

LABFORUM

Nowe trendy w **diagnostyce**

nr **78**

A photograph of a female scientist with short blonde hair, wearing a white lab coat and blue gloves, operating a white cobas diagnostic machine. The machine has a transparent blue door. The background is a blurred laboratory setting with large windows. The image is framed by large teal and orange geometric shapes on the left and right sides.

cobas® pure integrated solutions*
Simplicity meets Excellence

Szanowni Państwo,

Okres wakacyjny w pełni! Mam nadzieję, że skorzystali Państwo, lub wkrótce skorzystają, z urlopu i szansy na odpoczynek, oderwanie się od codzienności oraz naładowanie akumulatorów na kolejne miesiące. Zwłaszcza, że ze względu na pandemię, już od wielu miesięcy, Państwa praca jest szczególnie trudna i wyczerpująca. A przecież to jeszcze nie koniec.

Powiedzieć, że pandemia zmieniła nasze życie to nic nie powiedzieć. Zapewne wszyscy doświadczaliśmy smutku, poczucia straty, lęku o najbliższych. Ale też wszyscy, zarówno Państwo w jednostkach służby zdrowia jak i my, w firmach diagnostycznych, powinniśmy czuć dumę z tego, że nasza praca miała i nadal ma tak istotne znaczenie dla życia i zdrowia tysięcy ludzi. Jest bowiem oczywiste, że diagnostyka w czasach pandemii udowodniła swoje doniosłe znaczenie dla ochrony zdrowia milionów ludzi.

Te wyjątkowe okoliczności sprawiły, że nasze współdziałanie nabrało dodatkowej wartości. Łączy nas już nie tylko relacja dostawca-odbiorca, ale poczucie wspólnego celu, wyższej wartości. Chcielibyśmy, aby to doświadczenie zostało z nami na dłużej, abyśmy razem z Państwem zbudowali na tym fundamencie prawdziwe partnerstwo w służbie pacjentom.

Naszym pragnieniem i ambicją na najbliższe lata jest, abyśmy udali się wraz z Państwem we wspólną podróż, dzieląc się wiedzą, wymieniając doświadczeniami, tworząc nowe rozwiązania, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom po to, by jak najlepiej zrealizować nasz wspólny cel, czyli zadbać o dobro pacjentów. Naszych pacjentów.

Tymczasem dziś oddajemy w Państwa ręce kolejny numer LabForum, a w nim: relacja Majki Cupryjak z konferencji zorganizowanej przez Roche Diagnostics, poświęconej premierze nowego analizatora – cobas pure integrated solutions. W kolejnym artykule Pan Profesor Robert Jach opisuje skryning raka szyjki macicy w Polsce w okresie pandemii SARS-CoV-2: Projekt KOLPOSKOPIA 2020 Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy. Następnie Pan doktor Artur Bartczak w praktyczny sposób przedstawia w jaki sposób przygotować materiał histopatologiczny do badań predykcyjnych w raku płuca oraz mówi jak interpretować wyniki rearanżacji ALK (D5F3), ROS1 (SP384) oraz ekspresji PD-L1 (SP263).

Informujemy także o nowościach, o wprowadzeniu do naszej oferty szybkich testów antygenowych w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 do samodzielnego wykonania przez pacjentów w dowolnym czasie i w dowolnym miejscu. Nowością jest także panel testów służących do diagnostyki zakażeń wirusem Epsteina-Barr (EBV). Na końcu zamieszczamy ciekawe doniesienie o partnerstwie Roche w inicjatywie jaką jest Warsaw Health Innovation Hub (WHIH) oraz zachęcamy do zajrzenia na stronę Akademia Zdrowia Kobiet, na której znajdziecie Państwo wiele ciekawych, aktualnych informacji zachęcających do regularnych badań.

Zapraszam do lektury!



Pozostając z poważaniem

Magdalena Dąbrowiecka

Dyrektor Finansów,
Logistyki i Administracji Przed- i Posprzedażnej

Spis treści

<i>Premiera najnowszego analizatora – cobas pure integrated solutions - Relacja z konferencji „Laboratory Diagnostics Today’s challenges Opportunities of tomorrow”.</i>	3
<i>Skrining raka szyjki macicy w Polsce w okresie pandemii SARS-CoV-2: Projekt KOLPOSKOPIA 2020 Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy.</i>	5
<i>Przygotowanie materiału histopatologicznego do badań predykcyjnych w raku płuca oraz interpretacja wyników rearanżacji ALK (D5F3), ROS1 (SP384) oraz ekspresji PD-L1 (SP263).</i>	9
<i>Szybkie testy antygenowe do samodzielnego wykonania: SARS-CoV-2 Antigen Self Test Nasal.</i>	17
<i>Elecsys® EBV IgM, Elecsys® EBV VCA IgG, Elecsys® EBV EBNA.</i>	18
<i>Roche partnerem unikalnej w skali Europy Centralnej inicjatywy Warsaw Health Innovation Hub (WHIH).</i>	22

Premiera najnowszego analizatora – cobas pure integrated solutions - Relacja z konferencji „Laboratory Diagnostics Today’s challenges Opportunities of tomorrow”

Maria Cupryjak, Product Manager Chemii Klinicznej Centralized and Point of Care Solution, Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.

W dniach 9-10 czerwca 2021 r. w Warszawie odbyła się polska premiera nowego systemu zintegrowanego firmy Roche – **cobas pure integrated solutions**. Nowego rozwiązania które łączy w sobie cechy prostoty, wnosząc innowacyjność również do segmentu średnich i małych laboratoriów.

Z uwagi na trwający czas pandemii, organizacja tak dużego przedsięwzięcia jak spotkanie kilkuset uczestników: diagnostów, prelegentów, liderów opinii, ekspertów, przedstawicieli firmy, musiała przybrać odmienną formę.

Przygotowania do wydarzenia trwały od jesieni 2020 roku. Forma organizacji przez długi czas stała pod znakiem zapytania. Z jednej strony, to możliwość spotkań diagnostów, różnego podejścia do diagnostyki, wymiany doświadczeń, opinii ludzi związanych z pracą w laboratoriach. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę okoliczności, taka forma spotkania mogłaby stanowić zagrożenie dla dużej grupy uczestników, skupionych w jednym miejscu. W konsekwencji wielu rozmów, rozważania za i przeciw, troska o bezpieczeństwo zgromadzonych przeważała i zapadła decyzja, aby po raz pierwszy konferencja została zorganizowana w formie cyfrowej – online.

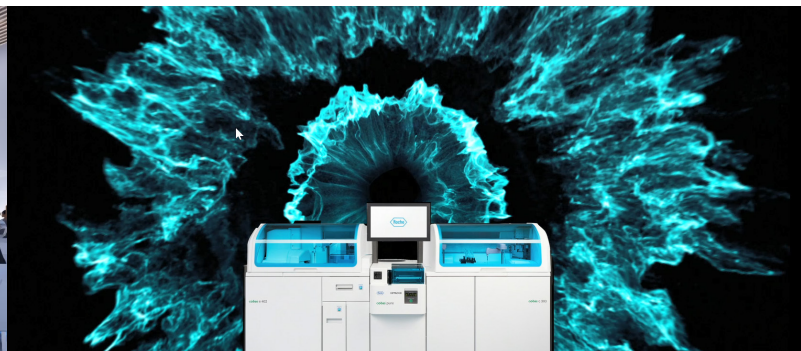
W Warszawie na ul. Złotej 8, w Studiu Relax powstała wirtualna powierzchnia wystawiennicza. Prawie tak samo jak w realu, uczestników na salę konferencyjną zapraszał przedstawiciel firmy, tym razem spokojnym głosem robił to Michał Wrzos.

Pierwszego dnia wczesnym popołudniem konferencję rozpoczęła sesja promocyjna – launch **cobas pure**. Na scenie pojawiła się Dyrektor Marketingu, Karen Vroonhof i Product Manager Management Center, Anna Romaniuk-Iwaszko, które poprowadziły całe spotkanie, streamingowane w trzech językach – polskim, angielskim i rosyjskim. Spotkanie, na które rejestrowali się zarówno klienci z Polski, jak i przedstawiciele 13 krajów Europy Wschodniej. Ostatecznie frekwencja osiągnęła niezwykle satysfakcjonującą liczbę 1 973 zarejestrowanych uczestników!!!

Dyrektor Generalny Roche Diagnostics Polska, Dirk-Jan Paans, na wstępie swojego powitania, odniósł się do tego trudnego czasu pandemii, która dotknęła nas wszystkich w roku 2020 i trwa nadal. Podkreślił wagę diagnostów będących na pierwszej linii walki z pandemią, dziękując jednocześnie za ich rolę i wkład jaki wnieśli w stawianiu czoła tej trudnej sytuacji. Zwracał uwagę na fakt, że szczególnie w tym okresie, bardzo ważna jest diagnostyka, podkreślał jak zmieniły się warunki pracy diagnostów, a także jak firmy diagnostyczne takie jak Roche Diagnostics mogą wspierać ten dział medycyny. Na koniec, nawiązał do związku symboliki hasła – „Simplicity meets excellence” z origami w kształcie ptaka, wykonanego z prostej, białej kartki papieru.

Po wystąpieniu Dyrektora Generalnego nastąpił pokaz, na który wszyscy uczestnicy czekali – mapping nowego systemu. Przy dźwiękach dynamicznej muzyki, tylne ekrany stopniowo rozjaśniały się zielononiebieskim gradientem, a po tym pojawiły się rozproszone maleńkie cząsteczki, które następnie niczym chmura skupiły się wokół konturów analizatora. Świetliste linie konturowo wyrysowały, z lewej strony sekcję immunochemiczną, z prawej, biochemiczną. Po chwili w środkowej części pojawił się wirtualny organ mózgu. Linie rozbłysły, animując zewnętrzne elementy urządzenia, za którym zbudowana została konstrukcja stanowiska startowego. W tym momencie rozpoczęła się sekwencja przygotowania rakiety do startu i odliczanie. Na ekranach można było obserwować fale energii naśladujące dym i płomienie. W dalszej części uczestnicy mieli wrażenie, że unoszą się w przestrzeń, a potem podążają świetlistym tunelem. Symbol tunelu kojarzył się jednoznacznie z czasem, nawiązywał do hasła „Twój czas”, a przed oczami widzów pokazały się różnego typu animacje zegarów. W tym momencie wirtualna podróż w tunelu przybrała na prędkości, inaczej niż zegary które odliczały sekundy coraz wolniej. Na ekranach tunel „czasowy” kończył się w minimalistycznym wnętrzu laboratorium, które wypełniło się sprzętami analitycznymi. Następnie analizator „porządkuje” przestrzeń usuwając niepotrzebne wyposażenie. W tej chwili uwagę widzów przyciągały zdjęcia diagnostów, najpierw 3 potem pojawiło się ich coraz więcej, a następnie hasło „Twój zespół”. Po chwili przed oczami obserwujących pokaz, ukazała się przestrzeń kosmiczna, a analizator rozpoczął „lewitację” wśród gwiazd. Kolejne hasło na ekranie to „Twoja przyszłość” i w tym momencie scena rozbłysła kulminując do zjawiska na kształt eksplozji energii i światła. Na ekranach pojawiają się kolejno ikony 4 haseł. Przestrzeń zmieniła się, uczestnicy opadają do „atmosfery”, widząc jednocześnie zdjęcia uśmiechniętych pacjentów do których dołączają ponownie zdjęcia diagnostów. W tym momencie show wieńczy napis – **cobas pure integrated solutions**.

Po tym spektaklu barw, kształtów i dźwięków na scenę zostali zaproszeni Róża Znosko, Specjalista Aplikacyjny i Andrzej Cudowski, Inżynier Serwisu, którzy w krótkiej prezentacji przedstawiają najważniejsze korzyści definiowane hasłami – Twój czas, Twoja przestrzeń, Twój zespół, Twoja przyszłość. Po prezentacji produktowej, kilka słów o cyfrowych rozwiązaniach Roche dostarczanych wraz z analizatorami, opowiedział Karol Sowiński, Service Excellence Manager, który przedstawił dodatkowe usługi, w których stworzeniu pomogli nam Klienci. Korzystając z ich doświadczeń, wniosków czy spostrzeżeń, Roche oferu-



je klientom w standardzie, dodatkowy pakiet usług nazywany „**Roche Remote Care Giver**”, który zawiera: zgłoszenia serwisowe, zdalny dostęp (praca w tle), uaktualnienia, proactive service czyli serwis zapobiegający awariom.

Po części prezentacji nastąpiła sesja pytań i odpowiedzi. Zespół pracowników Roche Diagnostics odpowiada na pytania zadawane przez uczestników na chacie. Pytania dotyczyły głównie cech i możliwości nowej platformy: różnic pomiędzy „starymi” i „nowymi” systemami, wielkości używanej próbki, warunków instalacyjnych, a także rozwiązań cyfrowych - sposobu założenia konta w portalu **Roche DialoG** czy usługi **Remote Service**.

