



MISJA RAK PŁUCA
2024-2034

**ZALECENIA DOTYCZĄCE ŚCIEŻKI
DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ
I OCENY BIOMARKERÓW
W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA**

wrzesień, 2025



MISJA RAK PŁUCA 2024-2034

Konsultacja merytoryczna:

Prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau
Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Prof. dr hab. n. med. Izabela Łaczmańska
Dr hab. n. med. Artur Kowalik, prof. UJK
Dr n. med. Andrzej Tysarowski

Wydawca:

Polska Grupa Raka Płuca

Redakcja i skład graficzny:

Central European Health Sp. z o.o.

Warszawa, wrzesień 2025



Partnerzy raportu:

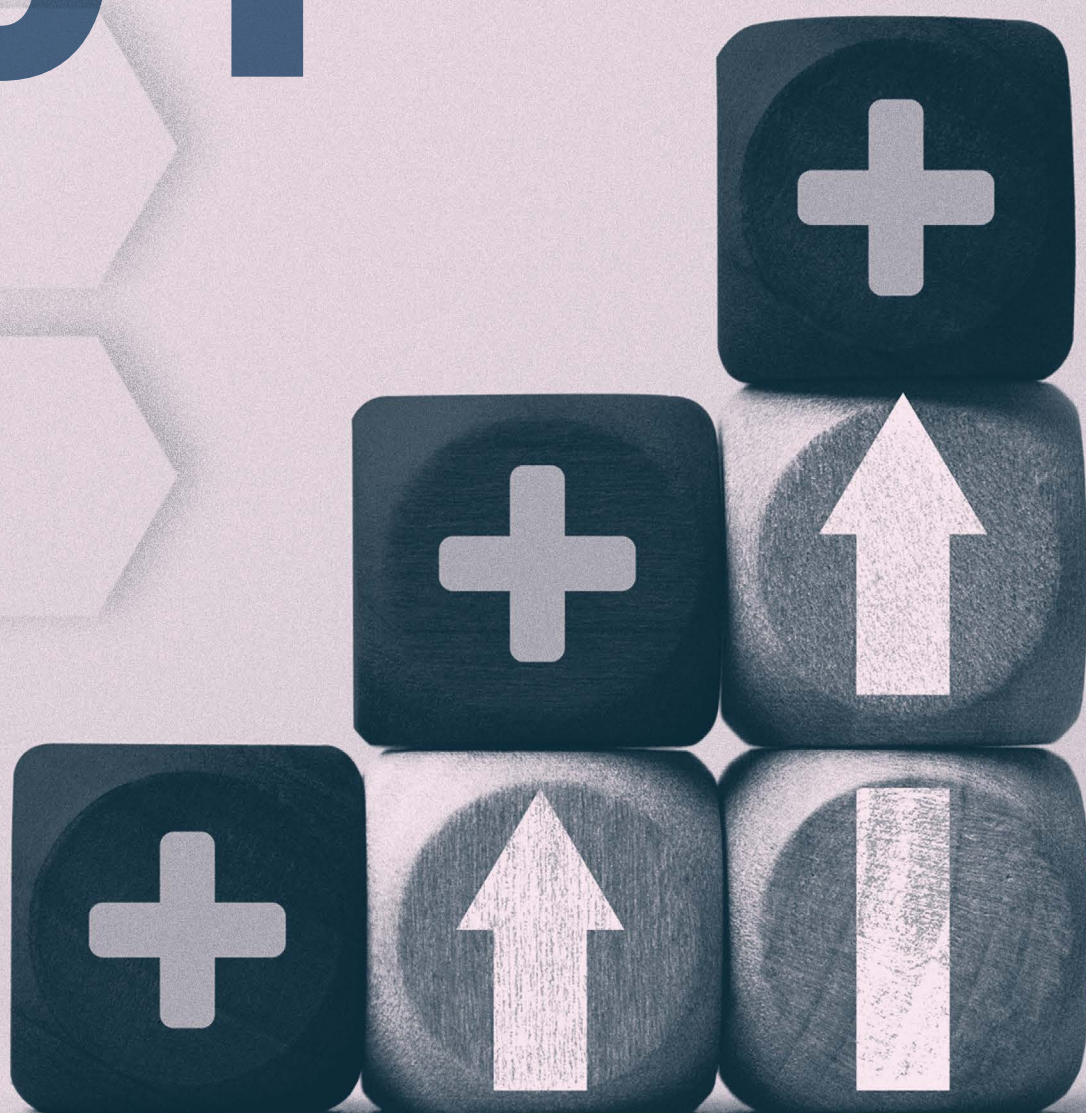


SPIS TREŚCI

1. Aktualne wskazania i wyzwania w dostępie do diagnostyki molekularnej w Polsce	4
1.1. Kluczowe znaczenie diagnostyki molekularnej i oceny biomarkerów w raku płuca	5
1.2. Rola płynnej biopsji ctDNA	10
1.3. Rola i zastosowanie kompleksowego profilowania genomowego CGP NGS w obecnej praktyce klinicznej	11
1.4. Monitoring chorych z progresją choroby nowotworowej – ponowna diagnostyka molekularna	13
1.5. Usprawnienie procesu diagnostyki - zastosowania jednoczasowego (warunkowego) skierowania na badania molekularne (predykcyjne)	14
1.6. Podsumowanie zaleceń europejskich i amerykańskich wobec ścieżki diagnostyki molekularnej i biomarkerów w raku płuca	15
2. Aktualne zalecenia ekspertów dot. diagnostyki molekularnej i oceny biomarkerów w niedrobnokomórkowym raku płuca	16

AKTUALNE WSKAZANIA I WYZWANIA W DOSTĘPIE DO DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ W POLSCE

01



1.1. Kluczowe znaczenie diagnostyki molekularnej i oceny biomarkerów w raku płuca

Diagnostyka molekularna oraz ocena ekspresji białka PD-L1 stanowią obecnie **standard postępowania u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)**. Są niezbędne przy kwalifikacji do **personalizowanego leczenia**, czyli odpowiedniego doboru terapii do profilu biologicznego konkretnego nowotworu. Od wyników tych badań zależy, czy chory będzie mógł skorzystać z nowoczesnych terapii molekularnych lub immunoterapii/immunochemioterapii, które znacząco poprawiają rokowanie i jakość życia pacjenta.

Rak płuca stanowi główną przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce: w 2022 roku zmarło z jego powodu **20 956**, a diagnozę usłyszało **20 726 osób** [1]. Odpowiada on za 12% wszystkich nowych przypadków i aż za 22% zgonów związanych z nowotworami w kraju.

Pod względem morfologicznym rak płuca dzieli się na dwa główne typy: drobnokomórkowy rak płuca - około 20% przypadków i **niedrobnokomórkowy rak płuca - około 80% przypadków**.

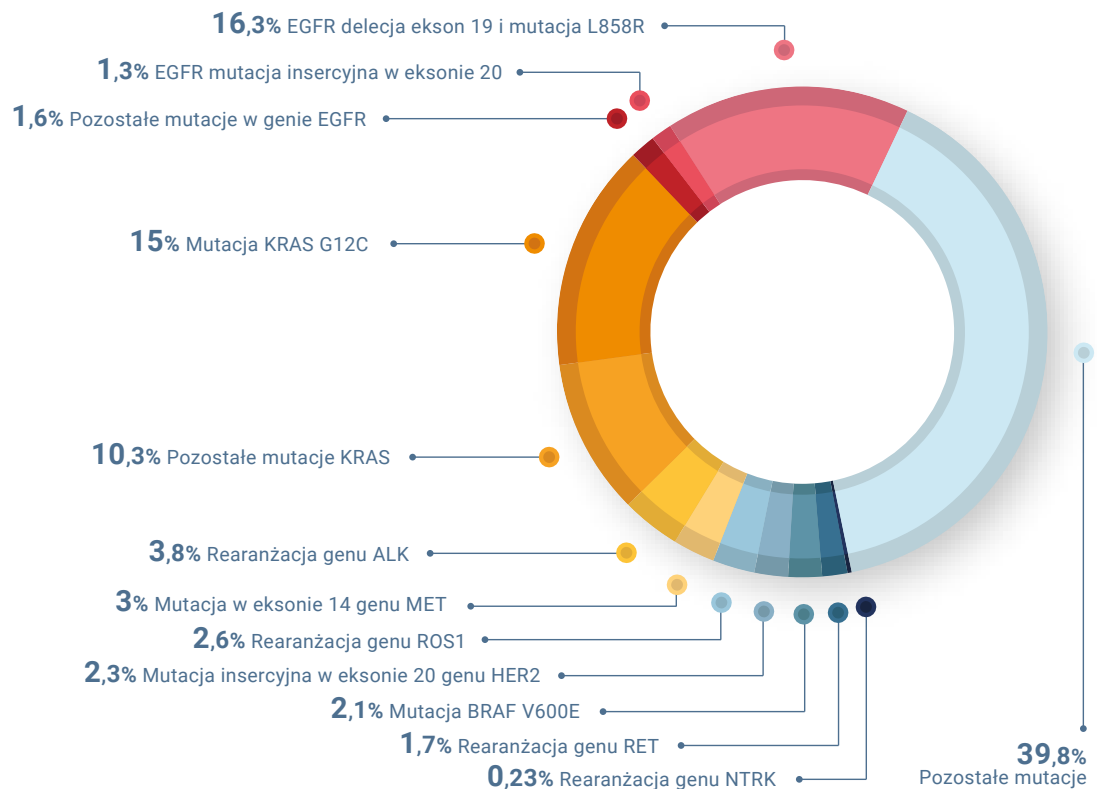
Na podstawie badań patomorfologicznych NDRP klasyfikuje się dalej na kilka głównych typów:

- raka gruczołowego (około 50%),
- raka płaskonabłonkowego (około 30%),
- raka wielkokomórkowego (około 2%),
- raka niedrobnokomórkowego nieokreślonego inaczej (ang. *not otherwise specified, NOS*, około 5%)*,
- oraz inne rzadkie typy morfologiczne (około 5%).

