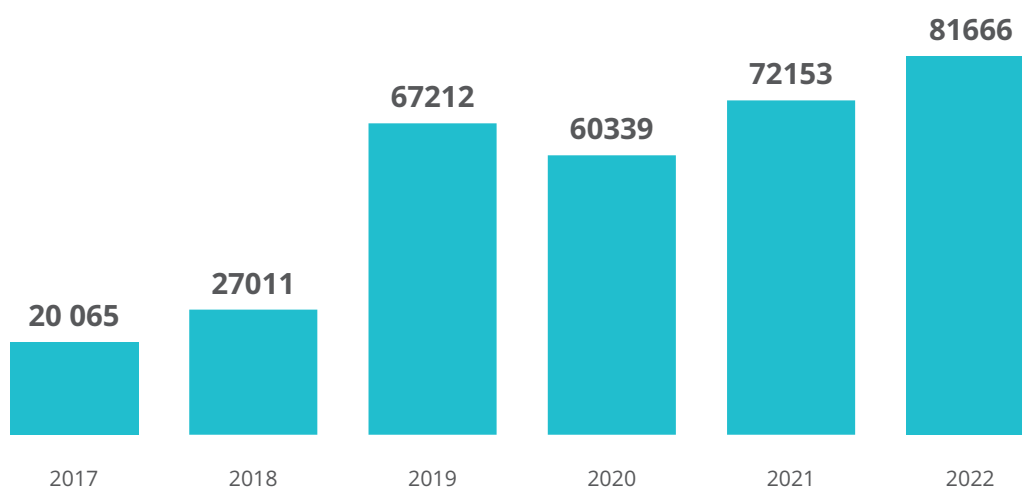
**Rys.10.** Procentowy udział sfinansowanych diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022

W analizowanym okresie badania genetyczne w chorobach nowotworowych sprawozdano głównie w dwóch umowach, przy czym aż 64% jako świadczeń w ramach umowy świadczenia odrębnie kontraktowane.

**Zwraca uwagę istotny wzrost liczby zrealizowanych świadczeń w ramach leczenia szpitalnego, które są znacznie lepiej finansowane.** Warto również zauważyć, że odsetek świadczeń odrębnie kontraktowanych w każdym roku był wyższy w grupie kobiet niż mężczyzn.

### Zestawienia liczby wykonanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022 wg wybranych kryteriów

Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022



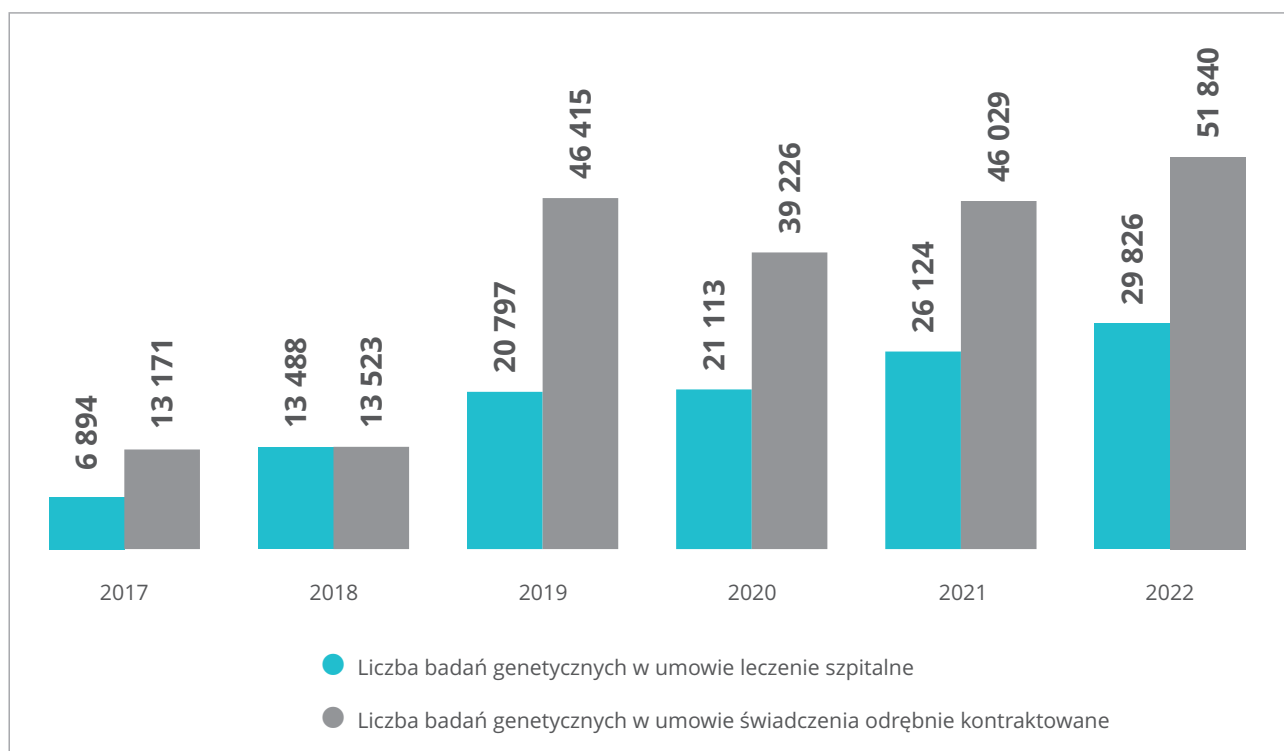
**Rys.11.** Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022



Łączna liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych finansowanych ze środków płatnika publicznego w Polsce w latach 2017-2022 wyniosła 328 446, przy czym w 2017 roku 20 064, natomiast w 2022 już 81 666 wykonanych oznaczeń (Rys. 13). W tym okresie odnotowano czterokrotny wzrost liczby zrealizowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych.

Liczbę sfinansowanych badań genetycznych wg umów w poszczególnych latach przedstawia Rys. 12. **W 2019 roku zaobserwowano ponad trzykrotny wzrost liczby badań genetycznych finansowanych w ramach świadczeń odrębnie kontraktowanych w porównaniu do lat poprzednich.**

Liczba sfinansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022



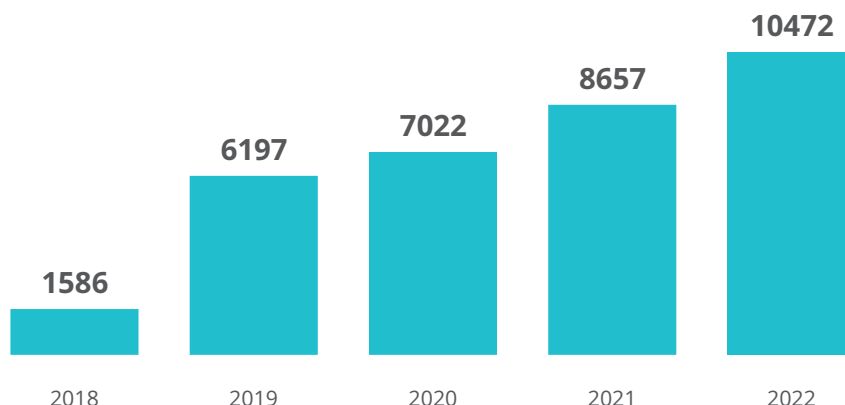
Rys.12. Liczba sfinansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w poszczególnych latach wg umów

W 2018 r. nastąpił prawie dwukrotny wzrost liczby badań zrealizowanych w ramach leczenia szpitalnego w chorobach nowotworowych w porównaniu do 2017 roku (Rys. 13), co związane jest z umożliwieniem rozliczenia badania genetycznego z materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym. W kolejnych latach liczba badań z materiału archiwalnego stale wzrasta.

**W 2019 roku zaobserwowano ponad trzykrotny wzrost liczby badań genetycznych finansowanych w ramach świadczeń odrębnie kontraktowanych w porównaniu do lat poprzednich.**

Wprowadzony kod produktu 5.52.01.0001511 *Badanie genetyczne z materiału archiwalnego* umożliwia sfinansowanie produktów rozliczeniowych: podstawowe, złożone lub zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych w trybie ambulatoryjnym (Rys. 13).

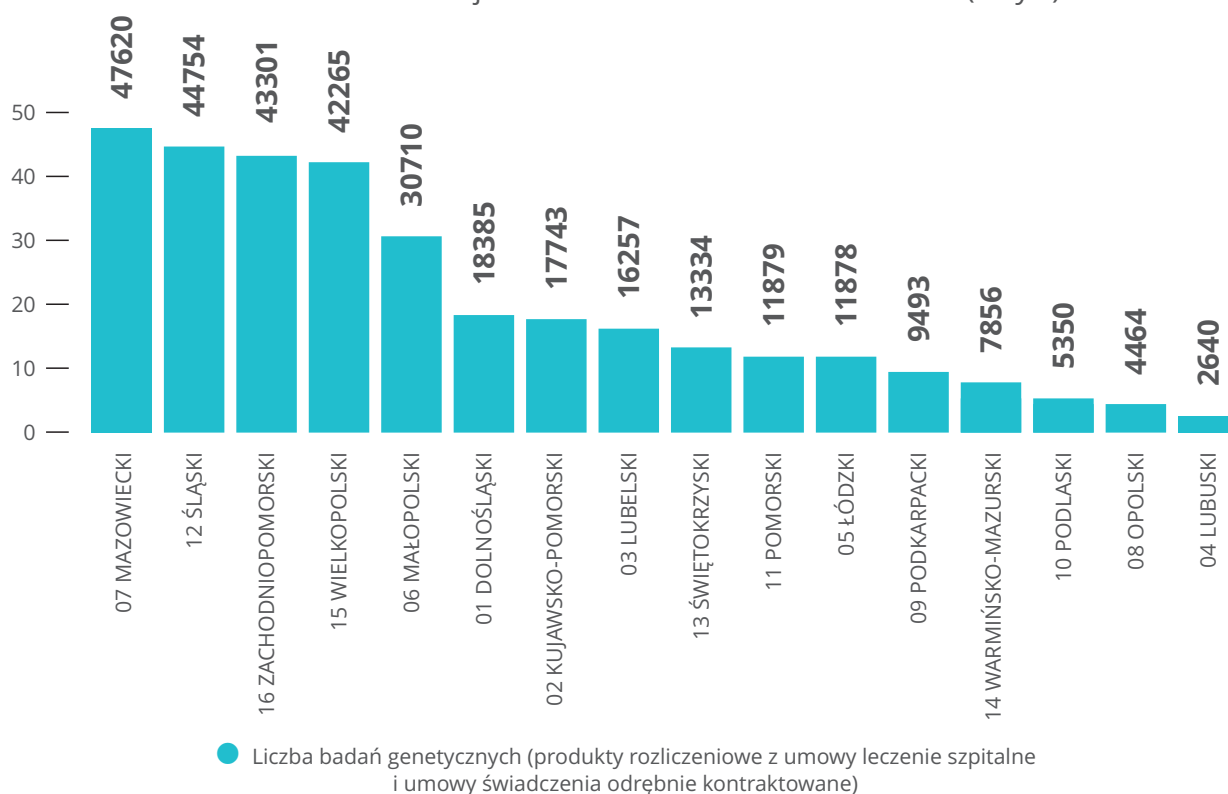
Liczba badań genetycznych z materiału archiwalnego w umowie leczenie szpitalne w latach 2018-2022



Rys.13. Liczba badań genetycznych z materiału archiwalnego w umowie leczenie szpitalne w latach 2018-2022

W analizowanym okresie największa łączna liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych, sprawozdanych do wojewódzkich oddziałów NFZ była w województwie mazowieckim, śląskim, zachodniopomorskim (Rys. 14). Natomiast w lubuskim, opolskim oraz podlaskim w tym okresie sprawozdano i rozliczono najmniejszą liczbę badań genetycznych w chorobach nowotworowych.

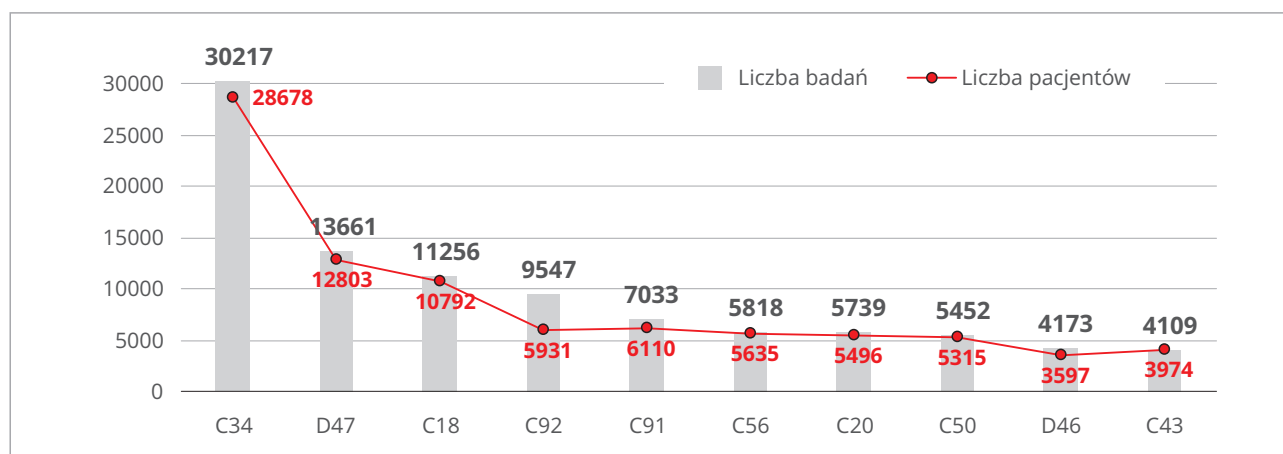
Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych sprawozdanych do oddziałów wojewódzkich NFZ w latach 2017-2022 (w tys.)



Rys.14. Analiza liczby badań genetycznych w chorobach nowotworowych wg województw

Nowotworem dla którego sprawozdano i rozliczono najwięcej diagnostycznych badań genetycznych w okresie 2017-2022 w ramach (zsumowanych) produktów rozliczeniowych: podstawowe, złożone i zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych był rak płuca. W ramach rozpoznania **C34** (Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) łącznie odnotowano 30 217 badań dla 28 678 pacjentów.