W dalszej kolejności na scenie pojawili się pierwsi użytkownicy **cobas pure**, którzy przez 6 miesięcy testowali aparat, uczestnicząc również jako jeden z 4 ośrodków na świecie, w ewaluacji analizatora. Pracownicy Laboratorium Diagnostyki przy Dolnośląskim Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu, bo to właśnie o tym kliencie mowa, odpowiadali na pytania dzieląc się swoimi pierwszymi doświadczeniami. Zwracają uwagę na komfort pracy z jednym systemem versus dwoma (dotychczas w laboratorium używany był analizator **COBAS INTEGRA 400 plus i cobas e 411**), prostotę obsługi, krótki czas wykonania oznaczeń i wydania wyniku, a także niewielkie wymiary platformy. Kierownik laboratorium p. Dawid Radziszewski podkreśla wysoką jakość wydawanych wyników, p. Aleksandra Strzałę, kierownik działu immunochemii zwraca uwagę na doskonałą organizację przestrzeni i możliwość wykonywania oznaczeń z jednej próbki, a także dostępność większej liczby miejsc odczytnikowych w porównaniu z poprzednimi systemami. Natomiast z-ca kierownika p. Aleksandra Znamiec-Śliwa, mówi o prostocie obsługi, niewielkiej ilości czynności konserwacyjnych oraz internetowej aktualizacji danych (np. kalibratorów i materiałów kontrolnych).

Po wywiadzie i prezentacji testimonialu, do uczestników zwrócił się gość specjalny dr Benjamin Lilienfeld, Lifecycle Leader Serum Work Area Systems, z Roche Diagnostics. Przedstawił wizję nad którą pracuje firma Roche, która jest związana z innowacją diagnostyki w kształtowaniu opieki zdrowotnej i zmianą życia.

Na koniec sesji promocyjnej spotkania p. prof. Aleksandra Przygalińska przedstawiła możliwości wykorzystania sztucznej inteligencji w różnych obszarach zawodowych i sposób w jaki sztuczna inteligencja zmieni sposób pracy i podejście do niej.

Ten dzień, po 30 minutowej przerwie, zakończyła sesja edukacyjna pod patronatem Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Krajowej Izby Diagnostyki Laboratoryjnej (KIDL) oraz Kolegium Medycyny Laboratoryjnej. Prezentacje nawiązywały do dwóch paneli tematycznych - „Niebezpieczne związki” (Choroby zakaźne) i „Prosto w serce” (Kardiologia).

W kolejnym dniu, spotkanie poprowadziła p. Iwona Szymala, Redaktor Naczelna MedExpress. Poruszane były tematy Onkologii (panel „I will survive”), Zdrowia kobiety (panel „Być kobietą, być kobietą”), czy Endokrynologii (panel „Między nami hormonami”). Każdy panel zakończony był dyskusją.

Podczas dwóch dni, dla uczestników konferencji przygotowana była również strefa interaktywna (Quiz Room, Show Room i Warsztaty). Można było rozwiązać quiz, przyczyniając się w ten sposób do przekazania przez Roche, Fundacji „Las na zawsze”, środków finansowych na zasadzenie lasu. Można też było wziąć udział w grze MEMO, w której pary kart opisywały cechy i korzyści **cobas pure**, lub ułożyć puzzle czy też, sprawdzić swoje zdolności artystyczne, tworząc z kartki papieru origami w kształcie ptaka - symbol o którym wspominał w swojej wypowiedzi GM Dirk - Jan Paans.

Uczestnicy spotkania, mogli zaspokoić niedosyt wiedzy o nowym rozwiązaniu, zapisując się na Warsztaty, w tej części interaktywnej, które odbywały się w ciągu kilku dni po konferencji.

Czy konferencja udzieliła odpowiedzi na pytanie - „Jaki zatem, jest nowy system **cobas pure integrated solutions**”?

Myślę, że każdy z uczestników znalazł zapewne swoją odpowiedź ... :)

Skrining raka szyjki macicy w Polsce w okresie pandemii SARS-CoV-2: Projekt KOLPOSKOPIA 2020 Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy.

prof. dr hab. n. med. Robert Jach,

Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz Przewodniczący Sekcji Patologii Szyjki Macicy, Kolposkopii i Cytologii PTGiP; Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.

W maju 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wezwała wszystkie instytucje na świecie zaangażowane w prewencję raka szyjki macicy (rsm) do podjęcia działań pozwalających na eliminację rsm jako problemu populacyjnego do końca trwającego stulecia, co ma być równoznaczne z redukcją liczby zachorowań do poziomu bardzo rzadkiej choroby (≤ 4 przypadków/100.000/rok). Według WHO, kraje europejskie powinny osiągnąć ten cel wcześniej, tj. między 2055 a 2059 rokiem. WHO określiła także cele do osiągnięcia w krótszej perspektywie, co pozwoli zrealizować z najwyższym prawdopodobieństwem wskazany cel nadrzędny.

Słownik skrótów:

AGC (atypical glandular cells) – nieprawidłowe komórki gruczołowe

AIS (adenocarcinoma in situ) – rak gruczołowy in situ

ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions) – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, [w którym przypadku] nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia

ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu

ASC-US+ (atypical squamous cells of undetermined significance and higher cytological abnormalities) – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu i wyższe rozpoznania cytologiczne

CIN (cervical intraepithelial neoplasia) – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy

HPV (human papillomavirus) – wirus brodawczaka ludzkiego

HRHPV (high-risk human papillomavirus) – wysokoonkogenny wirus brodawczaka ludzkiego

HRHPV14 (14 types of high-risk human papillomavirus) – 14 wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego

HPV-xGT (HPV extended genotyping) – rozszerzone (poza typy 16 i 18) genotypowanie HPV

HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) – zmiana śródnabłonkowa dużego stopnia

HSIL (CIN 2+) – histopatologiczny HSIL z subkategoryzacją do CIN 2 i wyższego stopnia

HSIL (CIN 3+) – histopatologiczny HSIL z subkategoryzacją do CIN 3 i wyższego stopnia

LBC (liquid-based cytology) – cytologia na podłożu płynnym

LBS (liquid-based screening) – skrining na podłożu płynnym

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) – zmiana śródnabłonkowa małego stopnia

NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – wynik ujemny pod względem zmian śródnabłonkowych

rsm – rak szyjki macicy

Rok 2030 jest granicą czasową dla wszystkich krajów uzyskania minimalnych celów określonych skrótem „90-70-90”, który obejmuje:

- objęcie 90% dziewczynek pełnym szczepieniem przeciwko HPV do osiągnięcia 15 roku życia,
- objęcie 70% kobiet wysoko efektywnym testem skriningowym minimum 2 razy w ciągu życia, w 35 oraz powtórnie w 45 roku życia,

- objęcie 90% kobiet z rozpoznaniem zmian przedrakowych i rsm odpowiednim leczeniem i opieką^[1,2,3].

Europejską odpowiedzią na wezwanie WHO jest wspólna inicjatywa Europejskiej Organizacji ds. Raka (ECCO, European CanCER Organisation), Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (ESGO, European Society of Gynaecological Oncology) oraz Europejskiej Federacji Kolposkopowej (E.F.C., European Federation for Colposcopy).

Europejskie propozycje celów, które powinny być osiągnięte do 2030 roku posiadają szerszy zakres oraz zostały doprecyzowane w stosunku do bazowego dokumentu WHO [4].

Polską odpowiedzią na wezwanie WHO jest Projekt KOLPOSKOPIA 2020 z już opublikowanymi [5,6] oraz planowanymi do publikacji rekomendacjami w zakresie prewencji wtórnej rsm w Polsce.

Realizację wskazanych przez WHO celów w sposób oczywisty utrudnia trwająca od początku roku pandemia SARS-CoV-2, która w znaczący sposób zahamowała lub ograniczyła prewencję wtórną nowotworów, w tym rsm. Dane amerykańskie wskazują na redukcję nawet o 94% liczby testów skriningowych rsm wykonanych między 10 a 20 tygodniem bieżącego roku w stosunku do lat poprzednich. W czerwcu sytuacja nieznacznie się poprawiła, ustalając deficyt testów przesiewowych na poziomie 67%, co ciągle stanowi bardzo wysoki poziom [7]. Polskie dane za 2020 rok w prewencji wtórnej rsm finansowanej ze środków publicznych są wysoce niepokojące – skринingiem objęte zostało 13,84% planowanej populacji kobiet [8]. Dane skriningu rsm w modelu oportunistycznym poza finansowaniem ze środków publicznych nie są znane [9].

Rekomendowane postępowanie skriningowe w okresie pandemii SARS-CoV-2

W związku z utrzymującą się pandemią SARS-CoV-2 oraz trudnym do przewidzenia jej przebiegiem i terminem zakończenia, uwzględniając wezwanie WHO z maja 2020 do podjęcia działań w zakresie prewencji rsm i wskazane w nim cele, a przede wszystkim w obawie przed niedającymi się przewidzieć odległymi skutkami ograniczenia lub zaniechania populacyjnego zastosowania narzędzi prewencji wtórnej rsm, zalekomendowano tymczasowo poniższe postępowanie skriningowe w warunkach polskich w okresie zagrożenia epidemiologicznego związanego z pandemią SARS-CoV-2. Nadrzednym celem bezpośrednim niniejszych rekomendacji jest osiągnięcie w Polsce w dobie pandemii możliwie najwyższego udziału populacji objętej skriningiem, optymalnie według rekomendowanych tymczasowych modeli przesiewowych, z możliwie efektywną diagnostycznie selekcją pacjentek wymagających skierowania na kolposkopię.

Rekomendowane postępowanie skriningowe rsm w Polsce w okresie pandemii SARS-CoV-2 obejmuje poniższe strategie:

1. W przypadku sytuacji epidemiologicznej umożliwiającej pobranie materiału z szyjki macicy przez lekarza lub położną oraz dostępności do dedykowanego zaplecza diagnostyczno-laboratoryjnego, zalekomendowano skrining na podłożu płynnym (LBS, liquid-based screening), czyli zastosowanie podłoża płynnego, jako nośnika pobranego materiału komórkowego, metody umożliwiającej wykonanie kilku testów diagnostycznych z jednego pobrania, ograniczającej liczbę koniecznych wizyt do jednej w etapie kwalifikacji do kolposkopii z biopsją oraz eliminującej użycie utrwalacza w postaci aerozolu.

W skriningu na podłożu płynnym powinny być zastosowane wyłącznie zwalidowane klinicznie: podłoża płynne, testy w kierunku 14 wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego (HRHPV14), odrębnie dla izolowanego pierwotnego testu HRHPV14 oraz dla testu połączonego [10], oraz immunocytochemiczny test p16/Ki67 [11]. Do czasu dopuszczenia zwalidowanych narzędzi diagnostycznych dla polskich warunków zaakceptowano tymczasowo oparcie się na odpowiednich rejestracjach Amerykańskiego Instytutu ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration), a odnośnie testów

w kierunku HRHPV14 dodatkowo na protokołach VALGENT (Validation of HPV Genotyping Tests) [24].

Dla skriningu na podłożu płynnym/LBS zalekomendowano wdrożenie modelu HPV-zależnego, tj.:

- izolowanego pierwotnego testu w kierunku HRHPV14
- lub testu połączonego (cotesting) obejmującego jednoczasowy test HRHPV14 i cytologię na podłożu płynnym (LBC)

z następowym dalszym postępowaniem diagnostyczno-terapeutycznym zależnym od wyniku testu, a we wskazanych przypadkach z uwzględnieniem wywiadu.

Postępowanie w oparciu o ocenę ryzyka HSIL (CIN 3+), wskazane w rekomendacjach ASCCP 2019 (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology), obliczoną z uwzględnieniem wyników aktualnych testów oraz historii skriningu, tj. wyniku testu poprzedzającego w okresie do 5 lat wstecz (wyłącznie w przypadku zastosowania testów przesiewowych zatwierdzonych przez FDA) i/lub leczenia z powodu HSIL (CIN 2+) w okresie poprzedzających 25 lat, zalekomendowano tymczasowo w metodyce diagnostyczno-terapeutycznej dla polskich warunków jako postępowanie akceptowalne [10,12,13].

Wszystkie przypadki HRHPV14 dodatkowo wymagają dalszego postępowania diagnostycznego z użyciem testu selekcji ryzyka HSIL (CIN 2+), tj. cytologii lub testu p16/Ki67 (koniecznie w zautomatyzowanej preparatyce i ocenie wykwalifikowanego cytopatologa – rekomendacja FDA) jako alternatywy dla badania cytologicznego, opcjonalnie jako testu selekcji po wyniku cytologii [11].

Opcjonalnym postępowaniem w dobie pandemii jest kierowanie bezpośrednio do kolposkopii wszystkich pacjentek z potwierdzoną obecnością typów 16 i/lub 18 HRHPV, a w przypadku zastosowania testu z rozszerzonym genotypowaniem poza typy 16 i 18 (HPV-xGT, HPV extended genotyping), także typu 31 [14,15].

Aktualnie, zastosowanie metod opartych o metylację nie posiada wystarczającej walidacji klinicznej w zakresie skriningu rsm [16].

Wskazano 4 podstawowe tymczasowe HPV-zależne modele skriningowe jako rekomendowane dla polskich warunków:

- **model skriningowy 1 – pierwotny izolowany test HRHPV14**
 - 1A – z następową cytologią
 - 1B – z następowym testem p16/Ki67
- **model skriningowy 2 – pierwotny test połączony/cotesting (HRHPV14+LBC)**
 - 2A – bez następowego testu dodatkowego
 - 2B – z następowym testem p16/Ki67
- **model skriningowy 3 – pierwotny izolowany test HRHPV14 z rozszerzonym genotypowaniem (z nieznanym wcześniejszym statusem HRHPV14) z następową cytologią**
- **model 4 – pierwotny HRHPV14 w oparciu o rekomendacje ASCCP 2019** [10,12,13]; (polskie tłumaczenie: Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo Nr 05 oraz Nr 06/2020).