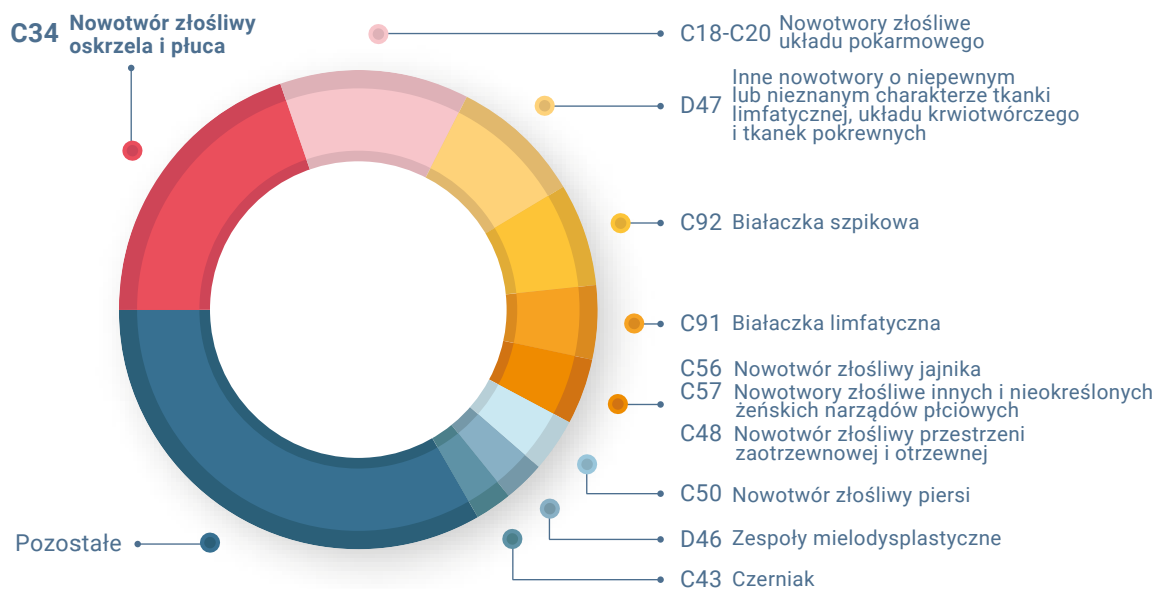
* Dotyczy przypadków diagnozowanych w materiale przedoperacyjnym, gdy nie można dokładnie określić typu NDRP.

Poznanie biologii molekularnej NDRP, a zwłaszcza odkrycie, że warianty patogenne lub inne zaburzenia onkogenów występują w ponad połowie wszystkich raków gruczołowych, zrewolucjonizowało diagnostykę i jednocześnie leczenie tego nowotworu.

Częstość występowania wariantów patogennych w NDRP (dane z 2022 roku) [2]



Główne wskazania, w których wykonywano badania molekularne (świadczenia szpitalne) – suma z lat 2017-2022 (na podstawie danych NFZ) [3]



Główne warianty patogenne stwierdzone w NDRP:

- mutacje genu **EGFR** (10–15%);
- mutacje genu **KRAS** (25%);
- rearanżacje genu **ALK** (3–7%);
- rearanżacje genu **ROS1** (1–3%);
- mutacje genu **BRAF** (1–5%);
- fuzja kinazy receptora tyrozynowego neurotroficznego genu **NTRK** (0,2–1%);
- mutacja lub amplifikacja genu **MET** (2–5%);
- mutacja lub fuzja genu **RET** (1-3%);
- mutacja receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu **HER2** (2–5%) [4].

Odpowiadają one za rozwój nowotworu, który jednak można **zahamować stosując precyzyjne leczenie ukierunkowane molekularnie**. Działa ono znacznie skuteczniej niż klasyczna chemioterapia i zwykle obarczone jest mniejszym ryzykiem działań niepożądanych [5][6].

Ocena ekspresji białka PD-L1 metodą immunohistochemiczną (IHC) pozwala ustalić, czy chory może skorzystać z immunoterapii w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno okołoperacyjnie jak i w pierwszej i kolejnych liniach

leczenia, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu i wyniku diagnostyki molekularnej.

Co istotne, nowe algorytmy postępowania w terapii nowotworów płuca wymagają wnikliwej analizy każdego przypadku, **wykonania kompleksowej diagnostyki** oraz oceny wyników w trakcie leczenia. Z uwagi na złożoność danych genomicznych (badania molekularne), niezbędne są konsultacje z ekspertami klinicznymi. W związku z tym, kwalifikacja chorych w stopniu zaawansowania II lub III powinna się odbywać obecnie z uwzględnieniem możliwości leczenia okołoperacyjnego w zespołach wielodyscyplinarnych na etapie diagnostyki wstępnej tzn. przed rozpoczęciem leczenia przyczynowego, w oparciu o wyniki badań diagnostycznych:

- oceny patomorfologicznej,
- badań obrazowych,
- badań molekularnych, immunologicznych i immunohistochemicznych.

Pozwala to na właściwą ocenę typu nowotworu, stopnia zaawansowania oraz obecności wariantów patogennych i zakwalifikowanie pacjenta do terapii, z której odniesie największą korzyść kliniczną.

Kluczowe wyzwania w diagnostyce molekularnej i ocenie biomarkerów IHC

Pomimo rosnącej dostępności nowoczesnego leczenia w **Programie Lekowym Leczenia Raka Płuca i Międzybłoniaka Oplucnej** (Program B.6) oraz wielu nowych rejestracji i trwających badań klinicznych, diagnostyka predykcyjna w Polsce wciąż wykonywana jest zbyt rzadko, a czas oczekiwania na wyniki pozostaje zbyt długi. Widoczny jest jednak pozytywny trend - jak pokazują bowiem aktualne dane - coraz więcej realizowanych jest badań molekularnych zaawansowanych – głównie w ośrodkach dysponujących własnymi jednostkami diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej/genetycznej lub posiadających odpowiednie umowy z zewnętrznymi, certyfikowanymi laboratoriami.

W chwili obecnej w **przypadku rozpoznania NDRP o podtypie niepłaskonabłonkowym** (rak gruczołowy, wielkokomórkowy, NOS) **wymagane jest co najmniej oznaczenie** statusu genów: **EGFR, ALK, ROS1, NTRK i KRAS (mutacja G 12C)** oraz ekspresji białka PD-L1 (badanie immunohistochemiczne). Jednak lista aktualnie rekomendowanych wariantów obejmuje również geny: **KRAS, BRAF, insercje w eksonie 20 genu EGFR, RET, NTRK (1, 2, 3), HER2, FGFR (1, 2, 3) oraz MET** (fuzje lub mutacje polegające na pomijaniu eksonu 14). Prawie we wszystkich przypadkach wykrycia powyższych wariantów patogennych istnieją już skuteczne metody leczenia lub trwają zaawansowane badania kliniczne, do których można zakwalifikować chorego.

Bazując na danych NFZ z 2022, tylko co trzeci chory onkologicznie w Polsce miał wykonane badania molekularne, w tym badania zaawansowane – jedynie 8-12% chorych [7].

Liczba wykonywanych badań molekularnych w diagnostyce raka płuca w latach 2019-2022 wahała się na poziomie około 35% nowo wykrywanych przypadków. W 2023 roku wykonano ponad 8500, a w 2024 ponad 10500 testów. Co istotne, nadal prawie 60% przypadków jest wykrywanych w stadium zaawansowanym, kiedy należy rozważyć leczenie systemowe, a badania molekularne odgrywają kluczową rolę w procesie kwalifikacji chorego.

Produkty rozliczeniowe NFZ - badania molekularne w chorobach nowotworowych realizowane w Polsce:

→ **Podstawowe badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (np. analiza pojedynczego genu lub jego fragmentu, pozwala na wykrycie znanej mutacji w konkretnym genie, stosowane metody np. PCR EGFR).

▶ (kod produktu: 5.53.01.0005001)

→ **Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych** (kombinacje badań cytogenetycznych i molekularnych, które wykraczają poza pojedyncze, proste oznaczenie, ale nie sięgają jeszcze poziomu np. analizę kariotypu metodą prążkową z równoległą analizą FISH z użyciem 2 sond albo FISH/ISH z ≥ 2 sondami, albo badania molekularne obejmujące ≥ 2 testy proste).

▶ (kod produktu: 5.53.01.0005002)

→ **Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych** (np. sekwencjonowanie nowej generacji NGS, które pozwala na badanie wielu genów i zmian w materiale genetycznym jednocześnie, zgodnie z załącznikiem do zarządzenia NFZ, przykładowo: profil ekspresji genów GEP czy sekwencjonowanie NGS obejmujący kilkanaście do kilkudziesięciu amplikonów - tzw. mały NGS).

▶ (kod produktu: 5.53.01.0005003)

→ **Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych** (np. badanie CGP NGS, które w Polsce nie jest refundowane, diagnostykę genetyczną kompleksową w Polsce głównie stosuje się do oceny predyspozycji germlinalnych).

