

Zasady wykonywania i finansowania badania nieprawidłowości genu *ALK* u polskich chorych na gruczołowego raka płuca w kwalifikacji do terapii inhibitorami *ALK*

Paweł KRAWCZYK

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
Lublin

Rearanżacja genu *ALK* (ang. *anaplastic lymphoma kinase*) jest aberracją chromosomową w komórkach nowotworowych, która występuje u około 4,5% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), niemal wyłącznie u pacjentów z podtypem gruczołowym lub gruczołowo-płaskonabłonkowym, częściej u kobiet i osób niepalących papierosów. Po raz pierwszy została zidentyfikowana u chorych na chłoniaka anaplastycznego – stąd nazwa genu. Rearanżacja polega najczęściej na inwersji w obrębie chromosomu 2 i przeniesieniu fragmentu genu *ALK* w rejon promotora genu *EML4* (ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*), chociaż możliwe są także inne translokacje chromosomowe. W wyniku tego zaburzenia powstaje gen fuzyjny *EML4-ALK*. W warunkach fizjologicznych ekspresja prawidłowego genu *ALK* występuje przede wszystkim w życiu płodowym i jest odpowiedzialna za rozwój i dojrzewanie centralnego układu nerwowego (CUN). W przypadku osób chorych na raka płuca gen *ALK* podlega, w wyniku inwersji, kontroli ze strony promotora genu *EML4*, co powoduje jego transkrypcję i ekspresję nieprawidłowego białka *ALK* na powierzchni komórek nabłonka oskrzeli. To z kolei skutkuje rozpoczęciem procesu przekształcania komórek nabłonka w komórki nowotworowe. Rearanżacja genu *ALK* występuje u chorych na NDRP niemal zawsze jako samodzielne zaburzenie genetyczne (nie współistnieje z mutacjami w genach *EGFR*, *BRAF* i innych). Ponadto pojawienie się omawianej nieprawidłowości genetycznej zwiększa ryzyko rozwoju przerzutów do CUN u pacjentów z gruczołowym rakiem płuca.

W terapii chorych na NDRP z rearanżacjami genu *ALK* zastosowanie znalazły inhibitory *ALK* pierwszej, drugiej i trzeciej generacji. Inhibitorem *ALK* pierwszej

generacji jest kryzotynib, w Polsce refundowany w pierwszej linii leczenia oraz w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii dla chorych na raka gruczołowego w stadium IIIB lub IV z rearanżacjami genu *ALK*. Inhibitorami *ALK* drugiej generacji są certynib, alektynib i brygatynib. Rejestracja europejska tych leków obejmuje dwa wskazania: pierwszą linię leczenia u pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV z rearanżacjami genu *ALK* oraz kolejną linię leczenia u pacjentów progresujących po początkowo skutecznej terapii kryzotynibem. Zarówno leczenie inhibitorami *ALK* drugiej generacji w pierwszej linii, jak i leczenie sekwencyjne (kryzotynib w pierwszej linii, a w razie progresji – jeden z inhibitorów *ALK* wyższej generacji) mają swoich zwolenników i przeciwników.

W Polsce z grupy inhibitorów *ALK* drugiej generacji refundowany jest tylko alektynib – w pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia u chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z rearanżacjami genu *ALK* (trzecia linia dotyczy tutaj pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią w pierwszej linii, a następnie kryzotynibem w drugiej linii). W Europie brak jeszcze rejestracji inhibitora *ALK* trzeciej generacji – lorlatynibu, który może być skuteczny w pierwszej linii leczenia, a także u chorych z progresją w trakcie terapii inhibitorami *ALK* pierwszej i drugiej generacji (w tym alektynibem).

Diagnostyka nieprawidłowości genu *ALK* u chorych na NDRP

Zapisy programu lekowego B6, który umożliwia leczenie chorych na NDRP za pomocą kryzotynibu i alektynibu, pozwalają na wykorzystanie do diagnostyki nieprawidłowości genu *ALK* trzech metod diagnostycznych.

Pierwszą jest stwierdzenie na powierzchni komórek nowotworowych ekspresji nieprawidłowego białka *ALK* metodą immunohistochemiczną (IHC). Najczęściej wykorzystuje się przeciwciało monoklonalne D5F3 oraz odczynniki i automatyczną barwiąrkę typu BenchMark firmy Ventana. Metoda IHC – przeznaczona do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostics*, IVD) – jest szybka, prosta i stosunkowo tania. Preparaty mikroskopowe

powinien oceniać doświadczony patomorfolog w mikroskopie świetlnym.