W związku z brakiem w warunkach polskich obligatoryjnego raportowania rekomendowanych dla cytologii na podłożu płynnym parametrów oceny i kontroli jakości, w tym w szczególności: odsetka poszczególnych rozpoznań cytologicznych w porównaniu z wartościami raportowanymi przez Amerykańskie Towarzystwo Patologów (CAP, College of American Pathologists), korelacji cytologiczno-wirusologicznych (CVC, cyto-virological correlations) oraz korelacji cytologiczno-histologicznych (CHC, cyto-histological correlations), w celu umożliwienia oceny i kontroli jakości skринingu na podłożu płynnym, rekomendowane jest raportowanie minimum wskazanych parametrów zgodnie z odnośnymi rekomendacjami Projektu KOLPOSKOPIA 2020 (w przygotowaniu).

2. Samopobranie (ang. selfsampling), czyli samodzielne pobranie przez pacjentkę materiału z pochwy z użyciem przeznaczonej do tego celu szczoteczki, zarekomendowano w pierwotnym skринingu HPV-zależnym jako podstawowe narzędzie skринingu rsm zalecane w razie konieczności zachowania dystansu społecznego i/lub obaw adresatek prewencji wtórnej rsm związanych z ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2, co w skrajnej formie prowadzi do zaniechania skринingu [17,18,19].

W związku z brakiem na polskim rynku wystarczająco zwalidowanych testów HRHPV14 dla procedury samopobrania, w przypadku każdego dodatniego wyniku HPV uzyskanego tą metodą, konieczne jest pobranie od pacjentki materiału z szyjki macicy na podłoże płynne (konieczny kontakt z personelem medycznym) w celu potwierdzenia dodatniego wyniku w oparciu o zwalidowane testy molekularne HRHPV14. W przypadku potwierdzonego wyniku dodatniego dalsze postępowanie opisano w punkcie nr 1.

Wszystkie wyniki HRHPV14 ujemne powinny być potwierdzone testami aktualnie rekomendowanymi po powrocie możliwości prowadzenia skринingu przez wykwalifikowany personel medyczny lub z użyciem zatwierdzonego dla polskich warunków testu do samopobrania.

3. Metoda samopobrania rekomendowana jest także jako narzędzie umożliwiające ograniczenie kontaktów społecznych z zachowaniem kontynuacji skринingu w selekcji mniejszych nieprawidłowości cytologicznych (ASC-US lub LSIL) w sytuacji, gdy nie jest dostępny pelet komórkowy uzyskany w trakcie procedury laboratoryjnego opracowania materiału z szyjki macicy z pierwotnego pobrania materiału na podłoże płynne (LBS), zgodnie z wcześniejszymi wytycznymi [20].

4. W przypadku sytuacji epidemiologicznej pozwalającej na pobranie materiału z szyjki macicy przez lekarza lub położną z jednoczesnym brakiem możliwości zastosowania skринingu na podłożu płynnym jako akceptowalne postępowanie w modelach oportunistycznych ze środków publicznych oraz ze środków prywatnych wskazano cytologię konwencjonalną, z dalszym postępowaniem zależnym od wyniku cytologii i dostępności testów diagnostycznych, opartym o dotychczasowe zalecenia [20,21,22].

Podkreślono jednocześnie, że takie postępowanie wiąże się z koniecznością kolejnej wizyty diagnostycznej, w szczególności w przypadku stwierdzenia mniejszych nieprawidłowości cytologicznych (ASC-US lub LSIL) lub w przypadku cytologii niesatysfakcjonującej, co należy uznać za suboptymalne w czasie pandemii.

Tymczasowe wskazania do kolposkopii

Jako nadrzędne parametry decyzyjne implikujące skierowanie pacjentki do kolposkopii z biopsją w okresie do 3 miesięcy, bez względu na wyniki pozostałych testów, wskazano następujące wyniki:

- dodatni typ HRHPV 16 i/lub 18 i/lub 31 (typ 31 w przypadku użycia testu HPV-xGT) w przypadku nieznanego statusu HRHPV pacjentki w okresie ostatnich 3 lat,
- dodatni typ HRHPV 16 i/lub 18 i/lub 31 (typ 31 w przypadku użycia testu HPV-xGT) potwierdzony powtórnie po 12 miesiącach w przypadku pacjentki pozostawionej poprzednio w monitorowaniu,
- dodatni typ (jeden lub więcej) HRHPV nie-16/nie-18 lub typ (jeden lub więcej) HRHPV nie-16/nie-18/nie-31 (typ nie-16/nie-18/nie-31 w przypadku użycia testu HPV-xGT) potwierdzony powtórnie po 12 miesiącach w przypadku pacjentki pozostawionej poprzednio w monitorowaniu,
- dodatni wynik testu p16/Ki67,
- wynik cytologii ASC-H, HSIL, AGC lub komórki rakowe.

W przypadku podejrzenia procesu inwazyjnego dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne musi być podjęte niezwłocznie.

Utrzymano możliwość odroczenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego jako dopuszczalnego w oparciu o Tymczasowe Rekomendacje z 22 marca 2020, z aktualizacją z 2 maja 2020 [7].

Zastosowanie podłoża płynnego umożliwia wykonanie dodatkowych testów diagnostycznych z materiału pobranego od pacjentki bez konieczności jej ponownego wezwania.

W przypadku dodatniego wyniku testu HPV można więc wdrożyć kilka strategii znacząco zwiększających swoistość diagnostyczną testu, a tym samym minimalizujących liczbę procedur inwazyjnych:

- natychmiastową cytologię (reflex cytology) (EU 2015),
- natychmiastowy test p16/Ki67 (reflex DS/dual staining) (FDA approval),
- czy w przypadku rozszerzonego genotypowania poza typy 16 i 18 (HPV extended genotyping/HPV-xGT) strategię hybrydową – dodatnie w typach 16, 18 i 31 do kolposkopii, pozostałe do cytologii i dalsze postępowanie uzależnione od wyniku cytologii oraz grupy ryzyka wykrytych wirusów. (Wright, Bonde).

Nowe paradygmaty prewencji wtórnej rsm czyli:

- skринing HPV-zależny,
- zastosowanie podłoża płynnego jako medium dla pobranego materiału z szyjki macicy,
- postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w oparciu o ryzyko, a nie wynik testu,

wymuszają reedukację wszystkich uczestniczących w skryningu (tzn. lekarzy klinicystów, patomorfologów, diagnostów laboratoryjnych, położnych oraz techników i pracowników administracji oraz zdrowia publicznego, a w konsekwencji uczestniczek badań przesiewowych), która pozwoli na znalezienie właściwych odpowiedzi.

Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy oraz Projekt KOLPOSKOPIA 2020 z kierunkowymi rekomendacjami są do Państwa dyspozycji w aspekcie szeroko rozumianej edukacji nie tylko w zakresie kolposkopii, ale wszystkich dostępnych narzędzi skryningowych w warunkach polskich.

Powyższe rekomendacje nie stanowią ostatecznego sposobu postępowania w przypadku nieprawidłowych wyników testów przesiewowych w prewencji wtórnej rsm.

Nie zastępują pełnej oceny klinicznej jednostkowego przypadku.

Powinny być zawsze analizowane w kontekście optymalizacji postępowania w interesie zdrowotnym pacjentki.

Mogą ulec zmianie w zależności od zmieniających się warunków.

Pełny tekst rekomendacji znajduje się na stronie: <http://ptgo.pl/wp-content/uploads/TymczasoweRekomendacje2021.pdf>

Bibliografia

1. WHO Call: Global Strategy Towards the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Geneva, Switzerland: WHO; 2019. <https://www.who.int/docs/default-source/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf> (Accessed 5 June 2020).
2. Draft Global Strategy towards eliminating cervical cancer as a public health problem. WHO 5 April 2020/Publication. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-global-strategy-towards-eliminating-cervical-cancer-as-a-public-health-problem> (Accessed 5 June 2020).
3. Gultekin M, Ramirez PT, Broutet N, Hutubessy R. World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Apr;30(4):426-427. doi: 10.1136/ijgc-2020-001285. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32122950.
4. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 2021;148(2):277-284. doi:10.1002/ijc.33189.
5. Jach R, Mazurek M, Nowakowski A, Pityński K. KOLPOSKOPIA 2020: POLSKA NOMENKLATURA KOLPOSKOPIA w oparciu o mianownictwo IFCPC 2011. Podsumowanie Konsensu Ekspertów. Rekomendacje Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy. <https://www.ptgin.pl/sites/default/files/page-2020/NOMENKLATURA%20KOLPOSKOPIA%20strona%20www%20.pdf> (Accessed 3 October 2020).
6. Jach R, Mazurek M, Trzeczcz M et al. COLPOSCOPY 2020 - COLPOSCOPY PROTOCOLS: A Summary of the Clinical Experts Consensus Guidelines of the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology and the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians. *Ginekol Pol*. 2020;91(6):362371. doi: 10.5603/GP.2020.0075. PMID: 32627158.
7. Mast Ch, del Rio AM. Original Article: Data Analysis | Update Delayed Cancer Screenings—A Second Look Abstract: Mid-June volumes of preventive breast, colon, and cervical cancer screenings remain 29%-36% lower than their pre-COVID-19 levels. Epic Health Research Network. July 17, 2020. <https://ehrn.org/articles/delayed-cancer-screenings-a-second-look> (Accessed 3 October 2020)
8. NFZ/Dane o realizacji programów/Programy profilaktyczne. Według stanu na dzień 1 stycznia 2021 r. <http://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/programy-profilaktyczne/dane-o-realizacji-programow/> (Accessed 6 January 2021).
9. Jach R, Mazurek M, Trzeczcz M, Zimmer M. Possible deferral of diagnostic and therapeutic procedures for patients with abnormal screening tests results in cervical cancer secondary prevention in current SARS-CoV-2 pandemic Interim guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians and the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology. *Ginekol Pol*. 2020;91(7):428-431. doi: 10.5603/GP.2020.0103. PMID: 32779165.
10. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525
11. SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED) CINTec PLUS Cytology. Pre-market Approval Application (PMA) Number: P190024. Date of FDA Notice of Approval: March 10, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190024B.pdf (Accessed 5 June 2020).
12. Egem D, Cheung LC, Chen X et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):132-143. doi: 10.1097/LGT.0000000000000529. PMID: 32243308; PMCID: PMC7147417.
13. Demarco M, Egem D, Raine-Bennett TR et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease: April 2020 - Volume 24 - Issue 2 - p 144-147*. doi: 10.1097/LGT.0000000000000530
14. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Jan;24(1):1-13. doi: 10.1097/LGT.0000000000000494. PMID: 31714325; PMCID: PMC6924950.
15. Bonde J, Bottari F, Parvu V et al. Bayesian analysis of baseline risk of CIN2 and ≥CIN3 by HPV genotype in a European referral cohort. *Int J Cancer*. 2019 Aug 15;145(4):1033-1041. doi: 10.1002/ijc.32291. Epub 2019 Apr 30. PMID: 30895602; PMCID: PMC6617734.
16. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018 Aug 15;143(4):735-745. doi: 10.1002/ijc.31261. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29341110.
17. Ajenifuja KO, Belinson J, Goldstein A et al. Designing low-cost, accurate cervical screening strategies that take into account COVID-19: a role for self-sampled HPV typing2. *Infect Agent Cancer*. 2020 Oct 14;15:61. doi: 10.1186/s13027-020-00325-4. PMID: 33072179; PMCID: PMC7556607.
18. Hawkes D, Keung MHT, Huang Y, et al. Self-Collection for Cervical Screening Programs: From Research to Reality. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):1053. Published 2020 Apr 24. doi:10.3390/cancers12041053
19. Arbyn M, Smith SB, Temin S et al. Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018 Dec 5;363:k4823. doi: 10.1136/bmj.k4823. PMID: 30518635; PMCID: PMC6278587.
20. Nasierowska-Guttmeier A, Kędzia W, Wojtylak S, et al. Polish recommendations regarding diagnostics and treatment of cervical squamous intraepithelial lesions according to the CAP/ASCCP guidelines. *Ginekol Pol*. 2016;87(9):670-6.
21. Józefiak A, Kędzia W, Kotarski J, et al. Guidelines for application of molecular tests identifying HR HPV DNA in the prevention of cervical cancer. Statement of experts from PGS (PTG) and NCLD (KIDL). *Ginekol Pol*. 2013, 84, 395-399.
22. National Cervical Cancer Screening Programme in Poland Coordinating Centre; Polish Gynaecological Society; Polish Society of Pathologists; Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervix Pathology. Management of abnormal pap smear-consensus guidelines of the National Cervical Cancer Screening Programme in Poland Coordinating Centre, the Polish Gynaecological Society, the Polish Society of Pathologists, and Polish Society of Colposcopy and Uterine Cervix Pathology. *Ginekol Pol*. 2009 Feb;80(2):129-38.
23. Jach R, Mazurek M, Trzeczcz M et al. Skryning raka szyjki macicy w Polsce w okresie pandemii SARS-CoV-2: Tymczasowe Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy - podsumowanie styczeń 2021. <http://ptgo.pl/wp-content/uploads/TymczasoweRekomendacje2021.pdf>.
24. Arbyn M, Dupuyt C, Benoy I, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol*. 2016;76 Suppl 1:S14-S21