▶ (kod produktu: 5.10.00.0000004)

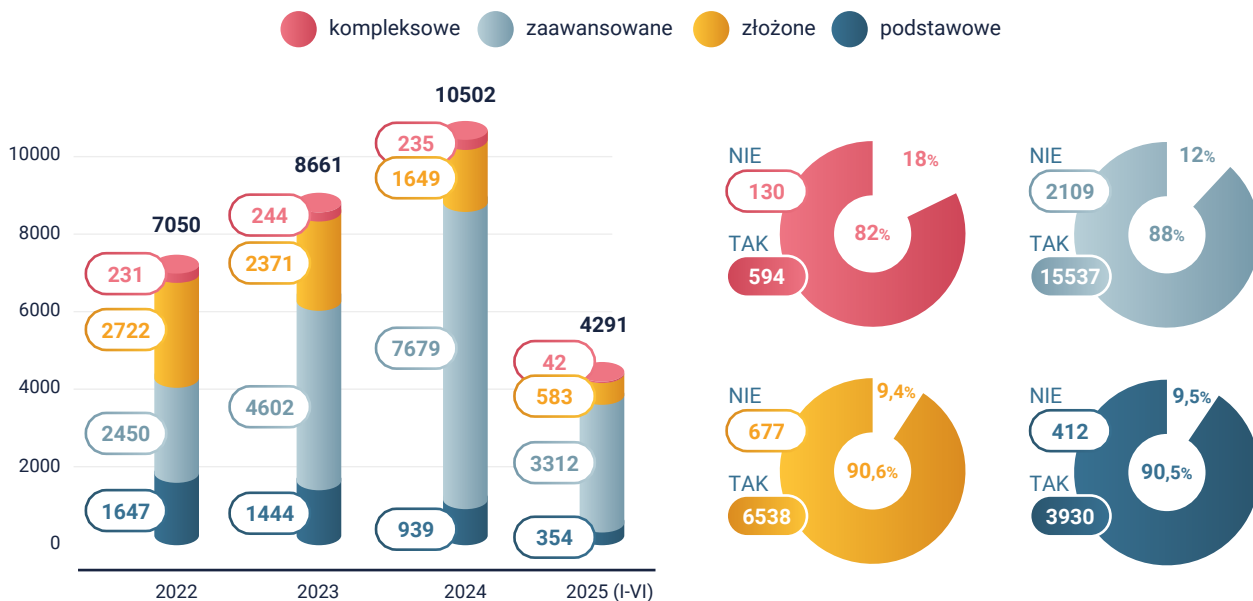
Rozliczenie dane rodzaju badania odbywa się w ramach hospitalizacji – można je wykazać tylko **w dniu hospitalizacji**, podczas której pobrano materiał do badania genetycznego, i nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku.

Różnice między zakresami badań molekularnych:

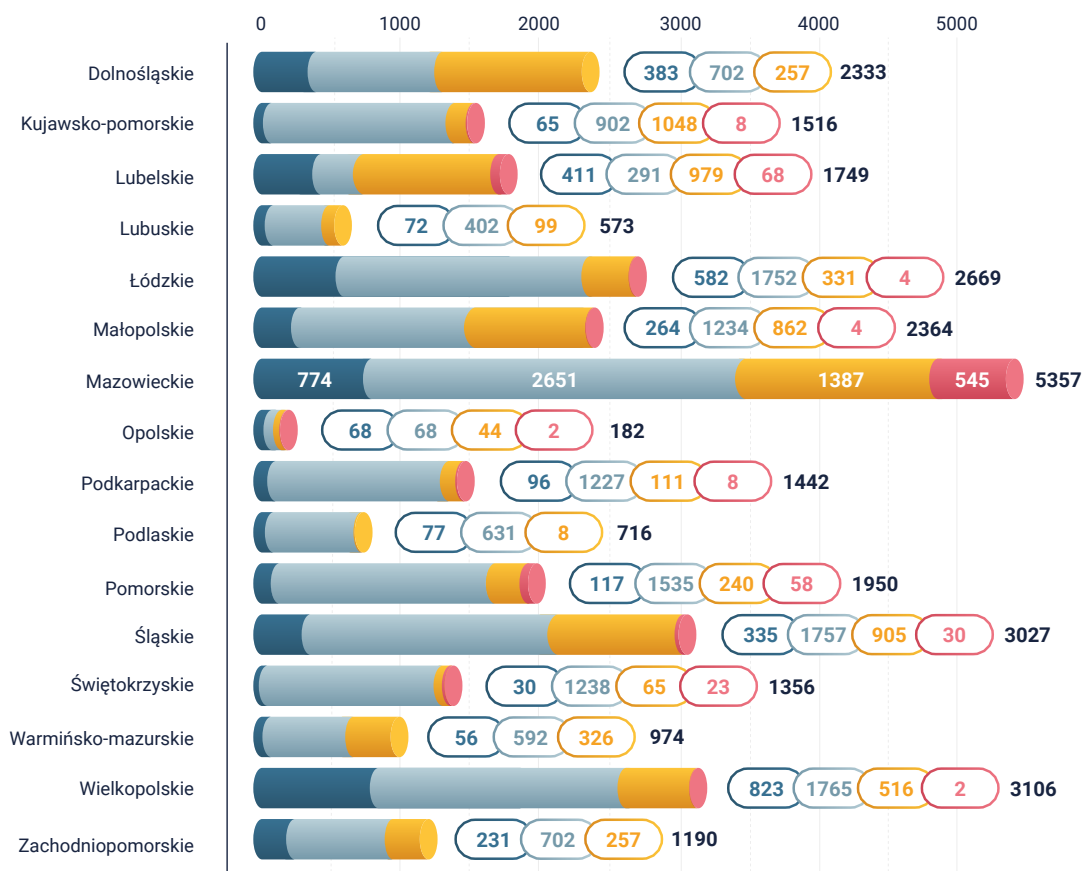
- **Zakres analizy:** od pojedynczego genu do całego genomu.
- **Szerokość informacji:** im bardziej zaawansowane badanie, tym więcej informacji można uzyskać o potencjalnych problemach zdrowotnych.
- **Zastosowanie:** podstawowe testy są celowane, złożone panele pozwalają na szerszą analizę,

Rodzaje badań molekularnych wykonywanych w szpitalach w latach 2022 – 2025^a (na podstawie danych NFZ^b)

Świadczenie (zrealizowane badanie) dotyczy pacjenta z tego samego OW, co świadczeniodawca w latach 2022 – 2025^a (na podstawie danych NFZ^b)



Udział badań molekularnych w diagnostyce w poszczególnych województwach w latach 2022 – 2025^a (na podstawie danych NFZ^b)



^a Dane za 2025 za okres styczeń-czerwiec ^b Na potrzeby obliczeń, wartość pola „<5” uśredniono i przyjęto wartość „2”.

a zaawansowane umożliwiają zbadanie wielu genów i wykrywanie różnych klas zmian (rearanżacje/fuzje, amplifikacje, analiza sygnatur).

Pomimo, że **ocena ekspresji PD-L1** jest elementem standardowej diagnostyki, w praktyce dostęp do tego badania jest ograniczony z powodów systemowych. Obecnie Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) finansuje tylko badania wykonane w Jednostkach Diagnostyki Patomorfologicznej posiadających odpowiednią akredytację, zgodną z wymogami Ministerstwa Zdrowia (w ramach ryczału).

Tymczasem część ośrodków nie posiada akredytacji JDP (lub certyfikat stracił ważność). Proces akredytowania JDP był realizowany w latach 2021 – 2023 i nie został wznowiony od tego czasu. W efekcie może to prowadzić do opóźnień diagnostycznych lub konieczności ponownego wykonania badania w innym ośrodku, co znacznie wydłuża czas diagnostyki. Kluczowe jest zatem niezwłoczne wznowienie procesu akredytacji lub zmiana kryteriów finansowania badania ekspresji PD-L1, w celu zapewnienia pełnego dostępu do tego niezbędnego świadczenia.

Warto zaznaczyć, że **bez przeprowadzenia pełnej diagnostyki molekularnej i oceny ekspresji białka PD-L1**, nie jest możliwe optymalne zaplanowanie leczenia u chorych z NDRP, w tym zastosowania nowych możliwości terapii okołoperacyjnej.

► Zbyt długi czas oczekiwania na wyniki

Wydłużony czas realizacji badań molekularnych i oceny biomarkerów opóźnia rozpoczęcie leczenia, co może mieć istotny wpływ na skuteczność terapii i rokowanie chorego. Wynika to między innymi z następujących przyczyn: niewykorzystania możliwości tzw. jednoczasowego (warunkowego) skierowania na badania molekularne, zlecenia sekwencyjnie badań pojedynczych genów (jednogenowe testy wykonywanych metodą PCR (ang. polymerase chain reaction) oraz konieczności wysyłania materiału tkankowego do testów do zewnętrznych laboratoriów (przez część ośrodków).

► Nierówny dostęp geograficzny

Kompleksową diagnostykę na odpowiednim pozio-

mie wykonują głównie ośrodki referencyjne z własnym zapleczem i akredytacją JDP. W mniejszych jednostkach lub placówkach nieposiadających własnych laboratoriów dostęp do badań molekularnych jest ograniczony. Materiał musi wówczas trafiać do zewnętrznych certyfikowanych laboratoriów, a w przypadku wykonywania badań molekularnych sekwencyjnie, a nie metodą NGS, znacznie wydłuża się czas oczekiwania na wyniki i opóźnia się decyzja o kwalifikacji do leczenia.