Drugą metodą wykrywającą rearanżację genu *ALK* jest technika fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridisation*, FISH). Wykorzystuje ona sondy molekularne typu *break apart* znakowane fluorochromami, które są specyficzne dla wybranych regionów genu *ALK*. U chorych z prawidłowym genem *ALK* i u osób zdrowych sygnały z sond nakładają się na siebie, a w przypadku pęknięcia genu *ALK* i translokacji jego fragmentu dochodzi do rozdzielenia sygnału z dwóch sond. Metoda FISH jest czasochłonna (2 dni robocze), skomplikowana i dwukrotnie bardziej kosztowna od IHC (koszt odczynników i konieczność oceny preparatów w mikroskopie fluorescencyjnym), a także wymaga zaangażowania patomorfologa i doświadczonego biologa molekularnego. Z uwagi na agresywny przebieg barwienia FISH w kilkunastu procentach przypadków dochodzi do utraty materiału ze szkiełka mikroskopowego pod wpływem kolejnych inkubacji, co przekłada się na stosunkowo częste wyniki niediagnostyczne. Metoda ma certyfikat IVD i została wykorzystana w pierwszych badaniach klinicznych, w których stosowano kryzotynib w leczeniu chorych na NDRP z rearanżacjami genu *ALK*.

Ostatnią metodą diagnostyczną dopuszczoną przez Ministerstwo Zdrowia i NFZ do diagnostyki nieprawidłowości genu *ALK* jest technika sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS). Procedury NGS są niezwykle skomplikowane (wysoko wykwalifikowany personel, wysokiej klasy aparatura), długotrwałe i kosztowne (w celu ograniczenia kosztów małe ośrodki często kumulują próbki od chorych, żeby na raz wykonać badanie u kilku pacjentów) oraz wymagają bardzo dobrej jakości DNA lub mRNA – rearanżacje genowe powinny być badane na poziomie transkryptu. Nawet u kilkudziesięciu procent chorych wynik badania NGS może być niewiarygodny, zwłaszcza jeśli kwasy nukleinowe ulegną fragmentacji pod wpływem niewłaściwego utrwalania. Testy NGS są także zazwyczaj mniej czułe od testów jednogennych (każdy nietypowy czy niemiarodajny wynik badania NGS musi zostać potwierdzony testami jednogennymi). Chociaż w ostatnich latach dokonał się gigantyczny postęp w technologii NGS, nadal nie jest to metoda dostępna dla wszystkich pacjentów, zwłaszcza w Polsce. Większość procedur NGS nie ma certyfikatu CE IVD, a ich przydatność w diagnostyce genetycznej u chorych na NDRP nie jest jeszcze zweryfikowana w badaniach klinicznych (często badania dopiero się toczą).

Materiał	Możliwości badania genetycznego	Problemy
preparat cytologiczny barwiony H+E	tylko badanie mutacji <i>EGFR</i> w komórkach z miejsca zaznaczonego przez patomorfologa	• niekiedy niski odsetek i mała liczba komórek nowotworowych • konieczność zużycia całego preparatu (brak dokumentacji)
preparat cytologiczny niebarwiony lub świeża tkanka	brak możliwości badania genetycznego	• brak możliwości patomorfologicznej oceny obecności i zawartości komórek nowotworowych
preparat cytologiczny po barwieniu IHC	brak możliwości badania genetycznego	• degradacja DNA w trakcie barwienia IHC
cytoblok	badanie mutacji <i>EGFR</i> , rearanżacji <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> oraz ekspresji PD-L1	• niekiedy niski odsetek i mała liczba komórek nowotworowych w wycinkach • brak możliwości oceny zawartości komórek nowotworowych w preparatach seryjnie krojonych • degradacja materiału genetycznego podczas niewłaściwego utrwalania w formalinie (lub alkoholach) i zatapiania w parafinie
materiał tkankowy FFPE	badanie mutacji <i>EGFR</i> , rearanżacji <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> oraz ekspresji PD-L1	• niekiedy niski odsetek i mała liczba komórek nowotworowych w wycinkach • degradacja materiału genetycznego podczas niewłaściwego utrwalania w formalinie (lub alkoholach) i zatapiania w parafinie

Tabela 1. Rodzaj materiału pobranego od chorego na NDRP a możliwości oceny czynników predykcyjnych w kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii

Materiał do badań genetycznych stanowią tkanka lub komórki nowotworowe pobrane w trakcie biopsji guza albo zabiegu operacyjnego. Materiał powinien zostać utrwalony w 10-procentowym roztworze zbuforowanej formaliny w nieprzekraczalnym czasie od 6 do 48 godzin, a następnie zatopiony w parafinie (ang. *formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE). W tabeli 1 zestawiono rodzaje materiału i możliwości oceny poszczególnych czynników predykcyjnych w kwalifikacji do terapii spersonalizowanej u chorych na NDRP.