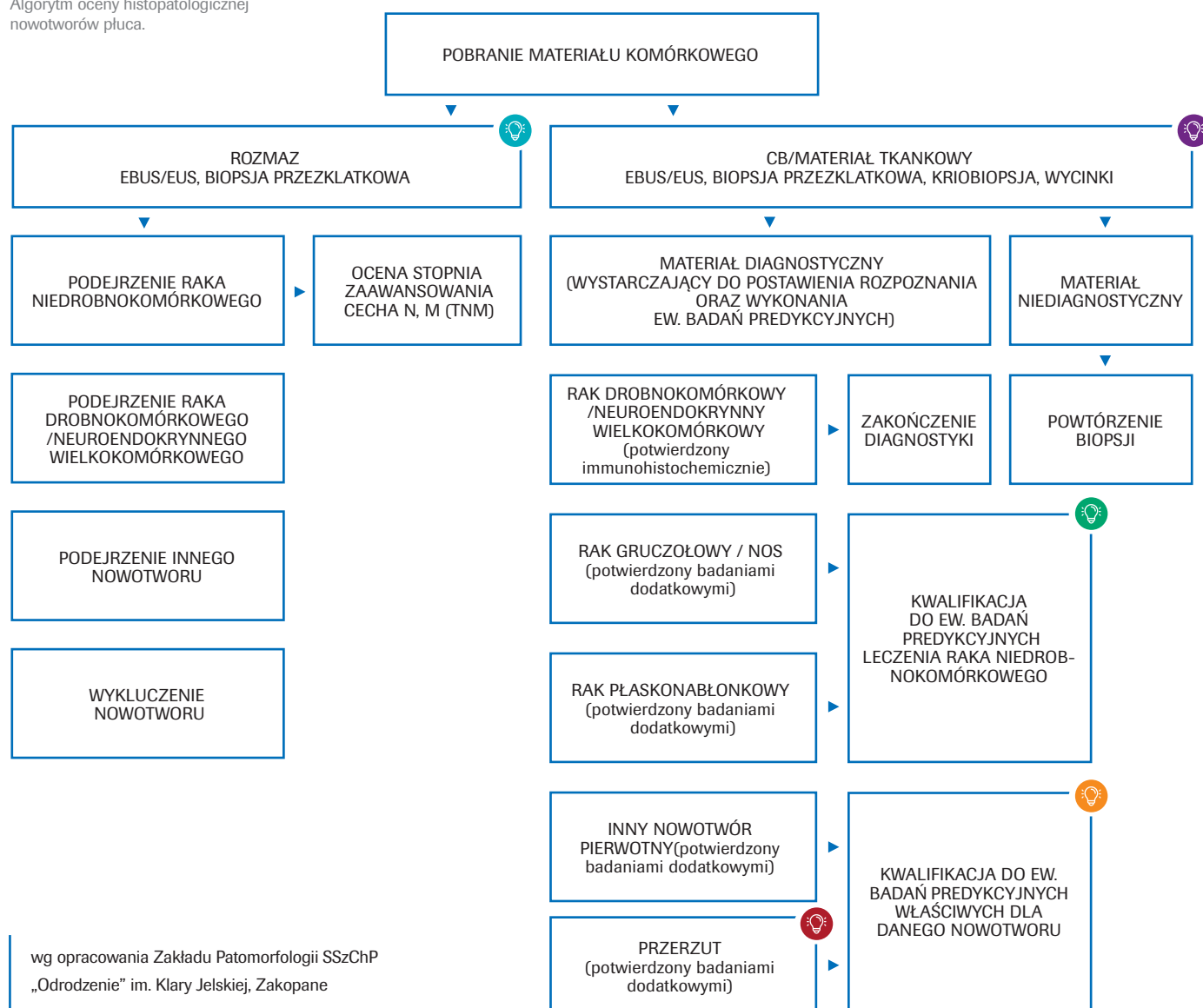
Przygotowanie materiału histopatologicznego do badań predykcyjnych w raku płuca oraz interpretacja wyników rearanżacji ALK (D5F3), ROS1 (SP384) oraz ekspresji PD-L1 (SP263)

lek. Artur Bartczak, dr n med. Anna Obrochta-Zajęc, mgr Monika Skrobot, mgr Monika Pasieka-Lis, mgr Agnieszka Knapczyk, Specjalistyczny Szpital Chorób Płuc im. Klary Jelskiej „Odrodzenie”, Zakopane.

Rak płuca zajmuje niechlubne, pierwsze miejsce pod względem umieralności z powodu wszystkich nowotworów (20,3%), ze wzrostem liczby nowych zachorowań z 1,8 mln (2012) do 2,0 mln (2018) [1]. W tym kontekście rozumiałym wydaje się tak duże zainteresowanie poszukiwaniem wciąż nowych czynników predykcyjnych, które przyczynią się do lepszego zrozumienia biologii tej grupy nowotworów, a tym samym wpłyną na możliwość zastosowania ukierunkowanej terapii i w konsekwencji zmniejszenia związanej z tym śmiertelności.

Schemat 1.

Algorytm oceny histopatologicznej nowotworów płuca.



Olbrzymi postęp w metodach pozyskiwania materiału nowotworowego ze szczególnym uwzględnieniem mniejszej inwazyjności samych procedur, wymusza dostosowanie algorytmu i jego przeprowadzania w pracowniach cytologicznych i histopatologicznych.

Obecnie klinicyści nie ograniczają się jedynie do pytania: „czy pacjent ma chorobę nowotworową?”. Teraz kluczowe jest precyzyjne określenie podtypu nowotworu, ale co nie mniej ważne, ocenienie wszystkich badań predykcyjnych warunkujących wprowadzenie

Tabela 1.

Rodzaj materiału do badań predykcyjnych.

	ROZMAZ	CB/2-3 CB	WYCINKI
ROZPOZNANIE	✗ / ✓	✓ ✓	✓ ✓
EGFR	✓	✓ / ✓ ✓	✓ ✓
ALK IHC	✗	✓ / ✓ ✓	✓ ✓
ALK FISH	✗	✓ / ✓ ✓	✓ ✓
ROS 1 FISH	✗	✓ / ✓ ✓	✓ ✓
PDL-1	✗	✓ / ✓ ✓	✓ ✓

spersonalizowanej terapii. W związku z tym istotne jest bardzo oszczędne postępowanie z materiałem komórkowym [Tabela 1, 2].

Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) cyklicznie aktualizuje treść programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – B.6. Zakłada on sekwencyjność zlecanych badań tzn. w przypadku rozpoznania zaawansowanego raka gruczołowego, raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu histologicznego (NOS), raka niedrobnokomórkowego z przewagą utkania gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, powinno się wykonać ocenę mutacji EGFR, następnie, gdy wynik okaże się ujemny, rearanżację ALK i ROS1, a na końcu ocenę ekspresji białka PD-L1. [Tabela 3]

Ocena rearanżacji ALK wykonywana jest w oparciu o metodę immunohistochemiczną, fluoroscencyjną hybrydyzację in situ (FISH) lub sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Zgodnie z programem lekowym, rearanżacja ROS1 może być oceniona przy wykorzystaniu metody FISH lub NGS.

W przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego jedynym wykonywanym badaniem predykcyjnym jest immunohistoche-

miczne oznaczenie ekspresji białka PD-L1 (klon SP263 i koncentrat 22C3) [2].

Klon SP263 jest gotowym do użycia przeciwciałem, natomiast chęć użycia koncentratu 22C3 wymaga przeprowadzenia obojętnej walidacji wewnątrzlaboratoryjnej.

Warto podkreślić, że rak wielkokomórkowy (ICD-0: 8012/3) i rak neuroendokrynnny wielkokomórkowy (ICD-0: 8013/3) to biologicznie dwa różne typy nowotworów [3], dlatego błędem jest zlecanie badań predykcyjnych w przypadku rozpoznania tego drugiego typu.

ROZMAZ EBUS/EUS, BIOPSJA PRZEZKŁATKOWA

Czy wiesz, że:

- rozmaz cytologiczny jest najszybszą (ok 20 min.) metodą oceny zaawansowania (staging) raka

wg opracowania Zakładu Patomorfologii SSzChP „Odrodzenie” im. Klary Jelskiej, Zakopane

Tabela 2.

Minimalna ilość komórek nowotworowych wystarczająca do wykonania badań predykcyjnych.

Metoda	Minimalna ilość komórek nowotworowych
EGFR	50
ALK IHC	1
ALK FISH	50
ROS1 FISH	50
PDL-1	100

Tabela 3.

Badania predykcyjne wykonywane zgodnie z programem lekowym B6.

	Rak gruczołowy/rak wielkokomórkowy	Rak płaskonabłonkowy	Rak drobnokomórkowy /rak neuroendokrynnny wielkokomórkowy
EGFR	✓	✗	✗
ALK	✓	✗	✗
ROS1	✓	✗	✗
PDL-1	✓	✓	✗

Metodyka opracowania materiału cytologicznego i histopatologicznego do badań predykcyjnych

Wspólne, dla wszystkich badań predykcyjnych, etapy opracowania materiału uwzględniają: etap utrwalenia, przeprowadzenia w procesorze tkankowym, zatopienia w parafinie z wytworzeniem bloczka parafinowego oraz skrojenia na mikrotomie.

Czas upływający od pobrania materiału do jego utrwalenia powinien być jak najkrótszy, a ilość utwalacza powinna być dziesięciokrotnie większa od objętości badanego materiału. W przypadku dużego materiału tkankowego warunkiem koniecznym, zgodnie ze standardami, jest użycie jako utwalacza formaliny buforowanej 10% o obojętnym pH 7,2-7,4 czyli 4% wodnego roztworu formaldehydu [4]. Istotny jest czas utrwalania materiału, który powinien zamykać się pomiędzy 24-72h w temperaturze pokojowej. Należy przy tym pamiętać, że szybkość penetracji formaliny w głąb tkanek to 1 mm na godzinę, dlatego guz należy przed utrwaleniem ponacinać. [Tabela 4]

Gdy materiał cytologiczny opracowujemy jako materiał histologiczny (cytoblok) zaleca się aby komórki zaraz po pobraniu były umieszczone w utwalaczu, w którym jest mieszanina alkoholi (np. cytospin), a następnie w pracowni patomorfologicznej po odwirowaniu dodajemy preparat zagęszczający, którego zadaniem jest aglutynacja komórek i ich łatwiejszy pasaż w kasetce histopatologicznej umieszczonej w formalinie. Kluczowym parametrem wpływającym na wiarygodność badań immunohistochemicznych i predykcyjnych jest czas utrwalenia, który powinien wynosić 6-48 godzin.

W naszym szpitalu większość materiału biologicznego uzyskiwana jest w sposób małoinwazyjny z wykorzystaniem techniki EBUS/EUS. Złotym standardem obecnie staje się pobieranie materiału na 2-3 cytobloki i wykonanie dodatkowo pojedynczego rozmazu celem szybkiej oceny np. zaawansowania („staging” węzłowy) nowotworu. Każdy z cytobloków krojony jest w sposób oszczędny na pojedyncze skrawki grubości 4-6 µm i barwiony rutynowo hematoksyliną i eozyną (HE). Podczas wstępnej diagnostyki histopatologicznej preparat reprezentujący bloczek oceniany jest pod kątem ilości materiału

nowotworowego. Najmniej „obfity” cytoblok kwalifikowany jest jako służący postawieniu rozpoznania z wykonaniem ukierunkowanych badań różnicujących. Drugi bloczek służy jako materiał wyjściowy do wykonania badań predykcyjnych. Materiał uzyskany z grubej igły lub z wycinków powinien być podzielony do różnych bloczków parafinowych. Następnie postępujemy zgodnie z kryterium ilościowym opisanym powyżej.



CB/MATERIAŁ TKANKOWY EBUS/EUS, BIOPSJA PRZEKŁATKOWA, KRIOBIOPSJA, WYCINKI

Czy wiesz, że:

- Materiał komórkowy powinien być utrwalany w 10% buforowanej formalinie przez okres 6-24h zanim zostanie poddany dalszej obróbce laboratoryjnej
- Cytoblok/cytobloki lub wycinek/wycinki zapewniają optymalny materiał komórkowy do wykonania badań różnicujących i zaklasyfikowania nowotworu oraz do wykonania ew. badań predykcyjnych
- Bloczek parafinowy zapewnia wieloletnią ochronę materiału genetycznego.
- Czas archiwizowania bloczków parafinowych i preparatów cyto-histopatologicznych w zakładach i pracowniach histopatologicznych wynosi min. 20 lat

Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. PTP 2020

Tabela 4.

Warunki utrwalania w zależności od rodzaju materiału.

