



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Oznaczenie stężenia chromograniny A

**Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki
specjalistycznej**

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: DOTI.420.1.2025

Data ukończenia: 29.10.2025 r.

Wykaz wybranych skrótów

5-HIAA	kwas 5-hydroksyindolooctowy (ang. <i>5-hydroksyindoloacetic acid</i>)
AACE	(ang. <i>American Association of Clinical Endocrinology</i>)
ACC	rak kory nadnerczy (ang. <i>adrenocortical carcinoma</i>)
ACG	(ang. <i>American College of Gastroenterology</i>)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSTAR 2	kwestionariusz oceny jakości przeglądów systematycznych (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2</i>)
aNEN / ANEN	nowotwór neuroendokrynnny wyrostka robaczkowego (ang. <i>neuroendocrine neoplasm of the appendix</i>)
aNET	guz neuroendokrynnny wyrostka robaczkowego (ang. <i>appendiceal neuroendocrine tumour</i>)
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ATRX	gen biorący udział w remodelingu chromatyny i stabilności telomerów
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>)
BSN	(ang. <i>British Society for Neuroendocrinology</i>)
CAG	przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka (ang. <i>chronic atrophic gastritis</i>)
CEA	antygen karcynoembrionalny (ang. <i>carcinoembryonic antigen</i>)
CgA	chromogranina A (ang. <i>chromogranin A</i>)
CgB	chromogranina B (ang. <i>chromogranin B</i>)
CHD	rakowiakowa choroba serca (ang. <i>carcinoid heart disease</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CNETS	(ang. <i>Canadian Neuroendocrine Tumour Society</i>)
CNMTC	kalcytoninowo ujemny rak rdzeniasty tarczycy (ang. <i>calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma</i>)
CRNEN	nowotwór neuroendokrynnny jelita grubego (ang. <i>colorectal neuroendocrine neoplasm</i>)
CRPC	rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. <i>castrate resistant prostate cancer</i>)
CS	zespół rakowiaka (ang. <i>carcinoid syndrome</i>)
CT / TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CuS	zespół Cushinga (ang. <i>Cushing's syndrome</i>)
DAXX	gen zaangażowany w regulację transkrypcji i naprawę DNA
D-NEN / DNEN	nowotwór neuroendokrynnny dwunastnicy (ang. <i>duodenal neuroendocrine neoplasm</i>)
dNET / D-NET	guz neuroendokrynnny dwunastnicy (ang. <i>duodenal neuroendocrine tumour</i>)
DOR	diagnostyczny iloraz szans (ang. <i>diagnostic odds ratio</i>)
ECLIA	immunotest elektrochemiluminescencyjny (ang. <i>electrochemiluminescence immunoassay</i>)
ELISA	immunoenzymosorbcyjny test wiązany z enzymem (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ENEA	(ang. <i>European Neuroendocrine Association</i>)
ENETS	(ang. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>)

ES	(ang. <i>Endocrine Society</i>)
ESE	(ang. <i>European Society of Endocrinology</i>)
ESMO	(ang. <i>European Society For Medical Oncology</i>)
F-PanNEN	czynny hormonalnie nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>functional pancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)
F-PanNET / F-p-NET	czynny hormonalnie guz neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>functional pancreatic neuroendocrine tumor</i>)
GCA	gruczolakorak komórek kubkowych (ang. <i>goblet cell adenocarcinoma</i>)
GCC	rak z komórek kubkowych (ang. <i>goblet cell carcinoma</i>)
GEP	struktury żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. <i>gastroenteropancreatic</i>)
GEP-NEN	nowotwór neuroendokrynnny układu pokarmowego (nowotwór neuroendokrynnny żołądkowo-jelitowo-trzustkowy, ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)
GEP-NET	guz neuroendokrynnny układu pokarmowego (guz neuroendokrynnny żołądkowo-jelitowo-trzustkowy, ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor</i>)
GGN	górna granica normy
GH	hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>)
GHRH	hormon uwalniający hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone-releasing hormone</i>)
GI-NET	guz neuroendokrynnny przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal neuroendocrine tumor</i>)
G-NEN / GNEN	nowotwór neuroendokrynnny żołądka (ang. <i>gastric neuroendocrine neoplasm</i>)
gNET	guz neuroendokrynnny żołądka (ang. <i>gastric neuroendocrine tumour</i>)
HPF	pole widzenia pod dużym powiększeniem (ang. <i>High Power Field</i>)
HR	współczynnik ryzyka/ hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1; somatomedyna C (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>)
IHC	badanie immunohistochemiczne (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
INSM1	białko związane z <i>insulinomą</i> 1 (ang. <i>insulinoma-associated protein 1</i>)
IPP / PPI	inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i>)
IRMA	test metodą immunoradiometryczną (ang. <i>immunoradiometric assay</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej
LC	rakowiak płuca (ang. <i>lung carcinoid</i>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LNEN	guz neuroendokrynnny płuc (ang. <i>lung neuroendocrine tumor</i>)
mCRPC	rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami (ang. <i>metastatic castrate resistant prostate cancer</i>)
MEN1	zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (ang. <i>multiple endocrine neoplasia type 1</i>)
MEN2	zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 ang. <i>multiple endocrine neoplasia type 2</i>)
MGC	rakowiak jelita środkowego (ang. <i>midgut carcinoid</i>)
MinEN	nowotwory neuroendokrynnne typu mieszanego (ang. <i>mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm</i>)
MRI	obrazowanie przy pomocy rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)

MTC	rdzeniasty rak tarczycy (ang. <i>medullary thyroid carcinoma</i>)
mTOR	kinaza serinowo-treoninowa regulująca wzrost komórki, proliferację i metabolizm (ang. <i>mechanistic Target of Rapamycin</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NANETS	(ang. <i>North American Neuroendocrine Tumor Society</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NEC	rak neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>)
NEN	nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine neoplasm</i>)
NEPC	neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego (ang. <i>neuroendocrine prostate cancer</i>)
NET	guz neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine tumor</i>)
NF1	neurofibromatoza typu 1 (ang. <i>neurofibromatosis type 1</i>)
NF-PanNEN	nieczynny hormonalnie nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)
NF-Pan-NET / NF-p-NET	nieczynny hormonalnie guz neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumour</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIO	Narodowy Instytut Onkologii
NKA	neurokinina A (ang. <i>neurokinin A</i>)
NLR	wskaźnik wiarygodności testu dla wyniku negatywnego (ang. <i>negative likelihood ratio</i>)
NSE	swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>)
OPŚ	Odwrócona Piramida Świadczeń
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PC	rakowiak płuca (ang. <i>pulmonary carcinoids</i>)
PCa	rak gruczołu krokowego (ang. <i>prostate cancer</i>)
PCC	guz chromochłonny (ang. <i>pheochromocytoma</i>)
PCT	prokalcytonina (ang. <i>procalcitonin</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PGL	przyzwojak (ang. <i>paraganglioma</i>)
PLR	wskaźnik wiarygodności testu dla wyniku dodatniego (ang. <i>positive likelihood ratio</i>)
pNEN / PanNEN	nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)
pNET	guz neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumor</i>)
PP	polipeptyd trzustkowy (ang. <i>pancreatic polypeptide</i>)
PPGL	guz chromochłonny i przyzwojak (ang. <i>phaeochromocytoma and paraganglioma</i>)
pro-GRP	peptyd uwalniający pro-gastrynę (ang. <i>progastrin-releasing peptide</i>)
PRRT	celowana terapia radioizotopowa analogami somatostatyny (ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i>)
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
PTH	parathormon (ang. <i>parathyroid hormone</i>)
PTHrp	peptyd strukturalnie zbliżony do parathormonu (ang. <i>parathormone-related peptide</i>)
RET	gen kodujący receptor kinazy tyrozynowej
RIA	test metodą radioimmunologiczną (ang. <i>radioimmunoassay</i>)

ROC	krzywa ROC – narzędzie do łącznego opisu czułości i specyficzności (ang. <i>receiver operating characteristic</i>)
RUM NFZ	Rejestr Usług Medycznych Narodowego Funduszu Zdrowia
SCLC	drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>small-cell lung cancer</i>)
SI-NEN / SINEN / Si-NEN	nowotwór neuroendokrynnny jelita cienkiego (ang. <i>small intestine neuroendocrine neoplasm</i>)
SI-NET / Si-NET	guz neuroendokrynnny jelita cienkiego (ang. <i>small intestine neuroendocrine tumour</i>)
SRI	obrazowanie receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor imaging</i>)
SSTR	receptor somatostatyny (ang. <i>somatostatin receptor</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907, 1192)
ThC	rakowiak grasicy (ang. <i>thymic carcinoid</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów (ang. <i>Tumor–Node–Metastasis</i>)
TSC	stwardnienie guzowate (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>)
TSC1	gen kodujący hamartynę
TSC2	gen kodujący tuberynę
TTF1	tarczycowy czynnik transkrypcyjny-1 (ang. <i>thyroid transcription factor 1</i>)
UFC	wolny kortyzol w moczu (ang. <i>urinary-free cortisol</i>)
UKI NETS	(ang. <i>UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
VHL	choroba von Hippel-Lindau
VIP	wazoaktywny polipeptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal polypeptide</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WT AOTMiT	Wydział Taryfikacji Agencji Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
ZES	zespół Zollingera-Ellisona (ang. <i>Zollinger-Ellison syndrome</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu	8
2. Podsumowanie	10
3. Przedmiot i historia zlecenia	14
4. Problem decyzyjny	15
4.1. Problem zdrowotny	15
4.1.1. Nowotwory neuroendokrynne	15
4.1.2. Guz chromochłonny (<i>pheochromocytoma</i>)	18
4.1.3. Zespół rakowiaka	19
4.2. Oceniana technologia medyczna	20
4.2.1. Opis technologii medycznej	20
4.2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	23
4.2.3. Wskazania, których dotyczy zlecenie	25
4.3. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem	25
4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	26
4.5. Opinie ekspertów klinicznych	31
4.6. Alternatywne technologie medyczne	32
4.6.1. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych	32
4.6.2. Opis metod oznaczania stężenia chromograniny A nieuwzględnionych w zleceniu Ministra Zdrowia	32
5. Analiza kliniczna	34
5.1. Opis metodyki	34
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	35
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	35
5.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	35
5.3. Wyniki	38
6. Przegląd analiz ekonomicznych	49
7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	50
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	50
7.2. Opinia Prezesa NFZ	52
7.3. Wycena świadczenia	53
7.3.1. Oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy krwi	53
7.3.2. Analiza kosztów	53
7.3.3. Propozycja wyceny	54
7.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	54

7.4.1.	Analiza kosztów finansowania ocenianego świadczenia wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej	54
7.4.2.	Analiza kosztów finansowania ocenianego świadczenia – obliczenia własne AOTMiT	54
7.4.2.1.	Wyniki analizy	55
7.4.2.2.	Podsumowanie analizy	56
7.4.2.3.	Ograniczenia analizy	57
8.	Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	59
9.	Piśmiennictwo	63
10.	Załączniki	68
10.1.	Odpowiedzi ekspertów klinicznych	68
10.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	78
10.3.	Strategie wyszukiwania publikacji	94
10.4.	Diagram selekcji badań	95
10.5.	Strategie wyszukiwania publikacji – analizy ekonomiczne	95
10.6.	Diagram selekcji publikacji – analizy ekonomiczne	96

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR)	10.09.2025 r.
i znak pisma zlecającego	DLG.741.76.2025.MK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Oznaczenie stężenia chromograniny A

Typ zlecenia:

- ☒ **zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego**, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
- ☐ usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
- ☐ realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- ☐ podstawowej opieki zdrowotnej
- ☒ ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- ☐ leczenia szpitalnego
- ☐ opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- ☐ rehabilitacji leczniczej
- ☐ świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- ☐ leczenia stomatologicznego
- ☐ lecznictwa uzdrowiskowego
- ☐ ratownictwa medycznego
- ☐ opieki paliatywnej i hospicyjnej
- ☐ świadczeń wysokospecjalistycznych
- ☐ programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia na podstawie wniosku eksperta klinicznego, specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych i endokrynologii

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania była analiza zasadności włączenia świadczenia pn. „Oznaczenie stężenia chromograniny A” do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej świadczenia. Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), świadczenie to obejmuje oznaczenie chromograniny A w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA/ECLIA) w celu diagnostyki, monitorowania i oceny progresji nowotworów neuroendokrynnych.

Obecnie w Polsce refundowane są badania polegające na oznaczaniu wybranych markerów hormonalnych i biochemicznych stosowanych w diagnostyce oraz monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych, w tym m.in.: dehydrogenazy mleczanowej (LDH), swoistej enolazy neuronowej (NSE), gastryny, glukagonu, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), hormonu wzrostu (GH), insuliny, kalcytoniny, katecholamin, kortyzolu (całkowitego i wolnego), kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), parathormonu (PTH), peptydu C, prolaktyny, przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym żołądka, somatomedyny C (IGF-1) oraz serotoniny.

Oznaczenie chromograniny A w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA/ECLIA) nie jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, mimo że znajduje zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych.

Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynnne (NEN) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworów wywodzących się z komórek układu neuroendokrynnego, zlokalizowanych w różnych narządach, najczęściej w obrębie przewodu pokarmowego, trzustki oraz płuc. W zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego wyróżnia się guzy neuroendokrynnne (NET) oraz raki neuroendokrynnne (NEC).

Nowotwory neuroendokrynnne charakteryzują się znaczną zmiennością kliniczną – mogą rozwijać się powoli i mieć łagodny charakter lub wykazywać cechy agresywnego wzrostu. Ze względu na niespecyficzne objawy, rozpoznanie często następuje dopiero w stadium zaawansowanym lub rozsianym.

Częstość występowania NEN wykazuje tendencję wzrostową, co wiąże się z poprawą diagnostyki oraz szerszym zastosowaniem nowoczesnych metod obrazowania. W Europie szacowana zapadalność na NEN przewodu pokarmowego wynosi 2–8 przypadków na 100 000 osób rocznie. Rokowanie zależy od lokalizacji guza, stopnia zróżnicowania histologicznego oraz obecności przerzutów – 5-letnie przeżycie waha się od około 30% do ponad 90%.

W diagnostyce biochemicznej nowotworów neuroendokrynnych podstawowe znaczenie ma oznaczanie stężenia chromograniny A (CgA) – nieswoistego markera neuroendokrynnego. Stężenie CgA może odzwierciedlać stopień zaawansowania choroby, być pomocne w monitorowaniu leczenia oraz wczesnym wykrywaniu progresji. Jednocześnie poziom stężenia CgA może być podwyższony w szeregu innych schorzeń (np. niewydolności nerek, niewydolności serca, przy stosowaniu inhibitorów pompy protonowej), co ogranicza wartość tego badania jako samodzielnego testu diagnostycznego.

Do innych jednostek chorobowych, w których oznaczanie stężenia CgA może mieć zastosowanie kliniczne, należą: guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) oraz zespół rakowiaka (E34.0) – schorzenia związane z nadmiernym wydzielaniem amin biogennych i aktywnością hormonalną komórek neuroendokrynnych. W tych przypadkach CgA może być użytecznym markerem pomocniczym w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu choroby.

Opis proponowanego świadczenia – oceniana technologia medyczna

Chromogranina A (CgA) jest kwaśnym białkiem należącym do rodziny granin, syntetyzowanym i magazynowanym w pęcherzykach wydzielniczych komórek neuroendokrynnych. Wydzielana jest równocześnie z hormonami i peptydami (m.in. serotoniną, gastryną, insuliną), a jej stężenie we krwi odzwierciedla aktywność i masę komórek neuroendokrynnych. Oznaczenie CgA znajduje zastosowanie jako badanie wspomagające diagnostykę, monitorowanie leczenia oraz kontrolę po terapii u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi (NEN).

Oceniane badanie polega na ilościowym oznaczeniu stężenia CgA w surowicy. Jednymi ze stosowanych w tym celu technik są:

- Test ECLIA (ang. *Electrochemiluminescence Immunoassay*) – metoda wykorzystująca reakcję elektrochemiluminescencyjną, w której natężenie sygnału świetlnego jest proporcjonalne do stężenia CgA w próbce; charakteryzuje się wysoką powtarzalnością i automatyzacją.

- Test ELISA (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) – immunoenzymatyczny test fazy stałej, w którym kompleks antygen–przeciwciało wykrywany jest na podstawie reakcji barwnej; najczęściej stosowany jest wariant kanapkowy o wysokiej czułości i swoistości.

Wyniki ww. testów należy interpretować z uwzględnieniem potencjalnych czynników zakłócających, takich jak stosowanie inhibitorów pompy protonowej, przyjmowanie biotyny czy choroby współistniejące (np. niewydolność nerek).

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Chromogranina A jest najczęściej stosowanym, choć nieswoistym markerem biochemicznym w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (ENETS, ESMO, NANETS, NIO, NCCN), oznaczanie stężenia CgA w surowicy lub osoczu jest zalecane jako badanie pomocnicze – szczególnie w:

- monitorowaniu przebiegu choroby,
- ocenie odpowiedzi na leczenie,
- wykrywaniu progresji lub nawrotu NEN, zwłaszcza w nowotworach układu pokarmowego.

Natomiast, oznaczanie CgA nie jest rekomendowane jako samodzielne badanie diagnostyczne ani przesiewowe, ze względu na ograniczoną swoistość – stężenie chromograniny A może być fałszywie podwyższone m.in. przy stosowaniu inhibitorów pompy protonowej, niewydolności nerek, chorobach wątroby i zapaleniu błony śluzowej żołądka.

W niektórych lokalizacjach, np. nieczynnych hormonalnie guzach trzustki (NF-Pan-NET) oraz nowotworach neuroendokrynnych płuca (L-NET), oznaczanie stężenia CgA ma ograniczoną wartość kliniczną i nie jest zalecane do rutynowego stosowania.

Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej zwracają uwagę na brak standaryzacji testów do oznaczania stężenia CgA, co powoduje duże różnice w wynikach między laboratoriami – dlatego też zaleca się wykonywanie oznaczeń u danego pacjenta tą samą metodą i w tym samym laboratorium.

Podsumowując, CgA pozostaje ważnym, ale niespecyficznym markerem pomocniczym w opiece nad pacjentami z NEN, użytecznym głównie do monitorowania choroby i oceny efektów leczenia, a nie do jej rozpoznawania.

Alternatywne technologie medyczne

W wytycznych klinicznych nie wskazano konkretnego markera będącego bezpośrednią technologią alternatywną wobec oznaczania stężenia chromograniny A. Ze względu na ograniczoną swoistość, CgA często oznacza się razem z innymi markerami, takimi jak: 5-HIAA, NSE, ACTH, gastryna, glukagon, insulina, kortyzol, IGF-1, GHRH, VIP i inne – w zależności od lokalizacji, aktywności hormonalnej i zaawansowania guza. Wśród alternatywnych technologii wskazanych przez ekspertów znalazły się NETest oraz NSE. Z uwagi na niespecyficzne objawy kliniczne, różnorodność lokalizacji NEN oraz brak jednoznacznych markerów, odstąpiono od wskazania komparatora dla ocenianej interwencji.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Ze względu na szeroki zakres wskazań w ramach analizy klinicznej poszukiwano opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych badań RCTs z metaanalizą lub bez które charakteryzują się najwyższą wiarygodnością w hierarchii dowodów naukowych zgodnie z wytycznymi HTA. W przypadku ich braku poszukiwano przeglądów systematycznych dowodów z niższych poziomów wiarygodności. Przeszukiwanie obejmowało ocenę klinicznego znaczenia oznaczania stężenia chromograniny A w nowotworach neuroendokrynnych oraz innych nowotworach o różnicowaniu neuroendokrynnym, w tym raku prostaty opornym na kastrację.

Do analizy włączono 11 przeglądów systematycznych obejmujących głównie badania obserwacyjne (prospektywne, retrospektywne, kohortowe). Nie odnaleziono przeglądów systematycznych badań randomizowanych (RCTs). Wiarygodność włączonych publikacji oceniono przy użyciu narzędzia AMSTAR 2, wskazując na niską bądź krytycznie niską jakość większości opracowań.

Wyniki przeglądu wskazują, że oznaczanie stężenia CgA stanowi biomarker o wysokiej swoistości (85–95%) i umiarkowanej czułości (70–75%) w diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP-NEN). Oznaczanie stężenia CgA jest przydatne w monitorowaniu progresji choroby i wykrywaniu nawrotów po leczeniu, jednak wymaga potwierdzenia wyników za pomocą badań obrazowych.

W przypadku raka prostaty opornego na kastrację (CRPC), podwyższone wyjściowe stężenie CgA oraz jego wzrost w trakcie terapii hormonalnej stanowią niekorzystne czynniki prognostyczne, związane z krótszym przeżyciem całkowitym (OS) i szybszą progresją choroby (PFS).

Dane dotyczące nowotworów neuroendokrynnych płuc, trzustki oraz raka rdzeniastego tarczycy są ograniczone i niespójne, co uniemożliwia jednoznaczne określenie wartości klinicznej ocenianego testu w tych wskazaniach.

Ponadto autorzy przeglądów systematycznych wskazali na główne ograniczenia praktycznego zastosowania oznaczeń CgA, obejmujące wpływ czynników zakłócających (m.in. stosowania inhibitorów pompy protonowej, niewydolności nerek, chorób wątroby) oraz brak standaryzacji metod oznaczania i wartości granicznych, co utrudnia porównywalność wyników pomiędzy laboratoriami.

Podsumowując, dostępne dowody naukowe wskazują, że oznaczanie stężenia CgA może stanowić użyteczne narzędzie pomocnicze w diagnostyce, monitorowaniu i ocenie rokowania u pacjentów z NEN oraz CRPC, jednak nie powinno być stosowane jako samodzielny test diagnostyczny ani jako jedyne kryterium oceny odpowiedzi na leczenie. Dalsza walidacja kliniczna oraz standaryzacja metod oznaczania są niezbędne dla potwierdzenia jego roli w praktyce klinicznej.

Wycena świadczenia – założenia kosztowe

Oszacowanie kosztu realizacji świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A” zostało przeprowadzone w oparciu o: dane dotyczące jednostkowych kosztów wytworzenia procedury, pochodzące z cenników wewnętrznych przekazanych przez świadczeniodawców w ramach postępowania AOTMiT nr 82 *Wynagrodzenia osób zatrudnionych w podmiotach leczniczych*, analizę cenników komercyjnych dostępnych na rynku oraz KŚOZ zawierającą informacje dotyczące warunków realizacji świadczenia.

W oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy kosztowej, Wydział Taryfikacji (WT) AOTMiT zaproponował wycenę świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A” na poziomie 112,50 PLN.

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Szacowane skutki finansowe wdrożenia świadczenia – na podstawie KŚOZ

Wstępne oszacowanie skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, przedstawione w KŚOZ, wskazuje na roczne wydatki płatnika publicznego związane z realizacją świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A” na poziomie około 1–1,5 mln PLN.

W scenariuszu opartym na danych zawartych w KŚOZ uwzględniono następujące założenia: populacja docelowa wynosi od 2 000 do 3 000 osób rocznie, częstotliwość wykonywania badania mieści się w przedziale od 2 do 4 razy w roku, a koszt jednostkowy świadczenia waha się od 100 do 150 PLN.

Szacowane skutki finansowe wdrożenia świadczenia – na podstawie analizy AOTMiT

Mając na względzie wskazania do oznaczenia stężenia chromograniny A, w których populację docelową stanowią pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem nowotworów neuroendokrynnych (NEN) oraz innych nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym lub wydzielających CgA, zwrócono się z prośbą o dane do ekspertów klinicznych. Wynikało to z braku dedykowanych kodów ICD-10 obejmujących te schorzenia oraz ograniczonej dostępności danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ w tym zakresie – w systemie RUM NFZ uwzględnione są jedynie przypadki zespołu rakowiaka i guza chromochłonnego.

Z uwagi na rozbieżności w szacunkach ekspertów dotyczących liczby potencjalnych pacjentów, które mieszczą się w szerokim przedziale – od 1 500 do 50 000 osób rocznie, na potrzeby analizy AOTMiT przyjęto dwa scenariusze populacyjne, bazując na danych zawartych w KŚOZ. W scenariuszu minimalnym założono populację do korzystania ze świadczenia na poziomie 2 000 pacjentów rocznie, natomiast w scenariuszu maksymalnym – 3 000 pacjentów rocznie.

W zakresie częstotliwości wykonywania badania, ze względu na brak jednoznacznych wytycznych klinicznych dotyczących częstotliwości oznaczania stężenia chromograniny A (CgA), w diagnostyce i monitorowaniu, a także zależności tej częstotliwości m.in. od typu i stadium nowotworu oraz etapu leczenia, nie jest możliwe uogólnienie liczby badań dla całej populacji docelowej. W analizie AOTMiT, na podstawie KŚOZ i opinii ekspertów, przyjęto pięć wariantów częstotliwości – od jednorazowego oznaczenia w ramach diagnostyki do czterech badań rocznie w ramach monitorowania.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w rocznym horyzoncie czasowym, ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodną ekstrapolację liczby pacjentów na kolejne lata. Przyjęto koszt jednostkowy świadczenia zgodny z wyceną AOTMiT, wynoszącą 112,50 PLN.

W obliczeniach własnych AOTMiT szacowane roczne wydatki NFZ na świadczenie „oznaczenie stężenia chromograniny A” wyniosły od 225 tys. PLN do 1,1 mln PLN w scenariuszu minimalnym oraz od 338 tys. PLN do 1,7 mln PLN w scenariuszu maksymalnym – w zależności od częstotliwości wykonywania badania.

Należy mieć na uwadze, że przeprowadzona analiza kosztów finansowania świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A” obarczona jest znacznym poziomem niepewności, wynikającym przede wszystkim z ograniczonej dostępności i wiarygodności danych źródłowych. Do głównych źródeł niepewności należą:

- brak precyzyjnych danych epidemiologicznych i rejestrowych w Polsce oraz ograniczenie horyzontu czasowego analizy do jednego roku,
- brak możliwości rozróżnienia pacjentów diagnozowanych od monitorowanych,
- niepewność dotycząca liczby oznaczeń przypadających na jednego pacjenta, zależna od rodzaju i przebiegu choroby, (różnorodności schematów diagnostyczno-terapeutycznych),
- szeroki zakres wskazań klinicznych, obejmujących różne typy nowotworów neuroendokrynnych i guzy wydzielające chromograninę A (CgA)

Przyjęte założenia analizy mogą prowadzić zarówno do przeszacowania, jak i niedoszacowania rzeczywistych kosztów świadczenia.

Ze względu na brak możliwości dokładnego odwzorowania rzeczywistej praktyki klinicznej, wyniki należy interpretować jako szacunki orientacyjne, odzwierciedlające potencjalny rząd wielkości kosztów, a nie ich dokładną wartość.

Najbardziej wiarygodnym elementem przeprowadzonej analizy pozostaje przyjęta wycena jednostkowa świadczenia, opracowana przez WT AOTMiT. Pozostałe elementy analizy należy traktować jako obciążone wysoką niepewnością.

Finansowanie w innych krajach

Dostępność i finansowanie oznaczania chromograniny A w systemach opieki zdrowotnej krajów europejskich jest zróżnicowane. W niektórych państwach (Czechy, Niemcy, Francja, Włochy) badanie jest refundowane i oficjalnie uwzględnione w wykazach świadczeń zdrowotnych. W Finlandii, Belgii i na Litwie badanie CgA nie znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych. Na Łotwie i w Wielkiej Brytanii dostępność badania zależy od specyfiki lokalnych regulacji i sposobu jego zlecenia.

Komentarz analityczny

W treści zlecenia Ministra Zdrowia oraz w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej nie określono jednoznacznie, czy populacja docelowa obejmuje pacjentów dorosłych, dzieci, czy obie te grupy. Dokumenty te nie precyzują również kryteriów wykluczenia pacjentów z potencjalnego zakresu finansowania oznaczania stężenia chromograniny A w surowicy.

W celu doprecyzowania zakresu populacji docelowej do udzielania świadczenia, analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych w dziedzinach: endokrynologii i diabetologii dziecięcej oraz onkologii i hematologii dziecięcej, z prośbą o wskazanie, czy wnioskowana technologia medyczna może mieć zastosowanie w populacji pediatrycznej. Do czasu zakończenia prac nad niniejszym raportem nie uzyskano jednak żadnej odpowiedzi w tym zakresie, poza wskazaniem przez jednego z ekspertów potencjalnej przydatności oznaczania CgA u dzieci z rozpoznaniem *neuroblastoma*.

Dodatkowo, w dostępnych wytycznych postępowania klinicznego nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do rutynowego stosowania oznaczania stężenia CgA w diagnostyce lub monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych w populacji pediatrycznej.

Warto również zauważyć, że w poprzednim zleceniu Ministra Zdrowia, dotyczącym oceny propozycji nowych świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, które zostały zgłoszone przez ekspertów w toku prac nad projektem pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń” (OPS), oznaczanie stężenia chromograniny A było dedykowane wyłącznie pacjentom dorosłym.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny

Pismem (znak: DLG.741.76.2025.MK) z dnia 10 września 2025 r. Minister Zdrowia (MZ), na podstawie art. 31c ust. 1 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowanie rekomendacji dotyczącej wprowadzenia do świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej świadczenia pt.: Oznaczenie stężenia chromograniny A, wraz z opracowaniem wyceny dla tego świadczenia.

Wraz ze zleceniem MZ przekazało Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) w sprawie przedmiotowego świadczenia, w której doprecyzowano, iż jest to świadczenie z zakresu diagnostyki laboratoryjnej wykonywane w ramach specjalistycznych świadczeń onkologicznych i endokrynologicznych – oznaczenie poziomu chromograniny A w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA/ECLIA) w celu diagnostyki, monitorowania i oceny progresji nowotworów neuroendokrynnych.