W przypadku diagnostyki rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* istotny jest fakt, że badań nie można przeprowadzić w preparatach cytologicznych utrwalonych na szkiełku mikroskopowym i wybarwionych hematoksyliną i eozyną. Biopsjaty uzyskane z biopsji cienkoigłowej, np. w procedurze EBUS-TBNA (ang. *endobronchial ultrasound – transbronchial needle aspiration*), muszą zawsze zostać przygotowane do dalszej diagnostyki w postaci cytobloków. Oczywiście najbardziej miarodajna diagnostyka nieprawidłowości genu *ALK* wykonywana jest w dużych materiałach pooperacyjnych lub uzyskanych w drodze diagnostycznych procedur torakochirurgicznych. Jednak taki materiał należy do rzadkości u chorych na miejscowo zaawansowanego albo zaawansowanego NDRP. Biorąc pod uwagę bardzo ograniczoną ilość materiału pozyskiwanego od chorych na NDRP do diagnostyki patomorfologicznej i genetycznej, możemy się spodziewać zużycia materiału w toku procedur diagnostycznych. Dotyczy to nawet kilkunastu procent chorych na NDRP. W takich przypadkach diagnostyka mutacji w genie *EGFR* zazwyczaj jest jeszcze możliwa, ale w kolejnych preparatach – przeznaczanych do diagnostyki nieprawidłowości genów *ALK* i *ROS1* – komórek nowotworowych już się nie stwierdza. Wykorzystanie techniki NGS otwiera możliwości oznaczania rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w wolnym, krążącym nowotworowym DNA lub mRNA izolowanym z krwi obwodowej. Jednak technika ta ma wciąż zbyt małą czułość i jest zbyt mało dostępna, by mogła wejść do rutynowej praktyki klinicznej, zwłaszcza w Polsce.

Rozliczanie badań immunohistochemicznych i genetycznych dotyczących nieprawidłowości genu *ALK* u chorych na NDRP

Omówienie tego zagadnienia należy rozpocząć od zdefiniowania diagnostycznego laboratorium genetycznego. Jest ono podmiotem wykonującym działalność leczniczą wpisanym do odpowiedniego rejestru wojewódzkiego i do Rejestru Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych (KRDL). W programach lekowych NFZ pojawił się zapis, że laboratorium genetyczne diagnozujące nieprawidłowości molekularne u chorych na nowotwory

musi mieć europejski certyfikat udziału w zewnętrznej kontroli jakości prowadzonych badań (certyfikat każdorazowo musi dotyczyć badania konkretnej nieprawidłowości genetycznej w konkretnej jednostce chorobowej). Oznacza to, że laboratorium prawidłowo zdiagnozowało nieprawidłowości genetyczne w materiale przesłanym przez zagraniczne instytucje: European Society of Pathology (ESP) czy European Molecular Quality Network (EMQN). Ponadto jakość badań genetycznych jest regulowana w odrębnym dokumencie – obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 13 września 2016 roku (załącznik nr 4). W myśl obwieszczenia laboratoria genetyczne powinny wykorzystywać zestawy odczynników i aparaturę przeznaczone do diagnostyki *in vitro* (ze znakiem CE IVD). Laboratorium musi także zapewnić kompetentny personel wykonujący genetyczne badania diagnostyczne (diagności laboratoryjni z odpowiednimi specjalizacjami, kierownik ze specjalizacją z laboratoryjnej genetyki medycznej). Te i inne przepisy dotyczące funkcjonowania laboratoriów gwarantują doświadczenie w wykonywaniu badań genetycznych. Niestety w Polsce nie istnieją procedury, które umożliwiałyby kontrolę laboratoriów genetycznych i sprawdzały poprawność ich funkcjonowania.