► Problemy z dostępnością materiału biologicznego

W wielu przypadkach dostępna ilość materiału tkankowego (np. z biopsji płuca) jest ograniczona. Wykonywanie badań etapami – pojedynczo dla każdego markera – prowadzi do szybkiego zużycia materiału tkankowego i może uniemożliwić przeprowadzenie pełnej diagnostyki molekularnej. W takich sytuacjach **zastosowanie technologii NGS (ang. Next-Generation Sequencing), umożliwiającej jednoczesne oznaczenie wielu wariantów patogennych, jest rozwiązaniem optymalnym i uznawane jest obecnie za standard**. Ponadto, dla pacjentów, u których materiał tkankowy jest niewystarczający do przeprowadzenia badań predykcyjnych, należałoby wprowadzić możliwość finansowania badań z tzw. **“biopsji płynnej”** w trybie ambulatoryjnym. U około 10% pacjentów z nieoperacyjnym NDRP jest to jedyny sposób na uzyskanie kompleksowego rozpoznania.

► Niewystarczające finansowanie badań molekularnych

Brak dostępności i faktycznego zlecenia części badań molekularnych w przypadku NDRP utrudnia skuteczne leczenie chorych celowanymi terapiami w programie lekowym i poza nim. Warto zaznaczyć, że aktualnie najczęściej terapii celowanych jest właśnie zrefundowanych i zarejestrowanych w niedrobnokomórkowym raku płuca.

► Brak krajowego systemu referencyjnego i certyfikacji laboratoriów

W Polsce wiele pracowni wykonuje NGS badawczo, ale niewiele posiada certyfikację kliniczną, umożliwiającą wykorzystanie wyników w kwalifikacji pacjenta do leczenia refundowanego. To proces

długotrwały i bardzo kosztowny, certyfikaty są wydawane przez jednostki zagraniczne. W wielu krajach UE istnieją laboratoria referencyjne, które centralnie wykonują NGS i mają certyfikację. W Polsce brak jednolitej sieci i centralnego nadzoru – laboratoria działają rozproszenie, a lekarze często nie wiedzą, gdzie kierować materiał.

Obecnie NFZ refunduje:

- testy jednogenu PCR: np. *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS*, i złożone np. badania molekularne obejmujące ≥ 2 testy proste (np. PCR dla dwóch różnych biomarkerów,
- „małe panele” NGS tzw. hot-spot z materiału tkankowego (obejmujący kilkanaście genów, w tym warianty pojedynczego nukleotydu, taki panel nie bada całych genów, a jedynie wybrane fragmenty tak zwane hot spoty).

Pomimo refundacji zaawansowanych badań molekularnych, w tym **sekwencjonowania NGS obejmujący do 40 amplikonów (sekwencji/genów)**, do którego można zaliczyć w/w panel NGS, nie jest on nadal optymalnie wykorzystywany w diagnostyce molekularnej, choć liczba badań stale rośnie i spada liczba placówek, które nie wykonują tych paneli. Wśród barier można wymienić brak własnego laboratorium w placówkach medycznych, brak aparatury i odpowiednio przeszkolonego personelu, brak umowy na takie badania z zewnętrznym laboratorium lub brak certyfikacji laboratorium dla technologii NGS (bardzo wysoki koszt, długa procedura akredytacji trwająca do 2 lat).

Wysokoprzepustowe badania NGS, jak kompleksowe profilowanie genomowe (ang. *comprehensive genomic profiling*, CGP), oceniające jednocześnie nawet 300–500 genów i tzw. sygnatury genowe (np. niestabilność mikrosatelitarna – ang. *microsatellite instability*, MSI, gęstość mutacyjna – ang. *tumor mutation burden*, TMB), nie są w ogóle refundowane, co ogranicza możliwość zastosowania optymalnej ścieżki terapeutycznej. Choć nie każdy chory wymaga tak rozbudowanej diagnostyki, jej brak w wielu przypadkach może skutecznie ograniczyć dostęp do właściwego leczenia.

NFZ nie refunduje istotnych technologii i narzędzi diagnostycznych:

- badań z zastosowaniem płynnej biopsji i wykorzystania circulating tumor DNA (ctDNA) zarówno w warunkach szpitalnych jak i w ambulatorium,
- badań z materiału świeżego zleczanych z poziomu ambulatorium,
- kompleksowego profilowania genomowego CGP metodą NGS jako wyodrębnionej procedury.

1.2. Rola płynnej biopsji ctDNA

W chwili obecnej efektywność leczenia u chorych z NDRP leczonych terapiami ukierunkowanymi molekularnie monitoruje się stosując:

- ocenę kliniczną (badanie podmiotowe i przedmiotowe),
- ocenę obrazową (zazwyczaj tomografia komputerowa) i ocenę odpowiedzi w skali RECIST 1.1.

Dynamiczne monitorowanie molekularne – szczególnie **płynna biopsja (wykorzystanie ctDNA)** – stanowi kierunek rozwoju opieki nad chorymi onkologicznie, ale jego szerokie zastosowanie w Polsce wymaga **rozwiązań systemowych oraz potwierdzenia użyteczności w badaniach klinicznych**.

Co istotne, nawet u **ponad 30% pacjentów z NDRP brakuje tkanki do dalszych badań molekularnych** lub tkanka z bloczka parafinowego „nie jest diagnostyczna” [8][9][10][11]. W tych przypadkach ma zastosowanie płynna biopsja ctDNA.

Jest to procedura małoinwazyjna, a badania potwierdzają, że jeśli guz jest stosunkowo duży, to uwalnia on już na tyle dużo kwasów nukleinowych do krwiobiegu, że wyniki badania ctDNA są wiarygodne. Zgodność obu metod - badania z tkanki guza i badania ctDNA - sięga obecnie 70-90% [12] [13]. Ponadto, badanie ctDNA jest obecnie jedyną nieinwazyjną metodą molekularną pozwalającą na stałe monitorowanie procesu leczenia i identyfikowanie molekularnych mechanizmów oporności powstałych na skutek leczenia. Jest to ważne z punktu widzenia klinicznego jak również farma-

koekonomicznego (uniknięcie podawania wysoko-kosztowego leczenia w sytuacji, gdy będzie nieskuteczne).

Szeroki zakres monitoringu skuteczności leczenia molekularnego i immunoterapii oraz ocena mechanizmów oporności z **zastosowaniem technologii badania wolno krążącego DNA komórek nowotworowych** nie jest jeszcze standardem postępowania. W Polsce, podobnie jak w wielu innych krajach, takie rozwiązania są dopiero wprowadzane w wybranych ośrodkach w ramach badań klinicznych lub programów pilotażowych. Analiza krążącego DNA pozwala na nieinwazyjną ocenę profilu molekularnego nowotworu, a co za tym idzie – na szybsze wykrywanie pojawiających się mutacji oporności, monitorowanie minimalnej choroby resztkowej czy wczesne potwierdzenie progresji choroby, zanim jeszcze będzie ona widoczna w badaniach obrazowych.

Przykładem badania molekularnego, stosowanego w monitorowaniu oporności na leczenie raka płuca, które już w Polsce wykonywane może być za pomocą płynnej biopsji jest **ocena mutacji EGFR p.Thr790Met (T790M)**, tzw. mutacji oporności, która jest najczęstszą przyczyną progresji podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) pierwszej lub drugiej generacji. W przypadku jej wykrycia, stosuje się inhibitor trzeciej generacji, który przełamuje mechanizm oporności na leczenie, co znamienne wydłuża życie chorych.

Na świecie coraz częściej wykorzystuje się jednak płynną biopsję do szerszego panelu badań – obejmującego mutacje w innych genach (np. *KRAS*, *BRAF*, *MET*, *HER2*), rearanżacje (*ALK*, *ROS1*, *RET*)

czy oceny mutacji w kontekście immunoterapii (np. wskaźniki TMB – ang. *tumor mutational burden*). W Polsce tego typu testy nie są systemowo finansowane, co ogranicza ich zastosowanie w codziennej praktyce.

Z dniem 1 lipca 2025 r. poszerzono wskazania refundacyjne o badania genetyczne z zastosowaniem płynnej biopsji w trybie ambulatoryjnym, ale tylko w przypadku nowotworów BRCA – zależnych (dotyczy to raka piersi, jajnika, ale także nowotworów trzustki, prostaty, jajowodu, otrzewnej oraz układu moczowego i dróg żółciowych). Niestety pomimo apeli środowisk klinicznych i pacjenckich, nie wprowadzono tych rozwiązań w raku płuca.

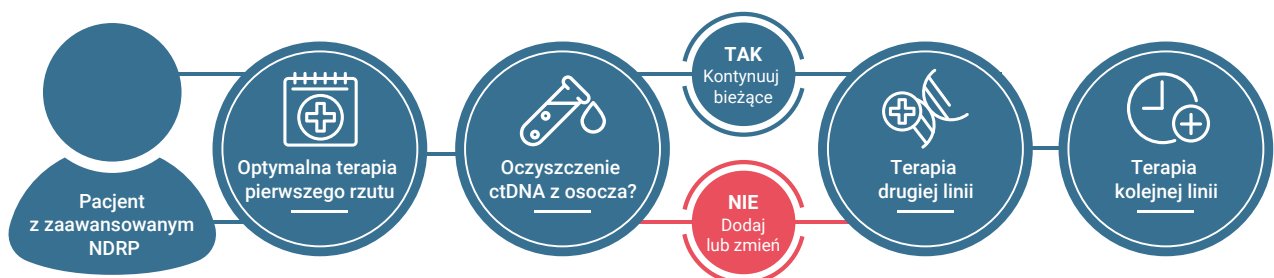
W konsekwencji, w Polsce nadal **nie refunduje się wielogenowych badań molekularnych NGS z zastosowaniem płynnej biopsji** (jednogenowe testy ctDNA mogą być rozliczane w ograniczonym zakresie) w przypadku braku tkanki lub jej niediagnostycznego charakteru.