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Źródło: Zlecenie MZ.

Korespondencja z NFZ

Agencja, działając na podstawie art. 31c Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem (znak: DOTI.420.1.2025.DZ) z dnia 19 września 2025 r. wystąpiła do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zakwalifikowania do świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej świadczenia pt. „Oznaczenie stężenia chromograniny A”.

Odpowiedź otrzymano 13 października 2025 r. (pismo znak: NFZ-DSOZ-SAOS.421.7.2025; 2025_475479_AJA; IK: 2150523 z dnia 10.10.2025 r.).

Korespondencja z ekspertami

Agencja wystosowała 8 pism do Konsultantów Krajowych i Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie endokrynologii, gastroenterologii, onkologii klinicznej, endokrynologii i diabetologii dziecięcej oraz onkologii i hematologii dziecięcej celem pozyskania informacji dotyczących zasadności kwalifikacji przedmiotowego świadczenia.

Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano opinie od 3 ekspertów. Na 5 pism nie otrzymano odpowiedzi.

4. Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania była analiza zasadności włączenia świadczenia pn. „Oznaczenie stężenia chromograniny A” do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej świadczenia. Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), świadczenie to obejmuje oznaczenie chromograniny A w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA/ECLIA) w celu diagnostyki, monitorowania i oceny progresji nowotworów neuroendokrynnych.

Prace analityczne obejmowały:

- przegląd rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących diagnostyki, monitorowania i oceny progresji nowotworów neuroendokrynnych,
- przegląd rozwiązań organizacyjnych przyjętych w innych krajach,
- konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie endokrynologii, gastroenterologii, onkologii klinicznej, endokrynologii i diabetologii dziecięcej oraz onkologii i hematologii dziecięcej,
- przegląd systematyczny literatury w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących wpływu oznaczania chromograniny A na efekty związane z diagnostyką i monitorowaniem pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem nowotworów neuroendokrynnych oraz innych nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym/wydzielających CgA,
- opracowanie wyceny dla wnioskowanego świadczenia,
- analizę wydatków płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji w zakresie finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych.

Aktualnie w Polsce refundowane są świadczenia polegające na oznaczaniu wybranych markerów hormonalnych i biochemicznych stosowanych w diagnostyce oraz monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych, w tym: dehydrogenazy mleczanowej (LDH), swoistej enolazy neuronowej (NSE), gastryny, glukagonu, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), hormonu wzrostu (GH), insuliny, kalcytoniny, katecholamin, kortyzolu (całkowitego i wolnego), kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), parathormonu (PTH), peptydu C, prolaktyny, przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym żołądka, somatomedyny C (IGF-1) oraz serotoniny.

Oznaczanie chromograniny A w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA/ECLIA) nie jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, mimo że znajduje zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych.

4.1. Problem zdrowotny

Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej oznaczenie chromograniny A w surowicy proponowane jest w celu diagnostyki, monitorowania i oceny progresji nowotworów neuroendokrynnych. W opisie populacji, która mogłaby skorzystać z wnioskowanego świadczenia, tuż obok pacjentów z guzami neuroendokrynnymi wskazano również na pacjentów z *pheochromocytomą* (tj. guzem chromochłonnym, ICD-10: C74.1), zespołem rakowiaka (ICD-10: E34.0) i innymi guzami wydzielającymi CgA, dlatego też w opisie problemu zdrowotnego wyodrębniono sklasyfikowane w ramach kodów ICD-10 guzy chromochłonne i zespół rakowiaka.

4.1.1. Nowotwory neuroendokryne

Definiowanie problemu zdrowotnego^{1,2,3}

ICD-10: nowotwory neuroendokryne są klasyfikowane głównie w obrębie kategorii kodów C (Nowotwory) oraz D (Nowotwory *in situ*).

Nowotwory neuroendokryne (ang. *neuroendocrine neoplasm*, NEN) stanowią heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z gruczołów dokrewnych (nadnercza, przysadka mózgowa, przytarczycy), komórek dokrewnych w obrębie tkanek gruczołowych (trzustka, tarczyca) lub rozproszonych komórek dokrewnych układu pokarmowego i oddechowego. Termin „nowotwór neuroendokryny” jest pojęciem ogólnym, które obejmuje grupę wysoko zróżnicowanych nowotworów zwanych guzami neuroendokrynnymi (ang. *neuroendocrine tumor*, NET)

¹ Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1>, [dostęp: 17.10.2025].

² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *PET z zastosowaniem [18F] FDG we wskazaniach diagnostyka guzów neuroendokrynnych*, Nr: WS.420.16.2022, data ukończenia 06.06.2023 r., str. 12–14.

³ Interna Szczeklika, Mały podręcznik 2019/20, *Nowotwory neuroendokryne i zespoły wieloguczołowe*, str. 865–871.

oraz grupę postaci nisko zróżnicowanych zwanych rakami neuroendokrynnymi (ang. *neuroendocrine cancer*, NEC).

Wszystkie NEN są nowotworami złośliwymi, mogą się jednak różnić stopniem zróżnicowania i stopniem złośliwości. W zależności od stopnia zróżnicowania i stopnia dojrzałości histologicznej, określanych na podstawie odsetka komórek z antygenem Ki-67 i/lub indeksu mitotycznego wyróżnia się (wg WHO 2017):

- NEN wysoko zróżnicowane:
 - NEN G1 – nowotwory neuroendokrynne G1 (Ki-67 <3% lub <2 mitozy na 10 pól widzenia pod dużym powiększeniem [ang. *High Power Field*, HPF]),
 - NEN G2 – nowotwory neuroendokrynne G2 (Ki-67 3–20% lub 2–20 mitoz na 10 HPF),
 - NEN G3 – nowotwory neuroendokrynne G3 (Ki-67 >20% [zwykle ≤55%] lub >20 mitoz/10 HPF),
- NEN nisko zróżnicowane – raki neuroendokrynne (NEC; Ki-67 >20% [zwykle >55%] lub >20 mitoz na 10 HPF):
 - raki drobnokomórkowe,
 - raki wielkokomórkowe.

Zarówno NEN czynne hormonalnie (na ogół wysoko zróżnicowane, w stopniu G1 lub G2), jak i nieczynne hormonalnie, mogą być wysoko zróżnicowane, a NEN nisko zróżnicowane tracą czynność wydzielniczą (ich markery immunohistochemiczne są nieswoiste – chromogranina A [CgA], w guzie insulinowym – CgB [chromogranina B, nieoznaczana rutynowo], synaptofizyna lub swoista enolaza neuronowa [ang. *Neuron Specific Enolase*, NSE]). NEN często rozpoznaje się z dużym opóźnieniem z powodu różnej lokalizacji guzów oraz różnego stopnia ich czynności wydzielniczej.

Do nowotworów neuroendokrynnych zaliczane są głównie NEN układu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP-NEN) – ok. 70% guzów – oraz NEN płuc. Ze względu na swoje pochodzenie endokrynne, GEP-NEN mogą wytwarzać i wydzielać nadmierne ilości substancji hormonalnych, które z kolei mogą wywoływać u pacjentów charakterystyczne zespoły kliniczne, takie jak między innymi zespół rakowiaka.

Dodatkowo wyróżnia się rzadko występujące nowotwory mieszane – MiNEN (ang. *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm*) – które najczęściej są zlokalizowane w trzustce. Zawierają one komponenty wywodzące się z zewnątrzwydzielniczej części trzustki oraz z komórek neuroendokrynnych.

Ponadto, guzy neuroendokrynne mogą rozwijać się w takich miejscach jak grasica, ośrodkowy układ nerwowy, tarczyca, skóra, piersi czy układ moczowo-płciowy poprzez różnicowanie neuroendokrynne skutkujące wydzielaniem chromograniny A.

Uwagi analityków:

W klasyfikacji ICD-10 nie podano kodów odrębnych dla nowotworów neuroendokrynnych. Rozpoznanie opisuje się kodami ICD-10 w zależności od lokalizacji nowotworu.

Etiologia i patogeneza^{4,5}

Nowotwory neuroendokrynne to heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z komórek neuroendokrynnych, występujących w różnych narządach. Etiologia NEN jest wieloczynnikowa i może obejmować czynniki genetyczne takie jak zespoły dziedziczne:

- MEN1 (zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1, ang. *Multiple Endocrine Neoplasia type 1*): Charakteryzuje się mutacjami w genie MEN1, prowadzącymi do rozwoju gruczolaków przytarczyc, guzów przysadki i neuroendokrynnymi guzami trzustki.
- MEN2 (zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2, ang. *Multiple Endocrine Neoplasia type 2*): Spowodowany mutacjami w genie RET (gen kodujący receptor kinazy tyrozynowej), prowadzi do rozwoju raka rdzeniastego tarczycy, *pheochromocytoma* i gruczolaków przytarczyc.
- Choroba von Hippel–Lindau (VHL): Dziedziczna choroba autosomalna dominująca, której mutacje w genie VHL prowadzą do rozwoju hemangioblastomów siatkówki i OUN (Ośrodkowy Układ Nerwowy), *pheochromocytoma* oraz neuroendokrynnych guzów trzustki.

⁴ Alexander E.S., Ziv E., *Neuroendocrine Tumors: Genomics and Molecular Biomarkers with a Focus on Metastatic Disease*, Cancers 2023, 15, 2249. <https://doi.org/10.3390/cancers15082249>.

⁵ Sultana Q. et. al., *A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management*, J. Clin. Med. 2023, 12, 5138. <https://doi.org/10.3390/jcm12155138>.

- Stwardnienie guzowate (ang. *Tuberous Sclerosis Complex*, TSC): Spowodowane mutacjami w genach TSC1 (gen kodujący hamartynę) lub TSC2 (gen kodujący tuberynę), prowadzi do rozwoju guzów w różnych narządach, w tym neuroendokrynnych guzów trzustki.
- Neurofibromatoza typu 1 (ang. *Neurofibromatosis type 1*, NF1): Dziedziczna choroba autosomalna dominująca, której mutacje w genie NF1 prowadzą do rozwoju nerwiakówłókników i innych guzów neuroendokrynnych.

Ponadto, związek z rozwojem NEN, zwłaszcza w przewodzie pokarmowym i trzustce, wykazują także mutacje somatyczne w genach takich jak MEN1, DAXX (gen zaangażowany w regulację transkrypcji i naprawę DNA), ATRX (gen biorący udział w remodelingu chromatyny i stabilności telomerów) oraz zaburzenia szlaku mTOR (kinaza serinowo-treoninowa regulująca wzrost komórki, proliferację i metabolizm, ang. *Mechanistic Target of Rapamycin*).

Epidemiologia⁶

Nowotwory neuroendokrynnie stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów, które najczęściej powstają w strukturach układu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic*, GEP). Większość NEN to guzy neuroendokrynnie (NET), jednak 10–20% z nich stanowią raki neuroendokrynnie (NEC), będące nowotworami o wysokiej proliferacji i charakteryzujące się szybkim postępem choroby.

Częstość występowania i rozpowszechnienie guzów neuroendokrynnych (NET) wykazują tendencję wzrostową na całym świecie. Najwyższe wskaźniki wzrostu obserwuje się w Stanach Zjednoczonych Ameryki (ang. *United States of America*, USA), Kanadzie oraz Norwegii. W USA rozpowszechnienie NET szacuje się na około 170 000 pacjentów, z czego guzy neuroendokrynnie układu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor*, GEP-NET) stanowią 55–70% wszystkich NET.

Częstość występowania GEP-NET różni się między krajami oraz w zależności od okresu obserwacji – od 2,5 przypadków na 100 000 osób w Niemczech do 8,35/100 000 w Norwegii. Dominujące lokalizacje GEP-NET wykazują także zróżnicowanie geograficzne: w Ameryce Północnej najczęściej lokalizują się w jelicie cienkim i grubym, w Azji – w odbytnicy, żołądku i trzustce, natomiast w Europie – w jelicie cienkim i trzustce.

Według innych źródeł, szacowana zapadalność na nowotwory neuroendokrynnie przewodu pokarmowego wynosi 22–35 przypadków na 100 000 osób rocznie. W ciągu ostatnich 15–20 lat zapadalność ta wzrosła dwukrotnie, co może być związane z szerszym dostępem do badań obrazowych oraz postępem technologicznym, w tym poprawą jakości i czułości stosowanych metod diagnostycznych⁷.

Rozpoznanie^{8,9}

Diagnostyka NEN powinna obejmować badania biochemiczne, diagnostykę obrazową oraz badanie histopatologiczne.

W biochemicznej diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych podstawowym markerem jest CgA. Stężenie CgA jest wyraźnie wyższe w większości NEN (szczególnie u chorych z zespołem rakowiaka, u których stwierdza się nawet 100 – 1000-krotny jej wzrost). Chromogranina A jest czułym, ale nieswoistym markerem i izolowane zwiększenie stężenia CgA w surowicy nie może być jedyną przesłanką do rozpoznania NEN.

Zastosowanie badań obrazowych (USG, CT i MRI) pozwala wykryć NEN u 40–60% chorych (większą czułość tych badań stwierdza się w wykrywaniu przerzutów – ok. 80%).

NEN układu pokarmowego (GEP-NEN) są nowotworami złośliwymi. W obrazie klinicznym guza czynnego dominują zazwyczaj objawy spowodowane nadmiarem wydzielanego przez niego hormonu, natomiast rozmiar guza są niewielkie, co utrudnia jego zlokalizowanie. Cechy neuroendokrynnie guzów klinicznie nieczynnych często można wykazać tylko w badaniu immunohistochemicznym.

NEN czynne, jak i nieczynne, mogą być wysoko zróżnicowane, a NEN nisko zróżnicowane tracą czynność wydzielniczą (ich markery immunohistochemiczne są nieswoiste – chromogranina A, synaptofizyna lub enolaza swoista dla neuronów [NSE]).

⁶ Das S., Dasari A., *Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences?*, Curr Oncol Rep. 2021 Mar 14;23(4):43. doi: 10.1007/s11912-021-01029-7, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8118193/>, [dostęp: 22.09.2025].

⁷ Samsel R., Muszyńska H., *Epidemiologia, diagnostyka i leczenie chirurgiczne nowotworów neuroendokrynnych okrężnicy i odbytnicy*, Nowa Med. 2024; 31 (4): 113-119, https://www.nowamedycyna.pl/wp-content/uploads/2025/02/nm_2024_113-119.pdf [dostęp: 23.09.2025].

⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *PET z zastosowaniem [18F] FDG we wskazaniach diagnostyka guzów neuroendokrynnych*, Nr: WS.420.16.2022, data ukończenia 06.06.2023 r., str. 15.

⁹ Interna Szczeklika. Mały podręcznik 2019/20, *Nowotwory neuroendokrynnie i zespoły wieloguczołowe*, str. 865

Rokowanie¹⁰

Zachowanie kliniczne guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*, GEP-NETs) jest zróżnicowane pod względem objawów oraz wyników leczenia. 5-letnie przeżycie w przypadku NET trzustki waha się od 97% (w przypadku łagodnych guzów insulinowych) do 30% (w przypadku bezobjawowych NET).

4.1.2. Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*)¹¹

Definiowanie problemu zdrowotnego

ICD-10: C74.1 Nowotwór złośliwy nadnerczy. Rdzeń nadnerczy

Guz chromochłonny jest rzadkim nowotworem neuroendokrynnym wywodzącym się z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy. Kliniczne objawy choroby wynikają przede wszystkim z nadprodukcji i uwalniania katecholamin, takich jak adrenalina i noradrenalina. W literaturze medycznej stosuje się wspólne określenie dla nowotworów wydzielających katecholaminy – guzy chromochłonne i przyzwojaki (*pheochromocytoma* i *paraganglioma*, PPGL).

Etiologia i patogeneza

Guz chromochłonny stanowi około 80–85% wszystkich przypadków PPGL. Jest to rzadki nowotwór, najczęściej o charakterze niezłośliwym. Guzy mogą występować sporadycznie lub w postaci dziedzicznej, charakteryzującej się młodszym wiekiem zachorowania i częstszym występowaniem zmian mnogich. Postać dziedziczna wiąże się z mutacjami w określonych genach i wchodzi w skład zespołów mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego, takich jak: MEN 2A i 2B, zespół von Hippela i Lindaua (VHL), neurofibromatoza typu 1 (NF1) oraz zespół guzów chromochłonnych i przyzwojaków związany z mutacjami genów kompleksu dehydrogenazy bursztynianowej (SDHx).

Epidemiologia

Pheochromocytoma najczęściej rozpoznaje się pomiędzy 40. a 50. r.ż., choć może wystąpić w każdym wieku. Szacuje się, że guzy chromochłonne dotyczą około 0,2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a roczna częstość rozpoznawania wynosi około 0,8 na 100 tysięcy osób. W 10–15% przypadków guz chromochłonny ma charakter złośliwy. Występuje głównie u osób dorosłych, jednakowo często u mężczyzn i kobiet, choć w około 10% jest rozpoznawany także u dzieci (zwykle jest to związane z występowaniem postaci dziedzicznej).

Rozpoznanie

W przypadku podejrzenia guza chromochłonnego zaleca się oznaczenie stężenia wolnych metoksykatecholamin w osoczu (metoksynoradrenaliny, metoksyadrenaliny, metoksytyraminy) oraz ocenę wydalania frakcjonowanych metoksykatecholamin w dobowej zbiórce moczu. W wybranych sytuacjach stosuje się test hamowania wydzielania katecholamin klonidyną w celu oceny czynnościowej guza.

Decyzja o konieczności wykonania badań obrazowych (USG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, badania scyntygraficzne) opiera się na obrazie klinicznym oraz wynikach badań laboratoryjnych. U pacjentów z potwierdzonym guzem chromochłonnym wskazane jest również przeprowadzenie oceny w kierunku zespołów dziedzicznych związanych z mutacjami genowymi.

U pacjentów z podejrzeniem *pheochromocytomy*, biopsja guza nie jest wykonywana. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego guza usuniętego w całości podczas zabiegu operacyjnego.

Rokowanie

U większości chorych leczenie operacyjne guza chromochłonnego (*pheochromocytoma*) powoduje ustąpienie objawów i normalizację ciśnienia tętniczego. 5-letnie przeżycie wynosi około 96% dla guzów niezłośliwych i 44% dla guzów złośliwych, a ryzyko nawrotu niezłośliwego guza wynosi ok. 10%. Ze względu na możliwość nawrotów i złośliwego przebiegu choroby, pacjenci wymagają długoterminowej obserwacji specjalistycznej.

Po operacyjnym usunięciu nadnercza konieczne jest wieloletnie monitorowanie pacjenta, zwłaszcza w zakresie ciśnienia tętniczego oraz stężenia hormonów. Pierwsze badania wykonuje się zwykle po 6–12 miesiącach po zabiegu, a następnie raz do roku.

¹⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *PET z zastosowaniem [18F] FDG we wskazaniach diagnostyki guzów neuroendokrynnych*, Nr: WS.420.16.2022, data ukończenia 06.06.2023 r., str. 15.

¹¹ Interna Szczeklika. Mały podręcznik 2019/20, *Choroby nadnerczy/ Guzy wydzielające katecholaminy*, str. 861-864.

4.1.3. Zespół rakowiaka¹²

Definiowanie problemu zdrowotnego

ICD-10: E34.0 Zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka to zespół objawów występujących u chorych na rzadki rodzaj nowotworu, tzw. rakowiak. Jest on nowotworem neuroendokrynnym, tzn. wydziela do krwi substancje biologiczne czynne (np. serotoninę, histaminę, tachykininę i bradykininę), które powodują różne objawy.

Etiologia i patogenez

Rakowiak to najczęściej NEN wysoko zróżnicowany zlokalizowany w przewodzie pokarmowym – najczęściej w jelicie cienkim, wyrostku robaczkowym, ale również w żołądku, czy w jelicie grubym. Przyczyną wystąpienia zespołu rakowiaka mogą być również NEN wywodzące się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego wydzielające serotoninę i inne aminy biogenne, rozwijające się poza układem pokarmowym (np. w płucach, grasicy) na podłożu mutacji somatycznych lub dziedzicznej predyspozycji.

Rakowiaki występują z częstością średnio 1–2/100 000. Częstsze są u kobiet i osób w starszym wieku. Objawy zespołu rakowiaka występują u około 30% pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi.

Epidemiologia

Rakowiaki występują z częstością średnio 1–2/100 000. Częstsze są u kobiet i osób w starszym wieku. Objawy zespołu rakowiaka występują u około 30% pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi.

Rozpoznanie

We wczesnym bezobjawowym okresie choroby rozpoznania są przypadkowe (badania obrazowe lub operacje, np. usunięcie wyrostka robaczkowego).

Zwykle pacjentom zleca się badania laboratoryjne, USG jamy brzusznej oraz RTG płuc. Wśród nieprawidłowości potwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należy wyróżnić:

- zwiększone wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) z moczem (marker rakowiaka) – wykonuje się 2 dobowe zbiórki moczu przy przestrzeganiu przed badaniem odpowiedniej diety uwzględniającej unikanie pewnych pokarmów (czekolada, kawa, herbata, banany, awokado, ananasy, orzechy), alkoholu i niektórych leków (m.in. paracetamol, salicylina, neuroleptyki, kwas acetylosalicylowy) mogących powodować fałszywie dodatnie lub ujemne wartości wykonywanych oznaczeń;
- zwiększone stężenie CgA w surowicy – nieswoiste i mało przydatne w zlokalizowanej chorobie, większa swoistość przy przerzutach do wątroby;
- zwiększone stężenie serotoniny w surowicy – zwykle u chorych z zespołem rakowiaka wielokrotnie przewyższa górną granicę normy, przyjmuje się kwas 5-HIAA jako lepszy marker;
- czasem zwiększone stężenie w surowicy innych hormonów (np. ACTH).

Badania obrazowe: USG, TK, MR i badanie scyntygraficzne służą do lokalizacji ogniska pierwotnego lub potwierdzenia przerzutów odległych. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego – wyróżnia się NEN wysoko zróżnicowane i nisko zróżnicowane, które różnią się przebiegiem i rokowaniem.

Nieoperacyjny zespół rakowiaka rozpoznaje się często na podstawie: charakterystycznych objawów, stwierdzenia przerzutów w badaniach obrazowych, zwiększonego wydalania 5-HIAA w moczu $>0,05$ mmol/24h (10 mg/24 h) lub $\geq 0,075$ mmol/24 h (15 mg/24 h), jeśli jest jedynym testem potwierdzającym rozpoznanie NEN oraz zwiększonego stężenia serotoniny w surowicy.

Rokowanie¹³

O wyleczeniu choroby można mówić u pacjenta z zespołem rakowiaka, u którego możliwe jest całkowite usunięcie guza i ewentualnych przerzutów. Rokowanie zależne jest od umiejscowienia guza. Najlepiej rokuje nowotwory umieszczone w wyrostku robaczkowym, ponieważ z tej lokalizacji stosunkowo rzadko występują przerzuty (ok. 0,2%). Lokalizacja w jelicie cienkim, grubym lub żołądku rokuje gorzej. Nowotwór daje przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych i odległe do wątroby, płuc i kości w 50–70% przypadków.

¹² Interna Szczeklika. Mały podręcznik 2019/20, Nowotwory neuroendokrynnie i zespoły wielogruzołowe, str. 869-870.

¹³ M. Góralska, T. Bednarczuk, *Zespół rakowiaka*, Medycyna Praktyczna, 26.04.2017; <https://www.mp.pl/pacjent/objawy/163366,zespol-rakowiaka> [dostęp: 17.10.2025].

Po leczeniu operacyjnym pacjent powinien zostać pod opieką specjalisty, nawet jeśli udało się całkowicie usunąć rakowiaka i ewentualne przerzuty. Okresowo lekarz powinien zlecić wykonanie kontrolnych badań laboratoryjnych i obrazowych.

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Opis technologii medycznej^{14,15,16}

Chromogranina A (ang. *chromogranin A*, CgA) jest kwaśnym, rozpuszczalnym białkiem należącym do rodziny granin, syntetyzowanym i magazynowanym w pęcherzykach wydzielniczych komórek neuroendokrynnych oraz niektórych neuronów. CgA i jej fragmenty są współdzielane z peptydami i hormonami (np. gastryna, serotonina, insulina) na drodze egzocytozy. Obecność CgA we krwi odzwierciedla aktywność i/lub masę komórek neuroendokrynnych. Cząsteczka ta podlega obróbce proteolitycznej, co prowadzi do powstania heterogenicznego zestawu fragmentów o różnych właściwościach immunologicznych i biologicznych. Ten biologiczny i molekularny kontekst warunkuje zarówno użyteczność diagnostyczną CgA, jak i trudności z pełną standaryzacją pomiaru.

Diagnostyka przy pomocy chromograniny A polega na ilościowym oznaczeniu stężenia CgA we krwi (zwykle surowicy; w niektórych protokołach stosuje się osocze heparynizowane lub kwas etylenodiaminotetraoctowy [ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA]). W praktyce klinicznej stosuje się różne typy testów immunologicznych, które rozpoznają całe białko lub wybrane epitopy/fragmenty CgA. Wybór matrycy (surowica vs osocze), konfiguracji przeciwciał (monoklonalne vs poliklonalne, rozpoznające różne epitopy) oraz kalibracji testu decyduje o wartości pomiaru oraz o progach referencyjnych stosowanych w danym laboratorium.

Przedmiotem niniejszej oceny jest oznaczenie chromograniny A w surowicy metodą immunoenzymatyczną ELISA (immunoenzymosorbcyjny test wiązany z enzymem, ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) lub ECLIA (immunotest elektrochemiluminescencyjny, ang. *electrochemiluminescence immunoassay*). Szczegółowa charakterystyka pozostałych rozwiązań została przedstawiona w rozdziale dotyczącym technologii alternatywnych – rozdział 4.6.2.

W praktyce klinicznej oznaczanie stężenia CgA w surowicy lub osoczu wykonuje się jako badanie biochemiczne wspomagające opiekę nad pacjentami z podejrzeniem lub rozpoznaniem nowotworów neuroendokrynnych (NEN). Główne zastosowania kliniczne to:

- Wsparcie diagnostyki – zwiększone stężenie CgA w surowicy lub osoczu może stanowić istotny element wspierający rozpoznanie nowotworów neuroendokrynnych w odpowiednim kontekście klinicznym oraz w korelacji z wynikami badań obrazowych i potwierdzeniem histopatologicznym.
- Monitorowanie odpowiedzi na leczenie – zmiany poziomu CgA w surowicy lub osoczu w czasie mogą wskazywać na pozytywną odpowiedź na terapię (spadek CgA) lub progresję choroby (wzrost CgA), co może wspomagać podejmowanie decyzji o dalszym postępowaniu klinicznym.
- Nadzór po leczeniu (wykrywanie nawrotów) – w trakcie obserwacji zakończonym leczeniu, wzrost stężenia CgA w surowicy lub osoczu może sugerować wystąpienie nawrotu choroby i wskazywać na potrzebę dalszej diagnostyki.

Oznaczanie stężenia CgA w surowicy metodą ECLIA¹⁷

Metoda ECLIA (immunotest elektrochemiluminescencyjny) opiera się na swoistej interakcji pomiędzy przeciwciałem a odpowiadającym mu antygenem. Wykorzystuje się w niej specjalistyczne odczynniki, tj. przeciwciała wychwytyjące skierowane przeciwko antygenowi (zazwyczaj biomolekule) oraz przeciwciała znakowane, umożliwiające detekcję interakcji. Przeciwciała wychwytyjące jest unieruchomione na stałym nośniku, takim jak płytka mikrotitracyjna lub mikrokule magnetyczne. Z kolei przeciwciała znakowane jest sprzężone ze znacznikiem luminescencyjnym oraz cząsteczką aktywną elektrochemicznie.

¹⁴ D'amico M.A. et al., *Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides*, Endocr Connect. 2014 Apr 29;3(2):R45-54. doi: 10.1530/EC-14-0027, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5395093/pdf/ec-3-2-140027.pdf> [dostęp: 16.09.2025].

¹⁵ Gut P. et al., *Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls*, Arch Med Sci 2016; 12, 1: 1–9 DOI: 10.5114/aoms.2016.57577, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4754364/pdf/AMS-12-26836.pdf> [dostęp: 16.09.2025].

¹⁶ Marotta V. et al., *Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame*, Endocr Relat Cancer. 2018 Jan;25(1):R11-R29. doi: 10.1530/ERC-17-0269, <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/25/1/ERC-17-0269.xml?body=pdf-62565> [dostęp: 16.09.2025].

¹⁷ Premnath S.M., Zubair M., *Electrochemiluminescence Method*, StatPearls Publishing LLC, January 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK594228/> [dostęp: 16.09.2025].

Elektrochemiluminescencja łączy reakcje elektrochemiczne z luminescencją, przekształcając energię elektryczną w światło.

Etapy oznaczania stężenia chromograniny A w surowicy metodą ECLIA:

- 1) Po dodaniu próbki surowicy do zestawu testowego ECLIA antygen CgA wiąże się z przeciwciałami monoklonalnymi lub poliklonalnymi, które są oznaczone chemicznymi znacznikami emitującymi światło (luminoforami) w reakcji elektrochemiluminescencyjnej tworząc kompleksy.
- 2) Następnie, pod wpływem impulsu elektrycznego, dochodzi do emisji światła proporcjonalnego do ilości związanego antygeny, które jest mierzone przez luminometr.
- 3) Intensywność światła jest przeliczana na stężenie CgA w surowicy.

Do oznaczenia stężenia CgA wykorzystuje się surowicę krwi żyłnej, pobraną na czczo (minimum 8 godzin po ostatnim posiłku), ze względu na ryzyko uzyskania zafałszowanych wyników. Po pobraniu surowica jest oddzielana poprzez odwirowanie i może być przechowywana w odpowiednich warunkach do czasu analizy.