Rodzaj materiału	Rodzaj utrwalcza		Czas utrwalania
	Etap przedlaboratoryjny	Etap laboratoryjny	
EBUS, EUS, BAC, płyny z jam ciała (cytoblok)	Mieszanina alkoholi (cytospin)	10 % buforowana formalina pH: 7,2 – 7,4	6-48h
	10 % buforowana formalina pH: 7,2 – 7,4		
BAG, kriobiosja, wycinki	10 % buforowana formalina pH: 7,2 – 7,4		
Duży materiał operacyjny	10 % buforowana formalina pH: 7,2 – 7,4		24-72h

ALK (D5F3)

Badanie ALK (D5F3) służy do wykrywania białka kinazy chłonia-ka anaplastycznego (białka ALK) w tkance zawierającej utkanie niedrobnokomórkowego raka płuca (przeważającą większość re-aranżacji w genie ALK zaobserwowano w próbkach histopatologicznych gruczolakoraka płuca).

Klon D5F3 zyskał pełną akceptację międzynarodowych organizacji

tworzących algorytmy postępowania z chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca [5]. Jest on uznany jako w pełni komple-mentarny z techniką FISH. ALK (D5F3) stanowi stosunkowo nie-drogą metodę umożliwiającą ocenę architektury komórek guza przy użyciu mikroskopu świetlnego. Jednocześnie szybkość anali-zy, prostota z wykorzystaniem zautomatyzowanej metody barwie-nia (Benchmark) i stosunkowa łatwość interpretacji wyniku dają atrakcyjne narzędzie w pracy patomorfologa i zespołu diagnostów laboratoryjnych. [Tabela 5]

Tabela 5.

Porównanie techniki
ALK (IHC) z ALK (FISH).

	ALK FISH	ALK IHC
Minimalna ilość komórek nowotworowych	50	1
Czas przygotowania preparatu	min. 6 h	Ok. 4,5 h
Łatwość interpretacji	✗	✓
Koszt wykonania badania	✗	✓
Refundacja	✓	✗

Badanie ALK (D5F3) przeprowadza się przy użyciu pierwotnego króliczego przeciwciała monoklonalnego Ventana anti-ALK (D5F3) (firmy Roche, CE-IVD) w połączeniu z zestawem OptiView DAB IHC Detection i OptiView Amplification Kit jako w pełni zautomatyzowany test immunohistochemiczny w urządzeniu Ventana BenchMark ULTRA.

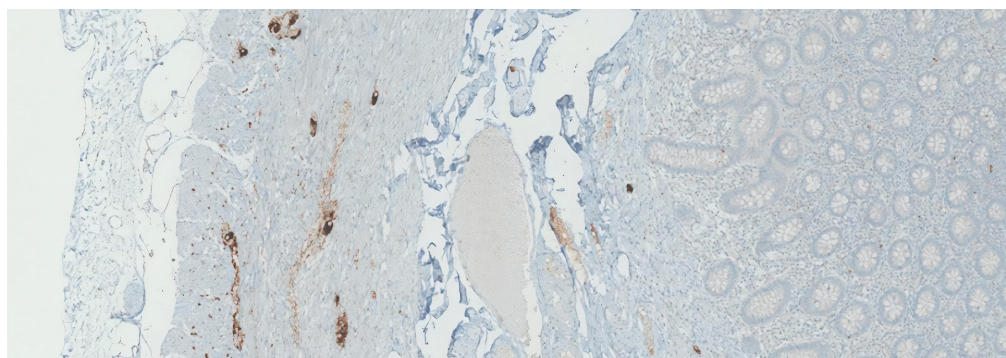
Techniczne opracowanie badania wymaga przygotowanie 2 preparatów z blozka parafinowego zawierających po jednym z seryjnie skrojonych skrawków tkankowych o grubości 3-4 µm

i umieszczonych na dodatnio naładowanych szkiełkach mikroskopowych (adhezyjne szkiełko mikroskopowe).

Na preparatach poza badaną tkanką należy umieścić kontrolę dodatnią w postaci komórek zwojowych np. wyrostka robaczkowego [Rycina 2], a następnie wybarwić: pierwszy preparat z zastosowaniem pierwotnego monoklonalnego króliczego przeciwciała anti-ALK (D5F3), drugi preparat stanowi kontrolę negatywną z zastosowaniem przeciwciała Rabbit Monoclonal Negative Control Ig.

Rycina 2.

Komórki zwojowe oraz komórki nerwowe warstwy mięśniowej wyrostka robaczkowego wykazują silne cytoplazmatyczne ziarniste barwienie pod kątem ALK.



Z uwagi na osłabienie antygenowości związane z upływem czasu, a tym samym zmniejszenie intensywności reakcji w okresie 3 miesięcy od skrojenia z blozka parafinowego, zaleca się bezzwłoczne wybarwienie preparatów.

Przed samym procesem barwienia preparaty umieszczane są w cieplarni na czas 1-2 godziny w temp. 60°C. Całkowity czas przygotowania preparatów ALK (D5F3) wynosi ok. 4,5h.

W przypadku ALK (D5F3) za reakcję dodatnią uważa się obecność silnego ziarnistego barwienia cytoplazmatycznego w komórkach guza (dowolny procent dodatnich komórek nowotworowych). [Rycina 2-2, Rycina 3-2]

Za reakcję ujemną przyjmuje się: brak reakcji, reakcję punktową lub nieintensywną (słabą, średnią reakcję).

W procesie interpretacji należy zwrócić szczególną uwagę na reakcje fałszywie dodatnie, które mogą wystąpić w makrofagach pę-

cherzykowych (punktowe, cytoplazmatyczne barwienie), komórek pochodzenia nerwowego (komórki nerwowe i zwojowe), barwienie łagodnego nabłonka gruczołowego i rozproszonych komórkach limfoidalnych w obrębie nacieku zapalnego.

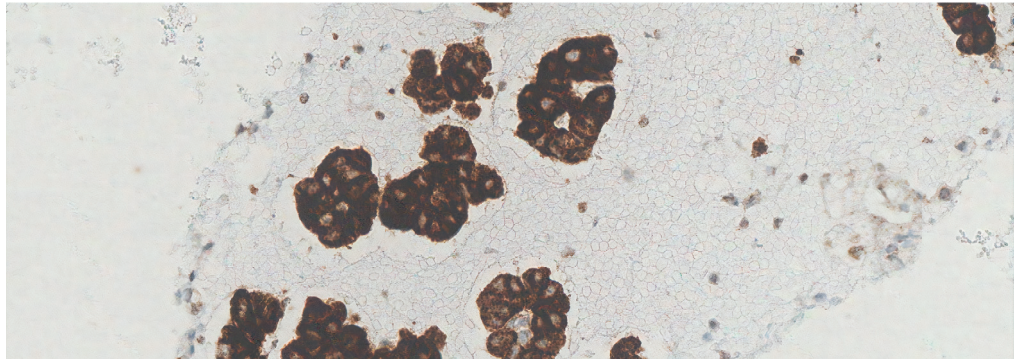
Pewne zabarwienie tła można również zaobserwować w obrębie śluzu pozakomórkowego i w martwiczych obszarach guza, które należy wykluczyć z oceny patomorfologicznej.

Badania oceny rearanżacji ALK (D5F3) powinny być interpretowane przez doświadczonego lekarza patomorfologa, gdyż od wyniku zależy wdrożenie celowanej terapii.

Zgodnie z wytycznymi programu lekowego B.6., laboratorium wykonujące takie badanie musi posiadać aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu [2].

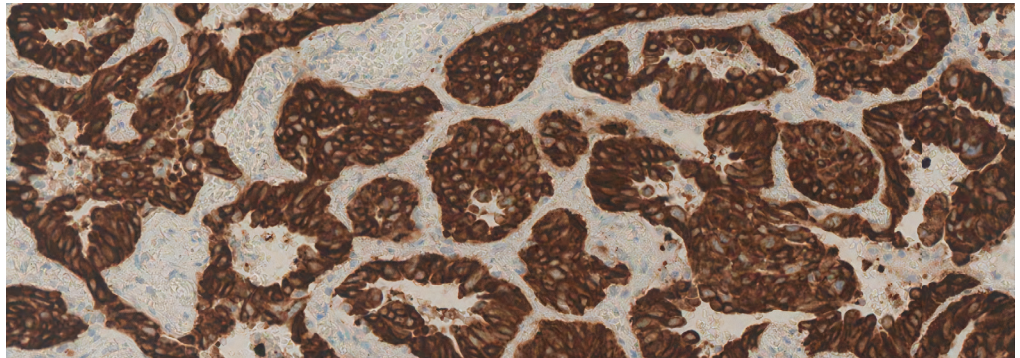
Rycina 2-2.

Badanie dodatnie ALK (D5F3)
to intensywna, ziarnista,
cytoplazmatyczna reakcja
w min. 1 komórce nowotworowej.



Rycina 3-2.

Badanie dodatnie ALK (D5F3)
to intensywna, ziarnista,
cytoplazmatyczna reakcja
w min. 1 komórce nowotworowej



ROS1 (SP384)

ROS1 to receptorowa kinaza tyrozynowa o strukturalnym podobieństwie do białka kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), została ona opisana w modelu raka niedrobnokomórkowego płuca w 2007 roku. Najczęstszymi partnerami fizycznymi translokacji ROS1 są geny CD74, EZR i SLC34A2.

Analiza rearanżacji genu ROS1 została przeprowadzona za pomocą metody immunohistochemicznej VENTANA ROS1 (SP384), króliczego pierwszorzędowego przeciwciała monoklonalnego, przeznaczonego do użytku laboratoryjnego w jakościowym wykrywaniu białka ROS1 na aparacie VENTANA BenchMark ULTRA. To przeciwciało jest przeznaczone do diagnostyki in vitro (CE-IVD).

Z materiału komórkowego zatopionego w parafinie powinno się przygotować skrawki grubości 4-6 µm i przenieść na szkiełko podstawowe o zwiększonej adhezyności (dodatkowo naładowane szkiełko).

Specyficzne przeciwciało można zlokalizować przy użyciu haptenowanego przeciwciała drugorzędowego, po którym następuje multimetr koniugat anty-hapten-HRP (zestaw do wykrywania OptiView DAB IHC). Dodatkowo drugi preparat należy wybarwić króliczą monoklonalną kontrolą ujemną Ig. Optymalną praktyką laboratoryjną jest umieszczenie skrawka kontroli pozytywnej na tym samym szkiełku z tkanką testową. Taki zestaw pomaga zidentyfikować wszelkie błędy podczas nakładania odczynników na preparat. Przykładami tkanek kontroli pozytywnej dla tego przeciwciała są komórki niedrobnokomórkowego raka płuca z dodatnim wynikiem ROS1 (SP384), reaktywne pneumocyty pęcherzykowe typu II i linie komórkowe, o których wiadomo, że wyrażają ROS1 - fuzje, takie jak HCC78.

PRZERZUT

(potwierdzony badaniami dodatkowymi)

Czy wiesz, że:

- istotnym elementem w procesie diagnostycznym są wywiady w kierunku przebytych/aktualnych chorób nowotworowych. Kliniczna informacja ukierunkowuje profil zlecanych badań dodatkowych (immunohistochemicznych i histochemicznych) skracając tym samym czas diagnostyki oraz oszczędzając materiał do ew. wykonania badań predykcyjnych

Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. PTP 2020

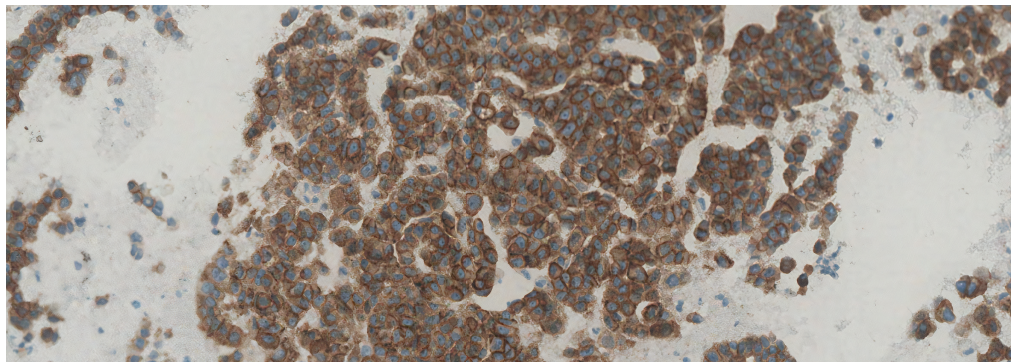
Całkowity czas przygotowania preparatów ROS1 (SP384) wynosi ok. 3,5h.

Reakcja dodatnia w komórkach nowotworowych jest głównie cytoplazmatyczna i błonowa o różnej intensywności (+1,+2,+3). [Rycina 4]

Jedną z głównych zalet stosowania testu ROS1 (SP384) jest łatwość interpretacji, szybkość i relatywnie niski koszt. ROS1 (SP384) może być używany jako badanie przesiewowe w zaawansowanym stadium gruczolakoraka płuca. Pamiętać należy jednak, że pozytywne wyniki ROS1 (SP384) powinny być potwierdzone metodą molekularną lub cytogenetyczną zgodnie z programem lekowym [2].

Rycina 4.

Dodatnia reakcja błonowo-cytoplazmatyczna w komórkach nowotworowych z użyciem ROS1 (SP384).