1.3. Rola i zastosowanie kompleksowego profilowania genomowego CGP NGS w obecnej praktyce klinicznej

Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) oparte na technologii NGS, jako zaawansowana technika diagnostyczna, umożliwia jednoczesną ocenę setek genów o znanym powiązaniu z procesami nowotworowymi, w tym pozwala na wykrycie:

- substytucji,
- insercji i delecji,

Przyszłość monitoringu efektywności terapii NDRP ukierunkowanych molekularnie z zastosowaniem płynnej biopsji [14]



- zmian liczby kopii genów,
- rearanżacji genowych (fuzji genowych),
- sygnatur genomowych: TMB, MSI, HRD.

CGP jest coraz częściej stosowane w onkologii, szczególnie w raku płuca czy raku jajnika, ze względu na stały wzrost liczby istotnie klinicznych biomarkerów.

Jak pokazują badania porównujące zastosowanie CGP do diagnostyki kaskadowej *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, aż u 30% chorych wykryto dodatkowe warianty przy użyciu technologii CGP [15]. Co istotne zastosowanie technologii CGP przekłada się także na wydłużenie mediany czasu przeżycia chorych (mediana OS w kohorcie CGP wyniosła: 15,7 miesiąca vs w kohorcie diagnozowanej za pomocą paneli NGS: 7,0 miesięcy) [16].

Zastosowanie CGP NGS przynosi wymierne korzyści w praktyce klinicznej:

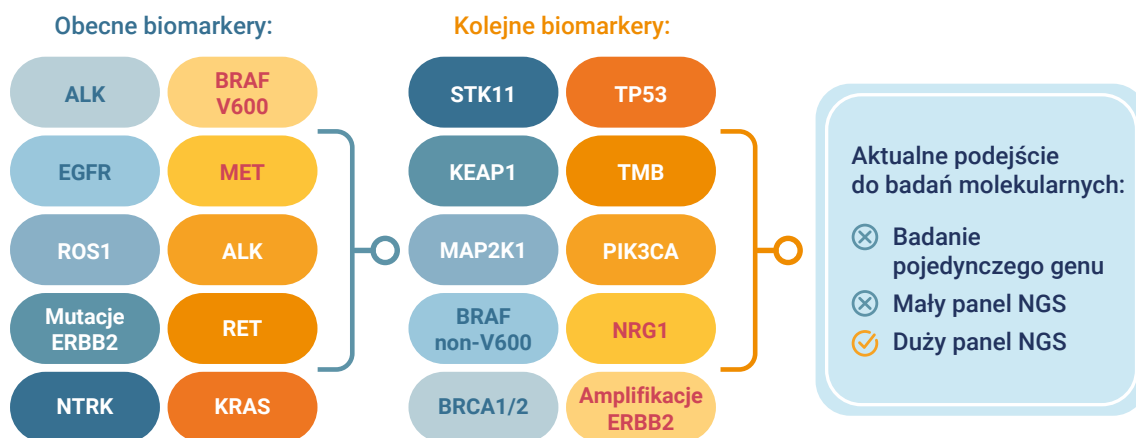
- pozwala na **zbadanie znacznie większej liczby markerów predykcyjnych** i prognostycznych,
- umożliwia podjęcie **bardziej efektywnych klinicznie decyzji terapeutycznych** – dobrane skutecznego leczenia w szybszym czasie,
- pozwala na **zwiększenie odsetka chorych kwalifikujących się do skutecznych terapii** - dane z rejestrów (np. FoundationCORE, badania BFAST) pokazują, że u dodatkowych 10–20% chorych CGP wykrywa zmiany, które

w klasycznych panelach nie byłyby zidentyfikowane – te osoby mogą otrzymać lek o wysokiej skuteczności. W praktyce oznaczać to może to lepsze wyniki leczenia, mniejszą liczbę hospitalizacji, mniejsze koszty leczenia powikłań,

- **unikanie powtarzania biopsji i związanych z tym kosztów** - CGP (w tym w wersji biopsji płynnej) pozwala zminimalizować konieczność ponownego pobrania tkanki, które wiąże się z ryzykiem powikłań i dodatkowymi kosztami (hospitalizacja, diagnostyka obrazowa, opieka po zabiegu),
- **oszczędza materiał do dalszych badań** (minimalizuje ryzyko, że zabraknie materiału tkankowego do badań),
- **daje możliwość wykrycia wielu wariantów somatycznych i germinalnych** w DNA, pozwala na optymalizację kosztów leczenia.

Należy jednak zaznaczyć, że jest to badanie kosztowne (droższe niż zastosowanie paneli NGS dedykowanych do danej grupy nowotworów) oraz czasochłonne i wymagające szczególnych umiejętności interpretacji wyników od zespołu diagnostyki biologii molekularnej. Wszystko to wpływa na czas potrzebny do wykonania badania i wydania wyniku, co jest istotne w leczeniu pacjentów onkologicznych, a więc powinno mieć odzwierciedlenie w postaci **nowego produktu refundacyjnego**. Nadal nieliczna grupa pacjentów może w pełni skorzystać z uzyskanych z tego badania

Kierunki rozwoju profilowania genomowego CGP [17]



wyników, ponieważ możliwości terapeutyczne w zakresie terapii celowanych są w Polsce ograniczone, a kwalifikacja do badań klinicznych nie zawsze jest możliwa. Za zasadne wydaje się, aby badanie CGP NGS wykonywane było w ośrodkach wyspecjalizowanych, gdzie pacjentom zapewniony zostanie optymalny plan leczenia w oparciu o jego wyniki. **Sz szczególnie istotny byłby dostęp do technologii CGP NGS w Ośrodkach Doskonałości Diagnostyki i Leczenia Raka Płuca tzw. Centrach Kompetencji Raka Płuca (ang. Lung Cancer Unit).**

Kiedy zasadne jest stosowanie CGP NGS?

- Już na etapie rozpoznania zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP,
- Technologia CGP jest także rekomendowana, gdy materiał histologiczny jest ograniczony lub gdy testy pojedynczego genu/panelu genów nie wykazały zmian, aby uniknąć ponownej biopsji i skutecznie wykorzystać dostępny materiał tkankowy,
- W sytuacjach, gdy biopsja tkankowa jest trudna, ryzykowna albo niemożliwa. Biopsja płynna (CGP z użyciem krążącego nowotworowego DNA), stanowi wartościowe, mniej inwazyjne uzupełnienie diagnostyki.

Czas wykonania diagnostyki molekularnej ma kluczowe znaczenie dla możliwości zastosowania terapii celowanych u chorych z NDRP. Jak pokazują wyniki badania w USA z 2024 roku [18], ponad 75% chorych otrzymało terapię celowaną w przypadku wyniku testu CGP uzyskanego przed I linią leczenia, a w przypadku wydłużenia diagnostyki genetycznej – tylko 25%.

Warto przypomnieć, że z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) w 2022 roku powstała **Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS)** w diagnostyce molekularnej chorych z nowotworami złośliwymi. PTO przygotowało jednocześnie wytyczne dla lekarzy praktyków dotyczące zlecenia tego badania oraz jego rozliczenia. We wrześniu 2023 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [19] wydała raport analizujący wprowadzenia

CGP w Polsce, wskazując warunki realizacji świadczenia. Poparcie dla tego rozwiązania udzielił Konsultant Krajowy ds. Onkologii Klinicznej oraz wiele towarzystw naukowych, w tym Polska Grupa Raka Płuca. Niestety pomimo zapowiedzi resortu zdrowia, do tej pory świadczenie nie zostało wprowadzone do koszyka świadczeń gwarantowanych.

W tym kontekście, należy zauważyć, że stosowanie paneli wielogenowych NGS oraz CGP jest uzasadnione nie tylko klinicznie, ale też ekonomicznie.

Przykładowo: średni koszt CGP w Europie to kilka tysięcy złotych (około 9000 zł), podczas gdy koszt terapii celowanej lub immunoterapii może sięgać kilkudziesięciu tysięcy złotych miesięcznie, a leczenie może trwać miesiącami lub latami, co ostatecznie generuje koszt dla płatnika rzędu setek tysięcy do miliona złotych za jednego chorego. Wg badań możliwe jest osiągnięcie 21% oszczędności w koszcie jednostkowym badania na pacjenta [20].

Wdrożenie leczenia bez pełnej wiedzy molekularnej może skutkować:

- niezastosowaniem skutecznej terapii celowanej,
- brakiem korzyści dla chorego,
- wygenerowaniem kosztów wartości setek tysięcy złotych dla systemu ochrony zdrowia.

1.4. Monitoring chorych z progresją choroby nowotworowej – ponowna diagnostyka molekularna

W przypadku progresji NDRP u chorych leczonych terapią celowaną, **ponowne wykonanie badań molekularnych metodą NGS**, a w uzasadnionych przypadkach także **CGP**, ma **kluczowe znaczenie dla dalszego postępowania terapeutycznego**. Terapie celowane działają tylko tak długo, jak długo nowotwór zależy od konkretnego szlaku molekularnego. W miarę trwania leczenia nowotwór może nabywać oporność na dotychczasowe leczenie, które powoduje **oporność na stosowany lek. Bez wykonania badania molekularnego po progresji choroby nie da się ustalić mechanizmu oporności**, a co za tym idzie – dobrać kolejnej skutecznej terapii. Wykrycie nowej mutacji lub aktywacji alternatywnego szlaku

(np. amplifikacja *MET*, mutacja *HER2*, rearanżacje *RET* czy *NTRK*) może umożliwić **zmianę leczenia chorego z zastosowaniem innej dostępnej terapii celowanej** – również w ramach programu lekowego B.6, B.144 lub badania klinicznego.