ECLIA jest metodą do oznaczeń automatycznych w nowoczesnych analizatorach biochemicznych, co pozwala na szybkie i powtarzalne wykonanie testów przy minimalnym udziale operatora. Systemy elektrochemiluminescencyjne dzielą się na dwa typy – systemy anihilacji jonowej oraz systemy z koreaktantem.

W przypadku diagnostycznych testów immunochemicznych większość stosowanych obecnie systemów elektrochemiluminescencji to układy z koreaktantem. W tego typu systemach do luminoforu dodaje się koreaktant o wysokiej wydajności, a reakcja przebiega przy jednostronnym skanowaniu potencjału. Zarówno luminofor, jak i koreaktant ulegają utlenieniu lub redukcji na powierzchni elektrody, co prowadzi do powstania rodników. Produkty pośrednie reakcji koreaktanta ulegają dalszemu rozkładowi, tworząc reaktywne formy, które oddziałują z luminoforem, powodując jego wzbudzenie i emisję światła.

W systemach z koreaktantem najczęściej wykorzystywanymi luminoforami są kompleksy rutenu oraz pochodne luminolu. Najczęściej stosowanym koreaktantem dla kompleksów rutenu jest trójpropylamina, natomiast do innych powszechnie używanych koreaktantów należą m.in. 2-(dibutyloamino)etanol, nadsiarcczan i nadtlenuk wodoru. W immunochemicznych testach diagnostycznych jako znacznik (luminofor) wykorzystywany jest kompleks tris(2,2'-ipirydył)rutenu, natomiast trójpropylamina pełni funkcję koreaktanta.

W ramach metody ECLIA stosowane są trzy podstawowe formaty interakcji pomiędzy przeciwciałem a antygenem: test bezpośredni, test konkurencyjny oraz test kanapkowy. Wybór konkretnego formatu zależy od wielkości i właściwości chemicznych oznaczanego analitu, a także od oczekiwanej czułości i specyfiki diagnostycznej testu.

Test **bezpośredni** (ang. *direct ECLIA*) – polega na unieruchomieniu pojedynczego przeciwciała na powierzchni elektrody, które wychwytuje analit z próbki i generuje sygnał elektrochemiluminescencji (ang. *electrochemiluminescence*, ECL). Intensywność sygnału jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia analitu, a format ten stosuje się głównie w przypadkach wysokiej swoistości interakcji antygen–przeciwciało.

Test **konkurencyjny** (ang. *competitive ECLIA*) – stosowany jest głównie do oznaczania małych cząsteczek. Na powierzchni elektrody unieruchomione jest przeciwciało, a do układu dodaje się znakowany luminoforem analog antygeny. Analit z próbki konkuruje z analogiem o wiązanie z przeciwciałem – im więcej analitu w próbce, tym słabszy sygnał ECL, który jest odwrotnie proporcjonalny do jego stężenia.

Test **kanapkowy** (ang. *sandwich ECLIA*) – jest najczęściej stosowanym formatem w oznaczaniu większych cząsteczek. Na elektrodzie unieruchomione jest przeciwciało wychwytujące, a drugie – znakowane luminoforem – pełni funkcję detekcyjną. Obecność antygeny prowadzi do powstania kompleksu „kanapkowego” (biokonjugacji), a sygnał ECL jest proporcjonalny do jego stężenia. Format ten cechuje się wysoką czułością i specyficznością.

Metoda ECLIA, podobnie jak inne techniki immunochemiczne, może być narażona na wpływ czynników zakłócających: endo- i egzogennych, prowadząc do błędnej interpretacji wyników. Większość testów ECLIA cechuje się dużą odpornością na zakłócenia ze strony endogennych substancji (tj. hemoglobina, bilirubina, lipidy) nawet w wysokich stężeniach. Problemem mogą być jednak przeciwciała heterofilowe (np. czynnik reumatoidalny), które prowadzą do fałszywie dodatnich lub ujemnych wyników, a także rzadsze przypadki obecności przeciwciał przeciwko streptawidynie lub kompleksom rutenu. Natomiast, w przypadku czynników egzogennych, zakłócenia mogą wystąpić u pacjentów przyjmujących duże dawki biotyny (>5 mg/dobę). Dodatkowo, stosowanie cytrynianu sodu jako antykoagulantu wymaga korekty wyników, a kontaminacja próbek lub odczynników może obniżać wiarygodność pomiaru.

Ponadto, w testach kanapkowych bardzo wysokie stężenie analitu może zaburzyć tworzenie kompleksów immunologicznych, skutkując zaniżonym lub fałszywie ujemnym wynikiem. Problem ten rozwiązuje się zazwyczaj przez odpowiednie rozcieńczenie próbek.

Należy zaznaczyć również, że standardy kalibracyjne testów w metodzie ECLIA oraz ich konkretne właściwości mogą się różnić w zależności od producenta zestawu diagnostycznego. W związku z powyższym zalecane jest stosowanie tego samego testu przez cały okres monitorowania pacjenta.

Oznaczanie stężenia CgA w surowicy metodą ELISA^{18,19,20}

Test ELISA jest immunoenzymatycznym testem fazy stałej, wykorzystującym właściwości katalityczne enzymów do wykrywania i ilościowego oznaczania białek zawartych w badanej próbce, tj. przeciwciał czy antygenów o charakterze białkowym. W tego typu teście jeden ze składników reakcji jest niespecyficznie adsorbowany lub kowalencyjnie związany z powierzchnią fazy stałej, takiej jak np. dołek mikrotitracyjnej płytki pomiarowej. Mechanizm działania polega na tworzeniu wiązań pomiędzy antygenem a przeciwciałem, które uwidacznia reakcja barwna, zachodząca dzięki skoniugowanym z immunoglobulinami enzymom i odpowiednich dla nich substratom. Ilość powstałych wiązań antygen–przeciwciało wpływa na nasilenie barwy, które mierzone jest najczęściej kolorymetrycznie przy użyciu spektrofotometru. Najczęściej stosowanymi substratami w teście ELISA są peroksydaza chrzanowa (ang. *horseradish peroxidase*, HRP) i fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*, ALP). W przypadku HRP to nadtlenek wodoru powoduje zmianę koloru niebieskiego, a w przypadku ALP p-nitrofenylofosforan zmianę koloru żółtego. Wyróżnia się 4 główne typy testu ELISA:

- bezpośredni (ang. *direct ELISA*),
- pośredni (ang. *indirect ELISA*),
- kanapkowy (ang. *sandwich ELISA*),
- konkurencyjny (ang. *competitive ELISA*).

W celu pomiaru stężenia antygeny wykorzystuje się metodę kanapkową lub konkurencyjną, natomiast w celu oznaczenia ilościowego przeciwciał powinno się przeprowadzić test pośredni lub bezpośredni.

Test **bezpośredni** jest najszybszym i najprostszym typem tego badania. Rozpoczyna się od pokrycia płytki antygenem, następnie inkubuje z przeciwciałem pierwszorzędowym, skoniugowanym z enzymem i na koniec dodaje się substrat, który reaguje z enzymem, czego produkt wykrywa się spektrofotometrycznie. W technice tej brak jest przeciwciał drugorzędowych, a co za tym idzie eliminuje się wtórną reaktywność krzyżową przeciwciał. Trudno dostępne są jednak przeciwciała znakowane enzymem, swoistym dla mało popularnych antygenów. Wśród wad należy wymienić niską czułość w porównaniu z innymi typami testów oraz wysoki koszt reakcji.

Pośredni test ELISA wymaga dwóch przeciwciał – pierwszorzędowego, skierowanego przeciw badanemu antygenowi, który pokrywa płytkę i drugorzędowego, sprzężonego z enzymem i skierowanego przeciwko przeciwciału pierwszorzędowemu. Test pośredni ma wyższą czułość w porównaniu do bezpośredniego. Jest również tańszy, a dzięki temu, że przeciwciała nie muszą być specyficzne względem antygeny, a jedynie względem przeciwciał pierwszorzędowych, powoduje to, że mogą być one wykorzystywane do badań nad wieloma różnymi materiałami biologicznymi. Wadą jest jednak ryzyko powstawania reakcji krzyżowych pomiędzy przeciwciałami. Test ten jest również bardziej czasochłonny niż test bezpośredni.

Test **kanapkowy** rozpoczyna się od pokrycia fazy stałej warstwą przeciwciał pierwszorzędowych. Nazywany jest „kanapką”, ponieważ antygeny umieszczone są między dwiema warstwami przeciwciał (wychwytyjących i wykrywających). Dopiero po ich związaniu z powierzchnią płytki nanosi się próbę badaną, spośród której wychwytywane są tylko te białka, przeciw którym skierowane są unieruchomione przeciwciała. W rezultacie eliminowane jest zjawisko konkurencji oznaczanego antygeny o miejsca wiążące na przeciwciałach z innymi cząsteczkami obecnymi w badanym materiale. Efektem tego jest większa specyficzność testu. W kolejnym kroku można stosować wariant bezpośredni lub pośredni. Pierwszy dotyczy tylko przeciwciał drugorzędowych znakowanych enzymem, a drugi – pośredni – dotyczy dodatkowej warstwy detekcyjnych przeciwciał pierwszorzędowych skierowanych przeciw oznaczanemu antygenowi. Test ELISA typu *sandwich* ma najwyższą czułość spośród wszystkich typów (3–5-krotny, a nawet większy, wzrost czułości w stosunku do standardowych

¹⁸ Alhajj M., Zubair M., Farhana A., *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, StatPearls Publishing; January 2025; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/> [dostęp: 16.09.2025].

¹⁹ Glinicki P., Jeske W., *Chromogranina A (CgA) – charakterystyka dostępnych metod badawczych i uwarunkowań mogących mieć wpływ na uzyskane wyniki*, Endokrynologia Polska 2009; 60,5: 415-419; https://web.archive.org/web/20180517034019/https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/25456/20280.pdf [dostęp: 16.09.2025].

²⁰ Kępska M., Futoma-Kołoch B., *Test immunoenzymatyczny ELISA-zasada działania i optymalizacja reakcji*, Laboratorium Medyczne 2018; 2: 42-49; https://www.umed.wroc.pl/sites/default/files/diaglab/files/Test_immunoenzymatyczny_ELISA_%E2%80%93_zasada_dzialania_i_optymalizacja_reakcji_Immunoenzymatic_ELISA_test_%E2%80%93_an_operating_principle_and_reaction_optimization.pdf [dostęp: 16.09.2025].

testów bez użycia przeciwciał pokrywających fazę stałą, tj. płytkę). Głównymi wadami tego typu testu ELISA są czas i koszt, a także konieczność stosowania „dopasowanej” pary antygeny i przeciwciał drugorzędowych. Wysoka czułość i stosunkowa prostota bezpośredniego testu kanapkowego powoduje, że jest on najpowszechniej stosowany przez diagnostów i naukowców.

Test **konkurencyjny** również rozpoczyna się od pokrycia fazy stałej przeciwciałami. W tym wariancie stosuje się znakowane antygeny, które rywalizują o miejsca wiążące w przeciwciałach z białkami obecnymi w badanej próbce. Obecność zmiany koloru oznacza test ujemny, ponieważ przeciwciało sprzężone z enzymem związało antygeny (a nie przeciwciała surowicy testowej). Brak koloru oznacza pozytywny wynik i wskazuje na obecność przeciwciał w surowicy testowej. Konkurencyjny test ELISA ma niską swoistość i nie może być stosowany w rozcieńczonych próbkach. Zaletą jest jednak fakt, że do tego testu potrzebne jest mniejsze oczyszczanie próbki, test ten może mierzyć duży zakres antygenów w danej próbce, może być stosowany do małych antygenów i ma niską zmienność.

Oznaczenie chromograniny A odbywa się najczęściej metodą kanapkową z krwi pobranej na czczo, co najmniej 8 godzin po ostatnim posiłku. Ważne jest, by zwrócić uwagę na metodę i laboratorium, w którym wykonywane było badanie oznaczenia stężenia CgA, ponieważ istnieją różne zakresy norm w zależności od wybranego rodzaju testu. Brak międzynarodowego standardu CgA sprawia również trudności w porównywaniu wyników uzyskanych z różnych testów. W związku z tym zaleca się, aby dalsze etapy diagnostyki przeprowadzane były w tym samym laboratorium, gdzie wykonano badanie po raz pierwszy.

Wpływ różnych czynników na wyniki oznaczania CgA²¹

W literaturze zwraca się uwagę, iż na oznaczenie stężenia CgA ma wpływ stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, dlatego zaleca się odstawienie ich na co najmniej 7–14 dni przed pobraniem krwi na CgA. Wzrost stężenia CgA zauważono również przy stosowaniu inhibitorów receptorów H-2, czy glikokortykosteroidów. Niektóre współistniejące choroby również mają wpływ na wynik CgA – są to m.in. zanikowy nieżyt błony śluzowej żołądka typu A, przewlekła niewydolność nerek, niewydolność serca, niektóre choroby zapalne jelit (np. choroba Crohna), nowotwory wątroby, trzustki, okrężnicy, rak sutka, nerki, prostaty, reumatoidalne zapalenie stawów, przebiegające z wysokim poziomem czynnika reumatoidalnego.

4.2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Poniżej przedstawiono opis ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej według Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej, przekazanej z pismem z dnia 10 września 2025 r. (znak: DLG.741.76.2025.MK), zgodnie z opisem Wnioskującego:

Nazwa świadczenia opieki zdrowotnej albo świadczenia gwarantowanego:

„Oznaczenie stężenia chromograniny A”

Interwencja:

- oznaczenie stężenia chromograniny A
- ICD 9 – potrzeba dookreślenia

Populacja:

- E34.0 Zespół rakowiaka
- pacjenci z guzami neuroendokrynnymi

Proces, którego dotyczy zlecenie

„zakwalifikowanie danego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego”

Zakres świadczeń gwarantowanych

„Świadczenia z zakresu diagnostyki laboratoryjnej wykonywane w ramach specjalistycznych świadczeń onkologicznych i endokrynologicznych – oznaczenie poziomu chromograniny A w surowicy.”

²¹ Glinicki P., Jeske W., *Chromogranina A (CgA) – charakterystyka dostępnych metod badawczych i uwarunkowań mogących mieć wpływ na uzyskane wyniki*, Endokrynologia Polska 2009; 60,5: 415–419; https://web.archive.org/web/20180517034019/https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/25456/20280.pdf [dostęp: 16.09.2025].

Opis proponowanego świadczenia opieki zdrowotnej albo świadczenia gwarantowanego

„Opis świadczenia: Oznaczenie chromograniny A w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA/ECLIA) w celu diagnostyki, monitorowania i oceny progresji nowotworów neuroendokrynnych.

Opis populacji: Pacjenci z guzami neuroendokrynnymi (NET), *pheochromocytoma* (ICD-10: C74.1), rakowiakami i innymi guzami wydzielającymi CgA.

Kryteria włączenia: pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem NET.

Kryteria wykluczenia: brak.

Uwagi: konieczne odstawienie inhibitorów pompy protonowej min. 2 tygodnie przed badaniem.

Sposób finansowania: Świadczenie finansowane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) lub hospitalizacji endokrynologicznej/gastroenterologicznej.

Warunki realizacji: Laboratorium diagnostyczne z metodami immunoenzymatycznymi (ELISA, ECLIA); personel analityczny; współpraca z oddziałami endokrynologii i gastroenterologii.”

Aktualne i opcjonalne świadczenia

„Aktualnie oznaczenie chromograniny A dostępne jest wyłącznie komercyjnie. Brak refundacji w Polsce. Alternatywy: brak jednoznacznych biomarkerów zastępczych o podobnej wartości klinicznej (np. NSE – ograniczone zastosowanie).”

Uzasadnienie:

„Chromogranina A jest najbardziej rozpowszechnionym markerem guzów neuroendokrynnych. Regularne oznaczenia pozwalają ocenić skuteczność leczenia, monitorować progresję choroby i rokowanie. Brak refundacji ogranicza dostępność diagnostyki i wpływa negatywnie na bezpieczeństwo pacjentów i decyzje terapeutyczne.”

Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację świadczeniobiorcy:

„poprawa dostępności diagnostyki i monitorowania NET”

Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację świadczeniodawcy:

„ułatwienie podejmowania decyzji terapeutycznych”

Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację płatnika:

„potencjalne zmniejszenie kosztów leczenia powikłań i hospitalizacji dzięki wcześniejszej interwencji”

Oszacowanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych

„Szacunkowy koszt pojedynczego badania: 100–150 zł.

Częstotliwość: 2–4 razy w roku w zależności od choroby i leczenia.

Populacja: szacunkowo 2 000–3 000 pacjentów rocznie w Polsce.

Łączny koszt roczny: ok. 1–1,5 mln zł.”

Skutek prawny:

„Konieczna aktualizacja: rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.); katalogów procedur Narodowego Funduszu Zdrowia.”

4.2.3. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Zgodnie z Kartą Świadczenia Zdrowotnego dołączonej do zlecenia MZ, świadczenie pn. „Oznaczenie stężenia chromograniny A” dotyczy pacjentów:

- z guzami neuroendokrynnymi (NET),
- z innymi guzami wydzielającymi chromograninę A,
- ze wskazaniem opisanym kodem ICD-10: E34.0 Zespół rakowiaka,
- ze wskazaniem opisanym kodem ICD-10: C74.1 Rdzeń nadnerczy (*pheochromocytoma* – guz chromochłonny nadnerczy).

4.3. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem

Omawiane świadczenie, dotyczące oznaczenia stężenia chromograniny A, zostało uwzględnione we wcześniejszym opracowaniu analitycznym przygotowywanym przez AOTMiT na zlecenie Ministra Zdrowia. Dokument ten dotyczył oceny propozycji nowych świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, które zostały zgłoszone przez ekspertów w toku prac nad projektem pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń” (OPŚ)²².

Celem przedmiotowego projektu jest przeniesienie ciężaru realizacji świadczeń z lecznictwa szpitalnego do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz podstawowej opieki zdrowotnej. Projekt ten zakłada zmianę struktury udzielanych świadczeń na rzecz trybu ambulatoryjnego, co ma na celu zwiększenie efektywności systemu ochrony zdrowia. Zamierzonym efektem wdrażanych zmian jest ograniczenie kosztów poprzez wyeliminowanie bodźców do wykonywania badań diagnostycznych i leczniczych o charakterze ambulatoryjnym w ramach świadczeń szpitalnych. Jednocześnie ma na celu poprawę dostępności do świadczeń opieki zdrowotnej i polepszenie sytuacji pacjentów należących do grup szczególnie wrażliwych.

Przy przedmiotowym zleceniu przekazano wykaz 52 świadczeń zdrowotnych dedykowanych diagnostyce i leczeniu chorób układu dokrewnego u dzieci i osób dorosłych na poziomie AOS ze wskazaniem proponowanego pakietu świadczeń obejmujących m.in. oznaczenie stężenia chromograniny A. Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o wskazanie, które spośród świadczeń ujętych w przekazanym wykazie powinny zostać uwzględnione w procesie dalszego opiniowania i ewentualnej zmiany systemowej, a które z nich nie powinny stanowić przedmiotu wspólnych dalszych prac nad stworzeniem warunków organizacyjno-prawnych umożliwiających realizację założeń projektu „Odwrócona Piramida Świadczeń”.

W oparciu o wyniki analizy rekomendacji zawartych w wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz aktualnej dostępności świadczeń gwarantowanych w zakresie chorób układu dokrewnego, a także zasad ich finansowania ze środków publicznych, przedstawiono propozycję dotyczącą zasadności uwzględnienia m.in. świadczenia zdrowotnego pn. „Oznaczenie stężenia chromograniny A” w dalszym procesie opiniowania i potencjalnej zmiany systemowej w ramach OPŚ w kontekście zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia do wykazów świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS^{23,24}.

²² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*, Nr: WS.422.10.2025, data ukończenia: 18.06.2025.

²³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi - ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*, Nr: DWSGiZS.420.4.2025, data ukończenia: 25.09.2025.

²⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Odpowiedź Prezesa AOTMiT dot. zaopiniowania wykazu propozycji nowych świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*, Znak sprawy: WS.422.10.2025.ES, z dnia: 20.06.2025.

4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Narodowy Instytut Onkologii, NIO (<https://nio.gov.pl/instytut/>);
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, PTE (<https://www.ptendo.org.pl/>);
- European Society For Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS (<https://www.enets.org/>);
- European Neuroendocrine Association, ENEA (<https://enea.org/>);
- European Society of Endocrinology, ESE (<https://www.eso-hormones.org/>);
- British Society for Neuroendocrinology, BSN (<https://www.neuroendo.org.uk/>);
- UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society, UKI NETS (<https://www.ukinets.org/>);
- Canadian Neuroendocrine Tumour Society, CNETS (<https://cnets.ca/>);
- North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS (<https://nanets.net/>);
- American Association of Clinical Endocrinology, AACE (<https://pro.aace.com/>);
- Endocrine Society, ES (<https://www.endocrine.org/>);
- American College of Gastroenterology, ACG, (<https://gi.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://www.asco.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN, (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 15–17.09.2025 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 46 dokumentów z 8 organizacji. Spośród 46 odnalezionych dokumentów:

- 9 dotyczyło ogólnie tematyki guzów lub nowotworów neuroendokrynnych (ENETS 2016a, ENETS 2017a, ENETS 2017b, ENETS 2017c, ENETS 2017d, ENETS 2017e, ENETS 2017f, NANETS 2013, NCCN 2025);
- 9 – układu pokarmowego (CNETS 2010, CNETS 2016, ENETS 2016a, ENETS 2023e, ESMO 2020b, NANETS 2023, NANETS 2024, NIO 2022a);
- 4 – żołądka (ENETS 2023d, NIO 2022b, UKI NETS 2024b);
- 3 – dwunastnicy (ENETS 2023d, NIO 2022b);
- 4 – jelita cienkiego (ENETS 2016b, ENETS 2024, NIO 2022c);
- 2 – jelita środkowego (AACE 2015b, NANETS 2017);
- 3 – jelita grubego (ENETS 2023c, NIO 2022d);
- 5 – wyrostka robaczkowego (ENETS 2016d, ENETS 2023b, NIO 2022c, UKI NETS 2024a)
- 6 – trzustki (AACE 2015a, CNETS 2014, ENETS 2016c, ENETS 2023a, NANETS 2020, NIO 2022e);
- 2 – płuca (ESMO 2021, NANETS 2021a);
- 2 – nadnerczy (ESMO 2020a, NCCN 2025);
- 2 – guza chromochłonnego (ESMO 2020a, NANETS 2021b);

oraz po 1 dla grasicy (ESMO 2021), serca (ENETS 2022), gruczolakoraków komórek kubkowych (UKI NETS), przyzwojaka (NANETS 2021b) i zespołu rakowiaka (ENETS 2022).

Powyższy podział został dokonany na podstawie tytułów dokumentów. W przypadku dokumentów NIO, każdą pozycję należy liczyć dwukrotnie, gdyż składają się na nie po dwa dokumenty: wytyczne i podsumowanie zaleceń.

Odstąpiono od oceny jakości wytycznych za pomocą narzędzia oceny jakości AGREE II ze względu na liczbę odnalezionych dokumentów oraz krótki czas realizacji przedmiotowego opracowania.

Szczegółowe informacje dotyczące CgA, zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w załączniku 10.2. Poniżej przedstawiono ich podsumowanie.

Podsumowanie

Chromogranina A (CgA) jest najczęściej stosowanym niespecyficznym markerem biochemicznym w diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych (NEN), oznaczanym w surowicy krwi lub osoczu. (NIO 2022b – siła zalecenia [V,2B]; NIO 2022c – siła zalecenia [II,2A]; NIO 2022d – siła zalecenia [II,2A]; ESMO 2021, ESMO 2020b, ENETS 2023d, ENETS 2017a, ENETS 2017b, ENETS 2016b, CNETS 2010, AACE 2015b – brak siły zalecenia). Jednak

ze względu na swoją ograniczoną swoistość często jest oznaczana wraz z innymi markerami. W zależności od sytuacji klinicznej oraz m.in. lokalizacji, aktywności hormonalnej oraz stopnia zaawansowania guza stosuje się również markery takie jak 5-HIAA, NSE, ACTH, gastryna, glukagon, insulina, kortyzol, IGF-1, GHRH, VIP i inne. Szczegóły dotyczące zaleceń w zakresie wykorzystania CgA jako biochemicznego markera w diagnostyce i monitorowaniu przedstawia Tabela 1.

Oznaczanie stężenia CgA, choć powszechnie stosowane w diagnostyce guzów neuroendokrynnych, może dawać wyniki fałszywie podwyższone w wielu sytuacjach niezwiązanych z nowotworem, takich jak: stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP), niewydolność nerek, choroby wątroby, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, czy inne choroby współistniejące. W trakcie terapii IPP oznaczenia CgA tracą wartość diagnostyczną, dlatego zaleca się ich odstawienie przed badaniem. Interpretacja wyników CgA wymaga ostrożności i uwzględnienia wielu czynników zakłócających, aby uniknąć błędnych diagnoz i niepotrzebnego niepokoju pacjentów (NIO 2022e, ENEST 2023d, ENETS 2017a, ENETS 2017b, ENETS 2016b, ENETS 2016c, NANETS 2021b, NANETS 2020 – brak siły zalecenia). Standaryzacja testów do oznaczania CgA jest niezbędna, ponieważ różne laboratoria stosują odmienne metody, co prowadzi do znacznych różnic w wynikach i wartościach referencyjnych. Brak międzynarodowego standardu oznacza, że wyniki uzyskane różnymi testami nie są bezpośrednio porównywalne. Dlatego zaleca się, aby wszystkie oznaczenia CgA u danego pacjenta były wykonywane tą samą metodą i najlepiej w tym samym laboratorium (ENETS 2024, ENETS 2023a, ENETS 2017a, ENETS 2017b, ENETS 2016b, ENETS 2016c – brak siły zalecenia).

Potwierdzenie rozpoznania nowotworów neuroendokrynnych wymaga obowiązkowego zastosowania badań immunohistochemicznych (IHC), w szczególności barwień na synaptofizynę i chromograninę A (CgA) oraz ocenę indeksu proliferacyjnego Ki-67 (NIO 2022b, NIO 2022e – siła zalecenia [I,1]; NCCN 2025 – siła zalecenia [2A]; ESMO 2020b – siła zalecenia [III,A]; NIO 2022d, NIO 2022c – siła zalecenia [III,1]; NANETS 2021a – siła zalecenia [3,C]; ESMO 2020a – siła zalecenia [IV,A]; NIO 2022a, ESMO 2021, ENETS 2023b, ENETS 2023c, ENETS 2017d, ENETS 2016a, ENETS 2016b, ENETS 2016d, CNETS 2016, CNETS 2014, NANETS 2020, NANETS 2017, NANETS 2013 – brak siły zalecenia).

Oznaczanie stężenia CgA jest szeroko stosowanym markerem biochemicznym w monitorowaniu przebiegu choroby u pacjentów z rozpoznanym NEN. Poziom CgA może być pomocny w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz w wykrywaniu progresji i nawrotu choroby (ENETS 2023a – siła zalecenia [3b,B]; ENETS 2023b – poziom dowodów [4-B]; NIO 2022a, NIO 2022b, NIO 2022c, NIO 2022d, NIO 2022e, ENETS 2016a, ENETS 2016b, ENETS 2016d, CNETS 2010, NANETS 2024, NANETS 2021b, NANETS 2013, AACE 2015b – brak siły zalecenia).