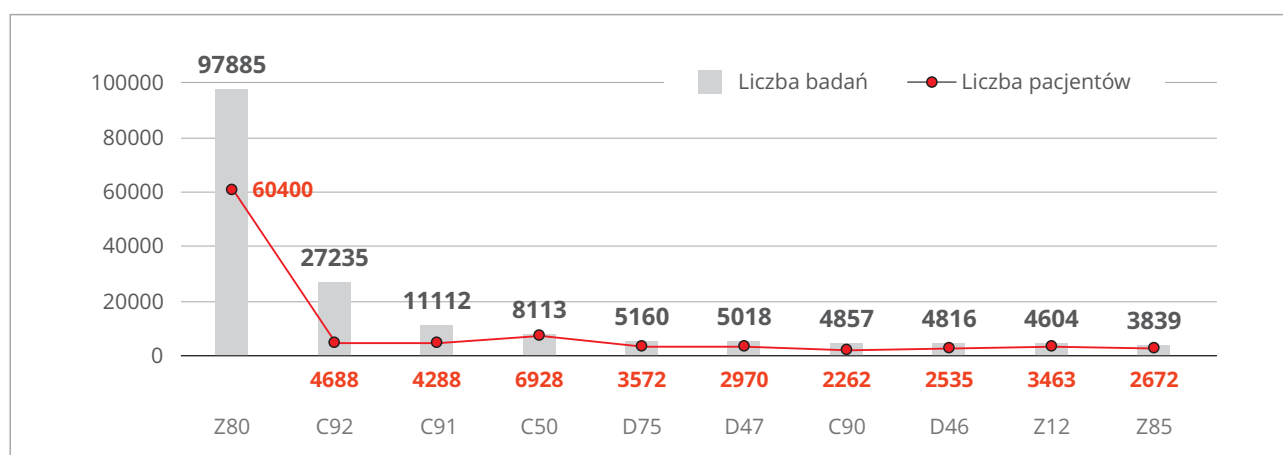
Kolejne najliczniej wykonywane badania wg rozpoznań ICD-10 to: **D47** Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych; **C18** Nowotwór złośliwy jelita grubego; **C92** Białaczka szpikowa; **C91** Białaczka limfatyczna. Oczywiście, rozpoznania i ich kolejność pod względem liczności są inne w zależności od rozważanego rodzaju świadczeń.



**Rys.15.** Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych sfinansowanych w ramach umowy leczenia szpitalnego w latach 2017-2022 wg rozpoznań ICD10

**C34** Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; **D47** Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych; **C18** Nowotwór złośliwy jelita grubego; **C92** Białaczka szpikowa; **C91** Białaczka limfatyczna; **C56** Nowotwór złośliwy jajnika; **C20** Nowotwór złośliwy odbytnicy; **C50** Nowotwór złośliwy piersi; **D46** Zespoły mielodysplastyczne; **C43** Czerniak złośliwy skóry

**Badania genetyczne finansowane w ramach świadczeń odrębnie kontraktowanych jako 5.10.00.0000041 Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych** najczęściej sprawozdawane i finansowane były u pacjentów z rozpoznaniem ICD10: **Z80.0** – Obciążenie rodzinne nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego, a następnie **C92** białaczka szpikowa oraz **C91** – białaczka limfatyczna.

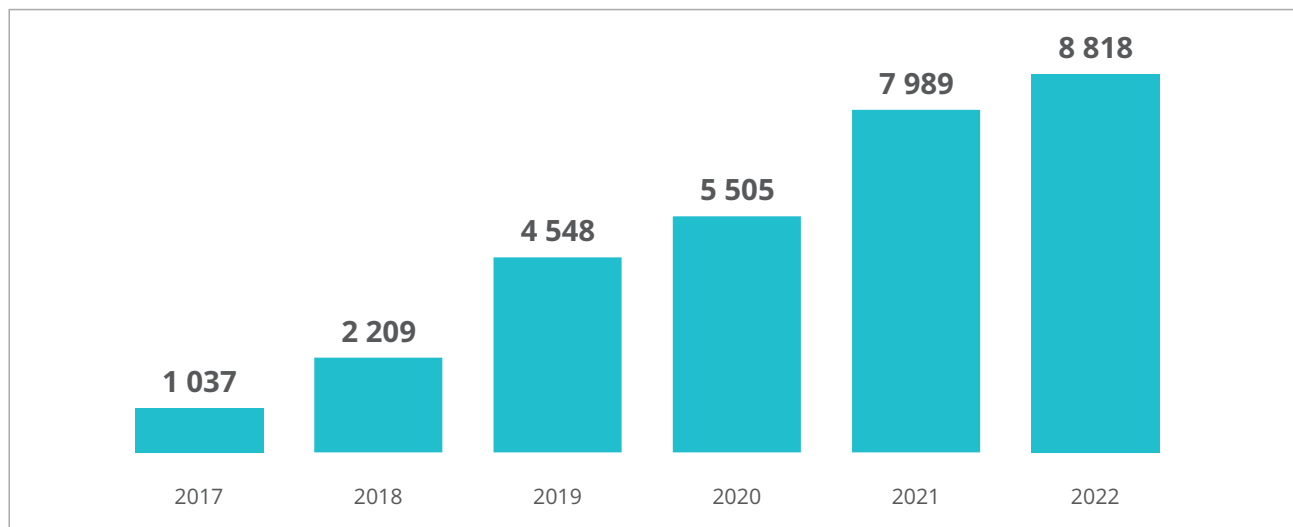


**Rys.16.** Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych sfinansowanych w ramach umowy świadczenia odrębnie kontraktowane w latach 2017- 2022 wg rozpoznań ICD10.

Zastanawiające jest też, że w analizowanym okresie największa liczba sfinansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych dla produktu rozliczeniowego *kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* została wykonana dla rozpoznania ICD 10 **Z80.0** – Obciążenie rodzinne nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego, które *sensu stricto* nie jest rozpoznaniem nowotworowym.

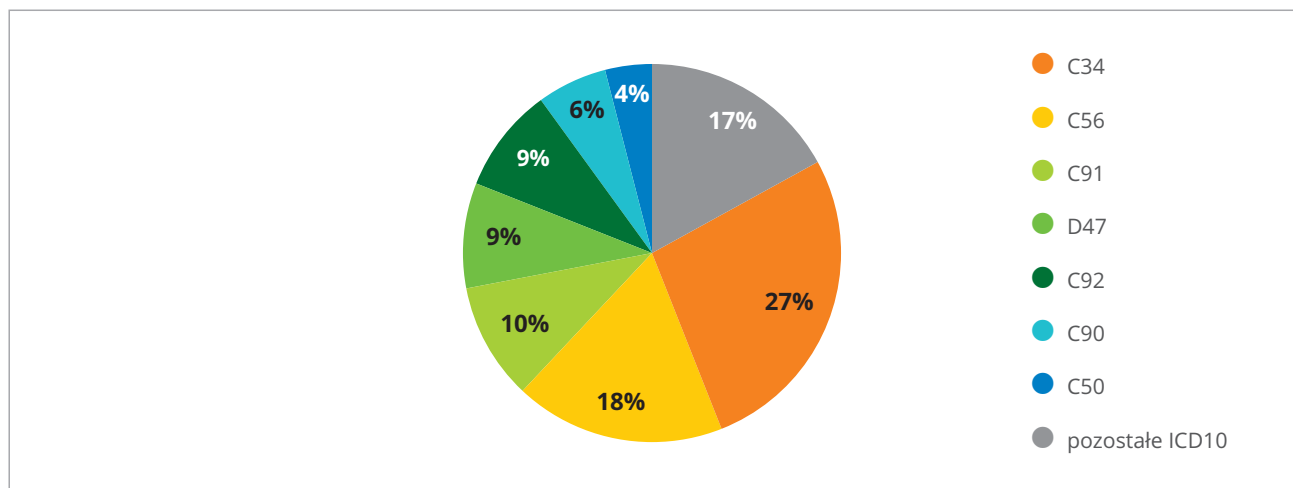
## Diagnostyka genetyczna metodą NGS

Wprowadzony w Polsce od 2017 nowy model finansowania diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych oparty o rozliczenie świadczeń w zależności od zastosowanej technologii diagnostycznej w poszczególnych nowotworach umożliwił sprawozdanie badań wykonanych metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) jako **zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych o wartości 2 434 pkt.**



**Rys.17.** Liczba sprawozdanych i sfinansowanych zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022

Liczba badań genetycznych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia jako zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych rosła w latach 2017-2021 (Rys. 17). Najbardziej powszechnymi badaniami w tej kategorii w analizowanym okresie (Rys. 18) były badania w raku płuca C34 (ok. 27%), w raku jajnika C56 (18%) oraz białaczce limfatycznej C91 (10%).



**Rys.18.** Procentowy udział głównych rozpoznań ICD10 pacjentów, u których wykonano zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022

## PODSUMOWANIE

- Prawidłowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych z użyciem nowoczesnych metod badawczych pozwala wybrać najbardziej optymalną i korzystną dla pacjenta opcję terapeutyczną.
- W latach 2017-2022 obserwowany jest większy dostęp do badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach dwóch umów: leczenie szpitalne oraz świadczenia odrębnie kontraktowane.
- Dzięki wprowadzonemu od 2017 nowemu modelowi finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych dostępna jest refundacja uwzględniająca zróżnicowane koszty, a także wykorzystane technologie do badań.

Istotnym parametrem charakteryzującym badania genetyczne w Polsce jest ich dostępność dla pacjenta. Pozyskane dane za okres 2017-2019 z NFZ wskazują na wzrost liczby ośrodków, w których prowadzone były badania genetyczne w analizowanym okresie. Średnia liczba ośrodków wzrosła z 2,8 ośrodka/1 mln ludności w 2017 r. do 4,59 ośrodka/1 mln ludności w 2019 r. [5]

- Zwiększenie finansowania diagnostyki genetycznej w chorobach nowotworowych, a tym samym szerszy dostęp do badań genetycznych przyczyni się do optymalizacji procesu leczenia i daje nie tylko szansę na dłuższe życie pacjentów, ale także zwiększa efektywność systemu ochrony zdrowia.

## ŹRÓDŁA:

- 1/ Załącznik nr 7. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych, ZARZĄDZENIE Nr 1/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, ze zmianami.
- 2/ Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, ze zm.
- 3/ Zarządzenie nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie /tekst jednolity/
- 4/ Wpływ zmiany finansowania diagnostycznych badań genetycznych na dostępność do terapii innowacyjnych; J.Chorostowska-Wynimko, J.A. Didkowska, B.Jagielska, M.Sakowicz, I.Skrzekowska-Baran, A.Tysarowski, Raport dostępny pod linkiem: [medycynapersonalizowana.com](https://medycynapersonalizowana.com)
- 5/ Mela, A., Rdzanek, E., Tysarowski, A., Sakowicz, M., Jaroszyński, J., Niczporuk-Furtak, M., Żurek, G., Poniatowski, Ł., & Jagielska, B. (2023). The impact of changing the funding model for genetic diagnostics and improved access to personalized medicine in oncology. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 23, 43–54.



mgr Marcin Stefaniuk  
dr hab. n. med. Anna Wójcicka

## SEKTOR PRYWATNYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W POLSCE



### ZAKRES DZIAŁAŃ SEKTORA BADAŃ GENETYCZNYCH

#### Wstęp

Biorąc pod uwagę fakt, że określenie „sektor badań genetycznych” jest terminem dość szerokim (może obejmować działalność polegającą na produkcji odczynników i osprzętu laboratoryjnego, czy wykonywanie specjalistycznych badań kryminalistycznych lub testów potwierdzających pokrewieństwo) oraz mając na względzie zakres przedmiotowy niniejszego Raportu, w rozdziale tym analizie poddany zostanie segment rynku związany bezpośrednio z wykonywaniem badań genetycznych na potrzeby ochrony zdrowia (tj. badań z zakresu diagnostyki i terapii chorób człowieka), z wyłączeniem działalności związanej z wykonywaniem diagnostyki SARS CoV-2 w latach pandemii.

#### Segment badań związanych z medycyną rozrodczą

Niezależnie od powyższego, należy pamiętać o innych dynamicznie rozwijających się segmentach rynku badań genetycznych. Chodzi tu przede wszystkim o segment badań związanych z medycyną rozrodczą, którego tradycyjną podstawę stanowią badania NIPT (z ang. *non-invasive prenatal testing*) wykonywane zwykle we współpracy z firmami zagranicznymi (jak Natera Inc., Illumina Inc., BGI Diagnostics).

Oferta laboratoriów działających w tym segmencie jest obecnie stale poszerzana, przykładowo o testy diagnozujące genetyczne przyczyny niepłodności, czy testy na nosicielstwo chorób genetycznych dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny dla par planujących potomstwo. **Liderem tego segmentu rynku jest Grupa Invicta**, a skala planowanych przez ten podmiot inwestycji, m.in. projektu „Rozwój Centrum Badawczo-Rozwojowego INVICTA Europejskiego Centrum Badań Klinicznych, Genetyki, Diagnostyki i Terapii Zaburzeń Płodności Człowieka” prowadzonego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014–2020 (łączna kwota kosztów kwalifikowanych to 91 mln zł) wskazuje, jak optymistycznie zarząd przedsiębiorstwa ocenia potencjał wzrostowy branży.

#### Testy genetyczne segmentu *lifestylowego*

Na rynku krajowym pojawiają się również testy genetyczne segmentu „lifestylowego”, zyskującego popularność w krajach zachodnich i obejmującego analizy genetyczne niezwiązane bezpośrednio z ochroną zdrowia, lecz przykładowo mające wspomagać dobór odpowiedniej diety

czy aktywności fizycznej. Testy te znajdują się w ofercie firm specjalizujących się w tego typu diagnostyce (Ogen S.A.), bądź występują jako uzupełnienie oferty innych przedsiębiorstw (test GENOdiagDIETA określający pokarmy o szczególnie negatywnym wpływie na organizm osoby badanej oferowany przez Diagnostyka S.A.). **Obecnie, ze względu na dość ograniczony popyt i silną konkurencję ze strony podmiotów zagranicznych (23andMe, MyHeritage), perspektywy rozwoju tego segmentu w najbliższym okresie wydają się ograniczone.**

## SEKTOR PRYWATNY MEDYCZNYCH BADAŃ GENETYCZNYCH W POLSCE

Z uwagi na wciąż ograniczoną wielkość sektora badań genetycznych w Polsce, brak jest publikacji wskazujących jego podstawowe parametry (wielkość, stopę wzrostu, strukturę), czy prognozy jego rozwoju w określonych perspektywach czasowych. Z tego względu niniejsze opracowanie oparte jest na danych ogólnodostępnych, nie mających charakteru kompleksowych analiz rynkowych.