W tym przypadku zalecaną metodą diagnostyki molekularnej jest NGS, które pozwala na **jednoczesne oznaczenie wielu markerów molekularnych z jednej próbki**, oraz FISH lub IHC (np. dla oceny amplifikacji *MET*). Optymalizacja badań predykcyjnych jest niezwykle ważna w sytuacji często ograniczonego materiału biopsyjnego.

W przeciwieństwie do testów jednogenowych, które zużywają materiał stopniowo i mogą go wyczerpać, NGS pozwala na **szybką, kompleksową analizę molekularną**, zwiększając szansę na znalezienie nowych wariantów patogennych. Możliwe jest także wykonanie panelu NGS z wykorzystaniem ctDNA. W bardziej skomplikowanych przypadkach, szczególnie po wielu liniach leczenia, obecnie można rozważać **kompleksowe profilowanie genomowe (CGP)** – analizę nawet kilkuset lub kilku tysięcy genów jednocześnie (badanie to nie jest obecnie refundowane). Dzięki temu możliwa jest identyfikacja nowych celów terapeutycznych oraz kwalifikacja do badań klinicznych.

1.5. Usprawnienie procesu diagnostyki - zastosowania jednoczasowego (warunkowego) skierowania na badania molekularne

Powszechne stosowanie w praktyce jednoczasowego, warunkowego skierowania na badania molekularne wystawianego razem ze skierowaniem na badania patomorfologiczne uprościłoby i przyspieszyło ścieżkę diagnostyczną chorych na raka płuca – przy założeniu, że zostanie ono zrealizowane tylko w przypadku pojawienia się wskazań wynikających z analizy materiału histopatologicznego. Wówczas, w przypadku konieczności realizacji pogłębionej diagnostyki (np. dla określenia ekspresji biomarkerów lub identyfikacji wariantów genowych), patomorfolog lub klinicysta uruchamia zlecenie badań molekularnych na podstawie wcze-

śniej wydanego skierowania – bez konieczności dodatkowych wizyt i formalności.

Taki model **znacząco skraca czas między rozpoznaniem a kwalifikacją do leczenia i zapewnia ciągłość diagnostyczną**. Jednocześnie nie prowadzi do nadużywania badań molekularnych, ponieważ są one wykonywane dopiero po uzyskaniu rozpoznania patomorfologicznego, w uzasadnionych klinicznie przypadkach, zgodnie z istniejącymi wytycznymi dla poszczególnych typów nowotworów.

Obecnie, w wielu ośrodkach, skierowanie na badania molekularne wystawiane jest dopiero po zakończeniu diagnostyki patomorfologicznej, co wymaga kolejnych konsultacji, zabiera cenny czas i prowadzi do nawet wielotygodniowych opóźnień – a w niektórych przypadkach nawet do całkowitego pominięcia tego niezbędnego etapu diagnostyki warunkującego kwalifikację do terapii celowanych i immunoterapii.

Warto podkreślić, że w przypadku NDRP decyzja o planie leczenia powinna zapadać w oparciu o pełne dane z badań patomorfologicznych, molekularnych i immunologicznych – nie ma bowiem jednego uniwersalnego schematu leczenia. Terapię dobiera się w oparciu o czynniki predykcyjne, najczęściej ma ono formę skojarzoną (w ramach leczenia przed i pooperacyjnego: chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie, immunoterapia, immunochemioterapia, leczenie chirurgiczne oraz radioterapia).

Kwalifikację do odpowiedniego typu leczenia podejmuje Zespół Wielodyscyplinarny (MDT) z udziałem co najmniej onkologa klinicznego, torakochirurga, radioterapeuty. W posiedzeniach MDT mogą uczestniczyć również patomorfolog, radiolog, pneumonolog, biolog molekularny, rehabilitant czy koordynator leczenia.

Model jednoczasowego skierowania został już z powodzeniem wdrożony w części ośrodków, sprawdza się od kilku lat m.in. w Narodowym Instytucie Onkologii – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie.

1.6. Podsumowanie zaleceń europejskich i amerykańskich dot. ścieżki diagnostyki molekularnej i biomarkerów w raku płuca [21]

Wytyczne	Populacja	Cel	Metoda testowania ^a
CAP/ IASLC/ AMP 2018	Nowo zdiagnozowani pacjenci	EGFR ALK ROS1 RET, MET, ERBB2 (HER2), KRAS, BRAF	PCR/NGS IHC ± FISH IHC (screening) i FISH/PCR/NGS Część panelu zaawansowanego NGS, badania wykonane na początku lub wówczas gdy EGFR, ALK, ROS1 są negatywne
	Pacjenci z nawrotem choroby poddawani terapii celowanej	EGFR T790M (cfDNA/DNA tkankowe)	5% czułość analityczna (na bazie PCR/NGS)
ESMO 2023 ^b	Nowo zdiagnozowani pacjenci	EGFR	Dowolna sprawdzona metoda obejmująca mutacje w eksonach 18-21 (preferowana analiza DNA NGS)
		ALK	RNA NGS; IHC ± potwierdzenie molekularne (NGS, FISH)
		ROS1	RNA NGS; IHC screening, niezbędne potwierdzenie molekularne (NGS, FISH)
		RET, MET, NTRK, ERBB2 (HER2), KRAS, BRAF	Badania panelowe DNA/RNA NGS
		PD-L1	IHC
	EGFR T790M, MET (w miarę potrzeby) (cfDNA/DNA tkankowe)	PCR/NGS/ISH	
Pacjenci z nawrotem choroby poddawani terapii celowanej	EGFR (kategoria 1)	Szerokie profilowanie molekularne (NGS) ^c	
NCCN 2022	Nowo zdiagnozowani pacjenci	ALK (kategoria 1)	Szerokie profilowanie molekularne (NGS)
		KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, MET mutacja omijająca w eksonie 14, RET	Szerokie profilowanie molekularne (NGS)
		PD-L1	IHC
	Pacjenci z nawrotem choroby poddawani terapii celowanej	EGFR T790M i inne mutacje oporności genomowej (cfDNA/DNA tkankowe)	Szerokie profilowanie molekularne (NGS)

Skróty: AMP = Association for Molecular Pathology; ASCO = American Society of Clinical Oncology; CAP = College of American Pathologists; cfDNA = wolnokrążące DNA (ang. cell-free DNA); ESMO = European Society for Medical Oncology; FISH = fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; IHC = immunohistochemia; ISH = hybrydyzacja in situ; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NGS = sekwencjonowanie nowej generacji; PCR = reakcja łańcuchowa polimerazy.

^aWielogenowe panele sekwencjonowania są preferowane w porównaniu do testów jednogennych. ASCO zatwierdziło te wytyczne, uwzględniając dodatkowo mutację BRAF. ^bWytyczne ESMO 2023. ^cNależy także dążyć do wykrywania nowych biomarkerów, takich jak amplifikacja wysokiego poziomu genu MET oraz mutacja ERBB2 (HER2).

Uwaga: Zalecenia CAP/IASLC/AMP są w trakcie aktualizacji, można się ich spodziewać w 2025 lub 2026 r.

**AKTUALNE ZALECENIA EKSPERTÓW
DOT. DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ
I OCENY BIOMARKERÓW
W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM
RAKU PŁUCA**

02





Mając na uwadze aktualne potrzeby i wyzwania oraz konieczność ustandaryzowania procesu diagnostyki chorego w celu podniesienie efektywności leczenia chorych na NDRP, grono Ekspertów Misji Raka Płuca zdecydowało się wydać praktyczne zalecenia dotyczące optymalizacji diagnostyki molekularnej i oceny biomarkerów w niedrobnokomórkowym raku płuca.

Celem tych działań jest przede wszystkim:

- Określenie optymalnego zakresu i kolejności wykonywania badań molekularnych niezbędnych do skutecznej kwalifikacji chorych z NDRP do leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i dostępnością leków w Polsce (zarówno w ramach programu lekowego B.6, B144 jak i wczesnego dostępu w ramach procedury Ratunkowego Dostępu Do Leczenia - RDTL oraz badań klinicznych).
- Wskazanie aktualnych standardów diagnostyki molekularnej (w tym dotyczących stosowania testów jednogenowych, paneli NGS i CGP, płynnej biopsji z użyciem ctDNA NGS) dla różnych sytuacji klinicznych i grup chorych, z uwzględnieniem racjonalizacji zużycia materiału biologicznego i efektywności kosztowej.
- Zwiększenie odsetka chorych poddawanych kompleksowej diagnostyce molekularnej, niezależnie od miejsca zamieszkania i wielkości ośrodka prowadzącego leczenie.
- Ustandaryzowanie ścieżki diagnostycznej w kierunku wykorzystania badań NGS, w tym ctDNA, jako zalecanego standardu w sytuacjach ograniczonego materiału biologicznego, co ma bezpośredni wpływ na jakość leczenia i rokowanie chorych.
- Zwiększenie świadomości wśród lekarzy, decydentów i interesariuszy systemu ochrony zdrowia o znaczeniu zaawansowanej diagnostyki molekularnej dla skuteczności leczenia i jego efektywności kosztowej.

Aktualne zalecenia ekspertów dot. ścieżki diagnostyki molekularnej i oceny biomarkerów u chorych z NDRP

1

Po wykonaniu diagnostyki obrazowej, należy zlecić badania patomorfologiczne na podstawie pobranego materiału tkankowego lub z materiału cytologicznego w postaci cytobłoków w celu postawienia i uszczegółowienia rozpoznania, a w przypadku wykrycia raka płuca – jego typu i podtypu.