ALK, ROS1 (FISH)

Rutynowo w badaniach rearanzacji genów ALK i ROS1, stosowana jest technika fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH –fluorescence in situ hybridization). Najczęściej do wykrycia nieprawidłowości w obrębie białka ALK wystarczy technika immunohistochemiczna (IHC), jednak w przypadku problemów interpretacyjnych konieczne jest wykonanie badania FISH, które wykrywa rearanzację genu, a nie ekspresję nieprawidłowego białka. W przypadku wykluczenia nieprawidłowości w obrębie genu ROS-1 podstawową metodą z wyboru jest technika FISH [6,8].

Technika hybrydyzacji in situ umożliwia równoczesną identyfikację wielu sekwencji DNA w jednej komórce przez zastosowanie sond znakowanych różnymi fluorochromami emitującymi fluorescencję o odmiennych długościach fali.

Cały proces opracowania materiału można przeprowadzić „ręcznie” lub może być on w pełni zautomatyzowany. Grubość skrawka powinna wynosić 4–6µm. Sondy typu *break apart* składają się z dwóch sond podrzędnych, które są umieszczone po przeciwnych stronach punktu translokacji dla danego genu. Każda z nich jest znakowana innym kolorem. W prawidłowych komórkach

sondy te generują sygnały, które są ściśle dopasowane wielkością i kolokalizowane (2 fuzje). Po translokacji sygnały są rozdzielone i nie ulegają kolokalizacji. Do barwienia chromatyny jądrowej wykorzystuje się odczynnik DAPI. Gotowe preparaty ocenia się pod mikroskopem fluorescencyjnym z filtrem podwójnym Cy3 /FITC lub pomarańczowo-zielonym. Odczyt preparatów można przeprowadzić po 15 minutach lub w ciągu 7 dni od zatopienia w medium. Aby zminimalizować możliwość blaknięcia preparatów przechowuje się je w ciemnym miejscu w temperaturze od –20°C do ± 10°C. [Rycina 5]

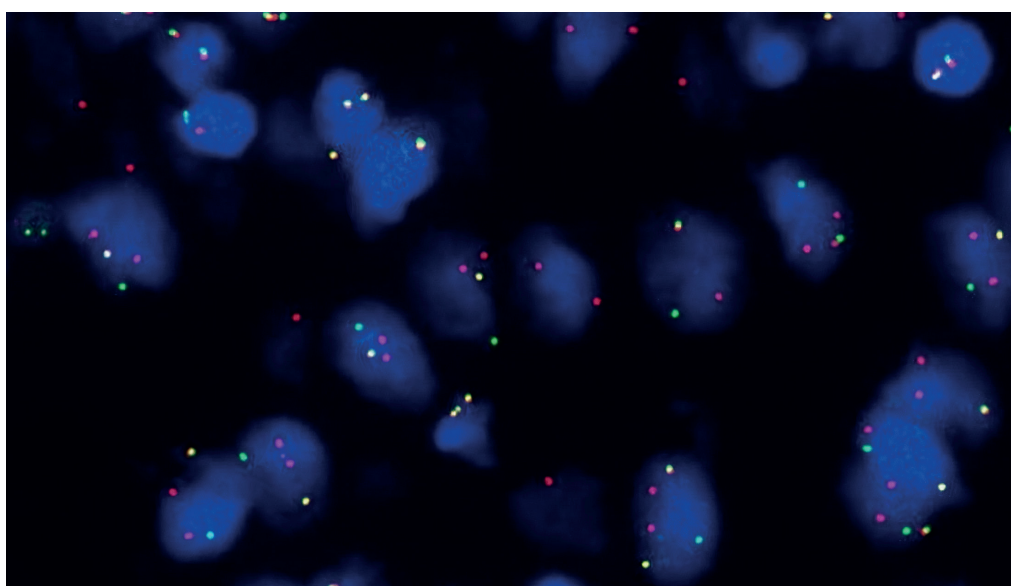
Interpretację badania FISH wykonuje lekarz patomorfolog.

Wynik badania powinien być odpowiednio zaraportowany oraz dołączony do rozpoznania patomorfologicznego i wraz z nim przekazany klinicyście.

Rzadko dostępny jest cały guz dlatego największy problem stanowi ilość materiału. Testy ALK i ROS1 są zwykle wykonywane u pacjentów z zaawansowaną chorobą, u których można pobrać materiał w postaci małej próbki biopsyjnej bądź komórek na cytoblok. [Tabela 2]

Rycina 5.

Ocena rearanzacji w genie ALK (FISH) – „break apart”.



PD-L1 (SP263)

Kolejnym badaniem predykcyjnym wykonywanym rutynowo w naszym zakładzie jest test na obecność białka PD-L1 (SP263) w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca.

Cząsteczka PD-L1 (ligand programowalnej śmierci komórki) jest białkiem, które występuje na powierzchni wielu komórek w organizmie ludzkim. Drugą kluczową cząsteczką jest PD1 (receptor programowanej śmierci komórki) występujący głównie na powierzchni limfocytów T. Połączenie ligandu PD-L1 z receptorem PD1 stanowi tzw. odpornościowy punkt kontrolny doprowadzający do inaktywacji limfocytów T oraz hamowania wytwarzania cytokin. Komórki nowotworowe bazując na tym mechanizmie tzn. wytwarzając ligand PD-L1 bronią się przed zniszczeniem przez układ odpornościowy.

Ekspresja białka PD-L1 (SP263) wykrywana jest przy użyciu króliczego przeciwciała monoklonalnego. Skrawki wyselekcjonowanego materiału powinny mieć grubość pomiędzy 4-6 µm, a szkiełko podstawowe powinno mieć zwiększoną adhezję tzn. być dodatnio naładowane. Kolejnym etapem jest suszenie i adhezja naniesionego materiału na szkiełkach podstawowych, poprzez umieszczenie ich w cieplarni na około 1-2 godzin w temp. 60°C. W zależności od klonu jaki stosujemy powinno się przygotować odpowiednie kontrole: w klonie SP263 – dodatnią kontrolą jest tkanka ludzkiego łożyska.

Każde badanie powinno składać się z dwóch preparatów: pierwszy z analizowaną próbką oraz tkanką kontrolną zabarwione przeciwciałem anty PD-L1 (SP263) oraz drugi z analizowaną próbką oraz tkanką kontrolną zabarwione kontrolą negatywną korzystając z odczynnika Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. [Rycina 6]

Przygotowane w ten sposób preparaty IHC umieszczamy w automatycznym aparacie VENTANA BenchMark ULTRA IHC/ISH, który za pomocą zestawu detekcyjnego OptiView DAB (Ventana Medical System, Inc) wykrywa reakcję barwną w czasie 3,5h.

Parametrem stosowanym do określenia stopnia ekspresji białka PD-L1 w komórkach raka niedrobnokomórkowego płuca jest TPS

(Tumor Proportion Score) czyli procentowa reprezentacja komórek nowotworowych z dodatnią reakcją błonową i/lub błonowo – cytoplazmatyczną do wszystkich komórek nowotworowych.

Należy pamiętać o spełnieniu kryterium minimalnej (100 komórek) ilości komórek nowotworowych. Za reakcję dodatnią korzystając z klonu SP263 uznajemy częściową lub pełną reakcją błonową lub cytoplazmatyczną niezależnie od jej intensywności [7]. [Rycina 7]

Interpretacją badania białka PD-L1 powinien zajmować się doświadczony patomorfolog z uwagi na trudności w samej ocenie – zabarwienie komórek innych niż nowotworowe (np. limfocyty, histiocyty). [Rycina 8]

Pomimo braku obowiązku certyfikowania zakładów patomorfologii z interpretacji poziomu ekspresji białka PD-L1 zgodnie z programem lekowym B.6., warto uczestniczyć w takich programach ponieważ jest to dobry krok w kierunku standaryzacji metody.



KWALIFIKACJA DO EW. BADAŃ PREDYKCYJNYCH LECZENIA RAKA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO

Czy wiesz, że:

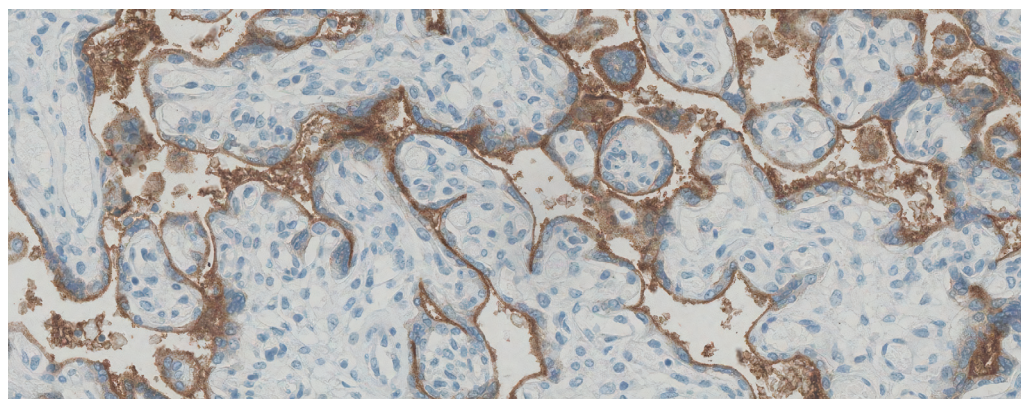
zgodnie z aktualnym programem lekowym w IV stopniu zaawansowania:

- raka płaskonabłonkowego powinno się ocenić poziom ekspresji (TPS) białka PD-L1
- raka gruczołowego oskrzelopochodnego /wielkokomórkowego powinno się ocenić sekwencyjnie mutację w genie EGFR, rearanżację genu ALK i ROS1 oraz poziom ekspresji (TPS) białka PD-L1

Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii.
PTP 2020

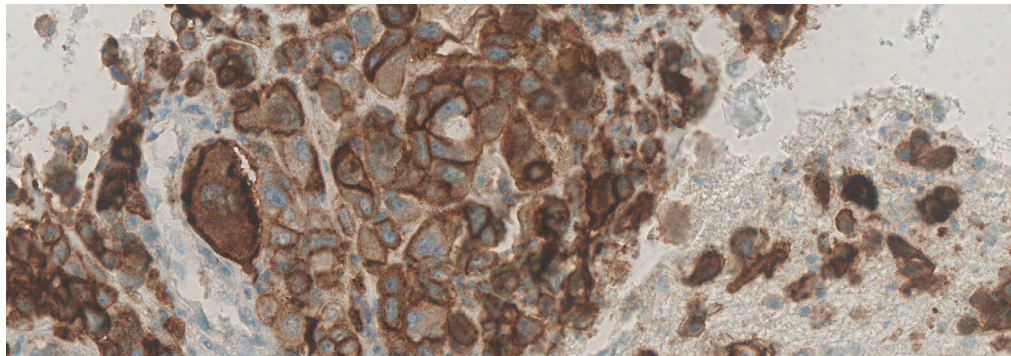
Rycina 6.

Tkankę kontrolną dla klonu SP263 stanowi łożysko.



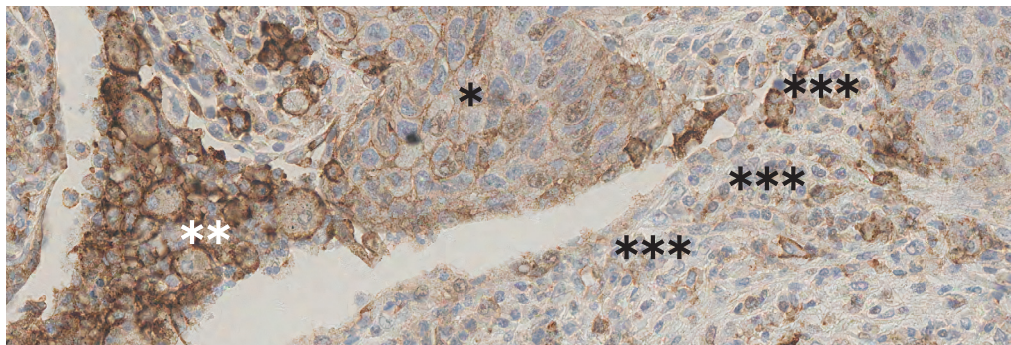
Rycina 7.

Dodatnią reakcję PD-L1 (SP263) stanowi częściowa lub pełna reakcja błonowa/cytoplazmatyczna niezależnie od jej intensywności.



Rycina 8.

Ekspresja białka PD-L1 (SP263) w komórce nowotworowych (*), makrofagach (**) oraz limfocytach (***).



Podsumowanie

Nowoczesna diagnostyka patomorfologiczna musi nadążać za postępem i dostosowywać się do zróżnicowanych technik pobierania materiału, zmieniających się kryteriów rozpoznania nowotworów oraz poszukiwania wciąż nowych markerów predykcyjnych.

Z jednej strony mało inwazyjne, a przez to potencjalnie bezpieczniejsze i wiążące się z krótkim czasem hospitalizacji, techniki (EBUS/EUS) dostarczają mniejszą ilość materiału biologicznego w porównaniu z dużym materiałem operacyjnym.

Z drugiej strony oczekiwania względem tzw. kompleksowego badania patomorfologicznego stają się coraz większe. Rozpoznanie histopatologiczne musi być precyzyjne z uwzględnieniem badań różnicujących oraz powinno zawierać inkorporowany wynik badań predykcyjnych.