### Szacowana wartość sprzedanych badań

Pewnym wyznacznikiem wielkości rynku mogą być dane NFZ wskazujące na wartość refundowanych badań genetycznych w poszczególnych latach i dynamikę wzrostu tego sektora. Z informacji przedstawionych przez Panią inż. Magdalenę Sakowicz w niniejszym raporcie w rozdziale „Refundacja i statystyka badań genetycznych w chorobach nowotworowych w Polsce finansowanych z środków publicznych w latach 2017–2022” wynika, że w 2017 roku refundacją objętych zostało 20 065 badań genetycznych w chorobach nowotworowych, w 2022 roku liczba ta wzrosła do 81 666. Oznacza to, że w okresie 2017–2022 skumulowany roczny wskaźnik wzrostu liczby genetycznych badań refundowanych wyniósł 32,4%. W tym miejscu trzeba dodać, że wskazane dane obejmują badania refundowane w ramach dwóch umów: leczenie szpitalne oraz świadczenia odrębnie kontraktowane, stanowiących podstawowy, ale nie wyłączny sposób uzyskania refundacji badania genetycznego w chorobach nowotworowych.

Przy założeniu, że średnia wartość refundowanego badania będzie oscylowała w granicach tysiąca złotych (najliczniejszą grupą zlecanych badań w chorobach nowotworowych są badania rozliczane jako świadczenia odrębnie kontraktowane o wartości 532 punktów, przy uznaniu że wycena 1 punktu to 1,35 zł, wartość refundacji 1 badania wyniesie niecałe 720 zł) łączna wartość badań genetycznych w chorobach nowotworowych refundowanych w ramach umów: leczenie szpitalne oraz świadczenia odrębnie kontraktowane w 2022 roku wyniesie ok. 82 mln. zł.

Należy zaznaczyć, że powyższe dane nie dotyczą wszystkich kategorii refundowanych badań genetycznych, a jedynie badania zlecane w chorobach nowotworowych w dwóch typach umów. Nie uwzględniają one przykładowo badań wykonywanych w diagnostyce chorób rzadkich, badań przesiewowych (jak badania noworodków wykonywanych przez laboratoria publiczne). Niemniej, obejmują przeważającą część analiz genetycznych wykonywanych w onkologii, która w największym zakresie, w porównaniu z innymi dziedzinami medycyny, korzysta z tego rodzaju świadczeń (badania genetyczne w chorobach nowotworowych prawdopodobnie stanowią ponad połowę wszystkich refundowanych badań genetycznych wykonywanych w Polsce). Co daje podstawy do określenia zbliżonej wartości rynku prywatnych badań genetycznych.

Przy założeniu, że ze względu na wysoką cenę i specyfikę badań genetycznych, większa część przychodów laboratoriów związana jest z wykonywaniem świadczeń refundowanych, można założyć (przyjmując, że badania refundowane stanowią 60% wszystkich wykonanych badań – co wydaje się szacunkiem dość konserwatywnym), że roczna wartość sprzedanych badań genetycznych (refundowanych i finansowanych przez pacjentów) wyniesie ok. 110 mln zł.

W tym miejscu dodać należy, że część badań objętych przywołanymi zestawieniami wykonywana jest przez laboratoria publiczne. Niestety, brak jest dostępnych danych wskazujących, jakiego odsetka świadczeń to dotyczy, ale prawdopodobnie są to wartości istotne. Biorąc to pod uwagę, **można ostrożnie założyć, że roczne przychody prywatnego sektora badań genetycznych w Polsce są zbliżone do 100 mln zł.**

Porównanie tej wartości z wielkością rocznych skonsolidowanych przychodów spółki Diagnostyka S.A. za rok 2019, wynoszących 821 mln zł (celowo nie przytaczamy wartości z lat pandemii Covid-19) wskazuje, jak małą część rynku badań diagnostycznych w Polsce stanowi obecnie diagnostyka genetyczna.

## Struktura rynku

Badania genetyczne z oferty prywatnych laboratoriów są najczęściej wykonywane w celu diagnozowania (oceny ryzyka) chorób onkologicznych oraz chorób rzadkich. Coraz większą rolę odgrywają jednak złożone panele diagnostyczne służące podejmowaniu decyzji terapeutycznych w medycynie precyzyjnej (jak kompleksowe profilowania genetyczne czy badania HRD).

Jedynie sporadycznie w ofercie laboratoriów w Polsce pojawiają się badania oparte na analizie wolnokrążącego DNA, panele służące wykrywaniu choroby resztkowej (analiza wolnego DNA guza, np. Signatera w ofercie Warsaw Genomics), czy określające ryzyko odrzucenia przeszczepu (analiza wolnego DNA dawcy). Spowodowane jest to wysoką ceną wspomnianych analiz i nieobjęciu ich programem refundacji, choć w nieodległej przyszłości tego typu badania mogą stać się bardziej efektywną i mniej obciążającą dla pacjenta (i płatnika) alternatywą dla wykonywanych obecnie badań obrazowych.

Podmiotami działającymi na rynku prywatnych laboratoriów genetycznych są przede wszystkim małe i średnie przedsiębiorstwa krajowe z przychodami rocznymi nieprzekraczającymi 10 mln EUR.

**Ze względu na brak jakichkolwiek opracowań dotyczących penetracji rynku krajowego przez przedsiębiorstwa zagraniczne trudno jest ocenić skalę tego zjawiska.** Z obserwacji sektora wydaje się jednak, że jest ona ograniczona. Pewne działania w tym zakresie są podejmowane przez Blueprint Genetics, przedsiębiorstwo założone w Finlandii, stanowiące obecnie część amerykańskiego koncernu Quest Diagnostics Inc. Obecność firm zagranicznych jest też widoczna w przypadku wysokowolumenowych zamówień dotyczących analiz całokosmowych i całogenomowych (np. CeGat GmbH).

Największe przedsiębiorstwa na rynku szeroko pojętej diagnostyki laboratoryjnej: Diagnostyka S.A. oraz Alab Laboratoria sp. z o.o., ze skonsolidowanymi przychodami za 2019 rok (ostatni rok przed pandemią) w wysokości odpowiednio 821 mln zł i 282 mln zł, koncentrują swoją aktywność na diagnostyce podstawowej (analitycznej) i biochemicznej.

Kompetencje obejmujące diagnostykę genetyczną nabywane są często przez akwizycje, co zostanie poruszone poniżej.

## Różnorodność podmiotów

Laboratoria działające na rynku krajowym są grupą różnorodną. **Część podmiotów buduje swoją przewagę konkurencyjną przez stosunkowo wąską specjalizację** (Invicta – medycyna

rozrodcza, MNM Diagnostics – onkologia precyzyjna), **inne starają się, by ich oferta była szeroka**. Np. Genomed wykonuje szeroki zakres badań panelowych, testy prenatalne, podwykonawstwo, projekty badawcze. W ofercie Warsaw Genomics poza szerokim zakresem badań panelowych, istotną część stanowią badania przeznaczone bezpośrednio dla odbiorcy indywidualnego, m.in. oceniające ryzyko zachorowania na nowotwory dziedziczne w ramach unikatowego w skali kraju Ogólnopolskiego Programu Oceny Ryzyka Zachorowania na Raka – „Badamy Geny”.

**Laboratoria prezentują też różne modele biznesowe.** Warsaw Genomics w możliwie pełny sposób integruje wertykalnie procesy wewnątrz przedsiębiorstwa (od opracowywania własnych sond przez sekwencjonowanie, analizę danych, wydawanie wyników, po opiekę poradni genetycznej dla pacjentów z mutacjami chorobotwórczymi), gdy MNM Diagnostics dokonuje pełnego *outsourcingu* procesu sekwencjonowania, koncentrując się na procesie od momentu analizy danych.

**Laboratoria różnie też określają klienta docelowego.** Część z nich kieruje ofertę wyłącznie bądź głównie do jednostek ochrony zdrowia i lekarzy. Niektóre, jak Warsaw Genomics, realizują dużo zleceń na rzecz pacjentów indywidualnych.

**Rynek genetycznych badań diagnostycznych ma wciąż dość rozproszoną strukturę, jednak widoczne są pewne ruchy konsolidacyjne,** wykonywane zwłaszcza przez największy podmiot na rynku badań diagnostycznych – Diagnostykę S.A. Spółka ta jest już udziałowcem laboratoriów Genomed, Oncogene Diagnostics, GenxOne i Genesis (prowadzącej też poradnię genetyczną). Jej spółkami zależnymi są również „Zdrowegeny.pl” spółka z o.o. „House-Med” sp. z o.o. (uPacjenta.pl) – przedsiębiorstwa prowadzące najpopularniejsze w kraju portale oferujące sprzedaż badań diagnostycznych (w tym genetycznych) online.

Przejęcie podmiotów przez Diagnostykę S.A. daje spółkom zależnym możliwość korzystania z rozległej struktury terenowej spółki matki, takich jak punkty pobrań, logistyka, bazy danych CRM, kanały sprzedaży (w tym online), czy kompetencje relacyjne (szpitale).

## Aspekt regulacyjny

W wydanym w 2018 roku raporcie pokontrolnym Najwyższej Izby Kontroli „Bezpieczeństwo badań genetycznych” stwierdzono, że „diagnostyka genetyczna w Polsce jest jedną z najbardziej nieprzejrzystych i nieuregulowanych dziedzin związanych z medycyną, mimo że wydatkowane są na nią również środki publiczne”.

Choć raport NIK opublikowany został pięć lat temu, to do dzisiaj stan prawny regulujący działalność laboratoriów genetycznych nie uległ większym zmianom.

**Na potrzebę dokładniejszej regulacji rynku usług badań genetycznych wskazywały w ostatnich latach również inne instytucje państwowe,** między innymi Rzecznik Praw Obywatelskich w wystąpieniach z lipca 2019 roku oraz z lutego 2020 roku adresowanych do Ministra Zdrowia i z grudnia 2020 roku skierowanego do Prezesa Rady Ministrów. Głos w tej sprawie zabierał też Konsultant Krajowy w dziedzinie Genetyki Klinicznej, Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka czy Komitet Bioetyki przy Prezydium Polskiej Akademii Nauk.

Podstawowymi problemami podnoszonymi przez wymienione wyżej podmioty są:

- Brak kompleksowych regulacji prawnych dotyczących wykonywania badań genetycznych w Polsce i wynikający z powyższego chaos normatywny.

- Niewystarczający nadzór instytucji państwowych nad placówkami wykonującymi badania genetyczne.
- Brak jednoznacznie określonych zasad postępowania z danymi osobowymi pacjentów na każdym etapie procesu wykonywania badań genetycznych i zapewnienia ich bezpieczeństwa w zakresie zarządzania, przetwarzania i niszczenia.
- Brak określonych systemów certyfikacji laboratoriów genetycznych, jasno sformułowanych wymogów formalnych, którym powinny odpowiadać tego typu jednostki.

Obecnie Polska jest jednym z nielicznych państw Unii Europejskiej, które do tej pory nie uchwaliło ustawy kompleksowo normalizującej obszar badań genetycznych. Biorąc powyższe pod uwagę, w nadchodzących latach należy się spodziewać wejścia w życie systemowych regulacji, które mogą w znaczący sposób wpłynąć na kształt rynku.

## Rozwiązania prawne w innych krajach

Na tym etapie nie sposób określić kierunku, w którym zmierzać będzie ustawodawca. **W Niemczech ustawa z dnia 1 lipca 2009 roku wskazuje warunki, jakie musi spełnić podmiot, aby uzyskać licencję na wykonywanie testów genetycznych** oraz, co istotne, wymienia rodzaje podmiotów uprawnionych do przeprowadzania badań genetycznych, co eliminuje możliwość oferowania testów bezpośrednio pacjentom. Zgoda na wykonywanie testów wydawana jest na 5 lat i ma ograniczony zakres przedmiotowy – dotyczy określonych typów testów. Podobne regulacje obowiązują w Szwajcarii.

**Przykład niemiecki jest o istotny, ponieważ duża część krajowego ustawodawstwa czerpie rozwiązania z niemieckiego systemu prawnego.** Nie trzeba raczej nikogo przekonywać, że wprowadzenie do polskiego systemu prawnego zmian o podobnym charakterze będzie miało niezwykle silny wpływ na strukturę rynku, zarówno od strony podażowej, jak i popytowej.

## Wpływ zakresu świadczeń refundowanych

Jak wspomniano powyżej, prywatny sektor badań genetycznych jest w dużej mierze kształtowany przez ustawodawcę.

Z jednej strony zmiany prawne mają wpływ na wielkość rynku, poprzez określanie zakresu świadczeń podlegających refundacji, z drugiej strony mogą kształtować jego strukturę. Stąd też zmiany legislacyjne mają szczególnie istotne znaczenie dla przyszłości prywatnego sektora badań genetycznych w Polsce.

**Ostatnie lata przynoszą ciągły wzrost zakresu świadczeń refundowanych w kategoriach związanych z medycyną precyzyjną**, co w większości przypadków oznacza objęcie refundacją również towarzyszących terapii badań genetycznych. Przykładowo, w marcu bieżącego roku na listę refundacyjną trafił *olaparyb* w terapii raka gruczołu krokowego, z kolei na ubiegłorocznej listopadowej liście pojawiły się dwa nowe ukierunkowane molekularnie leki w terapii chorych na raka piersi (*alpelisyb*, *talazoparyb*).

Obecnie refundacją obejmowane są badania mające umożliwić wybór i zastosowanie terapii w oparciu o określone cele molekularne. W niedalekiej przyszłości refundacją objęte prawdopodobnie zostaną również analizy czynników prognostycznych, pozwalające na określenie rokowania pacjenta. To również doprowadzi do zwiększenia zapotrzebowania na świadczenia diagnostyki genetycznej.



Jednym z celów sformułowanych w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej z 2019 roku jest wprowadzenie w Polsce do końca 2030 roku przynajmniej 90% terapii onkologicznych wśród wszystkich refundowanych na terenie UE. Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez fundację Alivia obecnie, na 132 terapię zarejestrowane w UE w ciągu ostatnich 15 lat, tylko 29 jest refundowanych zgodnie z wytycznymi ESMO (Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej), 49 terapii jest refundowanych z ograniczeniami niemającymi podstaw w wiedzy naukowej, a 54 są wciąż niedostępne dla polskich pacjentów.

**Dodatkowym bodźcem rozwojowym dla sektora mogą być również działania ustawodawcy mające na celu zwiększenie zakresu programów prewencyjnych, których elementem są badania genetyczne.** Przykładem takiego programu jest ministerialny projekt diagnostyki rodzin wysokiego ryzyka onkologicznego, ale podobne inicjatywy mogą być prowadzone również dla innych grup odbiorców i odnoszone do szerszego spektrum obywateli.

Biorąc pod uwagę powyższe, powinniśmy się liczyć ze znacznym wzrostem popytu na świadczenia z zakresu diagnostyki genetycznej. Wraz ze wzrostem potencjału rynku i, co za tym idzie, zwiększaniem się jego atrakcyjności od strony inwestycyjnej, należy się liczyć z nasileniem tendencji konsolidacyjnych.