Jeśli to możliwe należy wystawić jednoczesowe, warunkowe skierowania na badania molekularne razem ze skierowaniem na badania patomorfologiczne.

2

Po potwierdzeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie:

- raka gruczołowego, wielkokomórkowego,
- NOS lub
- typu mieszanego o dominującym charakterze niepłaskonabłonkowym,

należy zawsze zlecić ocenę czynników predykcyjnych: badania molekularne i ocenę ekspresji białka PD-L1, które służą identyfikacji możliwych do zastosowania terapii (odpowiedniej ścieżki leczenia) wg. aktualnych wytycznych klinicznych i kształtu programu lekowego B.6 „Leczenie raka płuca i międzybłoniaka opłucnej” oraz B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu kinazy tyrozynowej dla neutrofin (NTRK)”.




W przypadku rozpoznania NDRP o typie płaskonabłonkowym – ocenia się wyłącznie ekspresję białka PD-L1 (badanie IHC).

Wariant A (zalecany)

- a** Skieruj próbkę na badania molekularne do panelu **NGS (badanie wielogenowe)** lub **CGP NGS (obecnie nierefundowany)**, jeśli dostępne (szczególnie ważne w przypadku ograniczonego materiału tkankowego) – **metoda rekomendowana** – *wskazana refundacja dużych paneli NGS, w tym CGP.*
- b** Zleć badanie **PD-L1 IHC**.

Wariant B (jeśli NGS nie jest dostępny)

- a** Jeśli badanie **NGS nie jest dostępne** – zleć test **PCR dla EGFR** oraz **IHC ALK i FISH ROS1**. W przypadku wykluczenia wariantów patogennych *EGFR* i *ALK* i *ROS1* – zleć dalszą diagnostykę wariantów patogennych: *KRAS*, *NTRK* oraz *FISH ALK* (jeśli wcześniejsze badanie wykonano metodą IHC).
- b** Jeśli brakuje tkanki lub materiał jest niediagnostyczny w celu wykonania dalszych badań predykcyjnych, należy **ponownie pobrać materiał** lub wykonać **badania z wykorzystaniem płynnej biopsji ctDNA z osocza** – *wskazana refundacja wielogenowych testów NGS z wykorzystaniem ctDNA w trybie szpitalnym i ambulatoryjnym (AOS).*
 -  *Obecnie nie jest refundowana diagnostyka wielogenowa ctDNA.*
- c** Zleć badanie **PD-L1 IHC** w przypadku dostępności materiału tkankowego lub ponów biopsję w celu pobrania dodatkowej tkanki do badania PD-L1 IHC.



W przypadku zarówno materiału z tkanki guza jak i biopsji płynnej - rekomendowaną metodą jest technologia NGS.



Refundacja badania NGS z biopsji płynnej z wykorzystaniem ctDNA jest zasadna w pierwszej kolejności u chorych, którzy nie mogą mieć wykonanego panelu NGS z materiału tkankowego ze względu na jego brak lub niedostateczną jakość.



Ocena PD-L1 w IHC jest standardem u chorych z NDRP, bo warunkuje kwalifikację do immunoterapii. Rekomendacją (ESMO, CAP/IASLC/AMP, PTOK) jest powtórzenie biopsji w celu pozyskania dodatkowego materiału. Powtórna biopsja jest szczególnie istotna u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, gdy wynik PD-L1 ma znaczenie dla wyboru pierwszej linii leczenia.

Wyniki i kwalifikacja do leczenia

- a Potwierdzenie wariantów patogennych** – w przypadku pozytywnego wyniku testu molekularnego planuje się odpowiednie leczenie ukierunkowane molekularnie w oparciu o terapię dostępne w programie lekowym B.6, B.144 lub programy wczesnego dostępu, RDTL bądź trwające badania kliniczne.
- b Wykluczenie wariantów patogennych** – w przypadku wykluczenia występowania wariantów patogennych, sprawdź możliwości zastosowania immunoterapii lub immunochemioterapii w zależności od wyników statusu ekspresji białka PD-L1, stopnia zaawansowania i podtypu nowotworu.

Monitorowanie efektów leczenia, progresji choroby i oporności na leczenie

W monitoringu leczenia w przypadku progresji raka płuca:

- a Wróć do panelu z wynikami badań molekularnych, NGS / NGS CGP, aby określić dalsze postępowanie w zależności od wskazanych mutacji**
- b Wykonaj powtórny biopsję tkankową guza pierwotnego lub przerzutu (rebiopsja):**
 - Może być wykonana w przypadku progresji choroby w celu identyfikacji mechanizmu oporności,
 - Pozwala na ponowną analizę molekularną i modyfikację strategii terapeutycznej (np. zmiana inhibitora),
 - Jej stosowanie ogranicza trudność częstego pobierania biopsji u chorego - dlatego w takich przypadkach zaleca się wykonanie badania molekularnego z płynnej biopsji metodą NGS, najlepiej CGP (*obecnie nierfundowane*).
- c Zleć płynną biopsję z użyciem ctDNA** pozwalającą na monitorowanie skuteczności leczenia i identyfikację nabytych mutacji oporności, np.:
 - mutacja **T790M** w genie *EGFR* (oporność na inhibitory TKI *EGFR* 1. i 2. generacji),
 - mutacje wtórne w **ALK** lub **MET**,
 - pojawienie się nowych szlaków aktywacji, które mogą wymagać zmiany leczenia.

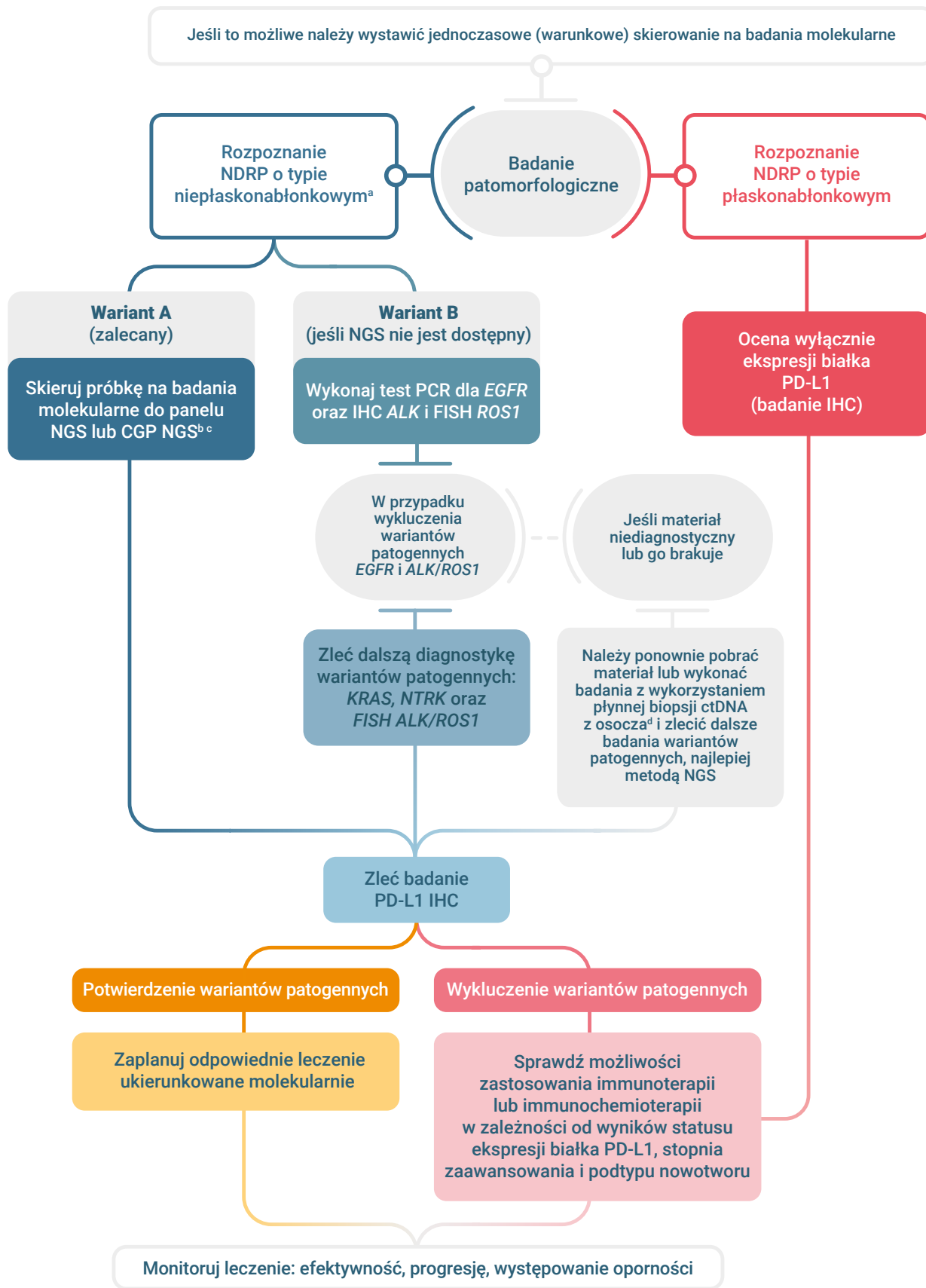


Płynna biopsja jest nieinwazyjna i umożliwia częstsze, dynamiczne monitorowanie bez konieczności ponownej biopsji guza. Powinna być stosowana zawsze w przypadku braku tkanki lub jej niediagnostycznego charakteru.