Tabela 1. Wykorzystanie CgA w diagnostyce i monitorowaniu wg analizowanych wytycznych praktyki klinicznej

Skrót	Nowotwór / guz	Diagnostyka	Monitorowanie
NEN	nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine neoplasm</i>)	Tak (dla typu III NEN), i inne markery: NSE, 5-HIAA, ACTH, kortyzol [NIO 2022b] Tak (dla G1 i G2 NEN) [ENETS 2017b] Tak, i inne specyficzne hormony przed leczeniem PRRT [ENETS 2017c] Tak, i inne markery: NSE, 5-HIAA i w zależności od guza: gastryna, VIP, glukagon, insulina – przed leczeniem analogami somatostatyny, interferonem [ENTES 2017e] Tak, i inne markery: NSE, 5-HIAA i w zależności od guza: gastryna, VIP, glukagon, insulina – przed chemioterapią [ENTES 2017f]	Tak, i inne markery: NSE, markery hormonalne w zależności od typu guza [ENETS 2017e]
NET	guz neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine tumor</i>)	Tak (dla typu II NET, aby potwierdzić ZES), i inne markery: FSG [NIO 2022b] Tak [NIO 2022e] Tak, ale ograniczone znaczenie, i inne markery w zależności od lokalizacji, w tym NSE [ENETS 2017a]	Tak [NIO 2022e] Tak, i inne markery: 5-HIAA [NANETS 2013] Tak [ENETS 2017a]
NEC	rak neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>)	Tak (przydatne, choć nieobowiązkowe), i inne markery: NSE [ENETS 2016a]	Tak, i inne markery: NSE, LDH [NIO 2022a] Tak, i inne markery: NSE, tylko wtedy gdy były podwyższone w momencie rozpoznania [ENETS 2016a]
GEP-NEN	nowotwór neuroendokrynnny układu pokarmowego (nowotwór neuroendokrynnny żołądkowo-jelitowo-trzustkowy) (ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)	Tak, i inne markery dla guzów czynnościowych: NSE (dla NET G2 lub NEN G3) [ESMO 2020b] Nie do rutynowego planowania leczenia [NANETS 2024]	Tak i inne markery: NSE (dla NET G2 i G3), NETest z potencjałem w wykrywaniu choroby resztkowej po operacji [NIO 2022a] Brak zatwierdzonego markera, NETest lepszy niż CgA w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie po terapii PRRT i wykrywaniu choroby resztkowej po operacji [ESMO 2020b]
–	guz neuroendokrynnny układu pokarmowego (guz neuroendokrynnny żołądkowo-jelitowy-wątrobowy) (ang. <i>gastroenterohepatic neuroendocrine tumour</i>)	Tak, i inne markery: 5-HIAA [CNETS 2010]	Tak, i inne markery: 5-HIAA [CNETS 2010]
G-NEN / GNEN	nowotwór neuroendokrynnny żołądka (ang. <i>gastric neuroendocrine neoplasm</i>)	Tak, i inne markery: gastryna [UKI NETS 2024b]	Nie dla typu I związanego z hipergastrynemią [NCCN 2025]
gNET / GNET	guz neuroendokrynnny żołądka (ang. <i>gastric neuroendocrine tumor</i>)	Tak (dla typu I GNET), i inne markery: FSG, 5-HIAA, serotonina, witamina B12 u chorych na hipergastrynemię [NIO 2022b] Tak do rozważenia, i inne markery: gastryna, 5-HIAA, p-ciała p. komórkom okładzinowym żołądka i czynnikowi wewnętrznemu [NANETS 2013] Tak (dla typu III GNET) i inne markery: gastryna (dla typu GNET I i II) [ENETS 2023d]	Tak (dla typu III GNET) [NIO 2022b] Tak, do rozważenia i inne specyficzne markery hormonalne [NANETS 2013]

Skrót	Nowotwór / guz	Diagnostyka	Monitorowanie
D-NEN / DNEN	nowotwór neuroendokrynnny dwunastnicy (ang. <i>duodenal neuroendocrine neoplasm</i>)	Tak, i inne markery: FSG u pacjentów z ZES, uzasadnione przypadki test z sekretyną, ACTH, kortyzol, insulina, peptyd C, glukagon, IGF-1, GH [NIO 2022b]	Tak [NIO 2022b]
D-NET / dNET	guz neuroendokrynnny dwunastnicy (ang. <i>duodenal neuroendocrine tumour</i>)	Tak, i inne markery: gastryna, test z sekretyną, somatostatyna, GHRH, 5-HIAA [ENETS 2023d]	–
–	<i>gastrinoma</i>	Tak (dla typu II NET, aby potwierdzić ZES), i inne markery: FSG, gastryna u chorych operowanych z powodu <i>gastrinoma</i> [NIO 2022b]	Tak, i inne markery: gastryna [NIO 2022b]
SI-NEN / SINEN / Si-NEN	nowotwór neuroendokrynnny jelita cienkiego (ang. <i>small intestine neuroendocrine neoplasm</i>)	Tak, i inne markery: 5-HIAA [ENETS 2016b] Tak, przed rozpoczęciem leczenia [NIO 2022c]	Tak, i inne markery: 5-HIAA [NIO 2022c] Tak, i inne markery: 5-HIAA, przy podejrzeniu nawrotu lub progresji [ENETS 2016b]
SI-NET / Si-NET	guz neuroendokrynnny jelita cienkiego (ang. <i>small intestine neuroendocrine tumour</i>)	Nie do badań przesiewowych [ENETS 2024] Tak do diagnozy i przed rozpoczęciem leczenia, i inne markery: NSE, 5-HIAA [ENETS 2024] Tak do diagnozy, i inne markery: NSE, 5-HIAA [ENETS 2024]	Tak, i inne markery: NSE, 5-HIAA [ENETS 2024]
–	guz neuroendokrynnny jelita środkowego (ang. <i>midgut neuroendocrine tumor</i>)	–	Tak i nie (brak konsensusu), i inne markery: pankreastatyna, NSE [NANETS 2017]
MGC	rakowiak jelita środkowego (ang. <i>midgut carcinoid</i>)	Tak, i inne markery: 5-HIAA, pankreastatyna, neurokinina A [AACE 2015b]	Tak, i inne markery: pankreastatyna, neurokinina A, NSE w ocenie odpowiedzi na leczenie [AACE 2015b]
aNEN / ANEN	nowotwór neuroendokrynnny wyrostka robaczkowego (ang. <i>neuroendocrine neoplasm of the appendix</i>)	–	Nie po operacji [UKI NETS 2024a] Tak, lecz ograniczona przydatność, i inne markery: 5-HIAA [ENETS 2016d]
aNET	guz neuroendokrynnny wyrostka robaczkowego (ang. <i>appendiceal neuroendocrine tumour</i>)	–	Tak, lecz ograniczona wartość, i inne markery: 5-HIAA do oceny przerzutów, identyfikacji choroby resztkowej i zlokalizowanej po operacji [ENETS 2023b]
CRNEN	nowotwór neuroendokrynnny jelita grubego (ang. <i>colorectal neuroendocrine neoplasm</i>)	Tak, przed rozpoczęciem leczenia [NIO 2022d]	Tak [NIO 2022d]
–	guz neuroendokrynnny jelita czczego, krętego, wyrostka robaczkowego i kątnicy (ang. <i>neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix and cecum</i>)	Tak, i inne markery: 5-HIAA [NANETS 2013]	Tak do rozważenia, i inne markery: 5-HIAA [NANETS 2013]
–	guz neuroendokrynnny dystalnego odcinka okrężnicy i odbytnicy (ang. <i>neuroendocrine tumors of the distal colon and rectum</i>)	Tak, i inne markery: 5-HIAA [NANETS 2013]	Tak do rozważenia, i inne markery: 5-HIAA [NANETS 2013]
pNEN / PanNEN	nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)	Tak, i inne markery: NSE [NIO 2022e]	–
pNET	guz neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumor</i>)	Tak, i inne markery: PP, kalcytonina [AACE 2015a] Nie [NANTES 2020] Tak, i inne markery: 5-HIAA, gastryna, glukagon, insulina, PP, VIP, PTHrP, GHRH [NANETS 2013]	Tak do rozważenia, i inne specyficzne markery hormonalne [NANETS 2013]

Skrót	Nowotwór / guz	Diagnostyka	Monitorowanie
F-PanNEN	czynny hormonalnie nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>functional pancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)	Nie [NIO 2022e]	–
NF-PanNEN	nieczynny hormonalnie nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)	–	Tak, i inne markery w wykrywaniu nawrotu nowotworu trzustki w zespole MEN-1 i NEC: PP [NIO 2022e]
NF-Pan-NET / NF-p-NET	nieczynny hormonalnie guz neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumour</i>)	Nie [ENETS 2023a]	Nie [NANETS 2020] Tak w ocenie odpowiedzi na leczenie, wykryciu progresji lub nawrotu, i inne markery w przypadku podejrzenia zespołu MEN-1: wapń, PTH, prolaktyna, w przypadku guzów G3: NSE [ENETS 2023a] Tak, w odpowiedzi na leczenie, wykrycia progresji lub nawrotu [ENETS 2016c]
CS	zespół rakowiaka (ang. <i>carcinoid syndrome</i>)	–	Tak, lecz ograniczona wartość, i inne markery: 5-HIAA [ENETS 2023b] Tak, lecz ograniczona wartość, i inne markery: 5-HIAA [ENETS 2016d]
–	guz neuroendokrynnny klatki piersiowej (ang. <i>neuroendocrine tumor of the thorax</i>)	Tak do rozważenia, i inne markery: 5-HIAA, ACTH [NANETS 2013]	Tak do rozważenia, i inne markery: 5-HIAA, ACTH [NANETS 2013]
LNET	guz neuroendokrynnny płuc (ang. <i>lung neuroendocrine tumor</i>)	Nie [NANETS 2021a]	–
LC	rakowiak płuca (ang. <i>lung carcinoid</i>)	Tak, i inne markery w zależności od zespołów czynnościowych: 5-HIAA, ACTH, UFC, GHRH, IGF-1 [ESMO 2021]	–
ThC	rakowiak grasicy (ang. <i>thymic carcinoid</i>)	Tak, i inne markery w zależności od zespołów czynnościowych: 5-HIAA, ACTH, UFC, GHRH, IGF-1 [ESMO 2021]	–
GCA	gruczolakorak komórek kubkowych (ang. <i>goblet cell adenocarcinoma</i>)	Nie [UKI NETS]	–
PPGL	guz chromochłonny i przyzwojak (ang. <i>phaeochromocytoma and paraganglioma</i>)	–	Tak, w PPGL niewydzielających hormonów [NANTES 2021b] Nie, u przerzutowych lub pierwotnych PPGL [NANETS 2021b] Tak do rozważenia, jeśli guz nie wydzielą metanefryn, i inne markery: frakcjonowane lub wolne metanefryny [NANETS 2013]

5-HIAA – kwas 5-hydroksyindolooctowy (ang. *5-hydroxyindoloacetic acid*), ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotrophic hormone*), CgA – chromogranina A (ang. *chromogranin A*), FSG – wysokie stężenie gastryny na czczo (ang. *fasting serum gastrin*), GH – hormon wzrostu (ang. *growth hormone*), GHRH – hormon uwalniający hormon wzrostu (ang. *growth hormone releasing hormone*), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*), LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*), NSE – swoista enolaza neuronowa (ang. *neuron-specific enolase*), PP – polipeptyd trzustkowy (ang. *pancreatic polypeptide*), PRRT – celowana terapia radioizotopowa analogami somatostatyny (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*), PTH – parathormon (ang. *parathyroid hormone*), PTHrP – peptyd strukturalnie zbliżony do parathormonu (ang. *parathyroid hormone-related peptide*), UFC – wolny kortyzol w moczu (ang. *urinary-free cortisol*), VIP – wazoaktywny polipeptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal polypeptide*), ZES – zespół Zollingera-Ellisona (ang. *Zollinger-Ellison syndrome*).

„–” nie odnaleziono informacji.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych wskazanych w Tabela 16.

Wniosek:

CgA jest niespecyficznym markerem dodatkowym, stanowiącym jeden z elementów diagnostyki i monitorowania nowotworów neuroendokrynnych. Zalecenia dotyczące zasadności oznaczania stężenia chromograniny A są znacząco zróżnicowane w zależności od rodzaju nowotworu oraz sytuacji klinicznej (m.in. rozpoznanie, ocena przed rozpoczęciem leczenia, monitorowanie). W związku z tym, informacje przedstawione w analizowanych wytycznych praktyki klinicznej, nie pozwalają na jednoznaczne umiejscowienie zastosowania ocenianej technologii w postępowaniu klinicznym, w przypadku nowotworów neuroendokrynnych.

4.5. Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania opinii eksperckiej wystąpiono do ośmiu ekspertów klinicznych. Do momentu zakończenia prac nad zleceniem otrzymano trzy odpowiedzi. Opinie zostały przygotowane nieodpłatnie, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa regulującymi działalność Agencji w zakresie realizacji ocen technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Pełna treść opinii ekspertów została przedstawiona w załączniku 10.1.

Eksperci zgodnie podkreślili, że oznaczanie poziomu chromograniny A (CgA) stanowi obecnie istotny element diagnostyki i monitorowania we wskazaniach objętych zleceniem w Polsce, pomimo że badanie to nie jest finansowane ze środków publicznych.

Zwracają uwagę, że wnioskowana technologia nie zastępuje innych metod diagnostycznych, ale w zależności od wskazania, uzupełnia je – jest stosowana obok badań obrazowych (TK, MRI, PET, scyntygrafia) oraz oznaczeń hormonalnych, takich jak np. kwas 5-hydroksyindoloocetowy (5-HIAA) czy frakcjonowane metoksykatecholaminy.

Jeden z ekspertów uznał oznaczenie CgA za najtańszą spośród stosowanych technologii, a wszyscy wskazali ją jako najskuteczniejszą metodę wykorzystywaną w praktyce klinicznej w Polsce, w odniesieniu do guzów neuroendokrynnych.

W odniesieniu do technologii wykorzystywanych w diagnostyce i monitorowaniu wskazań objętych zleceniem, które są rekomendowane w wytycznych klinicznych, jeden z ekspertów dodatkowo wskazał:

- kwas 5-HIAA (dobowa zbiórka moczu) – w zespole rakowiaka,
- frakcjonowane metoksykatecholaminy (osocze lub dobowy zbiórka moczu) – w *pheochromocytoma*.

Natomiast pozostali eksperci wymienili CgA jako metodę rekomendowaną dla ogółu wskazań.

Jeden ekspert wskazał NETest oraz neuronospecyficzną enolazę jako możliwe do zastosowania alternatywne technologie medyczne względem technologii wnioskowanej.

Wszyscy eksperci pozytywnie ocenili zasadność finansowania oznaczenia chromograniny A ze środków publicznych, podkreślając szeroką dostępność badania, jego niski koszt i brak alternatywnych markerów o porównywalnej wartości klinicznej.

Zgodnie z opiniami ekspertów CgA ma wartość kliniczną na wszystkich etapach postępowania z pacjentem onkologicznym. Wykorzystuje się ją w diagnostyce biochemicznej nowotworów neuroendokrynnych, w ocenie skuteczności radykalnego leczenia operacyjnego, jak również w monitorowaniu efektów leczenia systemowego oraz w kontroli i rokowaniu.

Eksperci wskazali, że częstotliwość oznaczania CgA zależy od rodzaju guza i etapu choroby. W ramach diagnostyki wystarczające jest jednorazowe oznaczenie (nie jako badanie przesiewowe). W monitorowaniu i ocenie progresji badanie wykonuje się:

- co 2–3 miesiące (4–6 razy w roku) – u pacjentów z chorobą nieresekcyjną lub jako kontrola odpowiedzi na leczenie,
- co 6–12 miesięcy (1–2 razy w roku) – u pacjentów po radykalnej resekcji lub z guzami dojrzałymi/dobrze zróżnicowanymi.

Jeśli chodzi o różnice między metodami oznaczania CgA w surowicy – przede wszystkim ELISA i ECLIA – eksperci podkreślili, że mają one istotne znaczenie praktyczne. Wyniki uzyskiwane różnymi testami nie są w pełni porównywalne, dlatego oznaczenia powinny być wykonywane tą samą metodą w całym procesie diagnostyki i monitorowania. ECLIA została wskazana przez dwóch ekspertów jako metoda preferowana.

Eksperci potwierdzili, że oprócz metod ELISA i ECLIA, chromograninę A można oznaczać technikami izotopowymi, takimi jak RIA (radioimmunologiczna) i IRMA (immunoradiometryczna), a także metodą TRACE. Zaznaczono jednak, że metody izotopowe są obecnie rzadziej stosowane w rutynowej praktyce.

Omawiając główne ograniczenia wnioskowanej technologii, eksperci wskazali na konieczność interpretacji wyników w kontekście klinicznym, wykluczania innych przyczyn podwyższonego stężenia CgA, a także pobierania próbek na czczo (co najmniej 8 godzin po posiłku). Zwrócili również uwagę na wpływ niektórych leków (np. inhibitorów pompy protonowej, glikokortykosteroidów) i chorób współistniejących (m.in. niewydolności nerek, chorób zapalnych jelit, innych nowotworów) na poziom CgA.

Zgodnie z opiniami ekspertów, największe korzyści z refundacji badania odnieśliby pacjenci z wysokozróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi (G1–G2) zarówno bez, jak i z obecnością zespołu rakowiaka, a także chorzy z guzami chromochłonnymi, guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET), nowotworami trzustki i płuc (rak drobnokomórkowy) oraz dzieci z *neuroblastoma*.

Eksperci zwrócili uwagę na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej dotyczących wskazań objętych zleceniem, co utrudnia precyzyjne oszacowanie populacji docelowej, w której wykonywane byłoby oznaczenie poziomu CgA. Przedstawiono rozbieżne szacunki:

- Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka wskazała, że w swojej praktyce zleca badanie 3–4 razy przy ok. 30 pacjentach tygodniowo w ciągu roku.
- Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała ocenił populację potencjalnie korzystającą z badania (łącznie chorzy z NEN, *pheochromocytoma*, *paraganglioma* oraz osoby z podejrzeniem tych chorób) na ponad 50 000 osób rocznie.
- Dr hab. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz podała znacznie niższy szacunek – około 1 500 pacjentów rocznie, odwołując się do danych z literatury krajowej i Krajowego Rejestru Nowotworów.

4.6. Alternatywne technologie medyczne

4.6.1. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

W przeanalizowanych wytycznych klinicznych wskazano, że chromogranina A jest najczęściej stosowanym niespecyficznym markerem biochemicznym w diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych. Jednak ze względu na ograniczoną swoistość CgA często jest ona oznaczana wraz z innymi markerami. W zależności od sytuacji klinicznej oraz m.in. lokalizacji, aktywności hormonalnej oraz stopnia zaawansowania guza stosuje się również markery takie jak 5-HIAA, NSE, ACTH, gastryna, glukagon, insulina, kortyzol, IGF-1, GHRH, VIP i inne. Oznaczanie stężenia CgA jest szeroko stosowanym markerem biochemicznym w monitorowaniu przebiegu choroby u pacjentów z rozpoznanym NEN.

Wśród technologii alternatywnych wskazanych przez ekspertów znalazły się NETest oraz NSE.

Z uwagi na niespecyficzny charakter objawów klinicznych, szerokie spektrum lokalizacji nowotworów neuroendokrynnych oraz brak swoistych markerów umożliwiających ich skuteczną diagnostykę, monitorowanie oraz ocenę progresji odstąpiono od wyłaniania komparatora względem ocenianej interwencji.

4.6.2. Opis metod oznaczania stężenia chromograniny A nieuwzględnionych w zleceniu Ministra Zdrowia^{25,26,27}

W diagnostyce i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych dostępnych jest kilka metod oznaczania stężenia chromograniny A w surowicy lub osoczu. W zleceniu Ministra Zdrowia do oceny świadczenia wskazano metody immunoenzymatyczne (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) oraz elektrochemiluminescencyjne (ang. *electrochemiluminescence immunoassay*, ECLIA). Należy jednak podkreślić,

²⁵ Marotta V. et.al., *Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame*, Endocr Relat Cancer. 2018 Jan;25(1):R11-R29. doi: 10.1530/ERC-17-0269, <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/25/1/ERC-17-0269.xml?body=pdf-62565> [dostęp: 16.09.2025].

²⁶ Glinicki P., Jeske W., *Chromogranina A (CgA) – charakterystyka dostępnych metod badawczych i uwarunkowań mogących mieć wpływ na uzyskane wyniki*, Endokrynologia Polska 2009; 60,5: 415–419; https://web.archive.org/web/20180517034019/https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/25456/20280.pdf [dostęp: 16.09.2025].

²⁷ Degorce F. et.al., *A new human chromogranin A (CgA) immunoradiometric assay involving monoclonal antibodies raised against the unprocessed central domain (145–245)*, British Journal of Cancer (1999) 79(1), 65–71.

że w praktyce laboratoryjnej stosowane są również inne techniki immunochemiczne o odmiennych zasadach działania, zakresie wykrywalności i potencjalnych ograniczeniach analitycznych.

Do metod alternatywnych, nieuwzględnionych w zleceniu Ministra Zdrowia, należą przede wszystkim:

- metoda radioimmunologiczna (ang. *radioimmunoassay*, RIA)
oraz
- metoda immunoradiometryczna (ang. *immunoradiometric assay*, IRMA).

Obie ww. techniki, mimo że obecnie stopniowo wypierane przez nowsze rozwiązania automatyczne (takie jak np. ECLIA), nadal mogą być stosowane w niektórych laboratoriach diagnostycznych, w związku z czym w dalszej części rozdziału przedstawiono zasady ich działania oraz kluczowe ograniczenia w kontekście wykorzystania w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych.

Oznaczanie stężenia CgA w surowicy metodą RIA

Metoda radioimmunologiczna (RIA) jest klasyczną techniką immunologiczną typu konkurencyjnego, w której niezaznaczony antygen obecny w próbce pacjenta konkuruje ze znanym, radioaktywnie znakowanym antygenem o ograniczoną liczbę miejsc wiążących na przeciwciele. Do znakowania antygeny stosuje się najczęściej izotop jodu-125. Radioaktywność związana z kompleksem przeciwciało–antygen jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia CgA w badanej próbce.

Metoda RIA charakteryzuje się wysoką dokładnością, a historycznie była jedną z pierwszych technik umożliwiających ilościowe oznaczanie stężenia chromograniny A w surowicy.

Oznaczanie stężenia CgA w surowicy metodą IRMA

Technika immunoradiometryczna (IRMA) jest metodą immunologiczną typu „kanapkowego” (ang. *sandwich assay*), wykorzystującą dwa przeciwciała skierowane przeciwko różnym epitopom cząsteczki chromograniny A. Jedno przeciwciało jest unieruchomione na nośniku i wychwytuje CgA z próbki, natomiast drugie, znakowane izotopem promieniotwórczym (najczęściej jodem-125), umożliwia detekcję kompleksu immunologicznego. Ilość związanego znacznika jest proporcjonalna do stężenia CgA w badanej próbce.

Metoda IRMA charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością, wynikającą z zastosowania dwóch monoklonalnych przeciwciał rozpoznających różne fragmenty antygeny.

Ograniczenia metod RIA i IRMA

Zarówno metoda RIA, jak i IRMA należą do technik wymagających stosowania izotopów promieniotwórczych, co wiąże się z koniecznością przestrzegania rygorystycznych procedur bezpieczeństwa radiologicznego oraz uzyskania odpowiednich zezwoleń. Z tego względu ich dostępność w rutynowej praktyce laboratoryjnej może być ograniczona.

Dodatkowym ograniczeniem jest brak pełnej standaryzacji metod pomiędzy producentami – różnice w zastosowanych przeciwciałach, epitopach i procedurach kalibracyjnych utrudniają porównywalność wyników pomiędzy laboratoriami.

W efekcie, zastosowanie metod RIA i IRMA w oznaczaniu stężenia chromograniny A jest stopniowo zastępowane przez techniki nienuklearne, zapewniające większą dostępność i bezpieczeństwo.

5. Analiza kliniczna

5.1. Opis metodyki

W ramach analizy klinicznej w pierwszej kolejności poszukiwano opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych badań RCTs z metaanalizą lub bez, które charakteryzują się najwyższą wiarygodnością w hierarchii dowodów naukowych zgodnie z wytycznymi HTA. W przypadku ich braku poszukiwano przeglądów systematycznych dowodów z niższych poziomów wiarygodności.

W celu odnalezienia badań wtórnych dotyczących oznaczania stężenia chromograniny A w surowicy we wskazaniach onkologicznych – nowotwory neuroendokrynne, zespół rakowiaka, guzy wydzielające chromograninę A – przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.09.2025 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 10.3.

Ze względu na liczbę wskazań ujętych w KŚOZ oraz ogólne sformułowania dotyczące populacji docelowej, w bazie posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania jedynie względem interwencji oraz typu publikacji, łącząc kweryndy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyszukiwania nie ograniczano pod względem daty publikacji.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja została przeprowadzona przez trzech analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	1. Pacjenci ze wskazaniami onkologicznymi w trakcie diagnozowania: nowotwory neuroendokrynne, zespół rakowiaka, guzy wydzielające chromograninę A. 2. Pacjenci ze wskazaniami onkologicznymi w trakcie leczenia: nowotwory neuroendokrynne, zespół rakowiaka, guzy wydzielające chromograninę A. 3. Pacjenci ze wskazaniami onkologicznymi po zakończonym leczeniu: nowotwory neuroendokrynne, zespół rakowiaka, guzy wydzielające chromograninę A.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja	1. Oznaczenie stężenia chromograniny A.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Komparatory	Brak ograniczeń.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Punkty końcowe (wyniki, efekty zdrowotne)	1. Skuteczność w stawianiu diagnozy lub ocenie stopnia zaawansowania choroby. 2. Wartość prognostyczna badania. 3. Czułość, swoistość, specyficzność lub dokładność badania. 4. Ocena bezpieczeństwa badania. 5. Przeżycie całkowite. 6. Przeżycie wolne od progresji choroby. 7. Jakość życia pacjentów.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Typ badań	1. Przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Status publikacji	2. Publikacje tylko w języku angielskim i polskim. 3. Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 11 publikacji – wszystkie stanowiły przeglądy systematyczne dowodów z niższych poziomów wiarygodności (badania pierwotne prospektywne lub retrospektywne, opisy przypadków).

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych badań RCT z metaanalizą bądź bez metaanalizy.

Charakterystykę oraz kluczowe wyniki i wnioski z wyżej wymienionych, włączonych do analizy badań wtórnych przedstawiono w rozdziale 5.3.

5.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Wiarygodność przeglądów systematycznych włączonych do analizy oceniono przy pomocy narzędzia AMSTAR 2 (ang. *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*).

Jakość publikacji włączonych do przeglądu została oceniona niezależnie przez dwóch analityków, a uzyskane wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Ocena jakości włączonych do przeglądu badań wtórnych na podstawie narzędzia AMSTAR 2

Ocena jakości badań wtórnych	Yang 2015	Rossi 2018	Naber 2022	Malczewska 2019	Abaalkhail 2024	Tang 2025	Kannan 2022	Ploussard 2022	Guo 2019	Hong 2018	Liu 2018
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawierał wyraźne stwierdzenie metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak	Nie	Tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Yang 2015	Rossi 2018	Naber 2022	Malczewska 2019	Abaalkhail 2024	Tang 2025	Kannan 2022	Ploussard 2022	Guo 2019	Hong 2018	Liu 2018
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Częściowo tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Tak	Brak metaanalizy	Tak	Brak metaanalizy	Tak	Tak	Brak metaanalizy	Tak	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak	Nie	Brak metaanalizy	Nie	Brak metaanalizy	Tak	Tak	Brak metaanalizy	Tak	Tak	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Yang 2015	Rossi 2018	Naber 2022	Malczewska 2019	Abaalkhail 2024	Tang 2025	Kannan 2022	Ploussard 2022	Guo 2019	Hong 2018	Liu 2018
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak	Nie	Brak metaanalizy	Nie	Brak metaanalizy	Tak	Tak	Brak metaanalizy	Tak	Tak	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena ogólna przeglądu:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: B.J. Shea et.al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, BMJ 2017;358:j4008.

Interpretacji wyników oceny poszczególnych przeglądów systematycznych przy użyciu narzędzia AMSTAR 2 dokonano identyfikując słabe punkty w krytycznych oraz niekrytycznych domenach skali. W narzędziu AMSTAR 2 wymienia się 7 krytycznych domen mających główny wpływ na interpretację uzyskanych wyników oceny publikacji, są to pozycje: 2, 4, 7, 9, 11, 13 oraz 15. Pozostałe pozycje określane są mianem domen niekrytycznych.

Niemal wszystkie włączone do analizy przeglądy systematyczne uzyskały ocenę końcową „krytycznie niska” co oznacza, iż zawierają one więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabościami niekrytycznymi lub bez nich. Jedynie w przypadku 2 publikacji (Kannan 2022 i Tang 2025) ogólną jakość oceniono jako „niską”.