W wywiadzie udzielonym dla czasopisma Forbes (wydanie numer 11/2021) doc. Jakub Swadźba, założyciel i prezes zarządu spółki Diagnostyka S.A., będącej obecnie największym podmiotem zajmującym się diagnostyką laboratoryjną w Polsce stwierdził, że to badania genetyczne są przyszłością jego przedsiębiorstwa. Oznacza to, że w nadchodzących latach możemy liczyć się z kolejnymi przejęciami, jak i z intensywnym rozwojem spółek już znajdujących się w grupie kapitałowej Diagnostyki.

## Wzrost podaży na badania genetyczne a NSO i Plan dla Chorób Rzadkich

Oczekiwane zmiany legislacyjne mogą jednak mieć wpływ nie tylko na zakres refundacji i tym samym stronę popytową rynku badań genetycznych; mogą zmienić również strukturę strony podażowej sektora.

Opublikowane w ostatnich latach dokumenty programowe: Narodowa Strategia Onkologiczna z 2019 roku oraz **Plan dla Chorób Rzadkich z 2021 roku**, zawierają pewne elementy wspólne, które wskazują na wizję ustawodawcy dotyczącą sposobu organizacji sektora diagnostyki genetycznej w Polsce. Przede wszystkim w wyżej wymienionych aktach zawarto plany wprowadzania obowiązkowej akredytacji podmiotów wykonujących badania genetyczne. **Narodowa Strategia Onkologiczna** przewiduje, że w ramach procesu wdrażania kryteriów jakości dla kluczowych funkcji diagnostycznych w systemie opieki onkologicznej **do końca 2023 roku Minister Zdrowia opracuje standardy akredytacyjne** dla zakładów diagnostyki genetycznej. Obowiązkowa akredytacja zakładów diagnostyki genetycznej wykonujących diagnostykę onkologiczną finansowaną ze środków publicznych ma być wprowadzona do końca 2026 roku. Plan dla Chorób Rzadkich przewiduje utworzenie sieci krajowych genetycznych laboratoriów referencyjnych, czemu towarzyszyć ma wprowadzenie systemu certyfikacji i oceny jakości laboratoriów.

Zgodnie z przyjętym harmonogramem, rozporządzenie Ministra Zdrowia obejmujące zasady prowadzenia procesów certyfikacji i kontroli laboratoriów genetycznych powinno być wydane do dnia 31 grudnia 2022 roku, co nie nastąpiło.

Tym samym już na tym etapie możemy przyjąć, że proces wprowadzania regulacji objętej Planem będzie przebiegał znacząco wolniej, niż zakładał ustawodawca.

## Trudności realizacji badań genetycznych w ramach NSO i Planu dla Chorób Rzadkich

Co istotne, oba wymienione wyżej akty programowe przewidują również dokonanie inwestycji państwa w środki trwałe (sprzęt diagnostyczny) służące realizacji określonych w tych aktach planów. **Plan dla Chorób Rzadkich wskazuje ograniczenia** związane z wysokim kosztem zakupu i utrzymania platform mikromacierzowych oraz sekwenatorów nowej generacji jako jeden z podstawowych czynników ograniczających dostęp do diagnostyki genetycznej chorób rzadkich.

Odpowiedzią na powyższy problem ma być **powołanie sieci krajowych referencyjnych laboratoriów genetycznych** działających w strukturach publicznych ośrodków genetyki medycznej, tj. jednostek posiadających nie tylko właściwy sprzęt, ale także własne wyspecjalizowane kadry specjalistów w dziedzinie genetyki klinicznej, diagnostów laboratoryjnej genetyki medycznej, biologów, bioinformatyków, techników. Faktyczne stworzenie opisanych wyżej publicznych ośrodków wydaje się zadaniem niezwykle skomplikowanym, a krótkie terminy przewidziane na realizację tych zadań wydają się dowodzić niedostatecznego rozeznania ustawodawcy w zakresie problematyki diagnostyki genetycznej.

Kryterium finansowe jest istotne, ale autorzy Planu zdają się nie dostrzegać zagrożeń dla realizacji projektu związanych z brakami kadrowymi (w szczególności niewielką dostępnością specjalistów z zakresu genetyki klinicznej czy bioinformatyki) oraz złożonością procesów związanych z utworzeniem laboratorium genetycznego.

## Miejsce prywatnego sektora badań genetycznych a kierunek proponowanych zmian

Niezależnie od tych zastrzeżeń przytoczone założenia pozwalają dostrzec proponowany kierunek zmian systemowych.

Celem ustawodawcy wydaje się zwiększenie roli podmiotów publicznych na rynku usług diagnostyki genetycznej przez z jednej strony dofinansowanie laboratoriów (zakup sprzętu), jak i stworzenie właściwych struktur organizacyjnych (ośrodki genetyki medycznej). Powyższe działania mogą być dodatkowo wzmocnione przez odpowiednio zaprojektowany system akredytacji.

Powyższa okoliczność oraz fakt, że jak wspomniano powyżej, rynek w dużej mierze oparty jest o świadczenia refundowane ze środków publicznych, tworzy mało optymistyczną prognozę dla prywatnych laboratoriów genetycznych w Polsce. Można jednak mieć nadzieję, że postulowane w aktach programowych zmiany nie zostaną wprowadzone w życie.

Niedocenianie przez ustawodawcę roli podmiotów prywatnych jako instytucji istotnych dla stworzenia nowoczesnego, dynamicznego rynku usług diagnostyki genetycznej może przynieść negatywne konsekwencje dla jakości i efektywności krajowego systemu ochrony zdrowia.

Podmioty prywatne, działające pod presją otoczenia konkurencyjnego, są zmuszone do podejmowania decyzji po przeprowadzeniu wnikliwych analiz dotyczących następstw finansowych określonych działań oraz ich adekwatności. Równocześnie wolnorynkowe otoczenie wymusza

na nich wykształcenie zdolności do szybkiej adaptacji do zmieniających się warunków, co jest istotne z punktu widzenia ochrony zdrowia publicznego. Najlepszym potwierdzeniem powyższych twierdzeń był przebieg pandemii, zwłaszcza w początkowej jej fazie gdy to właśnie na podmiotach prywatnych oparty został system diagnostyki wirusa SARS CoV-2.

Także w obecnej sytuacji, kiedy organizacje pacjentów wskazują na konieczność rozwoju badań genetycznych, będących podstawą wdrożenia nowoczesnej profilaktyki, diagnostyki i leczenia, prywatny sektor medycznych badań genetycznych wyposażony w odpowiedni sprzęt i kadry jest z pewnością partnerem, który powinien być uwzględniony w tym procesie.

dr hab. n. med. Izabela Łaczańska  
dr n. med. Dagmara Michałowska



## STAN POLSKICH LABORATORIÓW ORAZ ICH KADR WYKONUJĄCYCH BADANIA Z ZAKRESU GENETYKI W ONKOLOGII (2023)

Genetyka jest obecnie jedną z najszybciej rozwijających się dziedzin medycyny. Dzięki wprowadzeniu do genetyki badań wysokoprzepustowych zakres wiedzy z zakresu chorób rzadkich (u których podstaw leżą zmiany germinalne) oraz z zakresu chorób nabytych, w tym nowotworów (ze zmianami somatycznymi) ciągle się poszerza. Obserwowany jest także wzrost możliwości diagnostycznych i coraz powszechniejsze zastosowanie nowych technik, zarówno z dziedziny cytogenetyki molekularnej, jak i biologii molekularnej.

**W Polsce wykonywanie badań genetycznych w medycznych laboratoriach diagnostycznych (MLD) regulowane jest przez wiele przepisów z nadrzędną ustawą z dnia 15 września 2022 r. o medycynie laboratoryjnej (Dz.U. 2022 poz. 2280).**

Każde laboratorium prowadzące działalność z zakresu genetyki (jako medyczne laboratorium diagnostyczne) jest zobligowane zgodnie z art. 68 ust. 7 ustawy o medycynie laboratoryjnej z dnia 15 września 2022 r. do dokonania wpisu do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych (KRDL), a zgodnie z art. 106 ust. 1 pkt. 1) ustawy o działalności leczniczej z dnia 15 kwietnia 2011 r., także do wpisu do rejestru podmiotów wykonujących działalność leczniczą, prowadzonego przez właściwego wojewodę.

### MEDYCZNE LABORATORIA DIAGNOSTYCZNE WYKONUJĄCE BADANIA TECHNIKAMI CYTOGENETYKI, CYTOGENETYKI MOLEKULARNEJ I BIOLOGII MOLEKULARNEJ

#### Liczba laboratoriów genetycznych zarejestrowanych w KIDL

Ustalenie liczby laboratoriów genetycznych w Polsce za pomocą wyszukiwarki na stronie Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) sprawia problem, ponieważ nie ma opcji wyszukiwania po profilu laboratorium; dane na potrzeby tego raportu oszacowano na podstawie wyszukiwania słów „gen” lub „mol” w nazwie podmiotów osobno dla każdego województwa.

Według rejestru KIDL obecnie w Polsce działają prawdopodobnie 154 laboratoria genetyczne, przy czym najwięcej w województwach: mazowieckim (29), wielkopolskim (16), łódzkim (15), dolnośląskim (14), lubelskim (14), małopolskim (14). Nie zarejestrowano tego typu laboratoriów w województwie opolskim, a w lubuskim działa jedno.

**Większość laboratoriów prowadzi działalność w ograniczonym zakresie badań genetycznych**, wynikającym z umiejscowienia (np. laboratoria przy poradni genetycznej, przy szpitalu onkologicznym, przy klinice hematoonkologii), liczby wykonywanych badań rocznie (zwykle większe laboratoria mają szerszy zakres), posiadanego sprzętu i umiejętności personelu. **Nie jest prowadzony osobny rejestr laboratoriów genetycznych działających w onkologii**, można to jedynie wywnioskować analizując nazwy placówek w rejestrze. Analizę danych utrudnia fakt, iż część badań genetycznych w tym zakresie może być wykonywana także w osobnych pracowniach molekularnych w zakładach patomorfologii.

Wiele z laboratoriów to placówki prywatne (Niepubliczne Zakłady Opieki Zdrowotnej – NZOZ), lub spółki z ograniczoną odpowiedzialnością (Sp. z o.o.). Co istotne, **ogólnodostępny rejestr nie zawiera informacji, kto jest kierownikiem laboratorium i czy posiada on kierunkową specjalizację z laboratoryjnej genetyki medycznej (LGM).**

Można także domniemywać, że część badań genetycznych może być wykonywana w laboratoriach niezewidencjonowanych przez KIDL, co sugerowano w raporcie Najwyższej Izby Kontroli (NIK) opublikowanym w 2018 roku.

## Lista laboratoriów genetycznych z certyfikatem PTGC

**Kolejny rejestr laboratoriów to nieobligatoryjna, aczkolwiek prestiżowa lista placówek, które uzyskały certyfikaty Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (PTGC).** Co 2–3 lata (od roku 2017) PTGC umożliwia uzyskanie certyfikatu dla laboratoriów genetycznych w kilku zakresach, w tym w zakresie: techniki molekularne – badania molekularne zmian somatycznych i cytogenetyka klasyczna – badania postnatalne zmian somatycznych, cytogenetyka molekularna – badania techniką Fluorescencyjnej Hybrydyzacji *in situ* (FISH) zmian somatycznych, a także badania molekularne zmian konstytucyjnych (tu: badanie dziedzicznych predyspozycji do nowotworów).

**Na liście PTGC z roku 2020-2022 widnieje w grupie laboratoriów genetycznych:**

- **7** laboratoriów wykonujących badania technikami cytogenetyki klasycznej,
- **9** laboratoriów wykonujących badania techniką FISH (w tej grupie jest 6 z 7 laboratoriów wykonujących także badania technikami cytogenetyki klasycznej)
- **11** laboratoriów wykonujących badania metodami molekularnymi na potrzeby onkologii i hematoonkologii
- **15** laboratoriów z certyfikatami PTGC, które mogą mieć w zakresie (techniki molekularne – badanie zmian konstytucyjnych) badanie dziedzicznych predyspozycji do nowotworów.

Listy PTGC zawierają informację na temat kierownika; specjalizację posiadaną przez kierownika można sprawdzić w ogólnodostępnym rejestrze diagnostów laboratoryjnych na stronie KIDL. Należy nadmienić, że aby otrzymać certyfikat PTGC w ostatniej sesji, laboratorium musiało się wykazać m.in. odpowiednią minimalną liczbą wykonywanych badań, odpowiednim składem personelu, uczestnictwem w międzynarodowych kontrolach jakości, a także funkcjonowaniem od co najmniej 5 lat. Ten ostatni warunek wykluczył z listy certyfikowanych laboratoriów jednostki powstałe po 2015 roku.

## Raport NIK

**W I kwartale 2018 r. NIK opublikowała raport „O bezpieczeństwie badań genetycznych”, obejmujący wyniki kontroli przeprowadzonej w latach 2012-2017.** Kontrolę przeprowa-



dzono z powodu podejrzenia ryzyka nadużyć w zakresie gwarancji bezpieczeństwa danych genetycznych, w szczególności wykonywanych poza systemem ochrony zdrowia, licznych sygnałów od Rzecznika Praw Obywatelskich (RPO) i PTGC o zagrożeniach w tym obszarze oraz niskiej świadomości społecznej o badaniach genetycznych i ich konsekwencjach.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia (na podstawie danych gromadzonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ) liczba wszystkich laboratoriów genetycznych w Polsce w roku 2017 wynosiła 45, natomiast wg KIDL – 214.

## Liczba poradni genetycznych w Polsce?

Zgodnie z raportem NIK w roku 2017 nie istniał rejestr poradni genetycznych.

- Z informacji uzyskanych od ówczesnego Krajowego Konsultanta ds. Genetyki Klinicznej, w tamtym czasie w Polsce działało 47 poradni (które udzieliły łącznie ponad 21 tys. porad genetycznych w 2016 roku) oraz około 500 laboratoriów genetycznych (nie podano źródła tych danych).
- Na stronie internetowej PTGC widnieje obecnie 26 poradni, ale lista ta jest nieaktualna (jest w trakcie aktualizacji).
- Według informacji ze strony NFZ można obecnie skorzystać z wizyty w 62 poradniach genetycznych w Polsce.

## PERSONEL LABORATORIÓW GENETYCZNYCH

### Lekarze

Badania genetyczne, finansowane z budżetu państwa, w przypadku chorób rzadkich wymagają skierowania od lekarza genetyka lub lekarza określonej specjalności, jeśli badanie ma zastosowanie w danej dziedzinie medycyny. Wynik takiego badania genetycznego powinien być bezwzględnie skonsultowany przez lekarza genetyka.