W Polsce nadal brakuje refundacji procedury badań wielogenowych z wykorzystaniem płynnej biopsji, co w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych ogranicza jej powszechne zastosowanie i skuteczne oraz efektywne kosztowo planowanie dalszego leczenia chorych z progresją raka płuca.

Schemat postępowania - diagnostyka molekularna i ocena biomarkerów w NDRP



^a Rozpoznanie NDRP o typie raka gruczołowego, wielkokomórkowego, NOS lub typu mieszanego o dominującym charakterze niepłaskonabłonkowym ^b Jeśli dostępne (szczególnie ważne w przypadku ograniczonego materiału tkankowego) - metoda rekomendowana ^c CGP NGS obecnie nier refundowany ^d Wskazana refundacja wielogenowych testów NGS z wykorzystaniem ctDNA w trybie szpitalnym i ambulatoryjnym (AOS), refundacja badania NGS z biopsji płynnej z wykorzystaniem ctDNA jest zasadna w pierwszej kolejności u chorych, którzy nie mogą mieć wykonanego panelu NGS z materiału tkankowego ze względu na jego brak lub niedostateczną jakość.

Zalecenia opracowano na podstawie:

A. Aktualnych dostępnych wytycznych klinicznych:

1. **Wytyczne ESMO 2023 dla NSCLC (nie drobnokomórkowego raka płuca) z onkogeną zależnością:** Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann, Oncol.* 2023 – [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04781-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04781-0/fulltext)
2. **Wytyczne NCCN 2022: NCCN Guidelines Committee. Clinical Practice, Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, version 5.2022** – https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
3. **Wytyczne CAP / IASLC / AMP (2018 – w trakcie aktualizacji)** - wspólne wytyczne opublikowane w marcu 2018 r. przez College of American Pathologists (CAP), International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) i Association for Molecular Pathology (AMP) – z oficjalnym poparciem ASCO (American Society of Clinical Oncology) – [https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578\(17\)30590-1/fulltext](https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578(17)30590-1/fulltext)
4. **Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory klatki piersiowej** wydany przez PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), 2024 – <https://kom.nio.gov.pl/uploads/attachment-s/831088745f3b0839a636d239489bc85c20373/obwieszczeniekluczowe-zalecenia-w-nowotworach-klatki-piersiowej.pdf>
5. **Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach klatki piersiowej 2021** – <https://kom.nio.gov.pl/nowodwory-klatki-piersiowej>

B. Publikacji naukowych

1. **Analiza POL-MOL Study (2024)** – analiza realnego stosowanie testów molekularnych w Polsce (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, HER2, MET) wraz z oceną PD-L1 – <https://www.mdpi.com/3007938>
2. **Recommendations of the Expert Panel and the Polish Lung Cancer Study Group** on the use of chemotherapy in combination with osimertinib for treatment of non-small cell lung cancer patients with pathogenic variants of the EGFR gene (2024) – https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/101718
3. **Biomarker testing in lung cancer: from bench to bedside (2025):** rekomendacja testowania co najmniej 7 biomarkerów na starcie, preferencja NGS – <https://www.frontiersin.org/journals/oncology-reviews/articles/10.3389/or.2024.1445826/full>
4. **Guidelines for molecular testing in NSCLC (2023)** – <https://surgepathol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42047-023-00138-w>
5. **RT-PCR może nie wykryć rzadkich EGFR exon 20 indels (2025)** – <https://www.mdpi.com/2075-4418/15/7/842>
6. **Evaluation of NGS and RT-PCR Methods for ALK Rearrangement in European NSCLC Patients:** Results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project (2018) – <https://www.jto.org/article/S1556-0864%2817%2933063-0/pdf>

C. Stanowisk polskich towarzystw naukowych i opinii ekspertów klinicznych

w tym:

STANDARDY DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ PTGC Praca zbiorowa pod redakcją dr. hab. n. med. Artura Kowalika, prof. UJK Wydanie I **ZMIANY SOMATYCZNE W NOWOTWORACH LITYCH DZIECI I DOROSŁYCH 2024 WYTYCZNE** Andrzej Tysarowski, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Andrzej Marszałek, Artur Kowalik, Katarzyna Seliga, Mariusz Bzdziński, Elżbieta Senkus-Konefka, Lucjan Wyrwicz, Radosław Mądry, Adam Płużański, Magdalena Sakowicz, Maciej Krzakowski, Piotr Rutkowski, Tomasz Kubiatowski Diagnostyka molekularna nowotworów – podejście praktyczne *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory* 2023;8(3):212-226 – <https://ptgc.pl/wp-content/uploads/2025/03/PTGC-Zmiany-somatyczne-w-nowotworach-litych-dzieci-i-doroslych-wersja-gotowa-na-stro-ne%CC%A8-.pdf>

PIŚMIENNICTWO

1. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów za 2022 rok, <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
2. IASLC ATLAS of MOLECULAR TESTING for TARGETED THERAPY in LUNG CANCER, 2023
3. <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2023/06/raport-diagnostyka-molekularna-www.pdf>
4. Analiza POL-MOL Study (2024) – analiza realnego stosowanie testów molekularnych w Polsce (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, HER2, MET) wraz z oceną PD-L1, <https://www.mdpi.com/3007938>
5. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2023, <https://www.esmo.org/guidelines/clinical-practice-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
6. An updated network meta-analysis of EGFR-TKIs and combination therapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer, 2022, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9376288/>
7. <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2023/06/raport-diagnostyka-molekularna-www.pdf>
8. CT-Guided Transthoracic Biopsy of Pulmonary Lesions: Diagnostic versus Nondiagnostic Results, 2022, <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/2/359>
9. CGE23-073: Tissue and Liquid Biopsy Utilization in Advanced NSCLC in a Large Community US Practice, 2023, <https://jncn.org/view/journals/jncn/21/3.5/article-pCGE23-073.xml>
10. "Plasma-first" approach for molecular genotyping in non-small cell lung cancer: A narrative review, 2023, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950195423001236>
11. Optimizing tissue adequacy for next-generation sequencing in small biopsies and fine-needle aspirations for nonsmall cell lung cancer: a root cause analysis and proposed solutions, 2025, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213294525000304>
12. CONCORDANCE study: An observational, multicenter, prospective study to evaluate concordance of detecting EGFR mutations by circulating tumor-free DNA versus tissues biopsy in NSCLC, 2020 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21615
13. Comparative analysis of genomic profiles between tissue-based and plasma-based next-generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer, 2023, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169500223008206>
14. IASLC ATLAS of MOLECULAR TESTING for TARGETED THERAPY in LUNG CANCER, 2023
15. Integrating comprehensive genomic sequencing of non-small cell lung cancer into a public healthcare system. Cancer Treat Res Commun. 2022, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468294222000259>
16. Clinical impact for advanced non-small-cell lung cancer patients tested using comprehensive genomic profiling at a large USA health care system, ESMO Real World Data and Digital Oncology, Volume 5, 2024, 100057, ISSN 2949-8201, [https://www.esmorwd.org/article/S2949-8201\(24\)00035-3/fulltext](https://www.esmorwd.org/article/S2949-8201(24)00035-3/fulltext)
17. Future perspective for the application of predictive biomarker testing in advanced stage non-small cell lung cancer, 2024, [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(24\)00005-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(24)00005-X/fulltext)
18. Association of Timely Comprehensive Genomic Profiling With Precision Oncology Treatment Use and Patient Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol. 2024, <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.23.00292>
19. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/110/RPT/2023%2009%2021%20WS.420.13.2023_raport_NGS%20CGP_zacz_REOPTR.pdf
20. Clinical and economic benefits of using next-generation sequencing in the diagnostics of patients with non-small cell lung cancer with rare mutations | Stencil | Oncology in Clinical Practice - Via Medica Journals, dostęp: 25 sierpnia 2025, https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/96518
21. IASLC ATLAS of MOLECULAR TESTING for TARGETED THERAPY in LUNG CANCER, 2023

SYGNATARIUSZE
MISJA RAK PŁUCA 2024 - 2034

Prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau
Prezes Polskiej Grupy Raka Płuca

Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
Sekretarz Generalny Polskiej Grupy Raka Płuca

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski
Wiceprezes Polskiej Grupy Raka Płuca

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas
Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth
Prezes Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej

Prof. dr hab. n. med. Renata Langfort
Prezes Polskiego Towarzystwa Patologów

Prof. dr hab. n. med. Olga Haus
Prezes Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka

Prof. dr hab. n. med. Edyta Szurowska
Prezes Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego

Dr hab. n. med. Beata Jagielska
Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii - PIB w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Joanna Didkowska
Kierownik Zakładu Epidemiologii i Prewencji Pierwotnej Nowotworów,
NIO-PIB, Krajowy Rejestr Nowotworów

Prof. dr hab. n. med. Cezary Piwkowski
Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów

Dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska
Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc

Aleksandra Wilk
Dyrektor Sekcji Raka Płuca, Fundacja TO SIĘ LECZY

Dr n. med. Andrzej Tysarowski
Prezes Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej

Dr n. zdr. Sebastian Artur Zdończyk
Prezes Polskiego Towarzystwa Psychoonkologicznego

Dr n. med. Janusz Meder
Prezes Polskiej Unii Onkologii

Mgr Barbara Jobda
Prezes Polskiego Stowarzyszenia Pielęgniarek Onkologicznych

Elżbieta Kozik
Prezes Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS



MISJA RAK PŁUCA
2024-2034

SZCZEGÓŁY





MISJA RAK PŁUCA
2024 - 2034