Na koniec kluczowy staje się krótki czas odpowiedzi. Żeby sprostać wszystkim oczekiwaniom ważne jest wprowadzenie i stały monitoring algorytmu opracowania materiału już na etapie rejestracji badania, a skończywszy na wydaniu wyniku.

Bibliografia

1. Breathing in a new era: a comparative analysis of lung cancer policies across Europe. s.l.: © The Economist Intelligence Unit Limited, 2020.
2. Zdrowia, Ministerstwo. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>. Program B6 - Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. [Online] styczeń 2021.
3. Cancer, International Agency for Research on. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours [Internet]. Lyon (France). s.l.: IARC WHO, 2021.
4. PTP, Ministerstwo Zdrowia -. Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. 2020.
5. Guidelines*, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN. NCCN Guidelines Version 4.2021 Non-Small Cell Lung Cancer.
6. IASLC. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing In Lung Cancer. Second edition. .
7. IASLC Atlas of PD-L1 Testing In Lung Cancer. Second edition. .
8. P., Wójcik. Optymalizacja i aspekty jakościowe w diagnostyce molekularnej raka płuca. OnkoRoche. 2019.

KWALIFIKACJA DO EW. BADAŃ PREDYKCYJNYCH WŁAŚCIWYCH DLA DANEGO NOWOTWORU

Czy wiesz, że:

- zgodnie z aktualnymi programami lekowymi w stopniu zaawansowanego m.in. raka gruczołowego jelita grubego, czerniaka, raka jajnika, raka piersi, raka żołądka powinno się ocenić właściwe badania predykcyjne (immunohistochemiczne i molekularne) dla danego typu nowotworu

Program lekowy: B.4. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego, B.9. Leczenie raka piersi, B.48. Leczenie czerniaka złośliwego skóry, B.50. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika, B.58. Leczenie zaawansowanego raka żołądka

Artykuł powstał w oparciu o doświadczenia własne.

Szybkie testy antygenowe do samodzielnego wykonania: SARS-CoV-2 Antigen Self Test Nasal

Paweł Żyżko, Product Manager Hematology Coagulation and POC Products Centralised and Point of Care Solutions, Roche Diagnostics Polska

1 kwietnia 2021 ukazał się artykuł autorstwa AOTMiT* pt.: „Szybkie testy antygenowe do samodzielnego testowania wkrótce na rynku?”. Autorzy w ślad za doniesieniami z zagranicy pisali: „W Unii Europejskiej dostępne są już szybkie testy antygenowe (ang. Rapid antigen detection tests, RADTs), które mogą być stosowane jako samokontrola w celu wykrycia SARS-CoV-2 – powiadomiło Europejskie Centrum ds. Kontroli Chorób (ECDC) w komunikacie z marca br. (Considerations on the use of self-tests for COVID-19 in the EU/EEA).”

„Z punktu widzenia zdrowia publicznego, samokontrola może przynieść korzyści, gdy jest stosowana jako uzupełnienie profesjonalnie administrowanych RADT lub testów RT-PCR. Może ona poprawić dostępność do badań” – oceniają urzędnicy. „Pozwala osobom indywidualnym na bardzo szybkie uzyskanie wyniku, co może pomóc we wczesnym wykrywaniu przypadków zakażeń i ograniczeniu dalszego przenoszenia się choroby w społeczności.” AOTMiT cytuje tu Raport Naukowo-Techniczny opracowany przez European Centre For Disease Prevention and Control (ECDC) pt.: Komunikat dotyczący stosowania testów do samokontroli w kierunku COVID-19 w UE/EOG i opublikowany 17 marca 2021 r.

Raport ten oprócz kilku ciekawych wniosków zawiera również scenariusze zastosowania testów antygenowych do samokontroli. Warto zapoznać się z całym dokumentem <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/considerations-use-self-tests-covid-19-eueea>.

Firma Roche Diagnostics Polska sp. z o.o. wprowadza do oferty kolejny test: **SARS-CoV-2 Antigen Self Test Nasal**. Test przeznaczony jest do stosowania w warunkach domowych i będzie dostępny m.in. w aptekach, sprzedawany w opakowaniach zbiorczych po pięć sztuk. **SARS-CoV-2 Antigen Self Test Nasal** to szybki chromatograficzny test immunologiczny, który wykrywa białko nukleokapsydu SARS-CoV-2 w wymazie z nosa.

Kliniczną skuteczność testu zmierzono w badaniu porównawczym z wysoce czułym testem RT-PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy z

odwrotną transkryptazą) firmy Roche. Metoda RT-PCR jest złotym standardem wykrywania SARS-CoV-2^[1,2]. W przeprowadzonym badaniu czułość względna testu **SARS-CoV-2 Antigen Self Test Nasal** wyniosła 91,1%*, a swoistość względna 99,6%.^[3] Wysoka swoistość oznacza zdolność testu do prawidłowej identyfikacji pacjentów niezakażonych.

W innym niezależnym badaniu, w którym pacjenci samodzielnie, korzystając z ilustrowanej instrukcji, pobrali próbki, wykonali test i odczytali wynik – większość uczestników badania uznała procedury za łatwe do samodzielnego wykonania^[4].

Test antygenowy wykrywa specyficzne białka, które są strukturalnymi i funkcjonalnymi składnikami patogenu. Test dostarcza odpowiedzi „tak/nie”, wskazując na obecność lub brak antygeny w próbce. Test można wykonać w dowolnym miejscu: w punkcie opieki zdrowotnej, w aptece lub w domu.

Obecny w próbce antygen (białko nukleokapsydu) wiąże się ze specyficznymi przeciwciałami. Efektem reakcji jest wizualny sygnał na pasku testowym po 15 minutach od naniesienia próbki. Szybki test antygenowy daje wiarygodne wyniki i identyfikuje osoby z wysokim poziomem wirusii^[5]. Test może być stosowany zarówno przez osoby z objawami infekcji jak i przez osoby bezobjawowe.

<https://www.rynekapteki.pl/farmakologia/szybkie-testy-antygenowe-do-samodzielnego-testowania-wkrotce-na-rynku,42657.html>

* czułość dla Ct ≤ 30



Jak wykonać test?

Instrukcja na stronie:

<https://www.roche.pl/pl/roche-diagnostyka/szybki-test-wymazowy.html>

Bibliografia

1. Péré H, Podglajen I, Wack M et al. (2020). J of Clin Microbiol 58, e00721-20
2. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J et al. (2021). Nat Mater. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41563-020-00906-z>

3. SD Biosensor. (2021). Ulotka dołączona do opakowania SARS-CoV-2 Antigen Self Test Nasal
4. Lindner AK, Nikolai O, Rohardt C et al. (2021). DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.20249009>
5. Cerutti, Kruger, van Beek, Igloi, Kruttgen, Salvagno

Elecsys® EBV IgM, Elecsys® EBV VCA IgG, Elecsys® EBV EBNA

Nowy panel testów Elecsys w ofercie Roche Diagnostics



Szanowni Państwo,

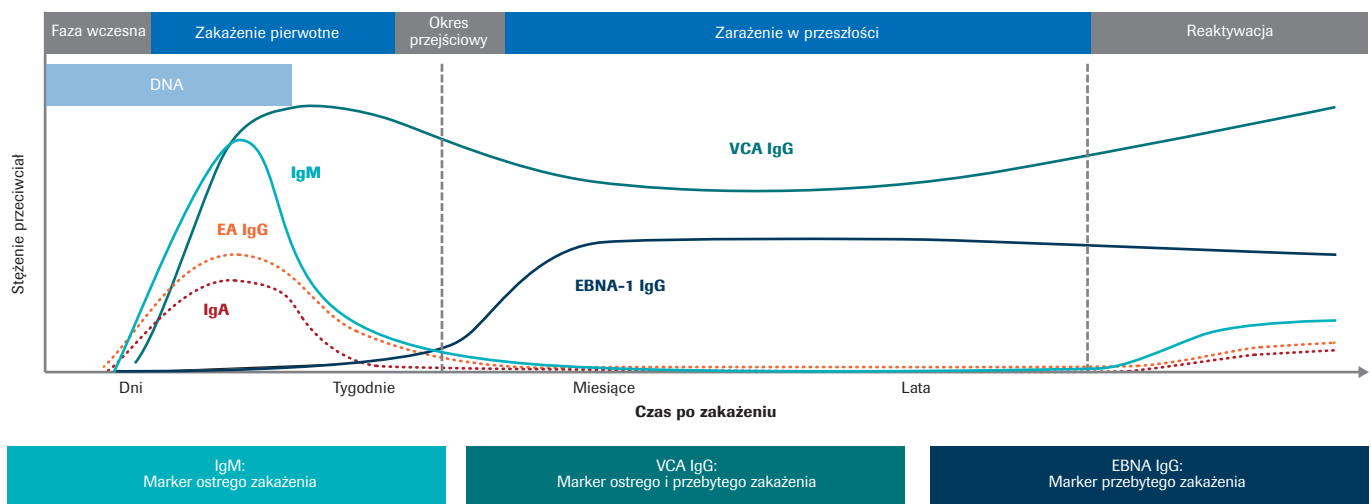
Z przyjemnością informujemy o wprowadzeniu do naszej oferty panelu Elecsys® EBV składającego się z trzech testów immunochemicznych: **Elecsys® EBV IgM, Elecsys® EBV IgG i Elecsys® EBV EBNA IgG**. Panel EBV uzupełnia portfolio Roche, umożliwiając laboratoriom konsolidację większej liczby testów na systemach immunochemicznych **cobas e**.

Informacje o EBV

- Wirus Epsteina-Barr (EBV), znany również jako ludzki herpeswirus 4 (HHV4), występuje powszechnie u ludzi. Ponad 90% światowej populacji ulega zakażeniu przed osiągnięciem wieku dorosłego.¹⁻²
- Po zakażeniu pierwotnym u osób immunokompetentnych EBV pozostaje utajony przez całe życie.
- EBV jest przenoszony głównie przez ślinę, ale także w wyniku przetoczenia krwi, przeszczepienia narządów litych, macierzystych komórek krwiotwórczych oraz drogą kontaktów seksualnych.
- Pierwotne zakażenie EBV w dzieciństwie jest przeważnie bezobjawowe, ale u nastolatków i osób dorosłych, często prowadzi do mononukleozy zakaźnej (IM - ang. infectious mononucleosis), która klinicznie objawia się gorączką, zapaleniem gardła i limfadenopatią. IM u większości osób ustępuje samoistnie.
- Zakażenie EBV wiąże się z chorobami nowotworowymi, takimi jak np. chłoniak Burkitta, chłoniak Hodgkina, rak jamy nosowo-gardłowej, rak żołądka, a także z niektórymi chorobami autoimmunologicznymi.

Znaczenie kliniczne badań serologicznych w diagnostyce EBV

- Serologiczne wykrywanie swoistych przeciwciał przeciwko EBV stosuje się rutynowo:
 - aby potwierdzić rozpoznanie mononukleozy zakaźnej
 - w diagnostyce różnicowej innych chorób o podobnej prezentacji klinicznej, takich jak zakażenia z grupy TORCH, wirusowe zapalenia wątroby czy HIV
 - aby określić status immunologiczny dawców i biorców przed przeszczepem narządów litych lub macierzystych komórek krwiotwórczych
- Badania serologiczne w kierunku EBV opierają się na oznaczeniu trzech różnych markerów (przeciwciał): IgM, VCA IgG i EBNA IgG, w celu określenia stadium zakażenia (Schemat 1).
- Swoiste przeciwciała IgM przeciwko EBV pojawiają się wkrótce po wystąpieniu zakażenia i zwykle ustępują po kilku tygodniach. Przeciwciała IgG przeciwko antygenowi kapsydowemu EBV (VCA) pojawiają się wkrótce po IgM i utrzymują się przez całe życie. Przeciwciała IgG przeciwko antygenowi jądrowemu-1 wirusa Epsteina-Barr (EBNA-1) pojawiają się kilka tygodni lub miesięcy po wystąpieniu choroby, a także utrzymują się przez całe życie.
- W związku z tym obecność swoistych przeciwciał IgM i VCA IgG zwykle wskazuje na ostre zakażenie EBV, podczas gdy obecność przeciwciał IgG przeciwko VCA i EBNA-1 zwykle wskazuje na zakażenie w przeszłości.



Schemat 1. Profil serologiczny zakażenia EBV, przedstawia trzy główne markery stosowane do określenia stadium zakażenia EBV.

Panel Elecsys® EBV

Panel Elecsys® EBV składa się z trzech różnych zestawów odczynników: Dostępne są dwa zestawy kontroli jakości:

- Elecsys® EBV IgM
- Elecsys® EBV VCA IgG
- Elecsys® EBV EBNA IgG
- PreciControl EBV IgM/VCA IgG
- PreciControl EBV EBNA IgG

Kalibrator (CalSet) znajduje się w opakowaniu każdego zestawu odczynników.

Zastosowanie (CE-IVD)

Elecsys® EBV IgM

Test immunochemiczny do jakościowego wykrywania in vitro przeciwciał IgM przeciwko wirusowi Epsteina-Barr (EBV) w ludzkiej surowicy i osoczu. Test przeznaczony jest do stosowania jako pomoc w diagnostyce mononukleozy zakaźnej i określeniu stadium zakażenia EBV. Test elektrochemiluminescencyjny „ECLIA” przeznaczony jest do stosowania na analizatorach **cobas e**.