W przypadku badań genetycznych wykonywanych na tkance nowotworowej (zmiany niedziedziczne) odpowiednia jest konsultacja lekarza onkologa, za wyjątkiem zmian, które, mimo że zostały wykryte w tkance nowotworowej, mogą być zmianami germinalnymi (dziedzicznymi). W takim przypadku konieczna jest weryfikacja wykrytego wariantu (germinalny *versus* somatyczny), co wymaga wizyty pacjenta w poradni genetycznej i diagnostyki w tym kierunku.

W lipcu 2017 roku NIK odnotował 122 lekarzy ze specjalizacją z genetyki klinicznej, w tym 118 wykonujących zawód. Obecnie, wg danych NIL na dzień 28.02.2023, aktywnych zawodowo jest 146 lekarzy z tą specjalizacją (w tym 15 osób po 70 r.ż., 30 osób w wieku 61-70 lat).

Konsultant krajowy ds. genetyki klinicznej pełni również funkcję krajowego konsultanta ds. laboratoryjnej genetyki medycznej. W każdym województwie działa także konsultant wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej (oraz jednocześnie w dziedzinie LGM).

**Liczba lekarzy ze specjalizacją z genetyki klinicznej jest obecnie niewystarczająca.**

## Diagności laboratoryjni

Liczba diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją z laboratoryjnej genetyki medycznej wg Rejestru Diagnostów Laboratoryjnych ze strony internetowej Centrum e-Zdrowia (zawierającej najprawdopodobniej dane zebrane do 2019 roku) wynosi 177. Strona jest jednak nieaktualizowana (np. emerytury, zgony). Uzupełnienie danych o lata 2020-2022 (+ około 35 osób) daje łączną liczbę 212 specjalistów LGM.

**Rejestr diagnostów prowadzony przez KIDL nie umożliwia filtrowania po specjalizacji.** KIDL nie publikuje statystyk analogicznych do tych, udostępnianych przez NIL. **Dużą grupę wśród diagnostów z LGM stanowią lekarze ze specjalizacją z GK**, aczkolwiek ten fakt nie jest odnotowany w rejestrze KRDL, a w rejestrze Centrum e-Zdrowia brakuje tej informacji przy wielu nazwiskach, dlatego trudno ocenić jak duża jest to grupa. Można przyjąć, że nie są to osoby pracujące czynnie w laboratoriach, co umniejsza rzeczywistą liczbę specjalistów LGM. Z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że liczba specjalistów LGM pracujących w laboratoriach to obecnie około 180 osób.

**Przy zarejestrowanych w KIDL 154 laboratoriach liczba szacunkowa czynnych zawodowo około 180 specjalistów jest niewystarczająca, aby obsadzić w każdym laboratorium stanowisko kierownika i zapewnić jego zastępstwo.** Poza tym ustawa o medycynie laboratoryjnej z 2022 roku dopuszcza w laboratoriach wieloprofilowych kierownictwo diagnosty ze specjalizacją wiodącą dla danej placówki, co oznacza, że pracownie genetyczne w takich miejscach mogą być obecnie pozbawione specjalisty LGM, co stwarza potencjalne zagrożenie dla pacjenta.

Należy jednak nadmienić, że flagowe laboratoria genetyczne w Polsce są zarządzane przez wysoko wykształcony, kompetentny personel, w większości posiadający także tytuły naukowe, otwarty na wprowadzanie nowych metod, często zasiadający w kapitułach międzynarodowych towarzystw naukowych i innych organizacji. Tym samym istnieje duży potencjał do dalszego rozwoju diagnostyki genetycznej w Polsce.

Obecnie na liście KIDL (która, jak inne rejestry również nie jest na bieżąco aktualizowana w zakresie emerytur, zgonów i odejścia z zawodu) widnieje 19 724 diagnostów laboratoryjnych (stan na dzień 16.04.2023). Nie wiadomo ilu z zarejestrowanych diagnostów jest czynnych zawodowo i ilu z nich pracuje w laboratoriach genetycznych.

## Inni pracownicy

W laboratoriach wykonujących badania metodami cytogenetyki, cytogenetyki molekularnej oraz biologii molekularnej, które wymagają specyficznych umiejętności i wiedzy z zakresu genetyki pracują nie tylko diagnosty laboratoryjni, ale także w dużej liczbie biotechnolodzy, biolodzy, genetycy i biomedycy (lub absolwenci kierunków pokrewnych), bez prawa wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego.

Według ustawy o medycynie laboratoryjnej z 2022 roku mogą oni wykonywać czynności medycyny laboratoryjnej pod nadzorem diagnosty laboratoryjnego. Ta duża grupa zawodowa nie podlega żadnej ewidencji czy kontroli, nie ma obowiązkowych ubezpieczeń OC i nie bierze odpowiedzialności za wynik badania.

**Ustawa z 2022 roku otworzyła jednak dla tej grupy furtkę – możliwość wykonywania czynności medycyny laboratoryjnej samodzielnie, po uzyskaniu tytułu specjalisty w zakresie uzyskanej specjalizacji „w dziedzinie (...) medycznej genetyki molekularnej”,**

na podstawie ustawy z dnia 24 lutego 2017 r. o uzyskiwaniu tytułu specjalisty w dziedzinach mających zastosowanie w ochronie zdrowia (Dz.U. 2017 poz. 599) z późniejszymi zmianami oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2022 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie specjalizacji w dziedzinach mających zastosowanie w ochronie zdrowia (Dz.U. 2022 poz. 1749). Ponadto na początku 2023 roku opublikowano rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2023 r. w sprawie ustawicznego rozwoju zawodowego osób uprawnionych do wykonywania czynności medycyny laboratoryjnej w laboratorium, które nakłada na tę grupę zawodową obowiązek ustawicznego kształcenia, podobnie jak w przypadku diagnostów laboratoryjnych, a okres rozliczeniowy rozpoczął się 1 stycznia 2023.

**Obecnie nie jest możliwa ocena, ile osób (diagnostów laboratoryjnych, biologów, biologów oraz absolwentów kierunków pokrewnych i techników analityki medycznej) wykonuje czynności medycyny laboratoryjnej w laboratoriach genetycznych. Szacując średnio 10-25 osób (wraz z kadrą kierowniczą) na jedno laboratorium, daje to w przybliżeniu około 1540-3850 osób (w tym tylko około 180 specjalistów LGM).**

Jest to duża grupa zawodowa. Należy nadmienić, że w okresie rozliczeniowym 2018-2022 ustawicznego szkolenia diagnostów laboratoryjnych, organizowano tylko nieliczne szkolenia z zakresu genetyki laboratoryjnej (nie wliczając szkoleń specjalizacyjnych).

## Nowa specjalizacja – medyczna diagnostyka molekularna

**Nowopowstała specjalizacja dla biologów i biotechnologów – medyczna diagnostyka molekularna (MDM), jest na etapie tworzenia programu kształcenia, który powinien zostać opublikowany w 2023 roku.**

Program będzie kładł szczególny nacisk na wysokoprzepustowe techniki badania i analizy genomu – sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *Next Generation Sequencing* – NGS) i porównawczą hybrydyzację genomową do mikromacierzy (ang. – *array Comparative Genomic Hybridization* – aCGH). Specjaliści, uprawnieni do wykonywania czynności diagnostyki laboratoryjnej w zakresie medycznej diagnostyki molekularnej, będą również uprawnieni do autoryzacji wyników badań w tym zakresie oraz kierowania zespołem w pracowni. Specjalizacja ma trwać 4 lata.

## Doradca genetyczny

**Do rozważenia pozostaje także sprawa stworzenia w Polsce dodatkowego zawodu medycznego tzw. doradcy genetycznego (ang. *genetic counselor*).** Mogłyby to być osoby z wykształceniem medycznym, lub biologicznym (np. pielęgniarki, diagnosty laboratoryjni, biolodzy medyczni), które po odpowiednim przeszkoleniu wsparłyby lekarzy specjalistów genetyki klinicznej w takich aspektach obsługi pacjenta jak zebranie danych klinicznych i sporządzenie rodowodu oraz ocena ryzyka powtórzenia się choroby w rodzinie, co jest ściśle związane ze zgromadzeniem i uporządkowaniem posiadanej przez pacjenta dokumentacji medycznej (np. wyników badań histopatologicznych, wyników innych członków rodziny). Znacznie ułatwiłoby i przyspieszyłoby to pracę w poradniach genetycznych. **Powołanie takiego zawodu wymaga jednak osobnych aktów prawnych.**

## ZAKRES REFUNDACJI BADAŃ

**Obecnie w Polsce badania dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z wykorzystaniem wysokoprzepustowych technik molekularnych są finansowane ze środków Narodowego**

**Funduszu Zdrowia** jako świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - Kompleksowa opieka nad rodzinami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory (Zarządzenie Nr 116/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 września 2022 r.).

**W 2022 roku weszło także w życie rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r., zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wprowadzające trzy nowe świadczenia opieki zdrowotnej:**

- 1/ Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika.
- 2/ Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy.
- 3/ Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL).

**Badania zmian somatycznych w chorobach nowotworowych są finansowane na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 118/2021/DSOZ z dnia 28.06.2021 r.,** zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (Załącznik nr 7).

**Zarządzenie umożliwia rozliczenie badań molekularnych w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zależności od zastosowanych technologii diagnostycznych jako:**

- 1/ Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001),
- 2/ Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002),
- 3/ Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003).

W ramach wyżej wymienionych świadczeń możliwe jest rozliczenie badań genetycznych materiału archiwalnego lub materiału tkankowego pobranego w trakcie hospitalizacji.

**Dodatkowo możliwe jest rozliczanie badań genetycznych w ramach umowy Świadczenia Odrębnie Kontraktowane (SOK)** w ramach produktów takich jak: kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (kod 5.10.00.0000041), lub kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (kod 5.10.00.0000043).

Żaden z opisanych produktów rozliczeniowych nie obejmuje na chwilę obecną kompleksowego profilowania genomowego, np. badania deficytu rekombinacji homologicznej (z ang. *Homologous Recombination Deficiency* – HRD) w raku jajnika lub kompleksowego profilowania genomowego (z ang. *Comprehensive Genomic Profiling* – CGP) w raku płuca. Takie badania dostępne są już w wielu krajach europejskich, takich jak Niemcy, Czechy, Holandia, Francja i wycenione są na kwotę około 2000 €.

## Sprzęt do wykonywania badań technologią NGS

**Nie ma danych, jak wiele laboratoriów genetycznych wykonujących badania zmian somatycznych, dysponuje aparaturą do NGS** (oraz jaką przepustowość mają posiadane aparaty), skanerami do mikromacierzy, a także systemami do kariotypowania (część danych na ten temat, zebranych podczas certyfikacji, posiada PTGC). Wydaje się zasadne zbieranie takich danych, ich analiza i dofinansowanie ośrodków mających odpowiednie warunki lokalowe oraz przeszkoloną kadrę w danym zakresie.

Zależnie od rodzaju posiadanego sprzętu diagnostycznego (który determinuje także przeszkolenie zespołu) obecnie laboratoria wykonują badania zmian somatycznych wybranymi lub wszystkimi dostępnymi technikami.

## Akredytacja

W krajach rozwiniętych wiele laboratoriów medycznych potwierdza swoje kompetencje poprzez akredytację względem normy PN-EN ISO 15189:2022 Laboratoria Medyczne – wymagania dotyczące jakości i kompetencji.

**W Polsce na liście laboratoriów akredytowanych wg normy PN-EN ISO 15189:2022 przez Polskie Centrum Akredytacji (PCA) widnieje 17 laboratoriów medycznych, z czego 3 posiadają akredytację dla metod z zakresu biologii molekularnej w badaniach genetycznych (dwa laboratoria w zakresie badania zmian somatycznych w nowotworach, w tym jedno laboratorium publiczne).**

Akredytacja jest niewątpliwie kosztowna, czasochłonna i przy ograniczonych zasobach personalnych laboratorium oraz coraz większej liczbie wykonywanych badań, trudna do zrealizowania, jednakże w swoich założeniach jest gwarancją jakości i powinna być celem każdego MLD.

## LABORATORIA ONKOGENETYCZNE – PODSUMOWANIE

Z powodu braku prowadzonych dokładnych i dostępnych rejestrów i statystyk trudno ustalić liczbę laboratoriów oraz liczbę przeszkolonego personelu wykonującego badania genetyczne zmian somatycznych oraz dziedzicznych predyspozycji do nowotworów.

Spośród łącznie 17 laboratoriów onkogenetycznych certyfikowanych przez PTGC większość jest zlokalizowanych w dużych ośrodkach akademickich i/lub centrach medycznych w miastach wojewódzkich. Są one w stanie przyjąć i zrealizować badania z innych, mniejszych ośrodków, jednakże w związku z rosnącym zapotrzebowaniem na tego typu diagnostykę, szczególnie w terapii celowanej w onkologii, zasadne jest rozwijanie istniejących ośrodków i tworzenie nowych.

Z powodu wysokiej specjalizacji, trudnych technik diagnostycznych i nierzadko skomplikowanej interpretacji badań, szczególnie tych wysokoprzepustowych, zasadna wydaje się także centralizacja i powoływanie ośrodków referencyjnych, które mogłyby sprawdzać poprzez system kontroli i porównań międzylaboratoryjnych inne jednostki, zapewnić cykliczne szkolenia, zarówno teoretyczne jak i praktyczne, i wpłynąć na standaryzację i wyrównanie poziomu diagnostyki genetycznej w onkologii w Polsce.

Celem nadrzędnym organizacji, wyposażenia w sprzęt i kadry laboratoriów onkogenetycznych w Polsce powinno być zapewnienie każdemu pacjentowi optymalnej diagnostyki genetycznej, niezależnie od miejsca zamieszkania i ośrodka, w którym jest leczony.

### ŹRÓDŁA:

*Dane aktualne na dzień 23.04.2023*

1/ <https://kiol.org.pl/>

2/ <https://ptgc.pl/>

3/ <https://nil.org.pl/rejestry/centralny-rejestr-lekarzy/informacje-statystyczne>

4/ <https://www.pca.gov.pl/akredytowane-podmioty/akredytacje-aktywne/laboratoria-medyczne/>

5/ <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16680,vp,19234.pdf>

6/ <https://terminyleczenia.nfz.gov.pl/>





## REKOMENDACJE

## REKOMENDACJE

**Celem Raportu „Badania genetyczne w Polsce. Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania”** jest wskazanie dróg rozwoju polskiej genetyki medycznej, poprzez pokazanie barier i potrzeb w jak najszerszym aspekcie problemów poczynając od medycznych, technologicznych, organizacyjnych przez prawne, finansowe do społecznych i etycznych. Rozwijająca się w szybkim tempie się od początku XXI wieku genetyka przyczyniła się do postępu w medycynie, powstania wielu skutecznych leków i technologii umożliwiających ich stosowanie, a także monitorowanie leczenia i nadzór genetyczny nad pacjentem. Wdrożenie osiągnięć genetyki do praktyki klinicznej wymaga stworzenia sprawnego systemu kompleksowej opieki genetycznej w Polsce, którego podmiotem powinien być pacjent.