Od 1 stycznia 2019 roku metoda IHC – najtańsza i najprostsza technika stosowana w diagnostyce nieprawidłowości genu *ALK* – może być w Polsce wykorzystywana jako samodzielna metoda w kwalifikacji chorych na raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego do terapii inhibitorami *ALK*. Jedynie w razie wątpliwości co do interpretacji wyniku badania IHC istnieje konieczność potwierdzenia rearanżacji genu *ALK* metodą FISH. Wątpliwości najczęściej zdarzają się w przypadku interpretacji odczynu IHC w cytobloku (uszkodzenie komórek podczas pobierania pod ciśnieniem w trakcie biopsji) oraz nieswoistej reakcji IHC w komórkach immunologicznych (w przerzutowym węzle chłonnym) lub neurogleju (w przerzutach do CUN). Niestety badania patomorfologiczne, takie jak IHC, nie są refundowane przez NFZ; sytuacja ma się zmieniać w 2020 roku. Z kolei badania genetyczne mają refundację – na mocy zarządzenia Prezesa NFZ nr 66/2018. Dlatego wiele szpitali niesłusznie rezygnuje z badania IHC na rzecz FISH w diagnostyce nieprawidłowości w genie *ALK*. Nie ma to uzasadnienia ani finansowego, ani merytorycznego (o zasadności badania IHC jako pierwszego badania nieprawidłowości genu *ALK* była mowa powyżej). Problemy w rozliczaniu badań czynników predykcyjnych są trudne do zrozumienia nawet dla pracowników działów ekonomiczno-financek poszczególnych szpitali. Spróbuję pokrótce wyjaśnić to zagadnienie, sumarycznie przedstawione w tabelach 2 i 3.

Badania genetyczne są rozliczane przez NFZ jako procedury doliczane do hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania patomorfologicznego (u chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV najczęściej jest to bronchoskopia). Istnieje także możliwość rozliczenia badania genetycznego wykonanego z materiału archiwalnego (pobranego w innym ośrodku) w trybie ambulatoryjnym, jeśli badanie ma na celu modyfikację planu leczenia. Wówczas sprawozdawane są data i miejsce pobrania materiału. Niestety lekarze rzadko decydują się na tryb ambulatoryjny – z uwagi na skomplikowaną, trudną do zrozumienia procedurę.

Istnieją trzy „koszyki” badań genetycznych: badania podstawowe, złożone i zaawansowane (tabela 2). Do prostych badań genetycznych arbitralnie przypisano m.in. badanie mutacji w genie *EGFR* techniką *real-time PCR* (ang. *real-time polymerase chain reaction* – łańcuchowa reakcja polimerazy w czasie rzeczywistym). Złożonym badaniem genetycznym jest badanie FISH rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, a zaawansowanym badaniem genetycznym – technika NGS, przeznaczona do równoczesnej oceny nieprawidłowości wielu genów. Poszczególnych procedur z zakresu podstawowego, złożonego i zaawansowanego badania genetycznego nie można sumować, zawsze rozlicza się tylko najdroższą procedurę genetyczną wykonaną u danego chorego. Do czasu, kiedy procedury patomorfologiczne (metoda IHC) zaczną być odrębnie finansowane przez NFZ, proponuję najkorzystniejszy finansowo dla szpitala plan prowadzenia diagnostyki czynników predykcyjnych u chorych na NDRP (tabela 3).

Rozpoczynamy od diagnostyki mutacji w genie *EGFR*. W przypadku jej wykrycia rozliczamy podstawowe badanie genetyczne, którego koszty są zazwyczaj niższe od wyceny NFZ. Szpital odnosi więc korzyść finansową, jeśli rozlicza powyższe procedury w ramach karty DiLO (Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego). W razie niewykrycia mutacji w genie *EGFR* rozpoczynamy badanie ekspresji nieprawidłowego białka *ALK* na komórkach nowotworowych metodą IHC, co nie jest odrębnie

finansowane przez NFZ. Jeżeli ekspresji nie wykryjemy, rozpoczynamy diagnostykę rearanżacji genu *ROS1* metodą FISH. Niezależnie od wyniku badania rozliczamy złożone badanie genetyczne rearanżacji genu *ROS1* metodą FISH. Sumując realne koszty wykonanych badań (*real-time PCR*, IHC i FISH), szpital otrzyma z NFZ kwotę wystarczającą do pokrycia kosztów pełnej diagnostyki czynników predykcyjnych kwalifikujących do terapii ukierunkowanych molekularnie – z wyjątkiem badania ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych, oznaczanej w ramach kwalifikacji do immunoterapii pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP. Natomiast jeśli szpital po wykonaniu badania mutacji w genie *EGFR* przeprowadzi diagnostykę genetyczną obu genów, *ALK* i *ROS1*, metodą FISH, i tak będzie mógł rozliczyć tylko jedną procedurę FISH, co oznacza, że refundacja NFZ nie wystarczy do pokrycia kosztów diagnostyki.