Elecsys® EBV VCA IgG

Test immunochemiczny do jakościowego wykrywania in vitro przeciwciał IgG przeciwko antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w ludzkiej surowicy i osoczu. Test przeznaczony jest do stosowania jako pomoc w diagnostyce mononukleozy zakaźnej i określeniu stadium zakażenia EBV. Test elektrochemiluminescencyjny "ECLIA" przeznaczony jest do stosowania na analizatorach **cobas e**.

Elecsys® EBV EBNA IgG

Test immunochemiczny do jakościowego wykrywania in vitro przeciwciał IgG przeciwko antygenowi jądrowemu-1 wirusa Epsteina-Barr (EBNA-1) w ludzkiej surowicy i osoczu. Test przeznaczony jest do stosowania jako pomoc w diagnostyce mononukleozy zakaźnej i określeniu stadium zakażenia EBV. Test elektrochemiluminescencyjny "ECLIA" przeznaczony jest do stosowania na analizatorach **cobas e**.

Elecsys® PreciControl EBV IgM/VCA IgG i Elecsys® PreciControl EBV EBNA IgG

PreciControl EBV IgM/VCA IgG służy do kontroli jakości testów Elecsys EBV IgM i Elecsys VCA IgG na analizatorach **cobas e**.
PreciControl EBV EBNA IgG służy do kontroli jakości testu Elecsys EBV EBNA IgG na analizatorach **cobas e**.

Uwaga: W celu serologicznego określenia stadium zakażenia EBV powinno się stosować kombinację trzech testów (Elecsys EBV IgM, Elecsys EBV VCA IgG i Elecsys EBV EBNA IgG).

Charakterystyka testów

EBV IgM		EBV VCA IgG		EBV EBNA IgG	
Systemy		analizator cobas e 411 moduły cobas e 601/cobas e 602 jednostki analityczne cobas e 402/cobas e 801			
Czas oznaczenia		18 min			
Zasada testu		μ - capture test kanapkowy z dwoma antygenami (DAGS)			
Kalibracja		dwupunktowa			
Interpretacja		COI < 0,6 = próbka niereaktywna COI ≥ 0,6 < 1,0 = wynik graniczny COI ≥ 1,0 = próbka reaktywna		COI < 0,7 = próbka niereaktywna COI ≥ 0,7 < 1,0 = wynik graniczny COI ≥ 1,0 = próbka reaktywna COI < 1,0 = próbka niereaktywna COI ≥ 1,0 = próbka reaktywna	
Rodzaje próbek		Surowica pobrana przy użyciu standardowych probówek lub probówek zawierających żel separujący. Osocze z heparyną litową K ₂ - EDTA i K ₃ - EDTA. Można stosować próbki z osoczem zawierającym żel separujący.			
Objętość próbki		10 μl (E1G), 6 μl (E2G)		35 μl (E1G), 21 μl (E2G) 10 μl (E1G), 6 μl (E2G)	
Stabilność po otwarciu		8 tygodni (analizator cobas e 411 , moduły cobas e 601 / cobas e 602) 16 tygodni (moduły cobas e 801)			
Precyzja pośrednia w próbkach dodatnich		e 411: CV 2,0 - 3,0% e 601/e 602: CV 1,9 - 2,5% e 801: CV 2,1 - 3,5%		e 411: CV 2,4 - 3,8% e 601/e 602: CV 2,4 - 6,6% e 801: CV 2,6 - 4,2% e 411: CV 2,0 - 3,0% e 601/e 602: CV 1,9 - 2,5% e 801: CV 2,1 - 3,5%	
Czułość względna		98,31% (96,55 - 99,18%)		98,40% (97,55 - 98,96%) 99,53% (98,80 - 99,82%)	
Swoistość względna		97,44% (96,38 - 98,20%)		98,74% (96,81 - 99,51%) 99,07% (98,09 - 99,55%)	

Ocena wydajności panelu EBV³⁻⁷

- Wyniki analityczne i kliniczne panelu EBV oceniono w laboratorium R&D Roche w Penzberg (Niemcy) w 3 różnych ośrodkach w Europie.
- Działanie panelu EBV odniesiono do dwóch paneli porównawczych EBV (Abbott ARCHITECT i DiaSorin LIAISON).
- Względną czułość i swoistość oceniono na 1734 próbkach (1068 próbek rutynowych badanych w kierunku EBV, 467 próbek od pacjentów z domniemanym ostrym zakażeniem i 199 domniemyanych próbek seronegatywnych).
- Wykazano, że względna swoistość i czułość panelu: Elecsys® EBV IgM, Elecsys® EBV VCA IgG i Elecsys® EBV EBNA IgG są porównywalne lub lepsze od paneli porównawczych.
- Panel Elecsys EBV prawidłowo sklasyfikował stadium zakażenia w przypadku ponad 95% próbek i uzyskano mniejszą liczbę wyników nieokreślonych w odniesieniu do paneli porównawczych.

Korzyści stosowania panelu Elecsys EBV

- Uruchomienie panelu Elecsys EBV zwiększy wydajność laboratorium dzięki konsolidacji markerów chorób zakaźnych i centralizacji badań na jednej platformie lub systemie analitycznym.
- Dokładne określenie etapu zakażenia EBV, ograniczy badania dodatkowe i uzupełniające, skracając czas wydania wyniku ostatecznego i optymalizując koszty.
- Zautomatyzowana procedura oznaczeń, skraca czas uzyskania wyniku i podjęcia decyzji klinicznej.

Informacje dotyczące zamawiania

Produkt	Wielkość opakowania	Numer katalogowy
Elecsys® EBV IgM ^{a)}	100 testów	08355258 190
Elecsys® EBV IgM ^{b)}	300 testów	08355274 190
Elecsys® EBV VCA IgG ^{a)}	100 testów	08355312 190
Elecsys® EBV VCA IgG ^{b)}	300 testów	08355355 190
Elecsys® EBV EBNA IgG ^{a)}	100 testów	08355371 190
Elecsys® EBV EBNA IgG ^{b)}	300 testów	08355380 190
PreciControl EBV IgM/VCA IgG ^{a), b)}	2 x 2,0 ml	08355428 190
PreciControl EBNA IgG ^{a), b)}	4 x 1,0 ml	08355436 190
Diluent Universal 2 ^{a)}	2 x 36 ml	05192943 190
Diluent Universal ^{b)}	45,2 ml	07299001 190

Do stosowania:

^{a)} na analizatorze **cobas e 411** i modułach **cobas e 601/cobas e 602**

^{b)} na jednostkach analitycznych **cobas e 402/cobas e 801**

Bibliografia

1. Balfour HH, Jr, et al.. *J Infect Dis.* 2013;208(8):1286-93.
2. Dudley et al. *Nephron Clin Prac* (2011) 118 Suppl 1:c209-24.
3. Plan walidacji panelu Elecsys EBV.
4. Raport z badania – CIM RD003700.
5. Elecsys EBV IgM. *Metodyka testu. Wer. 1. 2020.*
6. Elecsys EBV VCA IgG. *Metodyka testu. Wer. 1. 2020.*
7. Elecsys EBV EBNA IgG. *Metodyka testu. Wer. 1. 2020.*

Roche partnerem unikalnej w skali Europy Centralnej inicjatywy Warsaw Health Innovation Hub (WHIH)

Małgorzata Szpejewska-Cedro, Communication Partner, Roche Polska sp. z o.o.

Roche został partnerem wyjątkowej inicjatywy jaką jest Warsaw Health Innovation Hub (WHIH). Inauguracja projektu odbyła się 10 czerwca w Kancelarii Prezesa Rady Ministrów przy udziale premiera Mateusza Morawieckiego, p.o. Prezesa Akademii Badań Medycznych Radosława Sierpińskiego, Ministra Zdrowia Adama Niedzielskiego, a także przedstawicieli firm założycielskich: Roche Polska, AstraZeneca, Microsoft, Polpharma oraz EIT Health. Naszą organizację reprezentowała General Manager Irma Veberič oraz Dyrektor Działu Strategii Rozwoju Rozwiązań Systemowych i Komunikacji, Krzysztof Adamcewicz. W wydarzeniu, wirtualnie, uczestniczył również Joerg Rupp, Head Pharma International - IZ. Uczestnicy spotkania podpisali porozumienie o współpracy.

Pionierska współpraca

To pierwsza tego typu inicjatywa w skali całej Europy Centralnej, która będzie łączyła współpracę sektora publicznego z biznesem w celu tworzenia innowacyjnych rozwiązań medycznych, technologicznych i prawnych, na rzecz poprawy zdrowia pacjentów oraz zwiększenia wydajności polskiego systemu ochrony zdrowia. Celem działań ma być podniesienie jakości terapii i rozwiązań jakie można zaoferować polskim pacjentom. W zamyśle, WHIH ma stwarzać warunki umożliwiające szybką ścieżkę przekształcania pomysłów w konkretne produkty, procesy czy usługi. Hub ma również uwzględniać interesy rozwojowe polskiego sektora biomedycznego.

Podczas spotkania premier Mateusz Morawiecki przyznał, że WHIH to pierwsza tego typu platforma nie tylko w Polsce, ale także w Europie Centralnej. "Potencjał naszych badaczy i firm, a także doświadczenie globalnego sektora bio-tech pozwoli na dostarczenie korzyści polskim pacjentom. Wspierając takie inicjatywy chcemy kreować dobre warunki do rozwoju systemu ochrony zdrowia w naszym kraju. W Polsce mamy coraz więcej startupów i projektów naukowych. To potencjał, który nie może zostać zmarnowany".

Wkład Roche w rozwój innowacji w Polsce

Irma Veberič zabierając głos podkreślała - "Roche w ciągu ostatnich 6 lat zainwestował w Polsce blisko 4 mld zł. Co roku zwiększamy skalę inwestycji, które w 2020 r. osiągnęły ponad 1 mld zł. Stale zwiększamy również liczbę badań klinicznych w Polsce, tylko w 2019 r. prawie 1100 pacjentów zyskało dostęp do najnowocześniejszych terapii. Wraz z Centrum Onkologii w Warszawie otworzyliśmy pierwszy w Polsce ośrodek badań wczesnych faz. To elementy ekosystemu, który staramy się współtworzyć, aby dać impuls do dalszego dynamicznego wzrostu działalności innowacyjnej prowadzonej w Polsce. Wierzymy, że Warsaw Health Innovation Hub będzie kolejnym ważnym elementem, promującym najbardziej innowacyjne aktywności i proinnowacyjne zmiany w systemie ochrony zdrowia, a finalnie wpłynie na poprawę jakości życia polskich pacjentów".

WHIH - model funkcjonowania

Partnerzy prywatni w ramach tworzonych przez siebie funduszy grantowych będą finansować tworzenie przez polskich naukowców i badaczy, innowacyjnych i przełomowych rozwiązań medycznych i technologicznych w najważniejszych obszarach z punktu



widzenia polskiego systemu ochrony zdrowia.

Działania w ramach WHIH będą dotyczyć trzech obszarów strategicznych: innowacji farmaceutycznych, w tym technologii medycznych, innowacji w zakresie wyrobów medycznych oraz rozwiązań cyfrowych w obszarze zdrowia. Utworzony projekt będzie szansą na współpracę polskich naukowców i badaczy z globalnymi firmami w zakresie biotechnologii i innowacji.

Rola diagnostyki w rozwoju innowacji

Pandemia COVID-19 była katalizatorem wielu zmian. Doświadczenia jakie za sobą przyniosła potwierdziły, że kluczową kwestię w dobrze funkcjonującym systemie opieki zdrowotnej spełnia prędko działająca diagnostyka. Dotyczy to również każdej innej jednostki chorobowej. Przyszłe strategie diagnostyczne dzięki wykorzystaniu sztucznej inteligencji i zastosowaniu trendów cyfrowych mogą przyspieszać ścieżkę rozpoznania, dostarczając dokładną i terminową diagnozę.



AKADEMIA Zdrowia Kobiet

Akademia Zdrowia Kobiet to projekt edukacyjny.

Powstał, aby przekazać najważniejsze informacje o chorobach, które mogą dotyczyć kobiet i zachęcić je do regularnych badań.

Jeśli dbasz o swoje zdrowie i chcesz mieć pewność, że jesteś zdrowa wejdź na stronę akademiazdrowiakobiet.pl

Zapoznaj się z aktualnymi informacjami na temat:

Wirusa HPV

co to za wirus, jak można się nim zakazić, jakie choroby wywołuje i co zrobić, aby im zapobiegać.

Potrójnie ujemnego raka piersi

co to za podtyp nowotworu, jakie są nowoczesne możliwości jego leczenia i u których kobiet można je zastosować.

Akademia Zdrowia Kobiet to baza wiedzy:

Filmy z ekspertami



Artykuły



Historie pacjentek

Treści na stronie zostały skonsultowane merytorycznie przez ekspertów medycznych.



©2021 Roche Diagnostics Polska

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa
22 481 55 55
polska.diagnostics@roche.com

www.roche.pl



MC-PL-00405

Projekt i realizacja:
EDC Expert Direct Communication Sp. z o.o.

ISSN 1644-8448, nakład: 1000 egz.