### PRAWO



Podstawą zmian i rozwoju badań genetycznych powinna być ustawa o badaniach genetycznych i biobankowaniu, która zdefiniowałaby najważniejsze pojęcia z zakresu genetyki, określiłaby zakres badań genetycznych, zapewniłaby równe prawo do prowadzenia działalności gospodarczej, polegającej na wykonywaniu badań genetycznych, bez względu na formę własności podmiotu. Ustawa powinna też uregulować zasady pobierania i przechowywania materiału genetycznego oraz uporządkować sposób działania i korzystania z elektronicznych baz genetycznych, a także prawo pacjenta do informacji o świadczeniach genetycznych. Ustawa i rozporządzenia do niej, powinny uwzględnić najnowszą wiedzę medyczną, wykorzystanie nowoczesne metod, takich jak WES, WGS oraz inne rodzaje badań niezbędnych w określonych przypadkach, np. analiza metylacji, które nie zawsze bazują na powszechnie znanych technologiach NGS, ale często już sięgają do technologii trzeciej generacji lub wykraczają poza klasyczne sekwencjonowanie.

### AKREDYTACJA



Konieczne jest objęcie jak największej liczby laboratoriów normą ISO 15189 dla metod z zakresu biologii molekularnej w badaniach genetycznych (w Polsce mają ją tylko 3 laboratoria), która jest obecnie standardem oraz najwyższą formą weryfikacji wiarygodności laboratorium i jego metod w Unii Europejskiej, a zarazem gwarancją jakości i bezpieczeństwa badań. Potrzebne jest też stworzenie w Polsce laboratorium specjalizującego się w prowadzeniu międzylaboratoryjnej kontroli jakości badań molekularnych akredytowanego na normę ISO17043(EQA).

## KADRY



Należy kontynuować rozpoczęty proces systematycznego zwiększania dotychczasowej kadry lekarzy specjalistów genetyki klinicznej i diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją z laboratoryjnej genetyki medycznej. Trzeba wzmocnić budowanie kadr laboratoriów genetycznych zgodnie z aktualnymi potrzebami poprzez szybkie wprowadzenie nowych specjalistów medycznej diagnostyki molekularnej, a także stworzenie zawodu doradcy genetycznego, który pełniłby funkcję koordynatora pacjenta w badaniach genetycznych (podobnie jak koordynator pacjenta onkologicznego). Niezbędne jest zapewnienie stałych szkoleń dla personelu z godnie z wymogami najnowszej wiedzy medycznej i genetycznej.

## ORGANIZACJA



W związku z rosnącym zapotrzebowaniem na badania genetyczne w różnych dziedzinach medycyny potrzebne jest rozwijanie istniejących ośrodków i tworzenie nowych. Z powodu wysokiej specjalizacji, trudnych technik diagnostycznych i skomplikowanej interpretacji badań genomowych, zasadna wydaje się także centralizacja i powoływanie ośrodków referencyjnych, które mogłyby sprawdzać poprzez system kontroli i porównań międzylaboratoryjnych inne jednostki, zapewnić cykliczne szkolenia, zarówno teoretyczne jak i praktyczne, i wpłynąć na standaryzację i wyrównanie poziomu badań genetycznych w Polsce. W systemie opieki genetycznej powinno się także znaleźć miejsce dla prywatnych laboratoriów, pracujących zgodnie z normami, posiadających potencjał kadrowy i doświadczenie.

## POZ



Opieka genetyczna nad pacjentem powinna rozpoczynać się już na poziomie POZ, gdzie standardem powinno być wypełnianie ankiety genetycznej pacjenta (powinna ona być też dostępna w wersji elektronicznej na stronie NFZ). Na obecnym etapie rozwoju opieki zdrowotnej nie ma potrzeby poszerzania wyposażenia zespołu medycyny rodzinnej w konkretne testy lub badania diagnostyczne. Ważniejsze jest zbudowanie sieci współpracy. Możliwości skonsultowania pacjenta zdalnie, z wykorzystaniem Internetu, utrzymanie komunikacji z lekarzem genetykiem w celu ustalenia właściwej kwalifikacji i ustalenia wstępnego planu postępowania opieki genetycznej.

## WSPÓŁPRACA



Konieczne jest wypracowanie standardów współpracy lekarza specjalisty prowadzącego pacjenta z genetykiem zwłaszcza na etapie diagnozy oraz weryfikowania wyników badań genetycznych poprzez tzw. odwrotne fenotypowanie, w którym uczestniczy klinicysta.

## WIELODYSCIPLINARNY ZESPÓŁ



Podstawą funkcjonowania laboratoriów prowadzących analizy genomowe, badania w technologii NGS jest stworzenie interdyscyplinarnego i doświadczonego zespołu, w skład którego, w zależności od potrzeb i profilu wykonywanych zadań, mogą wchodzić genetycy, biotechnolodzy, biolodzy, diagności, analitycy genomowi, lekarze, informatycy, bioinformatycy, biostatystycy, specjaliści obsługi sieci, specjaliści RODO, a nawet prawnicy i bioetycy.

## TECHNOLOGIE



Konieczne jest wprowadzanie badań genetycznych nowej generacji NGS – WES, WGC, a nawet WGS – zgodnie z zaleceniami krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych w określonych jednostkach chorobowych w ramach badań przesiewowych i diagnostycznych oraz doboru i monitorowania celowanych terapii u pacjenta. Dostęp do tych badań w Polsce jest niewystarczający, są one nierefundowane i na ogół są wykonywane w ramach finansowania badań naukowych. Szerszy dostęp do diagnostyki genetycznej nowej generacji, musi być poprzedzony wnikliwą oceną potrzeb, opracowaniem algorytmu kierowania do badań, możliwości pracowni diagnostycznych i poradni genetycznych, dysponujących zespołem ekspertów, a także oceną stopnia potwierdzenia wartości naukowej korzyści dla indywidualnych osób w porównaniu z oszacowaniem rozmiaru tej korzyści zdrowotnej dla populacji (HTA).

## FINANSOWANIE



Barierą w prowadzeniu na szerszą skalę badań w technologii NGS jest finansowanie. W onkologii i hematoonkologii konieczne jest umożliwienie finansowania badań wykonywanych na materiale pobranym *de novo* w ramach porady ambulatoryjnej, a także stworzenie tzw. „czwartego koszyka”, umożliwiającego wykonywanie bardziej złożonych diagnostycznych badań genetycznych.

Konieczne są też odpowiednie nakłady finansowe na infrastrukturę, aparaturę badawczą, wynagrodzenie i szkolenie personelu, tak aby zapewnić każdemu pacjentowi w Polsce optymalną diagnostykę genetyczną, niezależnie od miejsca zamieszkania i ośrodka, w którym jest leczony.

## DOSTĘP



Choć, np. w onkologii w latach 2017-2022 czterokrotnie wzrosła ilość wykonywanych badań genetycznych, w tym ponad ośmiokrotnie badań w technologii NGS i zwiększyła się liczba placówek wykonujących powyższe badania (w latach 2017-2019), to dostęp do świadczeń z zakresu genetyka w Polsce jest nadal niewystarczający. Świadczą o tym kolejki do specjalisty genetyka i poradni genetycznych. Widoczne są znaczne dysproporcje pomiędzy poszczególnymi województwami, co częściowo rozwiązuje coraz popularniejszy dostęp do konsultacji specjalistycznych online. W obszarze chorób rzadkich i w onkologii oraz hematologii trwają prace w ramach Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich i Narodowej Strategii Onkologicznej, których

celem jest zwiększenia dostępu do badań genetycznych. Podobne strategiczne rozwiązania są potrzebne w innych dziedzinach medycyny m.in. w karyologii.

## KORZYŚCI



Wprowadzenie szerokiego dostępu i finansowania nowoczesnych metod zaawansowanej diagnostyki genetycznej (w tym WES i WGS) w uzasadnionych przypadkach wykonanie od razu tak obszernego badania, zniesienie kaskadowej ścieżki badań, znacznie obniżyłoby koszty całej odysei diagnostycznej, która nierzadko trwa nawet kilka lat, przez co jest wysoce kosztochłonna i ograniczająca możliwości leczenia. Ponadto tego typu badania często dostarczają dodatkowych informacji np. na temat leków, które u danego pacjenta prawdopodobnie nie będą skuteczne, co pozwoli zaoszczędzić czas i finanse zarówno pacjenta, jak i płatnika.

## ETYKA



Genetyka, jako stosunkowo nowa dziedzina wiedzy, wymaga wypracowania standardów etycznych związanych z specyfiką tej nauki, dotyczących danych wrażliwych, ich pobierania, przechowywania, dostępu do nich, upowszechniania, a także dopełnienia obowiązku informacyjnego o badaniu i podpisywania przez pacjenta świadomej zgody. Istnieje też konieczność kontrolowania firm, oferujących komercyjne sekwencjonowanie całego genomu w trybie DTC (zakupu przez Internet), a także laboratoriów, które dostarczają pacjentom wyniki badań bez ich analizy i interpretacji, a których działalność *de facto* polega na pozyskiwaniu i odsprzedawaniu danych.

## EDUKACJA



Potrzebna jest edukacja całego społeczeństwa na temat wartości badań genetycznych, ale i zagrożeń, które wiążą się z nimi, w czym ogromną rolę mogą odegrać media o profilu medycznym. Edukacja genetyczna powinna być elementem szkolenia lekarzy i personelu medycznego. Szczególnie ważne jest przekazywanie wiedzy o badaniach genetycznych pacjentom i ich rodzinom, przede wszystkim przez badaczy, ale także w ramach warsztatów czy webinarów, a także poprzez materiały edukacyjne przygotowane przez ekspertów.

## STANDARDY BADAŃ GENETYCZNYCH



Potrzebne jest wypracowanie i opublikowanie ogólnokrajowych standardów diagnostyki genetycznej dla różnych chorób, opartych o zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych z uwzględnieniem naszych możliwości badawczych, które będą obowiązywać we wszystkich ośrodkach tak, by opieka nad pacjentem była optymalna i porównywalna w każdym regionie Polski.





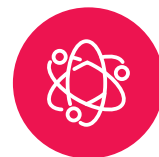
## PRAWA I BEZPIECZEŃSTWO PACJENTA

Elementem edukacji na temat badań genetycznych powinna być informacja na temat praw i obowiązków pacjenta, dotyczących m.in. prawa do informacji o badaniu, udzielania świadomej zgody czy też udostępniania dokumentacji medycznej w formie zanonimizowanej uniwersytetom i instytutom badawczym bez konieczności uzyskania zgody pacjenta. Uregulowania wymaga też przekazywanie pacjentowi wiedzy o przypadkowym pozyskaniu w wyniku badania informacji o potencjalnym znaczeniu klinicznym (z ang. *secondary findings*), np. dotyczącym ryzyka choroby nowotworowej. Elementem bezpieczeństwa pacjenta jest też zapewnienie mu świadczeń akredytowanego zgodnie z obowiązującymi normami laboratorium.



## ROLA ORGANIZACJI PACJENTÓW

Organizacje pacjentów mogą i powinny odegrać ważną rolę w edukacji na temat badań genetycznych wśród chorych i ich opiekunów pod warunkiem otrzymania merytorycznego wsparcia od towarzystw naukowych, a także pozyskania możliwości finansowania ze środków publicznych lub od sponsorów. Pacjenci w ramach działań prospołecznych na rzecz rozwoju nauki, rozwoju genetyki, tworzenia baz danych mogą udostępniać swoje anonimowe dane, jeśli zostaną stworzone do tego odpowiednie ramy prawne.



## ZADANIA TOWARZYSTW NAUKOWYCH

Zadaniem towarzystw naukowych zarówno genetycznych, jak i z innych dziedzin medycyny, powinno być opracowanie wytycznych do prowadzenia badań genetycznych oraz szkolenie personelu medycznego, a także edukacja pacjentów i całego społeczeństwa na temat genetyki.



## DZIELENIE SIĘ DANYMI

Potrzebna jest współpraca i dzielenie się zbieranymi danymi, np. do celów naukowych. W dobie nowoczesnych rozwiązań informatycznych niekoniecznie oznacza to budowanie jednej wspólnej bazy danych, ale możliwości szybkiego i płynnego dzielenia się zgromadzonymi danymi, a przede wszystkim informacjami o tym, gdzie jakie dane są gromadzone i do jakich celów mogą być wykorzystywane. Jest to jednak nierozdzielnie związane z wprowadzeniem ochrony danych genetycznych i genomowych przed niepożądanym dostępem i wykorzystaniem.