5.3. Wyniki

Ze względu na niską jakość dowodów naukowych, w ramach niniejszej analizy przedstawiono syntezę kluczowych wyników oraz wnioski autorów publikacji. Opis poszczególnych badań wtórnych znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
Guzy neuroendokrynne (NET)		
Yang 2015	Cel: Oszacowanie potencjalnej wartości diagnostycznej oznaczenia chromograniny A (CgA) obecnej w krwiobiegu w przypadku NET. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2014. Populacja: Pacjenci z guzami neuroendokrynnymi (NET). Interwencja: Oznaczenie CgA obecnej w krwiobiegu. Komparatory: Nie zdefiniowano. Punkty końcowe: Czułość, swoistość, wskaźnik wiarygodności testu dla wyniku dodatniego i ujemnego, łączny diagnostyczny iloraz szans jako miary ogólnej skuteczności diagnostycznej. Typ włączonych badań: Istotne badania pierwotne dotyczące wartości diagnostycznej CgA w guzach neuroendokrynnych. Liczba włączonych badań: 13. Kryteria włączenia badań: (1) Pacjenci z NET zdiagnozowani na podstawie badania histopatologicznego, a osoby z grupy kontrolnej były zdrowe i nie cierpiały na żadnego rodzaju nowotwory, choroby serca, nerek, choroby zapalne ani żadne inne poważne schorzenia. (2) Badania diagnostyczne i wszystkie próbki krwi zostały pobrane przed rozpoczęciem leczenia. (3) Oznaczenie CgA obecnej w krwiobiegu oceniano niezależnie, a badania zawierały istotne dane w tabeli czteropolowej (2 x 2) z określoną wartością graniczną (tzw. punktem odcięcia). (4) Liczebność grupy chorych i grupy kontrolnej wynosiła co najmniej 15 przypadków. Dodatkowo uwzględniono tylko najnowsze lub najbardziej kompletne raporty niektórych autorów, którzy mogli być autorami badań z pokrywającymi się populacjami lub którzy mogli mieć wiele publikacji. Kryteria wykluczenia badań: (1) artykuły przeglądowe, opisy przypadków, komentarze, artykuły redakcyjne, abstrakty konferencyjne i listy; (2) publikacje powielające się (tzw. duplikaty), (3) niekwalifikujące się próbki, w tym pacjenci, osoby z grupy kontrolnej i próbki krwi, (4) niewystarczające dane.	Wyniki: Odnaleziono 13 badań dotyczących wartości diagnostycznej oznaczenia CgA u pacjentów z NET (w sumie 1 260 pacjentów) oraz u osób zdrowych (w sumie 967 pacjentów). Badanie histopatologiczne zostało uznane w nich za złoty standard w diagnostyce guzów neuroendokrynnych. Badanie heterogeniczności nie wykryło efektu progu w analizie diagnostycznej CgA, co oznacza, że różnice między badaniami nie wynikają z różnych wartości granicznych. Jednak z uwagi na znaczną heterogeniczność nieprogową sugerującą, że inne czynniki wpływają na różnice w wynikach testów diagnostycznych, w analizie zastosowano model efektów losowych w celu określenia ogólnej skuteczności testu CgA w diagnostyce NET. Wyniki metaanalizy wykazały, że łączna wartość czułości i swoistości testu CgA w diagnostyce pacjentów z NET wyniosły odpowiednio 0,73 (95%CI: 0,71–0,76) i 0,95 (95%CI: 0,93–0,96). Łączne wartości wskaźnika wiarygodności testu dla wyniku dodatniego (ang. <i>positive likelihood ratio</i>, PLR) i ujemnego (ang. <i>negative likelihood ratio</i>, NLR) wyniosły odpowiednio 14,56 (95%CI: 6,62–32,02) i 0,26 (95%CI: 0,18–0,38). Łączny diagnostyczny iloraz szans (ang. <i>diagnostic odds ratio</i>, DOR) i pole pod krzywą SROC (ang. <i>summary receiver operating characteristic</i>) wyniosły odpowiednio 56,20 (95% CI: 25,27–125,38) i 0,8962. Wszystkie te dane sugerowały wysoką dokładność diagnostyczną CgA w diagnostyce NET. Pośród włączonych badań wykorzystano 3 różne rodzaje testów do oznaczenia CgA, dlatego też porównano skuteczność diagnostyczną pomiędzy nimi – czułość dla ELISA i RIA wyniosła 0,74, a dla IRMA 0,69, natomiast swoistość odpowiednio 0,93, 0,95 i 1,00. Wnioski autorów: • Podwyższony poziom CgA jest charakterystyczny dla pacjentów z guzami neuroendokrynnymi (NET). • Testy wykrywające CgA cechują się wysoką czułością i swoistością, co czyni CgA obiecującym, nieinwazyjnym biomarkerem diagnostycznym. • Oznaczanie CgA może odegrać istotną rolę we wczesnym wykrywaniu i leczeniu NET, pod warunkiem potwierdzenia skuteczności w dużych, walidowanych badaniach. • Metaanaliza ma pewne ograniczenia: w analizie znalazły się badania o małej liczebności próby, co może wpływać na wiarygodność wyników a wśród źródeł błędu systematycznego należy wymienić: niejednolite wartości graniczne CgA w poszczególnych badaniach, brak informacji o zaślepieniu, możliwy wpływ innych chorób lub leków na wartości oznaczenia CgA, które nie były uwzględnione w niektórych badaniach. Wszystkie te czynniki mogą wpływać na ocenę skuteczności diagnostycznej CgA.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP NEN)		
Rossi 2018	Cel: Ocena przydatności cyklicznego monitorowania CgA w ocenie progresji nowotworu. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Okres 10 lat wstecz przed wyszukiwaniem Populacja: pacjenci z neuroendokrynnymi nowotworami układu pokarmowego (GEP NEN) Interwencja: Oznaczenie chromograniny A (CgA) celem wykrycia ewentualnego nawrotu i/lub progresji choroby Komparatory: <i>Nie zdefiniowano.</i> Punkty końcowe: Czulość i swoistość testu jako miary oceny dokładności wykrywania nawrotu lub progresji nowotworu. Typ włączonych badań: badania kohortowe (7) i opis przypadku (1) Liczba włączonych badań: 8. Kryteria włączenia badań: W badaniu uwzględniono kilka czynników: badania przekrojowe oceniające dokładność CgA w wykrywaniu nawrotu lub progresji NEN; za odpowiedni standard odniesienia uznano obrazowanie radiologiczne z okresem obserwacji (faza następująca po wstępnym leczeniu) min. 6 miesięcy; badania zawierające istotne dane, tj. wyniki prawdziwie fałszywie dodatnie i prawdziwie/fałszywie ujemne lub dane dotyczące dokładności, czulości i swoistości; uwzględniono również badania przekrojowe, artykuły przeglądowe, badania pierwotne, protokoły z konferencji, streszczenia. Kryteria wykluczenia badań: Badania zostały wykluczone, jeśli nie były napisane w języku angielskim.	Wyniki: Odnaleziono 8 badań spełniających kryteria i oceniających dokładność oznaczenia CgA w okresie obserwacji u pacjentów z GEP NEN (w sumie 750 pacjentów). Trzy badania były prospektywne i 5 retrospektywnych. Badanie heterogeniczności wykazało efekt progowy (wartość $p=0,6$), a sama heterogeniczność badań nie była znacząca ($I^2=53\%$; 95%CI: 0–80%). Wyniki metaanalizy wykazały ogólną dokładność równą 82% (95%: 77,5–87,2), ogólną czulość na poziomie 75,4% (95%CI: 64,3–85) i ogólną swoistość równą 84,8% (95% CI: 81,2–88,1). Wnioski autorów: - Oznaczenie CgA w populacji GEP NEN wydaje się być wiarygodnym markerem do monitorowania postępu choroby i odpowiedzi na leczenie oraz do wczesnego wykrywania nawrotów po leczeniu. - Z uwagi na większą swoistość niż czulość oznaczania CgA (w przeciwieństwie do swoich diagnostycznych właściwości) badanie to może być stosowane raczej do potwierdzenia diagnozy nawrotu lub progresji choroby niż do jej wykluczenia. - Autorzy sugerują ustalanie stężenia wyjściowego CgA u wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów z GEP NEN i powtarzanie pomiarów podczas obserwacji pacjenta w celu monitorowania efektów leczenia i ewentualnego nawrotu nowotworu. Sam wzrost wartości stężenia CgA nie wystarcza do podjęcia decyzji dotyczących leczenia, dlatego powinien być potwierdzony badaniami radiologicznymi. - Ograniczenia: mała liczba włączonych badań (7), które w większości były badaniami obserwacyjnymi. Oczekuje się przeprowadzenia badań RCT lub badań prospektywnych z większą próbą i z dłuższym okresem obserwacji.
Naber 2022	Cel: Ocena dostępności biomarkerów u pacjentów z chorobą Von Hippel-Lindau (VHL) i ich znaczenia klinicznego (wartość diagnostyczna lub prognostyczna) w diagnozowaniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine neoplasms</i>, panNENs) u tych chorych. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do lutego 2021. Populacja: Pacjenci z chorobą VHL z podejrzeniem nowotworu neuroendokrynnego trzustki. Interwencja: Biomarkery (CgA, somatostatyna, glukagon, insulina lub polipeptyd trzustkowy (PP)). Komparatory: <i>Nie zdefiniowano.</i> Punkty końcowe: <i>Nie zdefiniowano.</i> Typ włączonych badań: oryginalne Liczba włączonych badań: 6. Kryteria włączenia badań: Badania zostały włączone, jeśli: były to oryginalne artykuły opisujące wartość diagnostyczną lub	Wyniki: Odnaleziono 6 badań oceniających wartości diagnostyczne różnych biomarkerów u pacjentów z VHL. W badaniu Tirosh i in. nie wykazano pozytywnej korelacji poziomu CgA z rozmiarem guza w przeciwieństwie do badania Weisbord i in., gdzie CgA oraz PP były związane z największą średnicą guza – wykazano tendencję do odwrotnej zależności poziomu CgA od wielkości guza. W badaniu Prasad i in. zauważono wyższe stężenie CgA u pacjentów z panNEN, jednak tylko 2 z 11 miało poziom powyżej normy i jeden z nich jednocześnie stosował leki i miał niewydolność nerek, które mogły wpłynąć na poziom CgA. Pozostałe badania nie wykazały związku pomiędzy stężeniem CgA a obecnością panNEN u chorych na VHL. Wnioski autorów: - Liczba odnalezionych badań jest niewielka, dlatego wnioski należy traktować z ostrożnością. - Odnalezione dowody wskazują na ograniczoną rolę biomarkerów w diagnostyce panNEN w VHL. - Ocena poziomu hormonów powinna być ograniczona do pacjentów, u których występują objawy sugerujące czynny hormonalnie panNEN. - Odnalezione wyniki badań były sprzeczne – dane nie potwierdzają przydatności CgA jako wiarygodnego biomarkera w diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych trzustki u chorych z zespołem Von Hippel-Lindau'a. Istnieje potrzeba szczegółowych badań w tym kierunku.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	prognostyczną biomarkerów; liczba pacjentów wynosiła co najmniej 5 z klinicznie lub genetycznie zdiagnozowaną chorobą VHL, dotyczyły sporadycznych lub związanych z VHL zmian trzustkowych (jeśli można było wyodrębnić dane pacjentów z VHL). Kryteria wykluczenia badań: Badania zostały wykluczone, jeśli były opisem przypadku, przeglądem lub jeśli nie były napisane w języku angielskim, holenderskim, niemieckim lub francuskim.	
Nowotwory neuroendokrynne płuc (NEN płuc)		
Malczewska 2019	Cel: Kompleksowa ocena przydatności klinicznej CgA jako biomarkera dla NEN płuc, tj. przydatności jako narzędzia diagnostycznego i prognostycznego oraz to, czy pomiary mogą być wykorzystane do przewidywania odpowiedzi na leczenie lub nawrotu choroby. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: <i>Nie zdefiniowano.</i> Przeszukiwania dokonano w styczniu 2019 r. Populacja: Pacjenci z NEN płuc. Interwencja: CgA jako biomarker w NEN płuc. Komparatory: <i>Nie zdefiniowano.</i> Punkty końcowe: <i>Nie zdefiniowano.</i> Typ włączonych badań: <i>Nie zdefiniowano.</i> Liczba włączonych badań: 36. Kryteria włączenia badań: Badania, w których przedstawiono analizy krążącego CgA nowotworach endokrynnych płuc. Kryteria wykluczenia badań: Badania, które obejmowały NEN płuc jako część większej kohorty badawczej, ale nie przedstawiały wyników dotyczących tych nowotworów.	Wyniki: Badania włączone do przeglądu dotyczyły: drobnokomórkowego raka płuc (ang. <i>small-cell lung cancer</i>, SCLC) (N=19), rakowiaków płuc (ang. <i>pulmonary carcinoids</i>, PC) (N=16) i nieokreślonych NEN płuc (N=2). <u>Rakowiaki płuc (PC):</u> W 8 badaniach określono rodzaj testu CgA, a w 12 podano górną granicę normy (GGN). W pięciu badaniach wykorzystano test DAKO ELISA CgA z GGN w zakresie 18–34 U/l, a w jednym badaniu – test RIA z GGN równą 4,5 nmol/l. W teście NEOLISA GGN wynosiło 108 ng/ml. W siedmiu badaniach mierzono CgA w surowicy, w pięciu w osoczu, a w czterech nie określono rodzaju próbek. Ogółem u 251/591 (48,4%) pacjentów z PC potwierdzono podwyższony poziom CgA. Indywidualna czułość testu przedstawiona we włączonych badaniach wynosiła od 0 do 93%. W 2 włączonych badań określono swoistość wynoszącą 92–94%. Jedynie 3 badania kwalifikowały się do włączenia do metaanalizy. W metaanalizie stwierdzono, że dokładność diagnostyczna wynosiła od 55,7% (95%CI: 43–68,4) do 66,5% (95%CI: 62,5–70,5), czułość od 87,3% (95%CI: 83,9–90,7) do 100% (95%CI: 82,9–117), a swoistość od 87,3% (95%CI: 83,9–90,7) do 100% (95%CI: 82,9–117). Ogólną dokładność oszacowano na $64,5 \pm 2,2$ (wartość Q: 2,7, I²: 25,2% (p=0,26)), ogólną czułość na $34,5 \pm 2,7$ (wartość Q: 0,52, I²: 0% (p=0,77)) i ogólną swoistość na $93,8 \pm 4,7$ (wartość Q: 13,2, I²: 84,8% (p=0,0014)). Szacowaną swoistość CgA w przypadku rakowiaków płuc należy zatem uznać za mającą niską moc i ogólną przydatność. W przeglądzie zidentyfikowano 2 badania, w których stwierdzono, że podwyższony poziom CgA był negatywnym czynnikiem prognostycznym przeżycia w przypadku PC. W jednej kohorcie pacjentów (n=28) poziom CgA >100 ng/ml był negatywnym czynnikiem prognostycznym w zakresie OS w analizie wieloczynnikowej (GGN: 37 ng/ml, typ testu nie został podany). W drugiej kohorcie (n=22) CgA >600 ng/ml było negatywnym czynnikiem prognostycznym dla OS, PFS i PFS po terapii radionuklidami receptora peptydowego (PRRT) w analizie wieloczynnikowej (GGN i typ testu nie zostały podane). W największym badaniu (n=200) CgA nie pozwoliło jednak na rozróżnienie pacjentów z postępującą chorobą od pacjentów z chorobą stabilną. Ponadto 12-miesięczna analiza <i>follow-up</i> obejmująca 49 pacjentów nie wykazała żadnych znaczących zmian w poziomach CgA niezależnie od stanu klinicznego podczas leczenia lub odpowiedzi na leczenie. Spośród 27 pacjentów z chorobą stabilną w momencie rozpoczęcia badania, u 6 w trakcie obserwacji nastąpiła progresja choroby. Tylko u 2 z 6 pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby, odnotowano wzrost poziomu CgA. Zmiany poziomu CgA mierzone w trakcie obserwacji nie były związane z progresją choroby, niepowodzeniem leczenia ani stabilizacją choroby. Kliniczna użyteczność CgA pozostaje zatem niejasna. <u>Drobnokomórkowy rak płuc (SCLC):</u> We wszystkich 19 badaniach podano rodzaj testu CgA, a w 18 określono GGN. Ogółem 696/1 241 (56,1%) pacjentów z SCLC potwierdzono podwyższony wynik CgA.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
		Indywidualna czułość diagnostyczna wynosiła od 33% do 100%. W kilku badaniach wykazało swoistość wynoszącą od 62 do 100%. Do metaanalizy włączono 14 badań. W metaanalizie stwierdzono, że dokładność diagnostyczna wynosiła od 42,7% (95%CI: 35,1–50,3) do 95,5% (95%CI: 93,1–97,8), czułość 33,9% (95%CI: 27,7–40) do 100% (95%CI: 823–117), a swoistość od 40,2% (95%CI: 29,4–51) do 100% (95%CI: 93,4–107). Ogólną dokładność oszacowano na $73,0 \pm 4,1$ (wartość Q: 477, I^2: 97,1% ($p < 0,0001$)), ogólną czułość na $59,9 \pm 6,9$ (wartość Q: 348, I^2: 95,7% ($p < 0,0001$)) i ogólną swoistość na $79,4 \pm 3,0$ (wartość Q: 258, I^2: 94,2% ($p < 0,0001$)). Wysokie wartości Q i I^2 wskazują, że do oszacowania przydatności biomarkera konieczne było zastosowanie modelu efektów losowych. Wskazuje to na znaczne różnice w wynikach między badaniami i jest zgodne z wnioskiem, że CgA nie jest równomiernie użyteczny jako biomarker w przypadku drobnokomórkowego raka płuc. W 4 badaniach określono czułość CgA w różnicowaniu choroby miejscowej, tj. ograniczonej do jednej strony klatki piersiowej, włączając węzły chłonne śródpiersia i/lub węzły chłonne nadobojczykowe i zaawansowanej, tj. z przerzutami. Czułość w rozpoznawaniu choroby miejscowej wynosiła 17–67%, a choroby zaawansowanej 48–100%. W oparciu o wyższą czułość w przypadku choroby miejscowej niż zaawansowanej oraz wyższe stężenia CgA w przypadku zaawansowanej choroby, zasugerowano pozytywny związek między stężeniem CgA a stopniem zaawansowania nowotworu. Ogólna dokładność, czułość i swoistość CgA jako narzędzia diagnostycznego do różnicowania stopnia zaawansowania choroby (model efektów losowych) wyniosła odpowiednio ($p < 0,001$): $61 \pm 2,5$, $63,5 \pm 5,9$ i $55 \pm 8,5$. Wysokie wyniki Q i I^2 uzyskano szczególnie w przypadku czułości i swoistości. Wartości te wskazują, że zmienność CgA jako biomarkera do różnicowania stopnia zaawansowania choroby jest jednak niewystarczająca. <u>Nieokreślone NEN płuc:</u> Włączono 2 badania, w których nie określono typu NEN płuc. W kohorcie ($n=41$) czułość wyniosła 78,1%, a swoistość 98,5% (DAKO ELISA, GGN: 33U/L w osoczu). W drugiej kohorcie ($n=20$) czułość wyniosła 80%, a swoistość 68% (IRMA, GGN: 100 µg/L w surowicy). Wnioski autorów: - Na podstawie rygorystycznej oceny i metaanalizy opublikowanych danych wykazano, że wnioskowanie o CgA jako skutecznym i dokładnym biomarkerem w przypadku NEN płuc (w szczególności rakowiaków) jest znacznie ograniczone. - Wyniki wskazują, że CgA jest niewystarczającym narzędziem diagnostycznym (jedynie w 34% przypadków potwierdzono diagnozę rakowiaka płuca) i ma szczególnie ograniczoną skuteczność w wykrywaniu choroby miejscowej. - CgA może mieć przydatność w rozpoznawaniu choroby zaawansowanej (z obecnością przerzutów do wątroby), szczególnie w przypadku drobnokomórkowego raka płuca, jednakże wskaźniki nie spełniają minimalnych kryteriów NIH wynoszących 80%. - CgA może odgrywać rolę w określaniu nawrotu choroby lub odpowiedzi na leczenie wśród chorych na SCLC, jednakże wymaga to potwierdzenia poprzez przeprowadzenie zwalidowanych, wielośrodkowych, prospektywnych badań z randomizacją. - Biorąc pod uwagę przewagę negatywnych wyników dotyczących przydatności klinicznej CgA, zidentyfikowano potrzebę opracowania nowej klasy biomarkerów.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
Rak rdzeniasty tarczycy		
Abaalkhail 2024	Cel: Kompleksowe zbadanie i podsumowanie istniejącej literatury dotyczącej kalcytoninowo ujemnego raka rdzeniastego tarczycy (ang. <i>calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma</i>, CNMTC), ze szczególnym uwzględnieniem jego cech klinicznych i patologicznych oraz potencjalnej przydatności alternatywnych markerów biochemicznych w diagnostyce i monitorowaniu CNMTC. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1 stycznia 1950 r. – 9 marca 2023 r. Populacja: Dorośli pacjenci z potwierdzonym rakiem rdzeniastym tarczycy. Interwencja: Nie zdefiniowano. Komparatory: Nie zdefiniowano. Punkty końcowe: Nie zdefiniowano. Typ włączonych badań: Wszystkie projekty badań, w tym: opisy przypadków, serie przypadków, badania przekrojowe, badania kliniczno-kontrolne, prospektywne, retrospektywne badania kohortowe, randomizowane/nierandomizowane badania kliniczne. Liczba włączonych badań: 32. Kryteria włączenia badań: Badania, w których odnotowano potwierdzoną histopatologiczną diagnozę MTC wśród pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z normalnym przedoperacyjnym poziomem kalcytoniny w surowicy lub ujemnym wynikiem barwienia immunohistochemicznego (IHC) na obecność kalcytoniny. Kryteria wykluczenia badań: Badania, które nie zostały, opublikowane w języku angielskim, artykuły niepoddane recenzji, przeglądy systematyczne, książki.	Wyniki: <u>Przedoperacyjne stężenia CgA:</u> W wyniku przeglądu zidentyfikowano 9 (na 110) pacjentów, u których oznaczano przedoperacyjne stężenie chromograniny A (CgA). U 5 pacjentów wyniki były w granicach normy, a u 4 potwierdzono podwyższone stężenie CgA. <u>Pooperacyjne oznaczanie CgA:</u> Oznaczanie CgA z wykorzystaniem barwienia immunohistochemicznego wykonywano w przypadku 93 pacjentów, z czego u 58 (62,3%) uzyskano wynik pozytywny a u 36 (37,6%) negatywny. Wnioski autorów: • W odniesieniu do kalcytoninowo ujemnego raka rdzeniastego tarczycy (CNMTC) wiarygodność CgA jako markera nawrotu jest wątpliwa ze względu na fakt, iż jej stężenie nie było podwyższone w żadnym z przypadków opisanych w literaturze. • Stężenie CgA było podwyższone głównie w przypadku zaawansowanego rdzeniastego raka tarczycy (MTC), stanowi więc wiarygodny marker do określenia występowania nawrotu lub przerzutów MTC. • Zastosowanie alternatywnych biomarkerów, tj. prokalcytonina (PCT), chromogranina A (CgA) i antygen karcinoembrionalny (CEA), przyniosło obiecujące wyniki w kilku badaniach. Ponadto połączenie różnych biomarkerów może poprawić czułość i swoistość diagnostyki i leczenia CNMTC. Oznaczanie wielu markerów może być szczególnie przydatne w przypadkach, gdy poziomy kalcytoniny i CEA są niejednoznaczne.
Rak prostaty		
Tang 2025	Cel: Ocena wartości prognostycznej stężenia chromograniny A (CgA) we krwi w raku prostaty. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Okres od powstania baz danych do grudnia 2024 r. Populacja: Pacjenci z rozpoznanym rakiem prostaty. Łącznie 1 445 pacjentów z 4 krajów (Włochy, USA, Węgry, Niemcy), mediana wieku 70–75 lat. Interwencja: Pomiar stężenia CgA w surowicy lub w osoczu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Komparatory: Porównanie grup pacjentów z różnym poziomem stężenia CgA we krwi.	Wyniki: <u>W zakresie OS</u> Metaanaliza wykazała istotny statystycznie wynik dla korelacji pomiędzy podwyższonym poziomem stężenia CgA we krwi a OS: HR = 1,82 (95%CI: 1,38–2,41), $p < 0,001$. Oznacza to, że pacjenci z wyższym poziomem stężenia CgA we krwi mieli większe ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów z poziomem stężenia CgA we krwi w normie. Analiza heterogeniczności wykazała istotny statystycznie wynik ($I^2=72,5\%$, $p<0,001$). Głównym źródłem tej zmienności był sposób kategoryzacji stężenia CgA w badaniach pierwotnych. Po przeprowadzeniu analizy podgrup i metaregresji potwierdzono, że zmienność ta wpływa na siłę obserwowanego efektu. Ostateczne wyniki wskazują jednak na istotną statystycznie korelację pomiędzy podwyższonym poziomem CgA a wyższym ryzykiem zgonu. Stwierdzono również występowanie błędu publikacyjnego (ang. <i>publication bias</i>; test Eggera: $p=0,004$), co może wskazywać na przeszacowanie wyników przeglądu systematycznego i metaanalizy. Analiza wrażliwości metodą <i>trim-and-fill</i> potwierdziła jednak stabilność efektu dla wyników analizy głównej: HR=1,73 (95%CI: 1,32–2,28), $p<0,001$.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	Punkty końcowe: - Związek poziomu stężenia CgA we krwi z OS oraz PFS pacjentów z rakiem prostaty. - Zmiany poziomu stężenia CgA we krwi po leczeniu i ich wpływ na OS i PFS pacjentów. Typ włączonych badań: Pierwotne badania obserwacyjne: retrospektywne i prospektywne. Liczba włączonych badań: 10. Kryteria włączenia badań: Badania oceniające związek między poziomem stężenia CgA we krwi a rokowaniem u pacjentów z rakiem prostaty, badania z danymi na temat OS lub PFS, publikacje z pełnym tekstem, oryginalne badania kliniczne. Kryteria wykluczenia badań: Badania nie dotyczące raka prostaty lub CgA jako głównego markera, brak danych dotyczących wyników OS lub PFS, brak oceny korelacji między poziomem stężenia CgA we krwi a OS lub PFS, artykuły przeglądowe, abstrakty konferencyjne, komentarze, listy oraz badania przedkliniczne na zwierzętach.	<u>W zakresie PFS</u> Metaanaliza wykazała istotny statystycznie wynik dla korelacji pomiędzy podwyższonym poziomem stężenia CgA we krwi a gorszym rokowaniem w zakresie PFS: HR=2,04 (95%CI: 1,42–2,94), $p < 0,001$. Oznacza to, że pacjenci z podwyższonym stężeniem CgA we krwi mieli ponad dwukrotnie wyższe ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z pacjentami z prawidłowym poziomem stężenia CgA we krwi. Z uwagi na ograniczoną liczbę włączonych badań ($n=3$), nie przeprowadzono analizy podgrup ani metaregresji w celu identyfikacji źródeł potencjalnej heterogeniczności. <u>W zakresie wpływu zmian poziomu stężenia CgA we krwi po zakończonym leczeniu na OS i PFS</u> Wyniki analizy dwóch badań w zakresie korelacji między wzrostem poziomu stężenia CgA we krwi po zakończonym leczeniu a OS nie były istotne statystycznie: HR=0,95 (95%CI: 0,66–1,37), $p=0,767$). Oznacza to, że zmiany poziomu stężenia CgA we krwi po zakończonym leczeniu nie miały istotnego wpływu na ryzyko zgonu pacjentów w analizowanych badaniach. Wpływ wzrostu poziomu stężenia CgA we krwi po zakończonym leczeniu na PFS oceniano w 1 z badań. Wynik analizy wykazał niekorzystny wpływ wzrostu stężenia CgA we krwi na ryzyko progresji choroby, jednak nie osiągnął istotności statystycznej: HR=1,136 (95%CI: 0,999–1,291), $p=0,052$. Wnioski autorów: Dostępne dane sugerują, że podwyższony poziom stężenia CgA we krwi jest statystycznie istotnie skorelowany z krótszym przeżyciem całkowitym (OS) oraz przeżyciem wolnym od progresji (PFS) u pacjentów z rakiem prostaty. Analizowane badania nie wykazały istotnego statystycznie związku między zmianami poziomu stężenia CgA we krwi po zakończonym leczeniu a OS. W odniesieniu do PFS, wyniki były niespójne i nie pozwalają na jednoznaczne wnioski. Zaobserwowano istotną heterogeniczność wyników, co w dużej mierze wynikało z różnic w metodach klasyfikacji poziomu stężenia CgA we krwi stosowanych w poszczególnych badaniach. Brak standaryzacji metod oznaczania stężenia CgA we krwi oraz heterogenność biologiczna raka prostaty ograniczają możliwość jednoznacznej interpretacji wyników.
Kannan 2022	Cel: Ocena częstości występowania komórek neuroendokrynnych w gruczolakoraku prostaty oraz związku obecności barwienia na markery neuroendokrynnne (w tym CgA) z rokowaniem pacjentów. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Okres od powstania baz danych do dnia 9 lipca 2021 r. Populacja: Pacjenci z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego, u których wykonywano badania immunohistochemiczne na obecność markerów neuroendokrynnych (w tym CgA). Interwencja: Immunohistochemiczne barwienie markerów neuroendokrynnych (CgA, synaptofizyna, NSE, CD56) w tkance nowotworowej. Komparatory: Brak ekspresji markerów neuroendokrynnych w barwieniu immunohistochemicznym.	Wyniki: <u>W zakresie częstości wykrycia komórek neuroendokrynnych w barwieniu immunohistochemicznym z użyciem chromograniny A</u> CgA był najczęściej stosowanym markerem neuroendokrynnym w analizowanych badaniach (53/62 badań). Średnia częstość dodatniego barwienia CgA w raku prostaty wynosiła 41% (zakres: 4–100%), przy bardzo dużej heterogeniczności między badaniami: $I^2=98,25\%$. Najważniejszy czynnik wpływający na zmienność częstości wykrycia CgA to kryteria klasyfikacji barwienia. Stosowanie obiektywnych kryteriów (np. >1% komórek barwiących się) obniżało wykrywalność (do 26%) w porównaniu z podejściem subiektywnym (44%) lub każdą dodatnią reakcją (55%). <u>W zakresie zależności między pozytywnym barwieniem immunohistochemicznym a oceną Gleasona</u> Wykazano brak korelacji pomiędzy obecnością CgA a oceną Gleasona ≤ 7 vs ≥ 8 (uzyskane wyniki metaanalizy nie uzyskały istotności statystycznej). Oznacza to, że obecność komórek neuroendokrynnych jest niezależna od stopnia histologicznego zróżnicowania guza. <u>W zakresie wartości prognostycznej CgA</u> Obecność CgA wykazana przy użyciu obiektywnych kryteriów była związana z gorszym rokowaniem pacjentów. Uzyskane wyniki metaanalizy były istotne statystycznie: - przyspieszony nawrót biochemiczny: HR=1,98 (95%CI: 1,49–2,65), $p<0,001$, - gorsze przeżycie specyficzne dla raka prostaty: HR=7,03 (95%CI: 2,55–19,39), $p<0,001$.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	- Barwienie oceniane przy zastosowaniu odmiennych kryteriów interpretacyjnych (np. subiektywne vs obiektywne metody oceny) Punkty końcowe: - Odsetek guzów wykazujących pozytywne barwienie immunohistochemiczne dla markerów neuroendokrynnych. - Ocena związku pomiędzy obecnością barwienia a czasem do biochemicznego nawrotu choroby. - Ocena wpływu barwienia na kliniczny przebieg choroby (np. rozwój przerzutów, wzrost guza). - Związek pomiędzy barwieniem a całkowitym czasem przeżycia pacjentów. - Ocena wpływu obecności komórek neuroendokrynnych na ryzyko zgonu z powodu raka prostaty. - Korelacja pomiędzy pozytywnym barwieniem a oceną Gleasona (≤ 7 vs ≥ 8) – analiza czy neuroendokrynnne komórki są związane ze stopniem histologicznego zróżnicowania guza. - Wpływ metodologii raportowania barwienia neuroendokrynnego na wyniki badania. Typ włączonych badań: Badania obserwacyjne (kohortowe, przekrojowe). Liczba włączonych badań: 62. Kryteria włączenia badań: Badania oceniające obecność barwienia immunohistochemicznego dla ≥ 1 z 4 markerów neuroendokrynnych (CgA, synaptofizyna, NSE, CD56), dostępność danych dot. częstości występowania i/lub związku z rokowaniem, publikacje pełnotekstowe. Kryteria wykluczenia badań: Brak danych o obecności barwienia na markery neuroendokrynnne, brak danych dotyczących punktów końcowych, doniesienia kazuistyczne, przeglądy narracyjne, komentarze, abstrakty bez pełnego tekstu.	Nie wykazano korelacji obecności CgA z przeżyciem całkowitym ani z kliniczną progresją choroby. <u>W zakresie wartości prognostycznej CgA w raku niskiego ryzyka (Gleason ≤ 6)</u> W jednym badaniu wykazano, że obecność CgA w guzach o niskim ryzyku (Gleason ≤ 6) była związana ze znacząco wyższym ryzykiem nawrotu biochemicznego (RR=4,90 [95%CI: 2,21–10,9], $p<0,001$). Uzyskane wyniki były istotne statystycznie. Sugeruje to potencjalną rolę CgA w identyfikacji pacjentów, którzy nie powinni być kierowani na aktywny nadzór. Wnioski autorów: CgA jest najczęściej stosowanym markerem do wykrywania komórek neuroendokrynnych w raku gruczołu krokowego, a stosowanie obiektywnych kryteriów oceny ekspresji CgA pozwala na wiarygodniejszą i powtarzalną identyfikację pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. Obecność CgA-dodatnich komórek neuroendokrynnych wiąże się z gorszymi wynikami klinicznymi, niezależnie od stopnia złośliwości guza (<i>Gleason score</i>), co wskazuje na potencjalną wartość CgA jako niezależnego czynnika prognostycznego. Autorzy wskazują na potrzebę standaryzacji metod oznaczania i raportowania CgA, określenia klinicznie istotnych progów ekspresji, a także dalszych badań w kierunku uwzględnienia CgA w rutynowej ocenie diagnostycznej i stratyfikacji ryzyka u pacjentów z rakiem prostaty.
Ploussard 2022	Cel: Ocena wartości klinicznej oznaczania poziomu chromograniny A (CgA) w surowicy jako biomarkera u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (ang. <i>castrate resistant prostate cancer</i>, CRPC), w tym z komponentą różnicowania neuroendokrynnego (ang. <i>neuroendocrine prostate cancer</i>, NEPC). Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Poszukiwano publikacji opublikowanych po 2010 roku. Populacja: Mężczyźni z rakiem prostaty w różnych stadiach: rak hormonowrażliwy po prostatektomii, CRPC, mCRPC oraz neuroendokrynnny rak prostaty (NEPC). Interwencja: Oznaczanie poziomu chromograniny A (CgA) w surowicy i/lub w tkankach nowotworowych.	Wyniki: <u>W zakresie zależności między wyjściowym poziomem CgA a OS</u> Wyjściowy poziom CgA jest negatywnym czynnikiem prognostycznym OS u pacjentów z mCRPC – efekt ten został powtórzony w kilku badaniach – wysokie poziomy CgA wiązały się z krótszym OS: - CgA ≥ 360 ng/mL – krótsze OS (vs <120 ng/mL, $p<0,05$); - CgA >85 ng/mL – krótsze OS; - CgA ≥ 36 U/L – krótsze OS. <u>W zakresie zależności między wzrostem poziomu CgA w ciągu 3 miesięcy leczenia a OS i PFS</u> Wzrost CgA w trakcie leczenia (w 3 miesiącu) wskazuje na możliwą oporność na terapię hormonalną i gorsze wyniki OS oraz PFS: - Wzrost CgA $>50\%$ w 3 mies. leczenia abirateronem/enzalutamidem – krótszy OS. - Wzrost CgA w 3 mies. leczenia abirateronem – krótsze PSA-PFS, rPFS, OS.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	Komparatory: Brak bezpośrednich komparatorów; porównania między: pacjentami z wysokim vs niskim poziomem CgA, zmianami poziomu CgA w czasie, odpowiedzią na leczenie. Punkty końcowe: - Zależność między wyjściowym poziomem CgA a OS u pacjentów z mCRPC. - Zależność między wzrostem poziomu CgA w ciągu 3 miesięcy leczenia a OS i PFS. - Zależność między poziomem CgA a rozpoznaniem NEPC u pacjentów z CRPC. - Zależność między wyjściowym poziomem CgA a skutecznością leczenia. Typ włączonych badań: Pierwotne badania obserwacyjne, metaanalizy. Liczba włączonych badań: 24. Kryteria włączenia badań: Publikacje od 2010 roku wzwyż, badania oceniające poziom CgA w surowicy lub tkankach guza oraz korelację poziomu CgA z wynikami leczenia i rokowaniem u pacjentów z CRPC/mCRPC/NEPC. Kryteria wykluczenia badań: Publikacje sprzed 2010 roku.	Wzrost CgA między 1. a 3. cyklem docetakselu – krótsze PFS ($p = 0,037$). <u>W zakresie zależności między poziomem CgA a rozpoznaniem NEPC u pacjentów z CRPC</u> Podwyższone poziomy CgA sugerują obecność różnicowania neuroendokrynnego (NEPC). Poziomy CgA były 2–3 razy wyższe u pacjentów z mCRPC w porównaniu z pacjentami z lokalnym PCa, jednak tylko 17% pacjentów z mCRPC miało histologicznie potwierdzone NEPC. <u>W zakresie zależności między wyjściowym poziomem CgA a skutecznością leczenia</u> Wykazano, że spadek poziomu CgA podczas chemioterapii może odzwierciedlać odpowiedź na leczenie u pacjentów z mCRPC, szczególnie w przypadkach NEPC. W jednym z badań u 33% pacjentów leczonych docetaksem i cisplatyną zaobserwowano spadek poziomu CgA o $>50\%$. Z kolei w innym badaniu z zastosowaniem karboplatyny i etopozydu poziom CgA spadł o $>50\%$ tylko u 7% pacjentów, był stabilny u 31%, a wzrósł o $>25\%$ u 62% chorych, co może świadczyć o progresji choroby lub braku odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano jednoznacznej zależności między poziomem CgA a skutecznością leczenia PSMA-RLT u pacjentów z mCRPC. Wyniki dla korelacji między wyjściowym poziomem CgA a OS nie były istotne statystycznie – u pacjentów z podwyższonym CgA przed leczeniem, OS było zróżnicowane w zależności od dynamiki biomarkera. Natomiast w jednym z badań wykazano istotne statystycznie wyniki w zakresie zależności między wysokim poziomem CgA a ryzykiem progresji choroby i obecnością przerzutów do wątroby ($p < 0,05$). Wnioski autorów: Podwyższony poziom CgA w surowicy może wskazywać na obecność komponenty neuroendokrynnego (NEPC) u pacjentów z CRPC, której komórki nie wydzielają PSA. Oznaczanie CgA może wspomagać identyfikację tej subpopulacji, zwłaszcza przy progresji choroby mimo terapii antyandrogenowej. Wysoki wyjściowy poziom CgA oraz jego wzrost w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia abirateronem lub enzalutamidem wiążą się z krótszym OS i PFS, co wskazuje na wartość prognostyczną CgA. U pacjentów z wysokim poziomem CgA chemioterapia (np. docetaksel) może być bardziej efektywna niż leczenie hormonalne, dlatego oznaczanie CgA może wspierać decyzje dotyczące sekwencji terapii w mCRPC.
Guo 2019	Cel: Ocena związku między ekspresją CgA a OS i PFS u pacjentów z rakiem prostaty (PCa). Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Okres od powstania baz danych do września 2018 r. Populacja: Pacjenci z rakiem prostaty. Interwencja: Ocena poziomu ekspresji CgA u pacjentów z PCa. Komparatory: Porównanie pacjentów z wysoką vs niską ekspresją CgA. Punkty końcowe: Zależność między poziomem CgA a OS i PFS u pacjentów z PCa. Typ włączonych badań: Kohortowe badania retrospektywne i prospektywne. Liczba włączonych badań: 10 Kryteria włączenia badań: Badania z oceną ekspresji CgA u pacjentów z PCa, dane dotyczące OS lub PFS, dostępność pełnego tekstu, publikacje w języku angielskim.	Wyniki: Analiza wykazała wysoką heterogeniczność wyników pomiędzy włączonymi badaniami ($I^2=77,6\%$ dla OS oraz $I^2=73,9\%$ dla PFS), co sugeruje znaczne zróżnicowanie metodologiczne lub kliniczne. Próby wyjaśnienia tej heterogeniczności poprzez meta-regresję i analizy w podgrupach nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. <u>W zakresie zależności między poziomem CgA a OS</u> Metaanaliza wykazała, że wysoka ekspresja CgA jest związana z gorszym przeżyciem całkowitym: HR=1,24 (95%CI: 1,07–1,44), $p=0,004$. Wyniki były istotne statystycznie, co sugeruje, że pacjenci z wysokim poziomem CgA mają wyższe ryzyko zgonu. <u>W zakresie zależności między poziomem CgA a PFS</u> Analiza nie wykazała związku między wysoką ekspresją CgA a krótszym PFS: HR=1,73 (95%CI: 0,92–3,28), $p=0,090$. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie. Należy jednak podkreślić, że liczba badań i pacjentów była stosunkowo mała, co ogranicza siłę wniosków. Wnioski autorów: Wysoka ekspresja CgA jest związana z gorszymi wynikami OS u pacjentów z rakiem prostaty, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty (CRPC). Ze względu na heterogeniczność włączonych badań oraz zmienność wyników konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania obejmujące większą liczbę pacjentów, które umożliwią precyzyjniejsze określenie prognostycznej roli CgA.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	Kryteria wykluczenia badań: Brak OS lub PFS jako punktu końcowego, nieodpowiednia definicja populacji męskiej, niewystarczające dane do analizy.	
Hong 2018	Cel: Ocena wartości prognostycznej CgA u pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty (CRPC). Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Poszukiwano publikacji opublikowanych do września 2017 roku. Populacja: Pacjenci z opornym na kastrację rakiem prostaty. Interwencja: Oznaczanie poziomu CgA w surowicy. Komparatory: Porównanie grup z wysokim vs niskim poziomem CgA, oraz pacjentów z rosnącym vs malejącym poziomem CgA. Punkty końcowe: Zależność między poziomem CgA a OS i PFS u pacjentów z CRPC. Typ włączonych badań: Badania obserwacyjne (retrospektywne i prospektywne). Liczba włączonych badań: 8. Kryteria włączenia badań: Badania dotyczące poziomu CgA u pacjentów z CRPC, dostępność danych o OS i/lub PFS, badania z oceną jakości ≥ 7 pkt. Kryteria wykluczenia badań: Brak danych istotnych dla wyników, badania niepełne, np. opisy przypadków, listy, przeglądy, komentarze, wyniki nieodpowiednie lub nieadekwatne do analizy.	Wyniki: <u>W zakresie zależności między poziomem CgA a OS</u> Wykazano że wysoki poziom CgA w surowicy koreluje z gorszymi wynikami OS: HR=1,31 (95%CI: 1,15–1,50), $p < 0,0001$. Wyniki analizy były istotne statystycznie, co oznacza, że CgA może stanowić czynnik prognostyczny u pacjentów z CRPC. W analizie w podgrupach niski poziom CgA również korelował z dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów, a uzyskane wyniki były istotne statystycznie: - Pierwsza linia terapii hormonalnej: HR=1,26 (95%CI: 1,09–1,45), $p=0,001$. - Druga linia terapii hormonalnej lub chemioterapii: HR=2,33 (95%CI: 1,40–3,89), $p=0,001$. Wystąpiła umiarkowana heterogeniczność między badaniami ($I^2=51\%$, $\text{Chi}^2=10,30$, $p=0,07$), co sugeruje różnice między populacjami lub stosowanymi terapiami. Po podziale na grupy terapeutyczne heterogeniczność zmalała. <u>W zakresie zależności między poziomem CgA a PFS</u> Wykazano, że wysoki poziom CgA wiąże się z krótszym PFS: HR=2,47 (95%CI: 1,47–4,14), $p=0,0006$ oraz że wzrastający poziom CgA w trakcie leczenia jest predyktorem krótszego PFS: HR=9,22 (95%CI: 3,03–28,05), $p < 0,0001$. Wyniki te były istotne statystycznie, co sugeruje, że wysoki i rosnący poziom CgA w surowicy stanowi negatywny czynnik prognostyczny pod względem opóźnienia progresji choroby. Wnioski autorów: Wysoki poziom CgA jest niezależnym czynnikiem prognostycznym obniżonego OS oraz skróconego PFS u pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty (CRPC). Wzrost poziomu CgA stanowi niezależny czynnik predykcyjny skróconego PFS, co wskazuje na pogorszenie rokowania u pacjentów z narastającymi wartościami tego markera. CgA może stanowić wartościowy, prosty do oznaczania i relatywnie niskokosztowy biomarker służący do monitorowania i prognozowania przebiegu choroby u pacjentów z CRPC. Niemniej jednak konieczne są dalsze badania o większej skali i standaryzacji w celu potwierdzenia jego roli prognostycznej.
Liu 2018	Cel: Ocena prognostycznej wartości markerów neuroendokrynnych (CgA, NSE) w surowicy dla wyników leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami (mCRPC). Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Ostatnie wyszukiwanie miało miejsce w kwietniu 2018 r. Populacja: Pacjenci z mCRPC po leczeniu (chemioterapia lub hormonalne terapie nowej generacji). Interwencja: Oznaczenia markerów neuroendokrynnych w surowicy, w tym: chromogranina A (CgA) oraz enolaza specyficzna dla neuronów (NSE). Komparatory: Pacjenci z niskim poziomem markerów neuroendokrynnych vs pacjenci z wysokim poziomem tych markerów.	Wyniki: <u>W zakresie zależności między poziomem CgA/NSE a OS</u> Wykazano że wysokie poziomy markerów neuroendokrynnych (CgA + NSE) w surowicy korelują z gorszymi wynikami OS: HR=3,775 (95%CI: 1,469–9,698), $p=0,006$. Wyniki były istotne statystycznie. Kombinacja markerów CgA + NSE miała silniejszą wartość prognostyczną dla OS niż oznaczenie samego CgA. W grupie pacjentów leczonych nowoczesnymi terapiami hormonalnymi (ang. <i>AR-targeted therapies</i>, np. abirateron i enzalutamid), wysoki poziom markerów neuroendokrynnych korelował z gorszym przeżyciem całkowitym: HR=5,370, (95%CI: 1,988–14,508), $p=0,001$. Wyniki były istotne statystycznie. Natomiast, w grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią (docetakselem), wyniki dla korelacji wysokiego poziomu markerów neuroendokrynnych z OS nie osiągnęły istotności statystycznej. <u>W zakresie zależności między poziomem CgA/NSE a PFS</u> Wykazano że wysokie poziomy markerów neuroendokrynnych (CgA + NSE) w surowicy korelują z gorszymi wynikami PFS: HR=2,785 (95%CI: 1,315–5,898), $p=0,007$. Wyniki były istotne statystycznie. Kombinacja markerów CgA + NSE miała silniejszą wartość prognostyczną dla OS niż oznaczenie samego CgA.