Wniosek jest jeden: nie ma uzasadnienia finansowego (ani merytorycznego) dla rezygnacji z badania IHC w diagnostyce nieprawidłowości genu *ALK* (tabela 3). Oczywiście zdają sobie sprawę, że niniejsze rozważania finansowe nie mają nic wspólnego z dobrą praktyką kliniczną (ang. *good clinical practice*, GCP) i dowodzą istnienia choroby toczącej polski system finansowania procedur medycznych, który najwyraźniej pochodzi z innego, zamierzonego systemu politycznego.

Diagnostyka rearanżacji genu *ALK* prowadzona jest w Polsce w sposób rutynowy, co oznacza, że chorzy nie ponoszą jej kosztów. Nie oznacza to jednak, że wszyscy polscy pacjenci mają dostęp do diagnostyki czynników predykcyjnych w kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie. Wiele małych szpitali, zwłaszcza pulmonologicznych, nie posiada kontraktów na programy lekowe NFZ i dopuszcza się zaniechania w diagnostyce chorych na NDRP. Szpitale te nie mają podpisanych umów na badania genetyczne z podwykonawcami, czyli laboratoriami genetycznymi. Prowadzi to potencjalnie do sytuacji, w której liczni pacjenci, nieświadomi swej choroby, otrzymują chemioterapię,

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wycena badania przez NFZ
69	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	648,96 zł
70	5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1297,92 zł
71	5.53.01.0005003	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2433,60 zł

Tabela 2. Wycena poszczególnych badań genetycznych według zarządzenia Prezesa NFZ nr 66/2018

Badany czynnik	Liczba badanych chorych (liczba badań)	Liczba chorych z kwalifikacją do leczenia	Odsetek chorych z kwalifikacją do leczenia	Koszt jednego badania	Refundacja NFZ
mutacja <i>EGFR</i>	5000	425	8,5%	450 zł	648,96 zł**
ekspresja <i>ALK</i> metodą IHC	4575	225	4,5%	250 zł	nierefundowane
rearanżacja <i>ALK</i> metodą FISH	4350*****	225	5%	500 zł	1297,92 zł***
rearanżacja <i>ROS1</i> metodą FISH	4250	100	1,5–2%	500 zł	1297,92 zł****
ekspresja PD-L1 metodą IHC	10 000	3000	25%	280 zł	nierefundowane
Razem:	28 175	3975	44,5–45%	1980 zł*	648,96 zł lub 1297,92 zł

Tabela 3. Realne koszty diagnostyki czynników predykcyjnych oraz ich wycena według zarządzenia Prezesa NFZ nr 66/2018 w kwalifikacji chorych na NDRP do terapii ukierunkowanych molekularnie i do immunoterapii

* Najczęściej (85% pacjentów) koszt wykonanej diagnostyki będzie wynosił 1480 zł. ** Jeśli chory ma mutację genu *EGFR*.

*** Jeśli chory miał dodatni wynik badania ekspresji *ALK* metodą IHC i wykonano badanie genu *ALK* metodą FISH lub wykonano tylko badanie FISH. **** Refundacja dotyczy tylko jednego badania FISH (albo *ALK*, albo *ROS1*). ***** Przy założeniu, że większość ośrodków zrezygnuje z badania IHC

mimo że mogą mieć predyspozycję genetyczną do zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie.

W najbliższej przyszłości nie widzę perspektyw na rozwiązanie opisanego tu problemu. Projekt Lung Cancer Unit, który po licznych uwagach przeszedł konsultacje społeczne, nie wniesie w tej materii wiele nowego. Pozostawi bowiem możliwość podstawowej diagnostyki raka płuca w małych ośrodkach, które będą musiały współpracować z wysokospecjalistycznymi centrami onkologii lub ośrodkami akademickimi.

Czy zacieśnienie takiej współpracy jest realne? Co roku na raka płuca choruje w Polsce około 22 tys. (dane Krajowego Rejestru Nowotworów) lub 25 tys. (dane NFZ) osób. Nie ma możliwości, by tak wielką grupę objęły opieką centra onkologiczne i ośrodki akademickie dysponujące zapleczem diagnostycznym (w tym laboratoriami genetycznymi) i oddziałami torakochirurgicznymi, radio-terapeutycznymi czy chemioterapeutycznymi. Wydaje się zatem, że decydenci nadal nie mają pomysłu na rozwiązanie trudnej sytuacji polskich chorych na raka płuca.

Piśmiennictwo

1. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med 2018; 142(3): 321–346.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 września 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl. 4): iv192–iv237.
5. Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y. The IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. 2nd ed. Colorado: Editorial Rx Press, 2016.
6. Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.



Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk

Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
tel.: 81 724 42 93
e-mail: krapa@poczta.onet.pl