# INDEKS SKRÓTÓW

|                       |                                                                                                                           |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABM</b>            | Agencja Badań Medycznych                                                                                                  |
| <b>AcGH</b>           | ang. <i>Array Comparative Genomic Hybridization</i> – mikromacierze AcGH                                                  |
| <b>ACMG</b>           | ang. <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Genetyki i Genomiki Medycznej |
| <b>AML</b>            | ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa                                                             |
| <b>AOS</b>            | Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna                                                                                      |
| <b>AOTMiT</b>         | Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji                                                                         |
| <b>ARVC</b>           | ang. <i>arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy</i> – arytmogenna kardiomiopatia prawej komory                    |
| <b>ASCO</b>           | ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej                      |
| <b>BMI</b>            | ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała                                                                         |
| <b>BRCA 1, BRCA 2</b> | ang. <i>Breast Cancer</i> – geny mające związek z rakiem piersi                                                           |
| <b>BRRM</b>           | ang. <i>Bilateral Risk-Reducing Mastectomy</i> – obustronna mastektomia profilaktyczna                                    |
| <b>cfDNA</b>          | ang. <i>cell free DNA</i> – wolne pozakomórkowe DNA                                                                       |
| <b>ctDNA</b>          | ang. <i>circulating tumor DNA</i> – krążące nowotworowe DNA                                                               |
| <b>CGP</b>            | ang. <i>Comprehensive Genome Profiling</i> – kompleksowe profilowanie genomowe                                            |
| <b>CSS</b>            | ang. <i>cause-specific survival</i> – specyficzny czas przeżycia zależny od choroby nowotworowej                          |
| <b>DCM</b>            | ang. <i>dilated cardiomyopath</i> – kardiomiopatia rozstrzeniowa                                                          |
| <b>DNA</b>            | ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy                                                             |
| <b>DSB</b>            | ang. <i>Double-Strand Breaks</i> – dwuniciowe pęknięcia DNA                                                               |
| <b>EDTA</b>           | ang. <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i> – kwas etylenodiaminotetraoctowy                                              |
| <b>EMQN</b>           | ang. <i>European Molecular Genetics Quality Network</i> – Europejska Sieć Jakości Genetyki Molekularnej                   |
| <b>ESMO</b>           | ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                          |
| <b>ER</b>             | estrogen                                                                                                                  |
| <b>FISH</b>           | ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>                               |
| <b>FFPET</b>          | ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue</i> – tkanka nowotworowa utrwalona w formalinie, zatopioną w parafinie    |
| <b>GenQA</b>          | ang. <i>Genomics Quality Assessment</i> – ocena jakości genomiki                                                          |
| <b>HBO</b>            | ang. <i>Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome</i> – zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika                        |
| <b>HCM</b>            | ang. <i>hypertrophic cardiomyopathy</i> – kardiomiopatia przerostowa                                                      |
| <b>HER</b>            | ang. <i>human epidermal receptor</i> – ludzki receptor naskórkowy                                                         |
| <b>HPCa</b>           | ang. <i>Hereditary Prostate Cancer</i> – dziedziczny rak gruczołu krokowego                                               |
| <b>HR</b>             | ang. <i>Homologous Recombination</i> – rekombinacja homologiczna                                                          |
| <b>HRD</b>            | ang. <i>Homologous Recombination Deficiency</i> niedobór rekombinacji homologicznej                                       |
| <b>HRR</b>            | ang. <i>Homology Recombination Repair</i> – proces rekombinacji homologicznej                                             |

|                 |                                                                                                                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HUGO</b>     | ang. <i>Gene Nomenclature Committee</i> – Komitet Nomenklatury Genów                                                                          |
| <b>ICIMD</b>    | ang. <i>International Classification of Inherited Metabolic Disorders</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Dziedzicznych Zaburzeń Metabolicznych |
| <b>IDC</b>      | ang. <i>Intraductal Carcinoma</i> – rak wewnątrzprzewodowy                                                                                    |
| <b>IPOM</b>     | Indywidualny Plan Opieki Medycznej                                                                                                            |
| <b>IPPZ</b>     | Indywidualny Plan Postępowania Zdrowotnego                                                                                                    |
| <b>JGP</b>      | Jednorodna Grupa Pacjentów                                                                                                                    |
| <b>KIDL</b>     | Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych                                                                                                       |
| <b>KSO</b>      | Krajowa Sieć Onkologiczna                                                                                                                     |
| <b>LDL</b>      | ang. <i>Low-density lipoprotein</i> – lipoproteiny o małej gęstości                                                                           |
| <b>LP</b>       | ang. <i>probably pathogenic</i> – prawdopodobnie patogenne                                                                                    |
| <b>mCRPC</b>    | ang. Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer – proces rozsiały oporny na kastrację                                                      |
| <b>MFS</b>      | ang. <i>metastasis-free survival</i> – czas przeżycia wolny od przerzutów                                                                     |
| <b>MLD</b>      | Medyczne Laboratorium Diagnostyczne                                                                                                           |
| <b>MMRd/MSI</b> | ang. <i>Mismatch repair deficiency/MicroSatellite Instability</i> – niestabilność mikrosatelitarna                                            |
| <b>MZ</b>       | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                          |
| <b>NCCN</b>     | ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – Narodowa Sieć Kompleksowych Ośrodków Onkologicznych                                       |
| <b>NDRP</b>     | niedrobnokomórkowy rak płuca                                                                                                                  |
| <b>NFZ</b>      | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                      |
| <b>NGS</b>      | ang. <i>Next Generation Sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej/następnej generacji                                                           |
| <b>NHEJ</b>     | ang. <i>Nonhomologous End-Joining</i> – mechanizmy naprawy niehomologicznej                                                                   |
| <b>NIPT</b>     | ang. <i>non-invasive prenatal testing</i> – nieinwazyjne badanie prenatalne                                                                   |
| <b>NSO</b>      | Narodowa Strategia Onkologiczna                                                                                                               |
| <b>OECR</b>     | Ośrodki Eksperckie Chorób Rzadkich                                                                                                            |
| <b>PCA</b>      | Polskie Centrum Akredytacji                                                                                                                   |
| <b>PCR</b>      | ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowej polimerazy                                                                        |
| <b>PgR</b>      | progesteron                                                                                                                                   |
| <b>POZ</b>      | Podstawowa Opieka Zdrowotna                                                                                                                   |
| <b>PTGCz</b>    | Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka                                                                                                        |
| <b>RNA</b>      | ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwasy rybonukleinowe                                                                                           |
| <b>RP</b>       | ang. <i>radical prostatectomy</i> – radykalna prostatektomia                                                                                  |
| <b>RRBSO</b>    | ang. <i>Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy</i> – obustronna profilaktyczna adneksktomia                                            |
| <b>SSIEM</b>    | ang. <i>Society for the Study on Inborn Errors of Metabolism</i> – Towarzystwo Badań nad Wrodzonymi Wadami Metabolizmu                        |
| <b>VUS</b>      | warianty o nieustalonym znaczeniu klinicznym                                                                                                  |
| <b>WES</b>      | ang. <i>Whole Exome Sequencing</i> – sekwencjonowanie całego eksomu                                                                           |
| <b>WGS</b>      | ang. <i>Whole Genome Sequencing</i> – sekwencjonowanie całego genomu                                                                          |
| <b>WHO</b>      | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia                                                                          |

# SŁOWNIK TERMINÓW GENETYCZNYCH

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amplifikacja</b>                                   | Wzrost liczby kopii sekwencji kwasu nukleinowego zachodzący w warunkach naturalnych lub sztucznych. Najczęściej termin ten stosuje się jako określenie zwielokrotnienia liczby kopii DNA w reakcji PCR, a także w kontekście zwielokrotnienia liczby kopii danego genu w genomie.                                                                                                                                   |
| <b>Analiza całogenomowa</b>                           | Badanie genetyczne pozwalające na odczytanie całej sekwencji DNA znajdującej się w genomie człowieka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Analiza ctDNA</b>                                  | Badanie genetyczne pozwalające na odczytanie sekwencji DNA pozakomórkowego DNA pochodzenia nowotworowego (z ang. <i>circulating tumor DNA</i> ).                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Analiza Trio</b>                                   | Porównanie sekwencji DNA dziecka oraz jego rodziców. Badanie ma zastosowanie w diagnostyce genetycznej np. chorób rzadkich.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Badanie cytogenetyczne</b>                         | Badanie mające na celu określenie kariotypu komórki, czyli liczby i struktury (morfologii) chromosomów w stadium metafazy cyklu podziałowego komórki, wykonywane technikami cytogenetycznymi.                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Badanie genetyczne</b>                             | Badanie mające na celu identyfikację zmian występujących na poziomie kwasów nukleinowych takich jak DNA czy RNA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Badanie genomowe</b>                               | Badanie genetyczne pozwalające na odczytanie wybranego fragmentu lub całej sekwencji DNA znajdującej się w genomie człowieka.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Badanie molekularne</b>                            | Badanie wykonywane technikami biologii molekularnej, mające na celu identyfikację zmian występujących na poziomie kwasów nukleinowych takich jak DNA czy RNA (w tym kontekście zwykle stosowane wymiennie z pojęciem „badanie genetyczne”), a także zmian dotyczących właściwości fizyko-chemicznych innych cząsteczek biologicznych.                                                                               |
| <b>Badanie NGS</b>                                    | Badanie genetyczne wykonywane metodą sekwencjonowania następnej generacji (z ang. <i>Next-generation sequencing</i> – NGS).                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Badanie niestabilności mikrosatelitarnej (MSI)</b> | Badanie genetyczne pozwalające na zbadanie niestabilności mikrosatelitarnej DNA. Niestabilność mikrosatelitarna polega na zmianie długości (wielkości) alleli na skutek zwiększania lub zmniejszania liczby powtórzeń nukleotydów (z ang. <i>microsatellite instability</i> – MSI). Niestabilność mikrosatelitarna jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię fluorouracylem i immunoterapię w nowotworach. |
| <b>Badanie NIPT</b>                                   | Test NIPT (z ang. <i>Non Invasive Prenatal Testing</i> – NIPT) to nieinwazyjne prenatalne badanie wykonywane zwykle po 10 tygodniu ciąży. Wykorzystuje analizę wolnego płodowego DNA (z ang. <i>cell free fetal DNA</i> ) i pozwala zbadać dziecko w kierunku trisomii 21. (zespół Downa), trisomii 13. (zespół Patau), trisomii 18. (zespół Edwardsa) i innych chorób genetycznych.                                |
| <b>Badanie prenatalne</b>                             | Badanie pozwalające na wczesne wykrycie wad genetycznych i wrodzonych u płodu. Dzieli się je na inwazyjne oraz nieinwazyjne.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Białko</b>                                         | Inaczej proteina, wielkocząsteczkowy biopolimer, zbudowany z aminokwasów połączonych ze sobą wiązaniami peptydowymi; białka występują we wszystkich żywych organizmach oraz wirusach, powstają w komórkach w procesie translacji przy udziale specjalnych struktur komórkowych zwanych rybosomami                                                                                                                   |
| <b>Białko desmosomalne</b>                            | Białko tworzące połączenie międzykomórkowe ściśle łączące sąsiednie komórki ze sobą na zasadzie zatrząsków za pośrednictwem filamentów pośrednich.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Biologia molekularna</b>                           | Dziedzina biologii zajmująca się procesami zachodzącymi na poziomie komórki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bloczek parafinowy</b>                             | Materiał tkankowy utrwalony w formalinie i zatopiony w parafinie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Choroba dziedziczna</b>                 | Choroba powodowana przez mutację(e) w DNA (zaburzenie w obrębie materiału genetycznego), odziedziczona(e) od rodziców; w zależności od sposobu dziedziczenia choroby rodzic może mieć objawy choroby lub być bezobjawowym nosicielem.                                                                                                                                              |
| <b>Choroba genetyczna</b>                  | Choroba, u podstaw której leżą zaburzenia genetyczne bądź nieprawidłowości w strukturze lub liczbie chromosomów, w ich wyniku zaburzona zostaje prawidłowa budowa oraz funkcjonowanie organizmu.                                                                                                                                                                                   |
| <b>Chromosom</b>                           | Struktura biologiczna znajdująca się wewnątrz jądra komórki, składająca się z białek i cząsteczek dwuniciowego DNA.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Deaminacja</b>                          | Reakcja chemiczna polegająca na eliminacji z cząsteczki związku chemicznego grupy aminowej (-NH <sub>2</sub> ), najczęściej z wydzieleniem amoniaku.                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Deficyt rekombinacji homologicznych</b> | HRD (z ang. <i>Homologous Recombination Deficiency</i> – HRD) jest zaburzeniem związanym z uszkodzeniem systemu naprawy dwuniciowych pęknięć DNA. Badanie genetyczne oceniające status HRD jest wykonywane przed kwalifikacją do leczenia inhibitorami PARP obecnie u pacjentek chorych na raka jajnika.                                                                           |
| <b>Defekt genetyczny</b>                   | Zaburzenie w sekwencji DNA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Desmosomy</b>                           | Białka tworzące połączenie międzykomórkowe ściśle łączące sąsiednie komórki ze sobą na zasadzie zatrząsków za pośrednictwem filamentów pośrednich.                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Diagnosta laboratoryjny</b>             | Diagnosta laboratoryjny jest pracownikiem ochrony zdrowia, którego zawód regulowany jest Ustawą o diagnostyce laboratoryjnej z dnia 27 lipca 2001 r. Do jego zadań należy wykonywanie i nadzór nad badaniami laboratoryjnymi w tym genetycznymi.                                                                                                                                   |
| <b>Diagnostyka genetyczna</b>              | Badania laboratoryjne mające na celu identyfikację zaburzeń na poziomie kwasów nukleinowych DNA/RNA.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>DNA</b>                                 | Kwas deoksyrybonukleinowy, nośnik informacji genetycznej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Eksom</b>                               | Część genomu składająca się z eksonów kodujących.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Farmakogenomika</b>                     | Dział nauki z pogranicza farmakologii i genomiki zajmujący się badaniem wpływu całego genomu danej osoby (polimorfizm genów) na odpowiedź na farmakoterapię, a także na badaniu genomu w celu wykrycia nowych potencjalnych punktów uchwytu dla leków.                                                                                                                             |
| <b>Fenotyp</b>                             | Wszystkie cechy wykształcone w trakcie rozwoju danego organizmu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>FISH</b>                                | FISH (z ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – FISH) – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ; technika służąca do identyfikacji określonych sekwencji kwasów nukleinowych <i>in situ</i> . W onkologii najczęściej wykorzystuje się FISH do identyfikacji rearanżacji (np. fuzji genowych czy translokacji) oraz oceny liczby kopii badanego genu (amplifikacji). |
| <b>Formularz Świadomej Zgody</b>           | Dokument, w którym pacjent własnoręcznym podpisem potwierdza, że zapoznał się z informacjami dotyczącymi wskazanego w formularzu badania, jego celem oraz konsekwencjami.                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Fuzja genowa</b>                        | Fuzja genów to rodzaj rearanżacji genetycznej polegający na połączeniu się fragmentów dwóch genów, w wyniku czego powstaje tzw. gen fuzyjny. Fragmenty genów, które ulegają połączeniu mogą znajdować się na tym samym lub na różnych chromosomach.                                                                                                                                |
| <b>Gen</b>                                 | Fragment DNA kodujący określone białko lub RNA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Genom</b>                               | Cała informacja genetyczna żywego organizmu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Genotyp</b>                             | Zbiór genów danej osoby.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Genetyk kliniczny</b>                   | Lekarz, który zajmuje się poradnictwem genetycznym i diagnostyką chorób genetycznych lub wrodzonych wad rozwojowych człowieka, powstałych na skutek zaburzeń funkcjonalnych bądź strukturalnych materiału genetycznego.                                                                                                                                                            |