Przegląd	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	Punkty końcowe: Zależność między poziomem markerów neuroendokrynnych a OS i PFS u pacjentów z mCRPC. Typ włączonych badań: Badania retrospektywne. Liczba włączonych badań: 6. Kryteria włączenia badań: Badania raportujące poziomy CgA i/lub NSE w surowicy u pacjentów z mCRPC, dane dotyczące OS i/lub PFS, badania opublikowane w języku angielskim. Kryteria wykluczenia badań: Brak danych liczbowych dot. punktów końcowych (OS/PFS), brak informacji o markerach neuroendokrynnych w surowicy, modele <i>in vitro</i>, zwierzęce lub artykuły przeglądowe, artykuły niezgodne tematycznie.	Wnioski autorów: Wysokie wyjściowe poziomy markerów neuroendokrynnych (CgA i NSE) są jednoznacznie związane z gorszym rokowaniem u pacjentów z mCRPC – skróconym OS i PFS. Połączenie markerów CgA i NSE ma większą wartość prognostyczną niż stosowanie pojedynczego markera, ponieważ odzwierciedla różne typy różnicowania neuroendokrynnego. Pacjenci z wysokimi poziomami markerów neuroendokrynnych mogą być mniej wrażliwi na nowe terapie hormonalne, a potencjalnie lepiej odpowiadać na chemioterapię – co sugeruje potrzebę personalizacji leczenia w oparciu o poziomy tych markerów.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie publikacji wskazanych w tabeli.

Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego

Dostępne dane pochodzą z przeglądów systematycznych (z metaanalizami lub analizami opisowymi) obejmujących głównie badania obserwacyjne (prospektywne, retrospektywne i kohortowe) oceniające kliniczne znaczenie oznaczania chromograniny A (CgA) w różnych typach nowotworów neuroendokrynnych oraz w raku prostaty opornym na kastrację.

Uwzględnione przeglądy systematyczne obejmowały m.in.:

- analizy dotyczące nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego,
- nowotworów neuroendokrynnych trzustki,
- neuroendokrynnych nowotworów płuc,
- raka rdzeniastego tarczycy,
- oraz raka prostaty opornego na kastrację lub z komponentą neuroendokrynną.

Większość badań pierwotnych włączonych do ww. przeglądów systematycznych miała charakter obserwacyjny i obejmowała od kilkudziesięciu do nieco ponad tysiąca pacjentów. Miały one również zróżnicowaną jakość metodologiczną – w licznych publikacjach brakowało pełnych informacji dotyczących metodologii, w tym stosowania zaślepienia, przyjętych wartości granicznych testów, metod oznaczania oraz sposobu kontroli potencjalnych czynników zakłócających. W analizowanych przeglądach systematycznych brakowało również badań RCT oceniających wpływ stosowania oznaczeń CgA na decyzje terapeutyczne lub wyniki leczenia.

Dodatkowym ograniczeniem była znaczna zmienność wartości granicznych CgA stosowanych w poszczególnych badaniach, co utrudnia porównywanie wyników i uniemożliwia opracowanie jednolitego progu decyzyjnego. Wysoki poziom heterogeniczności ($I^2 > 80\%$ w części analiz) wskazuje na istotne różnice w badanych populacjach, metodach laboratoryjnych oraz kryteriach interpretacji wyników.

Najwyższą jakość i spójność wyników uzyskano w analizach dotyczących guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, natomiast w przypadku raka prostaty i NEN płuc dane mają charakter wstępny i wymagają dalszej walidacji w badaniach prospektywnych.

W nowotworach neuroendokrynnych, szczególnie w populacji pacjentów z guzami przewodu pokarmowego (NET, GEP NEN), oznaczanie stężenia CgA wykazuje wysoką swoistość (ok. 85–95%) i umiarkowaną czułość (ok. 70–75%) w diagnostyce choroby. Test ten cechuje się zatem dobrą zdolnością potwierdzania rozpoznania, choć nie pozwala w pełni na jego wykluczenie. W badaniach obserwacyjnych wykazano także jego przydatność w monitorowaniu postępu choroby i nawrotów po leczeniu, zwłaszcza w nowotworach przewodu pokarmowego, pod warunkiem potwierdzenia wyników obrazowaniem radiologicznym.

W raku prostaty, szczególnie w postaci odpornej na kastrację, podwyższone wyjściowe stężenie chromograniny A oraz jego wzrost w trakcie terapii hormonalnej stanowią niezależne czynniki prognostyczne mogące wpływać na niekorzystne rokowanie, tj. krótsze przeżycie całkowite i szybszą progresję choroby. Marker ten odzwierciedla proces różnicowania neuroendokrynnego i może być przydatny w identyfikacji pacjentów o mniejszej wrażliwości na leczenie antyandrogenowe.

W nowotworach neuroendokrynnych płuc (rakowiaki, drobnokomórkowy rak płuca) wyniki dostępnych badań są wysoce zróżnicowane, co ogranicza możliwość jednoznacznej interpretacji. Oznaczenie CgA nie spełnia minimalnych kryteriów dokładności diagnostycznej, a jego zastosowanie może mieć znaczenie jedynie pomocnicze, zwłaszcza w przypadku choroby zaawansowanej lub obecności przerzutów.

W nowotworach trzustki związanych z zespołem von Hippel–Lindau oraz w raku rdzeniastym tarczycy (w tym w postaci kalcytoninowo ujemnej) dostępne dowody wskazują na ograniczoną i niespójną wartość diagnostyczną oznaczania stężenia CgA. Marker ten może mieć znaczenie uzupełniające, szczególnie w połączeniu z innymi biomarkerami (np. CEA, prokalcytonina), jednak nie powinien być stosowany jako samodzielne narzędzie diagnostyczne ani monitorujące.

Wnioski

Oznaczanie stężenia CgA stanowi użyteczny biomarker pomocniczy w diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych, charakteryzujący się wysoką swoistością i umiarkowaną czułością. W monitorowaniu progresji choroby, zwłaszcza w guzach GEP-NEN, oraz w ocenie rokowania w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację, oznaczanie stężenia CgA może być wartościowym narzędziem wspierającym decyzje kliniczne. Nie zaleca się stosowania oznaczania stężenia CgA jako samodzielnego testu diagnostycznego ani jako jedynego kryterium oceny odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie paneli biomarkerów, obejmujących CgA, może zwiększać dokładność diagnostyczną i prognostyczną w porównaniu z samodzielnym oznaczeniem.

Ponadto, wyniki przeglądu wskazują na konieczność standaryzacji metod oznaczania stężenia CgA i wartości granicznych oraz walidacji klinicznej w dobrze zaprojektowanych badaniach prospektywnych.

6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu identyfikacji analiz ekonomicznych dotyczących oznaczania stężenia chromograniny A przeprowadzono przegląd literatury w bazie Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.10.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 10.5.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do przeglądu analiz ekonomicznych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	1. Pacjenci ze wskazaniami onkologicznymi w trakcie diagnozowania: nowotwory neuroendokrynne, zespół rakowiaka, guzy wydzielające chromograninę A. 2. Pacjenci ze wskazaniami onkologicznymi w trakcie leczenia: nowotwory neuroendokrynne, zespół rakowiaka, guzy wydzielające chromograninę A. 3. Pacjenci ze wskazaniami onkologicznymi po zakończonym leczeniu: nowotwory neuroendokrynne, zespół rakowiaka, guzy wydzielające chromograninę A.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja	Oznaczenie stężenia chromograniny A.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Komparatory	Brak ograniczeń.	–
Punkty końcowe	Brak ograniczeń.	–
Typ badań	Analizy ekonomiczne, publikacje w języku angielskim lub polskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w innym języku niż polski lub angielski.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych spełniających wszystkie przyjęte kryteria włączenia.

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniane świadczenie nie jest finansowane ze środków publicznych.

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej²⁸, w załączniku nr 2 znajduje się wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań laboratoryjnych oraz warunki ich realizacji, a w nim sekcja E. Chemia kliniczna oraz sekcja M. Badania genetyczne (Badania biochemiczne lub enzymatyczne).

Technologie alternatywne w zakresie badań biochemicznych, wymienione przez ekspertów i zidentyfikowane w wytycznych klinicznych, które jednocześnie są uwzględnione w ww. Rozporządzeniu, zostały przedstawione w Tabeli 6. Ze względu na etiologię nowotworów neuroendokrynnych, która może obejmować czynniki genetyczne (np. zespoły dziedziczne), badania biochemiczne lub enzymatyczne uwzględnione w kategorii badań genetycznych i dedykowane m.in. w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych, zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 6. Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku wybranych badań diagnostycznych z chemii klinicznej oraz warunki ich realizacji

Kod Klasyfikacji Badań Laboratoryjnych	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia
E. Chemia kliniczna		
K33	Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)	Medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych.
K85	Enolaza neuronowa swoista	
L33	Gastryna	
L41	Glukagon	
L63	Hormon adrenokortykotropowy (ACTH)	
L71	Hormon wzrostu (GH)	
L97	Insulina	
M11	Kalcytonina	
M15	Katecholaminy	
M31	Kortyzol	
M33	Kortyzol wolny	
M39	Kwas 5-hydrokso-indolooctowy (5-HIAA)	
N29	Parathormon (PTH)	
N33	Peptyd C	
N59	Prolaktyna	
N97	Przeciwciała przeciw komórkom okładzinowym żołądka	
O32	Somatomedyna C (IGF-1)	
O33	Serotonina	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf> [dostęp: 14.10.2025].

Tabela 7. Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku wybranych badań genetycznych oraz warunki ich realizacji

Kod Klasyfikacji Badań Laboratoryjnych	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia
M. Badania genetyczne		

²⁸ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf> [dostęp: 14.10.2025].

Kod Klasyfikacji Badań Laboratoryjnych	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia
M. Badania genetyczne		
Brak kodu	Badania biochemiczne lub enzymatyczne	1. Poradnia genetyczna z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych 2. Personel: 1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub 2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1. 3. Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: 1) mikroskop; 2) termocykler; 3) wirówka preparacyjna; 4) pipeta automatyczna; 5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych. 4. Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia: 1) w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów: a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat, b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka, c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka, d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową, e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu; 2) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych; 3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych dla następujących grup pacjentów: a) zespoły aberracji chromosomów autosomalnych (np. Downa, Edwardsa, Patau, zespoły częściowych delecji i duplikacji autosomów – łącznie ponad 400 zespołów spowodowanych dużym nie zrównoważeniem materiału genetycznego autosomów), b) zespoły mikrodelecji (np. Prader-Willi, Angelman, cri du chat, Wolf-Hirschhorn, Miller-Dieker, CATCH22, Langer-Giedion, siatkówek, Rubinstein-Taybi, Williams, WAGR i inne – łącznie około 40 zespołów), c) zaburzenia cielesno-płciowe (np. zespół Klinefeltera i Turnera oraz ich warianty, zaburzenia determinacji płci, wady rozwojowe narządów płciowych, zaburzenia okresu dojrzewania, pierwotny i wtórny brak miesiączki, hipogonadyzm), d) brak oczekiwanego prawidłowego rozwoju fizjologicznego (np. niedobór wzrostu i masy ciała, opóźnienie rozwoju psychoruchowego), e) izolowane wady rozwojowe o genetycznej etiologii (małogłowie, wady serca i inne), f) zespoły wad rozwojowych (ponad 3000 sklasyfikowanych zespołów – w ogromnej większości o etiologii genetycznej), g) upośledzenie umysłowe – bez towarzyszących zaburzeń lub jako część zespołów wad oraz chorób metabolicznych (spowodowane aberracjami chromosomowymi, subtelomerowymi, uwarunkowane jednogеноwo lub wieloczynnikowo), h) autyzm, nadpobudliwość, zaburzenia zachowania mogące być częścią zespołu genetycznego, i) genetycznie uwarunkowane wady rozwojowe i choroby narządu wzroku, j) dysplazje kostne (achondroplazja, hypochondroplazja, pseudoachondroplazja, NP., SEDC, SEMDC, Marshall, Stickler, diastrophic dwarfism, campomelic dwarfism, metatrophic dwarfism, dysplazja obojczykowo-czaszkowa i inne), k) mukowiscydoza i inne choroby genetyczne z zajęciem układu oddechowego, l) choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne uwarunkowane genetycznie (np. rdzeniowy zanik mięśni – wszystkie formy, opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni, ataksje rdzeniowo-mózdkowe, ataksja Friedreicha, choroba Charcot-Marie-Tooth, choroba Huntingtona i inne choroby neurodegeneracyjne),

Kod Klasyfikacji Badań Laboratoryjnych	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia
M. Badania genetyczne		
		m) choroby pierwotnie mięśniowe o genetycznej etiologii (dystrofie mięśniowe Duchenne'a i Beckera, dystrofia miotoniczna i inne genetycznie uwarunkowane choroby mięśni), n) zespoły z postępującą częściową hipoplazją lub hiperplazją ciała, o) genetycznie uwarunkowane choroby skóry (dysplazje ektodermalne i inne), p) choroby serca o genetycznej etiologii (zespół CATCH22, zespół wydłużonego QT, kardiomiopatie i inne), q) choroby spowodowane genetycznie uwarunkowanymi defektami kolagenu i mutacjami w innych genach o podobnej funkcji, r) choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych), s) głuchota uwarunkowana genetycznie, t) inne określone choroby genetycznie uwarunkowane (mitochondrialne i inne), u) niepowodzenia rozrodu (brak ciąży, wrodzony brak nasieniowodów, zaburzenia spermatogenezy, poronienia nawykowe, wczesne obumarcia ciąży, porody martwe, zgon dziecka w okresie perinatalnym).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf> [dostęp: 14.10.2025].

7.2. Opinia Prezesa NFZ

Pismem z dnia 10.10.2025 r. znak: NFZ-DSOZ-SAOS.421.7.2025 2025_475479_AJA IK: 2150523, Narodowy Fundusz Zdrowia w odpowiedzi na prośbę o przedstawienie opinii odnośnie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, wynikających z zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „*oznaczenie stężenia chromograniny A*” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej poinformował, iż:

„Wskazane (...) badanie, jak wynika z Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej, miałoby zastosowanie dla nielicznej grupy pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi (ok. 2–3 tys. osób rocznie). Należałoby zweryfikować faktyczną populację, która będzie leczona i diagnozowana z zastosowaniem badania poziomu chromograniny A. Z danych sprawozdawczych Funduszu wynika, że pacjentów leczonych z rozpoznaniem wskazanym w Karcie Świadczenia (E34.0 i C74.1) jest ponad 1000 rocznie, z wyraźną tendencją wzrostową, natomiast nie ma możliwości oszacowania pozostałej liczby pacjentów tj. pacjentów z innymi, szeroko pojętymi guzami neuroendokrynnymi (brak swoistego kodu ICD-10) oraz osób z podejrzeniem ww. chorób.

Tabela 8. Roczna liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem wskazanym w KŚOZ (E34.0 i C74.1)

Kod ICD10 przyczyny głównej świadczenia	Rok realizacji	Liczba pacjentów
C74.1	2023	276
E34.0	2023	783
Łącznie 2023:		1 059
C74.1	2024	358
E34.0	2024	805
Łącznie 2024:		1 163
C74.1	2025	299
E34.0	2025	602
Łącznie 2025 (I-VII):		901
Ekstrapolacja na 12 miesięcy:		1 352

Źródło: Opinia Prezesa NFZ.

Poza wprowadzeniem badania poziomu chromograniny A do załącznika nr 2 rozporządzenia AOS²⁹ należałoby także rozważyć opracowanie pakietu onkologicznego mającego na celu diagnostykę nowotworów neuroendokrynnych.”

7.3. Wycena świadczenia

7.3.1. Oznaczenie stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy krwi

Zgodnie z KŚOZ, oznaczanie stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy krwi należy do zakresu diagnostyki laboratoryjnej realizowanej w ramach specjalistycznych świadczeń onkologicznych i endokrynologicznych.

Chromogranina A jest białkiem wydzielanym przez komórki neuroendokrynnie, stanowiącym istotny marker biochemiczny nowotworów neuroendokrynnych (NET). Oznaczenie jej stężenia w surowicy, wykonywane metodą immunoenzymatyczną (ELISA lub ECLIA), ma zastosowanie w:

- diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych,
- monitorowaniu skuteczności leczenia,
- ocenie progresji choroby oraz ewentualnych nawrotów.

Obecnie oznaczanie chromograniny A jest w Polsce dostępne wyłącznie komercyjnie – nie figuruje w katalogu świadczeń gwarantowanych i nie jest finansowane ze środków publicznych.

7.3.2. Analiza kosztów

Oszacowanie kosztu realizacji świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A w surowicy krwi” przeprowadzono w oparciu o:

- dane dotyczące jednostkowych kosztów wytworzenia procedur (cenników wewnętrznych), przekazane przez świadczeniodawców w ramach postępowania nr 82 Wynagrodzenia osób zatrudnionych w podmiotach leczniczych;
- analizę cenników komercyjnych dostępnych na rynku (z uwzględnieniem, że ceny te zawierają marżę zysku podmiotów wykonujących badania);
- kartę świadczenia opieki zdrowotnej zawierającą informacje dotyczące warunków realizacji świadczenia.

W analizie uwzględniono zróżnicowanie kosztów pomiędzy poszczególnymi jednostkami, wynikające z odmiennych warunków organizacyjnych, zakresu zaplecza diagnostycznego, skali działalności oraz siły nabywczej. Jednostki dysponujące rozbudowaną infrastrukturą laboratoryjną, zwłaszcza szpitale wielospecjalistyczne, zwykle charakteryzują się niższymi kosztami jednostkowymi, natomiast w mniejszych placówkach ambulatoryjnych koszty realizacji procedury mogą być wyższe.

W poniższej tabeli przedstawiono statystyki dotyczące kosztu realizacji badania stężenia chromograniny A w surowicy krwi.

Tabela 9. Statystyki opisowe kosztu realizacji badania stężenia chromograniny A w surowicy krwi

Nazwa badania	Liczba obserwacji	Kwartył I [PLN]	Mediana [PLN]	Kwartył III [PLN]	Średnia po odcięciu obserwacji skrajnych [PLN]
Oznaczenie stężenia chromograniny A w surowicy krwi	14	67,84	78,29	112,48	88,70

Źródło: Opracowanie własne WT AOTMiT na podstawie danych przekazanych przez świadczeniodawców

Dodatkowo przeanalizowano 15 cenników komercyjnych, w których cena uwzględniająca marżę zysku badania mieściła się w przedziale 142–214 PLN, przy średniej wartości wynoszącej 171 PLN.

²⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 357 z późn. zm.)

W celu ograniczenia wpływu różnic kosztowych pomiędzy poszczególnymi jednostkami oraz zapewnienia **adekwatności wyceny do rzeczywistych kosztów realizacji świadczenia**, przyjęto za podstawę wartości odpowiadające **trzeciemu kwartylowi cen wewnętrznych** przekazanych przez świadczeniodawców.

7.3.3. Propozycja wyceny

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów proponuje się przyjęcie **wyceny świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A w surowicy krwi” na poziomie 112,50 PLN**.

Proponowana wartość odzwierciedla średni, realistyczny poziom kosztów realizacji badania w warunkach diagnostyki laboratoryjnej, przy jednoczesnym zachowaniu standardów jakości oraz dostępności oczekiwanych dla świadczeń gwarantowanych w obszarze onkologii i endokrynologii

7.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

7.4.1. Analiza kosztów finansowania ocenianego świadczenia wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej

W scenariuszu opartym na danych zawartych w KŚOZ uwzględniono następujące założenia: populacja docelowa wynosi od 2 000 do 3 000 osób rocznie, częstotliwość wykonywania badania mieści się w przedziale od 2 do 4 razy w roku, a koszt jednostkowy świadczenia waha się od 100 do 150 PLN. Szczegóły przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Szacunki przedstawione w KŚOZ, dotyczące kosztów finansowania świadczenia

Parametr	Założenie	
	min	max
Populacja pacjentów korzystających ze świadczenia	2 000	3 000
Częstotliwość wykonywanego świadczenia w ciągu roku	2	4
Koszt pojedynczego badania [PLN]	100	150
Koszt roczny [PLN]	1 000 000	1 500 000

Źródło: Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej.

Wstępne oszacowanie skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, przedstawione w KŚOZ, wskazuje na roczne wydatki płatnika publicznego związane z realizacją świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A” na poziomie około 1–1,5 mln PLN.

7.4.2. Analiza kosztów finansowania ocenianego świadczenia – obliczenia własne AOTMiT

W ocenianym wskazaniu populację docelową stanowią pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem nowotworów neuroendokrynnych (NEN) oraz innych nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym/wydzielających CgA. Z uwagi na brak swoistego kodu ICD-10, który obejmowałby swoim zakresem pacjentów z szeroko pojętymi guzami neuroendokrynnymi oraz osób z podejrzeniem ww. chorób nie ma możliwości oszacowania liczebności populacji docelowej – w danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ dostępne są jedyne dane dot. zespołu rakowiaka i guza chromochłonnego. Szacunki ekspertów w zakresie populacji również nie są jednoznaczne – dane liczbowe zawierają się w szerokim zakresie: od 1 500 do 50 000 pacjentów/rok. Do analizy przyjęto zatem dwa scenariusze dotyczące populacji docelowej, bazując na danych podanych w KŚOZ. W scenariuszu minimalnym przyjęto populację pacjentów korzystających ze świadczenia równą 2 000 pacjentów/rok, a w scenariuszu maksymalnym 3 000 pacjentów/rok.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ, w rocznym horyzoncie czasowym z uwagi na brak danych populacyjnych, a co za tym idzie również brakiem możliwości ekstrapolacji liczby pacjentów na kolejne lata analizy.

W analizie przyjęto koszt jednostkowy ocenianego świadczenia zgodny z wyceną WT AOTMiT, równą 112,5 PLN (Nr sprawy: DAiR.543.16.2025).

Dodatkowo w analizie, w każdym ze scenariuszy, przyjęto 5 różnych wariantów częstotliwości wykonywania ocenianego świadczenia w ciągu roku. Z uwagi na brak jednoznacznych wytycznych klinicznych w tym zakresie oraz zależności częstotliwości wykonywania tego badania od rodzaju nowotworu, jego stopnia zaawansowania, lokalizacji oraz etapu leczenia danej choroby, nie jest możliwe uogólnienie liczby oznaczeń stężenia CgA w ciągu roku dla całej populacji docelowej. Na podstawie informacji zawartych w KŚOZ oraz opinii ekspertów, uwzględniając tym samym użyteczność ocenianego świadczenia zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu przebiegu choroby, w analizie własnej AOTMiT, w każdym ze scenariuszy, przyjęto 5 różnych wariantów w zakresie częstotliwości wykonywania ocenianego świadczenia w ciągu roku:

- wariant 1 – diagnostyka,
- wariant 2 – diagnostyka i monitorowanie 1x w roku,
- wariant 3 – diagnostyka i monitorowanie 2x w roku,
- wariant 4 – diagnostyka i monitorowanie 3x w roku,
- wariant 5 – diagnostyka i monitorowania 4x w roku.

Powyższe założenia opisano w Tabeli 11.

Tabela 11. Założenia do analizy kosztów finansowania ocenianego świadczenia

Parametr		Założenie	Źródło
Perspektywa		płatnik publiczny	założenia własne AOTMiT
Horyzont czasowy analizy		1 rok	
Populacja pacjentów korzystających ze świadczenia	Scenariusz I - minimalny	2 000	KŚOZ
	Scenariusz II - maksymalny	3 000	
Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]		112,5	wycena WT AOTMiT (Nr sprawy: DAiR.543.16.2025)
Częstotliwość wykonywanego świadczenia u jednego pacjenta w ciągu roku	Wariant 1 (diagnostyka)	1	KŚOZ + opinia eksperta
	Wariant 2 (diagnostyka + monitorowanie 1x w roku)	2	
	Wariant 3 (diagnostyka + monitorowanie 2x w roku)	3	
	Wariant 4 (diagnostyka + monitorowanie 3x w roku)	4	
	Wariant 5 (diagnostyka + monitorowanie 4x w roku)	5	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie przyjętych założeń oszacowano przewidywane wydatki ze środków publicznych w przypadku zakwalifikowania świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, dedykowanego pacjentom z nowotworami neuroendokrynnymi, w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

7.4.2.1. Wyniki analizy

Scenariusz I (minimalny)

W Tabeli 12 przedstawiono łączny koszt finansowania ocenianego świadczenia w pierwszym roku analizy w scenariuszu I - minimalnym.

Tabela 12. Koszt całkowity oznaczenia stężenia CgA w populacji docelowej - scenariusz I (minimalny)

Wariant	Populacja pacjentów korzystających ze świadczenia	Częstotliwość wykonywanego świadczenia w ciągu roku	Koszt świadczenia [PLN]	Wydatki płatnika publicznego [PLN]
	[1]	[2]	[3]	[4]=[1]*[2]*[3]
1	2 000	1	112,5	225 000
2		2		450 000

Wariant	Populacja pacjentów korzystających ze świadczenia	Częstotliwość wykonywanego świadczenia w ciągu roku	Koszt świadczenia [PLN]	Wydatki płatnika publicznego [PLN]
	[1]	[2]	[3]	[4]=[1]*[2]*[3]
3		3		675 000
4		4		900 000
5		5		1 125 000

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Oszacowane koszty całkowite związane z wprowadzeniem świadczenia dot. oznaczenia stężenia CgA w populacji osób z nowotworami neuroendokrynnymi w Scenariuszu I (minimalnym) wyniosły ok.:

- 225 tys. PLN – w wariancie 1,
- 450 tys. PLN – w wariancie 2,
- 675 tys. PLN – w wariancie 3,
- 900 tys. PLN – w wariancie 4,
- 1,1 mln PLN – w wariancie 5.

W Tabeli 13 przedstawiono łączny koszt finansowania ocenianego świadczenia w pierwszym roku analizy w scenariuszu II - maksymalnym.

Tabela 13. Koszt całkowity oznaczenia stężenia CgA w populacji docelowej - scenariusz II (maksymalny)

Wariant	Populacja pacjentów korzystających ze świadczenia	Częstotliwość wykonywanego świadczenia w ciągu roku	Koszt świadczenia [PLN]	Wydatki płatnika publicznego [PLN]
	[1]	[2]	[3]	[4]=[1]*[2]*[3]
1	3 000	1	112,5	337 500
2		2		675 000
3		3		1 012 500
4		4		1 350 000
5		5		1 687 500

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Oszacowane koszty całkowite związane z wprowadzeniem świadczenia dot. oznaczenia stężenia CgA w populacji osób z nowotworami neuroendokrynnymi w Scenariuszu II (maksymalnym) wyniosły ok.:

- 338 tys. PLN – w wariancie 1,
- 675 tys. PLN – w wariancie 2,
- 1 mln PLN – w wariancie 3,
- 1,4 mln PLN – w wariancie 4,
- 1,7 mln PLN – w wariancie 5.

7.4.2.2. Podsumowanie analizy

Wstępne oszacowanie skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, przedstawione w KŚOZ, wskazuje na roczne wydatki płatnika publicznego związane z realizacją świadczenia „oznaczenie stężenia chromograniny A” na poziomie około 1–1,5 mln PLN.

W ramach obliczeń własnych, przeprowadzonych przez AOTMiT, w rocznym horyzoncie czasowym analizy koszty te, w zależności od częstotliwości wykonywania badania w ciągu roku, wyniosły odpowiednio od ok. 225 tys. PLN do 1,1 mln PLN w scenariuszu minimalnym oraz od ok. 338 tys. PLN do 1,7 mln PLN w scenariuszu maksymalnym.

Należy mieć na uwadze, iż przyjęte w analizie AOTMiT scenariusze bazują na szacowaniu populacji wg KŚOZ, a nie na danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ z uwagi na brak wyodrębnienia kodów ICD-10 w zakresie ocenianych wskazań, czy też ograniczone dane literaturowe. Dodatkowo warianty analizy różnią się od siebie

częstotliwością oznaczenia stężenia CgA w roku (w zależności od konieczności monitorowania stężenia CgA), która zależna jest od wielu czynników (tj. rodzaj choroby, stopień jej zaawansowania, lokalizacja guza, czy etap leczenia) i nie ma możliwości uogólnienia jej na wszystkie rodzaje nowotworów neuroendokrynnych. Uwzględniając te oraz pozostałe ograniczenia opisane w rozdziale 7.4.2.3, oszacowane koszty należy traktować z dużą ostrożnością.

W związku z powyższym, rzeczywiste wydatki płatnika publicznego, w przypadku zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, mogą znacząco różnić się od przedstawionych w niniejszym opracowaniu analitycznym.

7.4.2.3. Ograniczenia analizy

Przeprowadzona analiza kosztów finansowania świadczenia polegającego na oznaczeniu stężenia chromograniny A w surowicy krwi u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem nowotworów neuroendokrynnych (NEN) oraz innych nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym/wydzielających CgA obarczona jest znacznym poziomem niepewności, wynikającym z ograniczonej dostępności oraz wiarygodności danych źródłowych.

Niepewność wielkości populacji oparta na szacunkach ekspertów

Szacunki liczebności populacji docelowej, przedstawione przez ekspertów klinicznych, są bardzo zróżnicowane – od około 1 500 do ponad 50 000 pacjentów rocznie. Wynika to z heterogeniczności jednostek chorobowych objętych zakresem świadczenia, obejmujących zarówno nowotwory neuroendokrynnne, jak i nowotwory o różnicowaniu neuroendokrynnym/wydzielające chromograninę A.

Dodatkowo, brak wiarygodnych danych epidemiologicznych i rejestrowych w Polsce oraz ograniczone dane NFZ, obejmujące jedynie wybrane kody ICD-10 (E34.0, C74.1), uniemożliwia precyzyjne określenie liczby pacjentów diagnozowanych lub monitorowanych z wykorzystaniem oznaczania stężenia CgA. Eksperti nie wskazali również źródeł ani metodyki swoich wyliczeń, co dodatkowo ogranicza możliwość weryfikacji tych szacunków.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie przyjęto populację określoną w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KSOZ) jako najbardziej prawdopodobną. Należy jednak podkreślić, że rzeczywista liczba pacjentów może znacząco odbiegać od przyjętych założeń, co stanowi istotne źródło niepewności.

Ograniczone możliwości identyfikacji pacjentów w bazach NFZ

W bazach danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) nie funkcjonują odrębne kody świadczeń ani dedykowane kody ICD-10 umożliwiające precyzyjną identyfikację pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi (NEN) lub innymi guzami o różnicowaniu neuroendokrynnym bądź wydzielającymi chromograninę A (CgA).

Dostępne dane NFZ obejmowały wyłącznie przypadki z kodami ICD-10 E34.0 (zespół rakowiaka) oraz C74.1 (złośliwy guz kory nadnerczy), co nie odzwierciedla pełnego spektrum pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do ocenianego świadczenia. W związku z tym uzyskane informacje nie mogły stanowić wiarygodnej podstawy do określenia populacji docelowej.

Brak danych historycznych – ograniczenie horyzontu analizy

Z uwagi na brak danych historycznych dotyczących liczby wykonywanych oznaczeń CgA w poprzednich latach nie było możliwe oszacowanie trendów ani prognozowanie zmian populacji pacjentów w czasie. W bazach NFZ nie funkcjonują odrębne kody świadczeń ani rozpoznai umożliwiające jednoznaczną identyfikację pacjentów z NEN lub innymi guzami o różnicowaniu neuroendokrynnym/wydzielającymi CgA, a dostępne dane obejmują jedynie rozpoznania E34.0 (zespół rakowiaka) i C74.1 (złośliwy guz kory nadnerczy), co nie odzwierciedla pełnego spektrum wskazań.

W efekcie analiza została ograniczona do horyzontu jednego roku, umożliwiając oszacowanie krótkoterminowego wpływu na budżet płatnika. Brak danych historycznych i trendów w dłuższym okresie stanowi istotne źródło niepewności prognostycznej i ogranicza możliwość przewidywania zmian liczby pacjentów oraz kosztów w kolejnych latach.

Brak możliwości precyzyjnego rozdzielania pacjentów w zależności od celu oznaczeń CgA

Ze względu na brak dostępnych informacji umożliwiających wiarygodne oszacowanie populacji w zależności od celu oznaczeń CgA, nie było możliwe określenie, jaki odsetek pacjentów będzie objęty oznaczaniem CgA w ramach diagnostyki wstępnej, a jaki w monitorowaniu przebiegu choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Nie można było także prognozować zmian tej struktury w kolejnych latach.

W związku z powyższym, w analizie przyjęto jednolitą liczebność populacji we wszystkich wariantach scenariuszowych (diagnostyka oraz diagnostyka + 1–4 oznaczenia monitorujące rocznie). Należy jednak podkreślić, że:

- nie we wszystkich jednostkach chorobowych zalecane jest oznaczanie CgA w diagnostyce, w związku z czym część pacjentów może zostać poddana wyłącznie monitorowaniu,
- część pacjentów może zakończyć oznaczenia CgA po diagnostyce (np. z powodu braku potwierdzenia choroby, zmiany terapii lub zgonu).

Przyjęcie stałej liczby pacjentów jest uproszczeniem niezbędnym w analizie, jednak może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w zależności od rzeczywistej struktury populacji.

Niepewność dotycząca liczby oznaczeń na pacjenta

Ze względu na zróżnicowanie jednostek chorobowych objętych zakresem świadczenia (NEN przewodu pokarmowego, trzustki, płuc oraz inne guzy o różnicowaniu neuroendokrynnym, np. rak prostaty z komponentą neuroendokrynną) nie było możliwe wiarygodne określenie średniej liczby oznaczeń CgA przypadających na pacjenta.

Różne typy nowotworów różnią się przebiegiem klinicznym i schematami diagnostyczno-terapeutycznymi, co wpływa na częstość wykonywania oznaczeń – niektóre wykonywane są jednorazowo w diagnostyce, inne cyklicznie w monitorowaniu. Brak danych pozwalających rozdzielić pacjentów pod kątem diagnostyki i monitorowania oraz możliwość zakończenia diagnostyki bez kontynuacji monitorowania dodatkowo utrudnia oszacowanie rzeczywistej liczby oznaczeń.

Jako założenie bazowe analizy przyjęto liczbę oznaczeń określoną na podstawie Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej i opinii ekspertów. Należy zaznaczyć jednak, że jest to znaczne uproszczenie i może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

Niepewność wyników

Wymienione ograniczenia analizy skutkują wysokim poziomem niepewności co do rzeczywistego wpływu finansowego świadczenia na budżet płatnika publicznego. Do głównych źródeł niepewności należą:

- brak precyzyjnych danych epidemiologicznych i rejestrowych w Polsce oraz ograniczenie horyzontu czasowego analizy do jednego roku,
- brak możliwości rozróżnienia pacjentów diagnozowanych od monitorowanych,
- niepewność dotycząca liczby oznaczeń przypadających na jednego pacjenta, zależna od rodzaju i przebiegu choroby (różnorodności schematów diagnostyczno-terapeutycznych),
- szeroki zakres populacji docelowej i wskazań klinicznych, obejmujących różne typy nowotworów neuroendokrynnych i guzy wydzielające chromograninę A (CgA).

Przyjęte założenia analizy dotyczące wielkości populacji, podziału pacjentów według celu wykonywania oznaczeń (diagnostyka lub monitorowanie) oraz liczby oznaczeń na pacjenta mają charakter uproszczony i opierają się na ograniczonych danych źródłowych (KŚOZ i opinie ekspertów). Mogą one prowadzić zarówno do przeszacowania, jak i niedoszacowania rzeczywistych kosztów świadczenia.

Ze względu na brak możliwości dokładnego odwzorowania rzeczywistej praktyki klinicznej, wyniki należy interpretować jako szacunki orientacyjne, odzwierciedlające potencjalny rząd wielkości kosztów, a nie ich precyzyjną wartość.

8. Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

W dniach 16.09., 02–03.10., 07–08.10.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia rozwiązań organizacyjnych oraz finansowania wnioskowanej technologii medycznej w innych krajach. Przeszukano następujące strony instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.nhsbsa.nhs.uk/>,
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>, <https://www.scot.nhs.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>, <https://awttc.nhs.wales/>, <https://www.nhs.wales/>,
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>, <https://www.gov.ie/en/department-of-health/>,
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/>,
- Portugalia – <https://www.sns.gov.pt/>,
- Francja – <https://sante.gouv.fr/>,
- Belgia – <https://www.inami.fgov.be/fr/accueil>,
- Luksemburg – <https://m3s.gouvernement.lu/fr.html>,
- Królestwo Niderlandów – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>, <https://www.rijksoverheid.nl/>,
- Niemcy – <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/>,
- Austria – <https://www.sozialministerium.gv.at/>,
- Szwajcaria – <https://www.bag.admin.ch/>,
- Włochy – <https://www.salute.gov.it/>,
- Dania – <http://www.dachehta.dk/>, <https://www.sst.dk/da>, <https://www.ism.dk/>,
- Norwegia – <https://www.regjeringen.no/>,
- Szwecja – <https://www.regeringen.se/>,
- Finlandia – <https://stm.fi/etusivu>,
- Litwa – <https://e-seimas.lrs.lt/>, <https://sam.lrv.lt/>,
- Łotwa – <https://www.vmnvd.gov.lv/>, <https://www.vm.gov.lv/>,
- Estonia – <https://www.tervisekassa.ee/>, <https://www.terviseamet.ee/>,
- Węgry – <https://www.neak.gov.hu/>,
- Czechy – <https://www.vzp.cz/>, <https://mzd.gov.cz/>,
- Słowacja – <https://www.health.gov.sk/>,
- Słowenia – <https://www.gov.si/>,
- Chorwacja – <https://zdravlje.gov.hr/>,
- Kanada – <https://www.canada.ca/>,
- USA – <https://www.hhs.gov/>, <https://www.cdc.gov/>.

Ponadto dokonano wyszukiwania niesystematycznego, wolnotekstowego z wykorzystaniem ogólnodostępnej przeglądarki internetowej Google przy zastosowaniu słów kluczowych: "Chromogranin A".

Na podstawie dostępnych informacji, warunki finansowania ocenianej technologii w innych krajach przeanalizowano na przykładzie Czech, Włoch, Łotwy, Francji, Belgii, Niemiec, Wielkiej Brytanii, Finlandii i Litwy. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące finansowania ocenianej technologii w ww. krajach.

Tabela 14. Warunki organizacji i finansowania ocenianego świadczenia innych krajach

Kraj	Warunki organizacji i finansowania
Czechy https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2015-350 https://szv.mzcr.cz/vyhlaska/?cislovyhlaskey=&kodvykonu=&nazevvykonu=chromogra&odbornost=&aktivni=true	Dekretem nr 350/2015 dotyczącym Rozporządzenia zmieniającego rozporządzenie Ministra Zdrowia nr 134/1998 w sprawie ustalenia wykazu świadczeń zdrowotnych wraz z wartościami punktowymi, z późniejszymi zmianami i obowiązującym od 01.01.2016 r., w rozdziale 801 – Biochemia kliniczna dodano pod numerem 81765 pozycję „Chromogranina A – oznaczenie stężenia w surowicy lub osoczu. Ilościowe oznaczenie stężenia chromograniny A metodą immunochemiczną z wykorzystaniem odpowiedniego urządzenia detekcyjnego.” Z nadaniem kategorii P – w pełni opłacone.
Włochy https://www.salute.gov.it/new/it/tema/programmazione-e-finanziamento-del-ssn/tariffari-nazionali-delle-prestazioni-del-ssn/?paragraph=0#body https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001 https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=104476&parte=1%20&serie=null	Rozporządzenie Prezesa Rady Ministrów z dnia 12.01.2017 r. określiło podstawowe poziomy opieki (wł. <i>livelli essenziali di assistenza</i>, LEA), które określa m.in. działania, usługi i świadczenia gwarantowane obywatelom przy wykorzystaniu środków publicznych narodowej ochrony zdrowia. Chromogranina A (z kodem 90.16.6) została wymieniona w aktualnym wykazie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej znajdującym się w załączniku nr 4 do ww. rozporządzenia. Odpowiednie taryfy dla świadczeń zostały opublikowane w rozporządzeniu Ministerstwa Zdrowia z dnia 25.11.2024 r. Wejście w życie tzw. „Rozporządzenia taryfowego” zapewnia pełne wdrożenie LEA określonych w dokumencie z 2017 r. na całym terytorium kraju. Taryfa dla chromograniny A została określona na kwotę 24,85 EUR.
Łotwa https://www.vmnvd.gov.lv/lv/labotoriskie-izmeklejum https://www.vmnvd.gov.lv/lv/pakalpojumu-tarifi https://www.vmnvd.gov.lv/lv/media/39272/download?attachment	Pacjent może wykonać badania laboratoryjne finansowane przez państwo, jeśli posiada skierowanie od lekarza rodzinnego lub lekarza specjalisty, którzy mają podpisaną umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia (tot. <i>Nacionālo veselības dienestu</i>) na świadczenie usług finansowanych przez państwo. Decyzję o wystawieniu skierowania w każdym indywidualnym przypadku podejmuje lekarz, oceniając stan zdrowia pacjenta, zgłaszane dolegliwości oraz biorąc pod uwagę przesłanki wystawienia skierowania. Za wykonanie badań laboratoryjnych finansowanych przez państwo pacjent nie ponosi dodatkowych opłat. W placówce medycznej lub laboratorium może być jednak pobierana opłata za pobranie próbki krwi. Z tej opłaty zwolnione są dzieci oraz kobiety w ciąży. Większość badań laboratoryjnych nie ma określonych warunków skierowania, ale dla niektórych badań takie warunki są ustalone (np. na niektóre badania może skierować zarówno lekarz rodzinny, jak i specjalista, a na inne – tylko lekarz specjalista). Dla niektórych badań określono limit liczby wykonanych w ciągu 12 miesięcy dla jednego pacjenta. Są to badania, które z medycznego punktu widzenia nie powinny być powtarzane zbyt często (np. TSH jest finansowane przez państwo nie częściej niż raz w roku, z wyjątkiem przypadków, gdy pacjent cierpi na choroby tarczycy). Na liście badań laboratoryjnych finansowanych przez państwo oraz warunków ich finansowania obowiązującej od 01.09.2025 r. znajdują się badania immunoenzymatyczne na obecność od 1 do 12 substancji, ich taryfa waha się odpowiednio w zależności od liczby substancji od 14,78 EUR do 48,08 EUR. Na liście nie ma określenia jakie mogą to być substancje. Chromogranina A nie jest wymieniana na liście badań laboratoryjnych w sposób bezpośredni.
Francja https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/actes-biologie-medicale-taux-remboursement-biolam http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=1824&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FI_CHE&p_site=AMELI https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2025-01-a-06_biol-am-par-taux-de-remboursement-serie-mensuelle.xlsx	Chromogranina oznaczana we krwi znajduje się na wykazie nomenklatury procedur biologii medycznej (fr. <i>la nomenclature des actes de biologie médicale</i>) czyli badań i procedur laboratoryjnych, które mogą być wykonywane w ramach ubezpieczenia opieki zdrowotnej. Zgodnie danymi statystycznymi Biol'AM (fr. <i>Biologie médicale - Assurance Maladie</i>) publikowanymi od 2012 r. przez francuską administrację zdrowotną, w czerwcu 2025 r. oznaczenie chromograniny przy stawce refundacyjnej 100% wynosiło: • podstawa refundacji przez ubezpieczenie zdrowotne (tj. kwota odpowiadająca honorarium naliczonego przez laboratorium biologii medycznej): 61 910 EUR, • liczba zrefundowanych procedur: 2 748, • kwota faktycznie zrefundowana: 61 910 EUR, natomiast przy niepełnej refundacji: • podstawa refundacji: 45 071 EUR, • liczba zrefundowanych procedur: 1 998, • kwota faktycznie zrefundowana: 27 032 EUR. Wartości skumulowane dla chromograniny w całym roku 2024, wynosiły: Pełna refundacja (100%): • podstawa refundacji: 641 088 EUR, • liczba zrefundowanych procedur: 28 392, • kwota faktycznie zrefundowana: 641 088 EUR.