|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Głębokie fenotypowanie</b>                | Pogłębiony wywiad medyczny z analizą dokumentacji medycznej pacjenta, analiza rodowodu pacjenta, pomiary antropometryczne, priorytetowanie objawów, ustalenie dalszego zakresu procedur diagnostycznych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Hybrydyzacja genomowa</b>                 | Zjawisko polegające na spontanicznym łączeniu się komplementarnych pojedynczych nici kwasów nukleinowych. Hybrydyzacja może zachodzić między dwoma cząsteczkami DNA lub RNA, a także między cząsteczką DNA i RNA. Zjawisko to jest wykorzystywane w wielu technikach biologii molekularnej.                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Kariotyp</b>                              | Kompletny zestaw chromosomów komórki somatycznej organizmu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Kariotyp monosomalny}</b>                 | Kariotyp monosomalny definiowany jest jako obecność w kariotypie powyżej jednej monosomii autosomalnego chromosomu lub jednej autosomalnej monosomii, której towarzyszy przynajmniej jedna zmiana strukturalna, widoczna co najmniej w 3 metafazach.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Kod genetyczny</b>                        | Zestaw trzyliterowych kombinacji nukleotydów zwanych kodonami, z których każdy odpowiada określonemu aminokwasowi lub sygnałowi stop; za pomocą kodu genetycznego sekwencja nukleotydów w DNA określa sekwencję aminokwasową białek                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Komórki macierzyste</b>                   | Pierwotne komórki organizmu, które mają zdolność do nieograniczonej/bardzo dużej liczby podziałów, namnażania się i przekształcania w inne typy komórek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kompleksowe profilowanie genomowe</b>     | Kompleksowe profilowanie genomowe (z ang. <i>Comprehensive Genome Profiling</i> – CGP) to badanie techniką sekwencjonowania następnej generacji (z ang. <i>Next Generation Sequencing</i> – NGS), umożliwiające w jednym badaniu wykrycie wszystkich czterech klas zmian genomowych (substytucji zasad, małych delecji, insercji, zmiany liczby kopii i fuzji genowych) w puli 300-500 genów, pozwalające wykryć znacznie więcej nieprawidłowości niż tradycyjnie wykorzystywane testy diagnostyczne bazujące na tzw. małych panelach NGS. |
| <b>Kontrola jakości</b>                      | Kontrola jakości badań przeprowadzonych w laboratorium medycznym. Może być wewnętrzna lub zewnętrzna. Może być przeprowadzana np. w zakresie badań genetycznych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Konwencjonalna analiza cytogenetyczna</b> | Ocena zmian chromosomów na bazie klasycznego kariotypu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Laboratorium genetyczne</b>               | Laboratorium wykonujące badania genetyczne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Laboratorium molekularne</b>              | Laboratorium wykonujące badania genetyczne, często wymiennie nazywane badaniami molekularnymi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Macierz zewnątrz-komórkowa</b>            | Macierz pozakomórkowa to substancja wypełniająca przestrzeń między komórkami skóry, w skład której wchodzi wytwarzane przez fibroblasty włókna kolagenowe i elastynowe, glikoproteiny i glikozaminoglikany (przede wszystkim kwas hialuronowy).                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Marker genetyczny</b>                     | Charakterystyczna właściwość organizmu wykorzystywana do określenia jego genotypu. Zwykle jest to obecność lub brak jakiegoś genu lub białka lub nieprawidłowa postać genu/białka, albo występowanie jakiejś szczególnej jego postaci. Markery genetyczne znajdują zastosowanie np. do identyfikowania osób mogących odnieść korzyści terapeutyczne z zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie.                                                                                                                                   |
| <b>Materiał archiwalny</b>                   | Materiał biologiczny zarchiwizowany w celu możliwości późniejszego wykonywania badań patomorfologicznych oraz genetycznych. Zwykle pojęcie dotyczy materiału zarchiwizowanego w postaci bloczka parafinowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Materiał świeży</b>                       | Materiał biologiczny świeżo pobrany od pacjenta. Najczęściej pojęcie dotyczy krwi obwodowej pobranej od pacjenta w trakcie hospitalizacji lub wizyty w ambulatorium. Mianem świeżego materiału określa się też bloczek parafinowy sporządzony z materiału pobranego w trakcie aktualnej hospitalizacji pacjenta.                                                                                                                                                                                                                           |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mikromacierz</b>                    | Mikromacierz (aCGH, karyotyp molekularny) to badanie, które pozwala wykryć nieprawidłowości w obrębie chromosomów człowieka, odpowiedzialne za rozwój wielu chorób genetycznych. Badanie opiera się na technologii aCGH, czyli porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy i jest jeszcze dokładniejsze niż standardowe badanie karyotypu.                                                                        |
| <b>Mitochondrialne choroby</b>         | Choroby mitochondrialne są chorobami genetycznymi spowodowanymi mutacjami genomu mitochondrialnego (mtDNA). To grupa chorób metabolicznych wywołujących procesy neurodegeneracyjne i miopatyczne. Przyczyną ich rozwoju są zaburzenia czynności mitochondriów w cyklu przemian energetycznych.                                                                                                                             |
| <b>MLPA</b>                            | (z ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> – MLPA) – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond. Jest to technika służąca do identyfikacji rearanżacji, tj. delecji i duplikacji, obejmujących zarówno duże regiony, jak i małe fragmenty DNA.                                                                                                                                                |
| <b>Mutacja</b>                         | Określenie zmiany w sekwencji DNA (lub aberracji liczbowej) niezależnie od jej ewentualnych skutków klinicznych; najczęściej określenie mutacja stosuje się w odniesieniu do zmian patogennych; obecnie zmiany w sekwencji DNA określa się jako warianty, przy jednoczesnym określeniu ich znaczenia klinicznego (łagodne, prawdopodobnie łagodne, o nieznanym znaczeniu klinicznym, prawdopodobnie patogenne, patogenne). |
| <b>Mutacja monoalleliczna</b>          | Mutacja występująca w jednym allelu genu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Nieprawidłowości cytogenetyczne</b> | Zaburzenia w budowie i liczbie chromosomów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Norma ISO 15189</b>                 | Norma opracowana przez Międzynarodową Organizację Normalizacyjną (ISO) dotycząca wymagań dla laboratoriów medycznych. Norma ISO 15189 ma na celu zapewnienie wysokiej jakości i kompetencji laboratoriów medycznych, które świadczą usługi diagnostyczne.                                                                                                                                                                  |
| <b>Nukleotyd</b>                       | Związek organiczny składający się z cukru – pentozy (rybozy lub deoksyrybozy), zasady purynowej lub pirymidowej i co najmniej pojedynczej reszty kwasu fosforowego; stanowi podstawowy element strukturalny kwasów nukleinowych (DNA i RNA).                                                                                                                                                                               |
| <b>Panel genowy</b>                    | Zestaw wyselekcjonowanych genów oznaczany w ramach badania genetycznego, zwykle metody sekwencjonowania następnej generacji – NGS.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Patogen</b>                         | Czynnik odpowiedzialny za wywołanie choroby.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Podstawowe badania genetyczne</b>   | Termin dotyczący rozliczania badań genetycznych w onkologii w systemie szpitalnym. Ten rodzaj badań dedykowany jest przede wszystkim badaniom umożliwiającym identyfikację jednej wybranej zmiany (np. analiza jednego genu) przy użyciu prostego testu genetycznego.                                                                                                                                                      |
| <b>qPCR</b>                            | Wariant ilościowy reakcji PCR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>RNA</b>                             | Kwas rybonukleinowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ryzyko genetyczne</b>               | Ryzyko wystąpienia choroby uwarunkowanej genetycznie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Rekombinacja homologiczna</b>       | Proces wymiany materiału genetycznego, w wyniku którego powstają nowe genotypy. Rekombinacja nie zwiększa puli genowej gatunku.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Sarkomer</b>                        | Podstawowa jednostka czynnościowa mięśnia poprzecznie prążkowanego oraz podstawowa jednostka kurczliwa budująca miofibryle                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Sekwenator</b>                      | Aparat służący do odczytu sekwencji DNA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Sekwencjonowanie DNA</b>            | Technika biologii molekularnej polegająca na odczytywaniu sekwencji genetycznej DNA, czyli kolejności par nukleotydowych w cząsteczce DNA.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sekwencja kodująca</b>                      | Fragment DNA, część genu na DNA lub RNA złożona z eksonów i opisująca budowę cząsteczki białka, stanowiąca sumę fragmentów kodujących genomu danego organizmu.                                                                                                          |
| <b>Skrining populacyjny</b>                    | Badanie przesiewowe mające na celu identyfikację konkretnej grupy chorych.                                                                                                                                                                                              |
| <b>Szlak sygnałowy</b>                         | Łańcuch cząsteczek, które przekazują sygnały wewnątrz komórki.                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Technologia NGS</b>                         | Technika biologii molekularnej umożliwiające ocenę dużych fragmentów DNA/ RNA (wielu genów) lub nawet całej sekwencji genetycznej organizmu w jednym badaniu.                                                                                                           |
| <b>Terapia celowana</b>                        | Nowa forma leczenia onkologicznego, w której wykorzystywana jest wiedza na temat biologii poszczególnych rodzajów nowotworów. Lek ukierunkowany jest na komórki nowotworu charakteryzujące się konkretnym zaburzeniem genetycznym (mutacją).                            |
| <b>Terapia genowa</b>                          | Metoda leczenia chorób genetycznych polegająca na wprowadzeniu do komórek prawidłowej kopii genu, którego defekt jest przyczyną choroby; celem terapii może być włączenie lub wyłączenie funkcji danego genu albo wprowadzenie dodatkowego genu terapeutycznego.        |
| <b>Test genetyczny</b>                         | Test (analiza) DNA/RNA, polega na analizie materiału genetycznego w celu odczytania zawartej w nim informacji genetycznej.                                                                                                                                              |
| <b>Transkryptom</b>                            | Pełny zestaw kodujących i niekodujących RNA, transkrybowanych na określonym etapie rozwojowym i/lub w określonych warunkach fizjologicznych w danej komórce lub tkance.                                                                                                 |
| <b>Translokacja</b>                            | Aberracja chromosomowa polegająca na przeniesieniu fragmentów między dwoma chromosomami.                                                                                                                                                                                |
| <b>Walidacja metody</b>                        | Standaryzacja metody badawczej.                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Waskulopatia</b>                            | Medyczne określenie dotyczące zmian patologicznych w obrębie naczyń krwionośnych.                                                                                                                                                                                       |
| <b>Wysoko-przepustowe sekwencjonowanie DNA</b> | Badanie wykonywane w technologii sekwencjonowania następnej generacji – NGS.                                                                                                                                                                                            |
| <b>Zaawansowane badania genetyczne</b>         | Termin dotyczący rozliczania badań genetycznych w onkologii w systemie szpitalnym. Ten rodzaj badań dedykowany jest przede wszystkim badaniom wykonywanym w technologii NGS.                                                                                            |
| <b>Zaburzenia epigenetyczne</b>                | Zmiany ekspresji genów, które nie są związane ze zmianami w sekwencji nukleotydów w DNA.                                                                                                                                                                                |
| <b>Zespół mielodysplastyczny</b>               | (MDS) to choroba, której najbardziej charakterystyczną cechą jest zmniejszona ilość krwinek we krwi obwodowej (czerwonych krwinek, białych krwinek i/lub płytek krwi), wynikająca z ich nieprawidłowego tworzenia w szpiku. MDS należą do grupy chorób hematologicznych |
| <b>Złożone badania genetyczne</b>              | Termin dotyczący rozliczania badań genetycznych w onkologii w systemie szpitalnym. Ten rodzaj badań dedykowany jest przede wszystkim badaniom umożliwiającym identyfikację kilku wybranych zmian (np. w 2-3 genach) przy użyciu prostych testów genetycznych.           |
| <b>Zmiana germinalna</b>                       | Zaburzenie genetyczne występujące we wszystkich komórkach organizmu. Może być odziedziczone po rodzicach, a następnie przekazane potomstwu.                                                                                                                             |

Opracowanie  
dr n. med. Andrzej Tysarowski

# SPIS TABEL I RYSUNKÓW

## Tabele

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Wybrane techniki laboratoryjne i ich zastosowanie                                                     | 28 |
| <b>Tabela 2.</b> Ryzyko życiowe zachorowania na raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> | 42 |
| <b>Tabela 3.</b> Klasyfikacja ryzyka ELN 2022 według wyników badań genetycznych w momencie rozpoznania wyjściowego     | 55 |
| <b>Tabela 4.</b> Testy genetyczne w diagnostyce AML                                                                    | 57 |

## Rysunki

|                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Rys. 1.</b> Oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi w populacji generalnej i u kobiet nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> w zależności od wieku                     | 44  |
| <b>Rys. 2.</b> Oszacowanie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> w zależności od wieku                                              | 44  |
| <b>Rys. 3.</b> Liczba osób, u których badano nosicielstwo mutacji w genie <i>BRCA1</i> i/lub genie <i>BRCA2</i> w latach 2015-2021 w ramach Programu MZ                     | 45  |
| <b>Rys. 4.</b> Finansowanie badań <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> przez Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                | 51  |
| <b>Rys. 5.</b> Ścieżka kompleksowej opieki genetycznej: przebieg procesu stratyfikacji, badań i planu opieki nad pacjentem                                                  | 64  |
| <b>Rys. 6.</b> Certyfikat jakości zastosowania metody analitycznej                                                                                                          | 92  |
| <b>Rys. 7.</b> Certyfikaty jakości EMQN zastosowania metody analitycznej                                                                                                    | 92  |
| <b>Rys. 8.</b> Finansowanie badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022                                                                                 | 124 |
| <b>Rys. 9.</b> Liczba sfinansowanych diagnostycznych badań genetycznych w latach 2017-2022 przez publicznego płatnika wg umów                                               | 127 |
| <b>Rys. 10.</b> Procentowy udział sfinansowanych diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w okresie 2017-2022                                           | 128 |
| <b>Rys. 11.</b> Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022                                                                                      | 128 |
| <b>Rys. 12.</b> Liczba sfinansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w poszczególnych latach wg umów                                                          | 129 |
| <b>Rys. 13.</b> Liczba badań genetycznych z materiału archiwalnego w umowie leczenie szpitalne w latach 2018-2022                                                           | 130 |
| <b>Rys. 14.</b> Analiza liczby badań genetycznych w chorobach nowotworowych wg województw                                                                                   | 130 |
| <b>Rys. 15.</b> Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych sfinansowanych w ramach umowy leczenia szpitalnego w latach 2017-2022 wg rozpoznań ICD 10               | 131 |
| <b>Rys. 16.</b> Liczba badań genetycznych w chorobach nowotworowych sfinansowanych w ramach umowy świadczenia odrębnie kontraktowane w latach 2017-2022 wg rozpoznań ICD 10 | 131 |
| <b>Rys. 17.</b> Liczba sprawozdanych i sfinansowanych zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022                                        | 132 |
| <b>Rys. 18.</b> Procentowy udział głównych rozpoznań ICD10 pacjentów, u których wykonano zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych w latach 2017-2022       | 132 |







Stowarzyszenie na Rzecz Walki  
z Chorobami Nowotworowymi

**[sanitas.sanok.pl](http://sanitas.sanok.pl)**

ul. Jana Pawła II 59, 38-500 Sanok

**tel. 888 654 925**  
**[sanitas@onet.eu](mailto:sanitas@onet.eu)**

KRS 0000382742