Kraj	Warunki organizacji i finansowania
https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2024-biol-am-par-taux-de-remboursement_serie-annuelle.xlsx	Niepełna refundacja: • podstawa refundacji: 500 509 EUR, • liczba zrefundowanych procedur: 22 166, • kwota faktycznie zrefundowana: 299 880 EUR.
Belgia https://www.inami.fgov.be/fr/nomenclature#nomensoft https://webapps.riziv.inami.fgov.be/Nomen/fr/search/by-expression?expression1=chromogranine&onlyActiveCodes=False	Chromogranina A nie znajduje się w bazie danych NomenSoft, która grupuje usługi i świadczenia częściowo lub w całości refundowane przez ubezpieczenie zdrowotne.
Niemcy https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/l/leistungskatalog.html https://www.kbv.de/documents/p_raxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/e/einheitlicher-bewertungsstab-ebm.html	W Niemczech brak jest listy świadczeń gwarantowanych przez narodowy system opieki zdrowotnej. Prawo stanowi, że osoba ubezpieczona ma prawo do wystarczającego, dostosowanego do potrzeb leczenia zgodnie z ogólnie przyjętym stanem nauk medycznych. Świadczenia medyczne rozliczane na koszt ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego i ich wycenę ustala się w wykazie jednolitego standardu oceny (niem. <i>Einheitlicher Bewertungsstab</i>, EBM). Oznaczenie ilościowe CgA za pomocą testu immunologicznego znajduje się na wykazie EBM, z dnia 30.09.2025 na IV kwartał 2025. Dokument ten określa zakres rozliczanych świadczeń z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego z podziałem na świadczenia od lekarza ogólnego, świadczenia specjalistyczne i świadczenia rozliczane łącznie, w tym koszty rzeczowe. Oznaczenie CgA zawarte jest pod kodem 32405 w kategorii: podobne badania ilościowe za pomocą testu immunoenzymatycznego z podaniem rodzaju badania, których finansowanie uzależnione jest od wskazań klinicznych w indywidualnym przypadku. Odstępstwem od tej zasady jest brak konieczności podawania wskazania medycznego w przypadku: badania CgA, tryptazy, kinazy tymidynowej, S-100, 11-dezoksykortykosteronu i peptydu związanego z parathormonem. Świadczenie to wg danych na 2025 r. wycenione jest na kwotę 20,98 Euro. Może być ono rozliczane do 5 razy w ramach testów stymulacyjnych lub supresyjnych (specjalistyczne badania diagnostyczne stosowane w endokrynologii) oraz do 3 razy w ramach oznaczania profilu dziennego.
Wielka Brytania https://www.southtees.nhs.uk/services/pathology/tests/chromogranin-a/ https://www.sas-centre.org/about-us	W ramach narodowego systemu opieki zdrowotnej w UK (NHS) nie odnaleziono wykazu gwarantowanych świadczeń z zakresu diagnostyki laboratoryjnej, jednak oznaczenie chromograniny A w surowicy wymieniono jako test pierwszego rzutu we wskazaniu: do diagnozowania rakowiaków, w połączeniu lub jako alternatywa do oznaczenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w moczu. Test taki wykonywany jest na zlecenie lekarza specjalisty i do realizacji w wyspecjalizowanym laboratorium SAS (ang. <i>Supra-Regional Assay Service</i>). Laboratoria SAS, organizacja zainicjowana przez Departament Zdrowia UK, to grupa wysoce wyspecjalizowanych laboratoriów diagnostycznych współpracujących ściśle ze sobą. Jednocześnie wskazano, że oznaczanie CgA w nowotworach, które zawierają komórki z częściowym różnicowaniem neuroendokrynnym, tj. drobnokomórkowy rak płuca lub rak gruczołu krokowego, nie jest dobrze zdefiniowana.
Finlandia https://www.kela.fi/documents/d/guest/sairaanhoidokorvausten-taksaluettelo-1-10-2025 https://www.kela.fi/yhteistyokumppanit-terveydenhuolto-sairaanhoidokorvaukset-taksaluettelo https://koodistopalvelu.kanta.fi/codeserver/pages/publication-view-page.xhtml?distributionKey=7958&versionKey=120&returnLink=fromVersionPublicationList	Oznaczenie chromograniny A nie znajduje się na liście refundacyjnej w zakresie opieki zdrowotnej z dn. 01.10.2025, publikowanej przez Kela (fiński system ubezpieczeń zdrowotnych). Wytyczne dotyczące nomenklatury badań laboratoryjnych (obowiązujące z 01.01.2025) zawierają oznaczenie chromograniny A w surowicy (kod: 4504) oraz w osoczu (kod 6041).
Litwa https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamujupaslaugu-kainos/sveikatos	Oznaczenie chromograniny A nie znajduje się na wykazie świadczeń refundowanych. Rozporządzenie Ministra Zdrowia Republiki Litewskiej nr V-2341 z dnia 18 października 2021 r. w sprawie zatwierdzenia nomenklatury dla klinicznych badań laboratoryjnych obejmuje jednak oznaczenie chromograniny A w surowicy oraz w osoczu metodą immunochemiczną w zakresie badań biochemicznych. Badania takie wykonywane są w placówkach posiadających odpowiednią licencję

Kraj	Warunki organizacji i finansowania
prieziuros-paslaugu-bazines-kainos/ https://ligoniukasa.lrv.lt/public/canonical/1756289589/13369/ASP%20paslaug%C5%B3%20(i%C5%A1skyrus%20aktyviojo%20gydymo)%20kodai%20ir%20bazin%C4%97s%20kainos%20nuo%202025-08-01.xlsx https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAID/21b72383311411ec99bbc1b08701c7f8?positionInSearchResults=0&searchModelUUID=f8085dad-c2ab-49a2-a933-50d740922209	zgodnie z ustawą o zakładach opieki zdrowotnej, a ich dostępność i koszty ustalane są również w tych placówkach.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

Podsumowanie

Systemy opieki zdrowotnej w krajach europejskich w odmienny sposób regulują dostępność i finansowanie oznaczania chromograniny A (CgA).

W Czechach badanie to jest w pełni refundowane i oficjalnie wpisane do wykazu świadczeń zdrowotnych. We Włoszech znajduje się w katalogu świadczeń ambulatoryjnych z ustaloną taryfą 24,85 EUR. Francja zapewnia zarówno pełną, jak i częściową refundację oznaczania CgA.

W Niemczech badanie poziomu CgA jest uwzględnione w wykazie świadczeń finansowanych przez państwo z wyceną na poziomie 20,98 EUR.

Na Łotwie oznaczanie CgA nie znajduje się bezpośrednio na liście badań laboratoryjnych finansowanych przez państwo, jednakże wykaz ten uwzględnia badania immunoenzymatyczne na obecność od 1 do 12 substancji z odpowiadającą im taryfą od 14,78 EUR do 48,08 EUR.

W Wielkiej Brytanii oznaczanie CgA wykonywane jest w wyspecjalizowanych laboratoriach na zlecenie specjalisty.

W Finlandii i na Litwie badanie CgA jest uwzględnione w nomenklaturze badań klinicznych, jednak nie znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych. W Belgii chromogranina A nie znajduje się w bazie świadczeń refundowanych.

9. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Abaalkhail 2024** Abaalkhail M., Alorainy J., Alotaibi O., et al., *Diagnostic challenges in calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a systematic review of 101 cases*. Gland Surg. 2024 Oct 31;13(10):1785-1804., <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11558288/pdf/gq-13-10-1785.pdf> [dostęp: 24.09.2025].
- Guo 2019** Guo Z., Wang Y., Xiang S., et al., *Chromogranin A is a predictor of prognosis in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Manag Res. 2019 Apr 5;11:2747-2758., <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6497897/pdf/cmar-11-2747.pdf> [dostęp: 24.09.2025].
- Hong 2018** Hong P., Guo R.Q., Song G., et al., *Prognostic role of chromogranin A in castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis*. Asian J Androl. 2018 Nov-Dec;20(6):561-566., <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6219310/pdf/AJA-20-561.pdf> [dostęp: 24.09.2025].
- Kannan 2022** Kannan A., Clouston D., Frydenberg M., et al., *Neuroendocrine cells in prostate cancer correlate with poor outcomes: a systematic review and meta-analysis*. BJU Int. 2022 Oct;130(4):420-433.
- Liu 2018** Liu Y., Zhao S., Wang J., et al., *Serum Neuroendocrine Markers Predict Therapy Outcome of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis*. Urol Int. 2019;102(4):373-384.
- Malczewska 2019** Malczewska A., Kidd M., Matar S., et al., *An Assessment of Circulating Chromogranin A as a Biomarker of Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neuroendocrinology. 2020;110(3-4):198-216.
- Naber 2022** Naber M.R., Ahmad S., Verrijn Stuart A.A., et al., *Is there a role for biomarkers in surveillance of pancreatic neuroendocrine neoplasms in Von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-analysis*. J Endocr Soc. 2022; 6 (2): 1-6; <https://academic.oup.com/jes/article/6/2/bvab191/6479631> [dostęp: 25.09.2025].
- Ploussard 2022** Ploussard G., Rozet F., Roubaud G., et al., *Chromogranin A: a useful biomarker in castration-resistant prostate cancer*. World J Urol. 2023 Feb;41(2):361-369., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9947027/pdf/345_2022_Article_4248.pdf [dostęp: 24.09.2025].
- Rossi 2018** Rossi R.E., Ciafardini C., Sciola V. et al., *Chromogranin A in the follow-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Is it really game over? A systematic review and meta-analysis*. Pancreas 2018; 47: 1249-1255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325865/> [dostęp: 25.09.2025].
- Tang 2025** Tang X., Liu Z., Song L., Zhu H., Su S., Wang D. Prognostic value of circulating Chromogranin A in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2025 Feb 5;15:1521558., <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11835686/pdf/fonc-15-1521558.pdf> [dostęp: 24.09.2025].
- Yang 2015** Yang X., Yang Y., Li Z., Cheng C., Yang T., Wang C., et al. (2015) *Diagnostic Value of Circulating Chromogranin A for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS ONE 10 (4): e0124884. doi:10.1371/journal.pone.0124884, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4403810/pdf/pone.0124884.pdf> [dostęp: 24.09.2025].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE 2015a** American Association of Clinical Endocrinology, *AACE/ACE Disease state clinical review: pancreatic neuroendocrine incidentalomas*, <https://pro.aace.com/pdfs/2015-pancreatic-neuroendocrine-incidentalomas.pdf> [dostęp: 17.09.2025].
- AACE 2015b** American Association of Clinical Endocrinology, *AACE/ACE Disease state clinical review: diagnosis and management of midgut carcinoids*, <https://pro.aace.com/pdfs/2015-midgut-carcinoids.pdf> [dostęp: 17.09.2025].
- Belgia** <https://www.inami.fgov.be/fr/nomenclature#nomenclature> [dostęp: 08.10.2025].
- CNETS 2010** Canadian Neuroendocrine Tumour Society, *Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group*, <https://cnets.ca/wp-content/uploads/2016/03/Canadian-Neuroendocrine-Guidelines.pdf> [dostęp: 15.09.2025].
- CNETS 2014** Canadian Neuroendocrine Tumour Society, *Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Guidelines from a Canadian National Expert Group*, <https://cnets.ca/wp-content/uploads/2016/04/pNET-Guidelines.pdf> [dostęp: 15.09.2025].
- CNETS 2016** Canadian Neuroendocrine Tumour Society, *Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus*, https://cnets.ca/wp-content/uploads/2016/06/Dx-and-Mgmt-of-GI-NETS_Cancer-Treatment-Reviews.pdf [dostęp: 15.09.2025].
- Czechy** <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2015-350> [dostęp: 02.10.2025].
- ENTES 2016a** European Neuroendocrine Tumor Society, *ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas*, <https://portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/20ee9ef4-2f00-495c-90b0-57a3e38e1071/content> [dostęp: 16.09.2025].

ENTES 2016b	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum</i> , https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/78108bb4-ff34-4f5c-8a31-e400d258d44c/content [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2016c	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs)</i> , https://www.amend.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/ENETS-pNET-guidelines-2016.pdf [dostęp: 16.09.2025].
ENETS 2016d	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas)</i> , https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/71c1f2be-c894-4f4d-b324-0b5f056eba5d/content [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2017a	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers</i> , https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/69e7e3f0-0af7-4fc5-8e5f-93315df3bbe5/content [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2017b	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation</i> , https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/a97cdd08-7d4f-4e73-b220-02fa31a3f1c7/content [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2017c	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues</i> .
ENTES 2017d	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification</i> .
ENTES 2017e	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents</i> .
ENTES 2017f	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy</i> .
ENTES 2022	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease</i> , https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13146 [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2023a	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours</i> , https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13343 [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2023b	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET)</i> , https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13332 [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2023c	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours</i> , https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13309 [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2023d	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3</i> , https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13306 [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2023e	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma</i> , https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13249 [dostęp: 16.09.2025].
ENTES 2024	European Neuroendocrine Tumor Society, <i>ENETS 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours</i> , https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13423 [dostęp: 16.09.2025].
ESMO 2020a	European Society For Medical Oncology, <i>Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942107-6 [dostęp: 16.09.2025].
ESMO 2020b	European Society For Medical Oncology, <i>Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36394-8/pdf [dostęp: 16.09.2025].
ESMO 2021	European Society For Medical Oncology, <i>Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2900011-9 [dostęp: 16.09.2025].
Finlandia	https://www.kela.fi/documents/d/quest/sairaanhoitokorvausten-taksaluettelo-1-10-2025 [dostęp: 08.10.2025]. https://www.kela.fi/yhteistyokumppanit-terveydenhuolto-sairaanhoitokorvaukset-taksaluettelot [dostęp: 08.10.2025]. https://koodistopalvelu.kanta.fi/codeserver/pages/publication-view-page.xhtml?distributionKey=7958&versionKey=120&returnLink=fromVersionPublicationList [dostęp: 08.10.2025].

	https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/actes-biologie-medicale-taux-remboursement-biolam [dostęp: 07.10.2025].
Francja	http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=1824&p_date_lo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI [dostęp: 07.10.2025]. https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2025-01-a-06_biol-am-par-taux-de-remboursement_serie-mensuelle.xlsx [dostęp: 07.10.2025]. https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2024-biol-am-par-taux-de-remboursement_serie-annuelle.xlsx [dostęp: 07.10.2025]. https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/gydymo-istaigoms-ir-partneriams/kompensuojamuju-paslaugu-kainos/sveikatos-prieziuros-paslaugu-bazines-kainos/ [dostęp: 03.10.2025]. https://ligoniukasa.lrv.lt/public/canonical/1756289589/13369/ASP%20paslaug%C5%B3%20(i%C5%A1skyrus%20aktyviojo%20gydymo)%20kodai%20ir%20bazin%C4%97s%20kainos%20nuo%202025-08-01.xlsx [dostęp: 03.10.2025]. https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/21b72383311411ec99bbc1b08701c7f8?positionInSearchResults=0&searchModelUUID=f8085dad-c2ab-49a2-a933-50d740922209 [dostęp: 03.10.2025].
Litwa	https://www.vmnvd.gov.lv/lv/laboratoriskie-izmeklejum [dostęp: 03.10.2025]. https://www.vmnvd.gov.lv/lv/pakalpojumu-tarifi [dostęp: 03.10.2025]. https://www.vmnvd.gov.lv/lv/media/39272/download?attachment [dostęp: 03.10.2025].
Łotwa	
NANETS 2013	North American Neuroendocrine Tumor Society, <i>Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors</i> , https://nanets.net/images/guidelines/2013_NANETS_Guidelines_Consensus_Guidelines_for_the_Management_and_Treatment_of_Neuroendocrine_Tumors.pdf [dostęp: 17.09.2025].
NANETS 2017	North American Neuroendocrine Tumor Society, <i>The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors</i> , https://nanets.net/images/guidelines/The_North_American_Neuroendocrine_Tumor_Society.1_0.pdf [dostęp: 17.09.2025].
NANETS 2020	North American Neuroendocrine Tumor Society, <i>The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors</i> , https://nanets.net/images/guidelines/2020_NANETS_Guidelines_2020_Surveillance_and_Medical_Management_of_Pancreatic_Neuroendocrine_Tumors.pdf [dostęp: 17.09.2025].
NANETS 2021a	North American Neuroendocrine Tumor Society, <i>Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Lung Neuroendocrine Tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines</i> , https://nanets.net/images/guidelines/20021_COMMNETS_NANETS_Lung_Guidelines.pdf [dostęp: 17.09.2025].
NANETS 2021b	North American Neuroendocrine Tumor Society, <i>The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma</i> , https://nanets.net/images/2021/2021_NANETS_Consensus_Guidelines_for_Surveillance_and_Management_of_Metastatic_and_or_Unresectable_Pheochromocytoma_and_Paraganglioma.pdf [dostęp: 17.09.2025].
NANETS 2023	North American Neuroendocrine Tumor Society, <i>Expert Consensus Practice Recommendations of the North American Neuroendocrine Tumor Society for the management of high grade gastroenteropancreatic and gynecologic neuroendocrine neoplasms</i> , https://nanets.net/doclink/expert-consensus-practice-recommendations-of-the-north-american-neuroendocrine-tumor-society-for-the-management-of-high-grade-gastroenteropancreatic-and-gynecologic-neuroendocrine-neoplasms/eyJ0eXAiOiJKV1QiLCJhbGciOiJIUzI1NiJ9.eyJzdWUiOiJleHBicnQtY29uc2Vuc3VzLXBvYWN0aWVnILXJlY29ibWVzUGF0aW9ucy1vZi10aGUtbm9ydGgtYW1lcmliYW4tbmV1cm9lbmRvY3JpbmUtdHVtb3Itc29jaWV0eS1mb3ltbGhLW1lbnFnZW1lbnQtY2YtaGlncC1ncmFkZS1nYXN0cm9lbnRlcm9wYW5jcmVhdGJlWFVlZC1neW5lY29sb2dpYy1uZXVyb2VlZG9jcmliuZS1uZW9wbGFzbnMiLCJpYXQiOiE3MDU5MjllNTksImV4cCI6MTcwNjAwODQ1OX0.zh2Yqbt0JpiHz19DikLMUKzce2UFTROwEzifVn1d6gm [dostęp: 17.09.2025].
NANETS 2024	North American Neuroendocrine Tumor Society, <i>Biomarkers to Inform Prognosis and Treatment for Unresectable or Metastatic GEP-NENs</i> , https://nanets.net/images/jamaoncology_loree_2024_sc_240003_1727196056.92818.pdf [dostęp: 17.09.2025].
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2025</i> , https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf [dostęp: 15.09.2025]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/l/leistungskatalog.html [dostęp: 07.10.2025].
Niemcy	https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf [dostęp: 07.10.2025]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/e/einheitlicher-bewertungsmaassstab-ebm.html [dostęp: 07.10.2025].

NIO 2022a	Narodowy Instytut Onkologii, <i>Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)</i> , https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0049/67664 [dostęp: 16.09.2025]. Podsumowanie zaleceń: https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowotwory-neuroendokrynnego-ukladu-pokarmowego-podsumowanie-zalecen.pdf [dostęp: 16.09.2025].
NIO 2022b	Narodowy Instytut Onkologii, <i>Nowotwory neuroendokrynnego żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma — uaktualnione zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)</i> , https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0051/67665 [dostęp: 16.09.2025]. Podsumowanie zaleceń: https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowotwory-neuroendokrynnego-zoladka-i-dwunastnicy-podsumowanie-zalecen.pdf [dostęp: 16.09.2025].
NIO 2022c	Narodowy Instytut Onkologii, <i>Nowotwory neuroendokrynnego jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego — uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)</i> , https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0052/67667 [dostęp: 16.09.2025]. Podsumowanie zaleceń: https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowotwory-neuroendokrynnego-jelita-cienkiego-podsumowanie-zalecen.pdf [dostęp: 16.09.2025].
NIO 2022d	Narodowy Instytut Onkologii, <i>Nowotwory neuroendokrynnego jelita grubego — uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)</i> , https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0053/67668 [dostęp: 16.09.2025]. Podsumowanie zaleceń: https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowotwory-neuroendokrynnego-jelita-grubego-podsumowanie-zalecen.pdf [dostęp: 16.09.2025].
NIO 2022e	Narodowy Instytut Onkologii, <i>Nowotwory neuroendokrynnego trzustki — uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)</i> , https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0050/67685 [dostęp: 16.09.2025]. Podsumowanie zaleceń: https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowotwory-neuroendokrynnego-trzustki-podsumowanie-zalecen.pdf [dostęp: 16.09.2025].
UKI NETS	UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society, <i>UKINETS Bitesize Guidance Goblet Cell Adenocarcinomas</i> , https://www.ukinets.org/wp-content/uploads/GCC.pdf [dostęp: 16.09.2025].
UKI NETS 2024a	UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society, <i>UKINETS bitesize guidance Management of NETs of the Appendix</i> , https://www.ukinets.org/wp-content/uploads/UKINETS-BSG-Appendiceal-NETs-FINAL-MS.pdf [dostęp: 16.09.2025].
UKI NETS 2024b	UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society, <i>UKINETS bitesize guidance for the Management of Gastric Neuroendocrine Neoplasms</i> , https://www.ukinets.org/wp-content/uploads/UKINETS-GNEN-2024-draft-4.5.pdf [dostęp: 16.09.2025].
Wielka Brytania	https://www.southtees.nhs.uk/services/pathology/tests/chromogranin-a/ [dostęp: 8.10.2025] https://www.sas-centre.org/about-us [dostęp: 08.10.2025] https://www.salute.gov.it/new/it/tema/programmazione-e-finanziamento-del-ssn/tariffari-nazionali-delle-prestazioni-del-ssn/?paragraph=0#body [dostęp: 03.10.2025].
Włochy	https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001 [dostęp: 03.10.2025]. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=104476&parte=1%20&serie=null [dostęp: 03.10.2025].

Pozostałe publikacje

Aleksander 2023	Alexander E.S., Ziv E., <i>Neuroendocrine Tumors: Genomics and Molecular Biomarkers with a Focus on Metastatic Disease</i> , Cancers 2023, 15, 2249. https://doi.org/10.3390/cancers15082249 .
Alhajj 2025	Alhajj M., Zubair M., Farhana A., <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> , StatPearls Publishing; January 2025; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/ [dostęp: 16.09.2025].
AOTMiT WS.420.16.2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>PET z zastosowaniem [¹⁸F] FDG we wskazaniach diagnostyka guzów neuroendokrynnych</i> , Nr: WS.420.16.2022, data ukończenia 06.06.2023.
AOTMiT WS.422.10.2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej</i> , Nr: WS.422.10.2025, data ukończenia: 18.06.2025.
AOTMiT WS.422.10.2025.ES	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Odpowiedź Prezesa AOTMiT dot. zaopiniowania wykazu propozycji nowych świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej</i> , Znak sprawy: Ws.422.10.2025.ES, z dnia: 20.06.2025.
AOTMiT DWSGiZS.420.4.2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi - ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej</i> , Nr: DWSGiZS.420.4.2025, data ukończenia: 25.09.2025.
D'amico 2014	D'amico M.A. et.al., <i>Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides</i> , Endocr Connect. 2014 Apr 29;3(2):R45-54. doi: 10.1530/EC-14-0027, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5395093/pdf/ec-3-2-140027.pdf [dostęp: 16.09.2025].
Das 2021	Das S., Dasari A., <i>Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences?</i> , Curr Oncol Rep. 2021 Mar 14;23(4):43. doi: 10.1007/s11912-021-01029-7, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8118193/ , [dostęp: 22.09.2025].

Degorce 1999 Degorce F. et.al., *A new human chromogranin A (CgA) immunoradiometric assay involving monoclonal antibodies raised against the unprocessed central domain (145–245)*, British Journal of Cancer (1999) 79(1), 65–71.

Gajewski 2019 Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika Mały podręcznik 2019/20*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.

Glinicki 2009 Glinicki P., Jeske W., *Chromogranina A (CgA) – charakterystyka dostępnych metod badawczych i uwarunkowań mogących mieć wpływ na uzyskane wyniki*, Endokrynologia Polska 2009; 60,5: 415-419; https://web.archive.org/web/20180517034019/https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/File/25456/20280.pdf [dostęp: 16.09.2025].

Górska 2017 M. Górska, T. Bednarczuk, *Zespół rakowiaka*, Medycyna Praktyczna, 26.04.2017; <https://www.mp.pl/pacjent/objawy/163366.zespol-rakowiaka> [dostęp: 17.10.2025]

Gut 2016 Gut P. et al., *Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls*, Arch Med Sci 2016; 12, 1: 1–9 DOI: 10.5114/aoms.2016.57577, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4754364/pdf/AMS-12-26836.pdf> [dostęp: 16.09.2025].

Interna Szczeklika Interna Szczeklika, Mały podręcznik 2019/20, *Nowotwory neuroendokrynne i zespoły wielogrzuczołowe*.

Kępska 2018 Kępska M., Futoma-Kołoch B., *Test immunoenzymatyczny ELISA-zasada działania i optymalizacja reakcji*, Laboratorium Medyczne 2018; 2: 42-49; https://www.umed.wroc.pl/sites/default/files/diaglab/files/Test_immunoenzymatyczny_ELISA_%E2%80%93_zasada_dzialania_i_optymalizacja_reakcji_Immunoenzymatic_ELISA_test_%E2%80%93_an_operating_principle_and_reaction_optimization.pdf [dostęp: 16.09.2025].

Marotta 2018 Marotta V. et.al., *Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame*, Endocr Relat Cancer. 2018 Jan;25(1):R11-R29. doi: 10.1530/ERC-17-0269, <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/25/1/ERC-17-0269.xml?body=pdf-62565> [dostęp: 16.09.2025].

Premnath 2025 Premnath S.M., Zubair M., *Electrochemiluminescence Method*, StatPearls Publishing LLC, January 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK594228/> [dostęp: 16.09.2025].

RMZ AOS Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf> [dostęp: 14.10.2025].

Samsel 2024 Samsel R., Muszyńska H., *Epidemiologia, diagnostyka i leczenie chirurgiczne nowotworów neuroendokrynnych okrężnicy i odbytnicy*, Nowa Med. 2024; 31 (4): 113-119, https://www.nowamedycyna.pl/wp-content/uploads/2025/02/nm_2024_113-119.pdf [dostęp: 23.09.2025].

Sultana 2023 Sultana Q. et. al., *A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management*, J. Clin. Med. 2023, 12, 5138. <https://doi.org/10.3390/jcm12155138>.

Szczekliak 2025 Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1>. [dostęp: 17.10.2025].

10. Załączniki

10.1. Odpowiedzi ekspertów klinicznych

Tabela 15. Odpowiedzi ekspertów w zakresie ocenianej technologii

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
1. Na jakich etapach opieki nad pacjentem (np. rozpoznanie, monitorowanie leczenia, ocena progresji, kontrola po leczeniu) wnioskowana technologia medyczna mogłaby mieć największą wartość kliniczną?	Chromogranina A (CgA) nazywana też krążącym markerem nowotworowym jest najczęściej używanym wskaźnikiem niespecyficznym dla nowotworów neuroendokrynnych (jest to białko produkowane, magazynowane i uwalniane przez komórki neuroendokrynnie). Stężenie CgA są znacząco podwyższone w większości guzów neuroendokrynnych. Dlatego badanie jej stężenia wykorzystuje się w diagnostyce biochemicznej nowotworów neuroendokrynnych, w ocenie skuteczności radykalnego leczenia operacyjnego jak również monitorowania efektów leczenia systemowego oraz w kontroli i rokowaniu. Wszystkie te elementy są tak samo istotne w tego typu nowotworach.	Przy objawach sugerujących GEP/NET -> już na etapie wstępnym, np. w POZ-e.	Monitorowanie leczenia, kontrola po i w trakcie leczenia np. analogami somatostatyn z innymi parametrami klinicznymi w nowotworach neuroendokrynnych (NEN) oraz zespołach hormonalnych w NEN. W diagnostyce NEN rola uzupełniająca razem z innymi markerami (np. kwas 5-hydroksyindolooctowy). Oznaczenie chromograniny A powinno być rozważane w przypadku wysokiego klinicznego podejrzenia nieczynnych hormonalnie guzów chromochłonnych (<i>pheochromocytoma</i>) lub przyzwojaków (<i>paraganglioma</i>). Stanowi pomocniczy marker w połączeniu z oznaczeniem metoksykatecholamin zarówno w diagnostyce jak i monitorowaniu leczenia.
2. Jaką rolę pełni wnioskowana technologia medyczna w diagnostyce/monitorowaniu wskazań podanych na początku formularza (czy jest badaniem pierwszego rzutu, czy uzupełnia inne testy)?	W diagnostyce guzów neuroendokrynnych chromogranina A jest głównym niespecyficznym markerem guzów neuroendokrynnych NET. Do oznaczania poziomu CgA obecnie stosowane są testy bazujące na metodach izotopowych: IRMA i RIA (immunoradiometryczne i radioimmunologiczne) oraz nieizotopowej - enzymoimmunologicznej (ELISA). Porównanie wyników z poszczególnych testów jest trudne, zaleca się więc by w trakcie diagnostyki i monitorowaniu leczenia oznaczanie poziomu CgA wykonywać zawsze za pomocą tego samego testu. Oznaczenie stężenia CgA w teście ELISA jest badaniem pierwszego rzutu, nie	Chromogranina A znajduje się w większości prawidłowych i nowotworowych komórek neuroendokrynnych – moim zdaniem jest to badanie pierwszego rzutu. Cechuje ją dość dobra swoistość i czułość. Działa jako prohormon.	Jest to badanie uzupełniające w ramach panelu diagnostycznego, obecnie nie powinna być stosowana jako jedyny marker choroby zgodnie z aktualnymi wytycznymi, jednak jest przydatna w określonych sytuacjach klinicznych, np. w monitorowaniu choroby.

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
	wymaga uzupełnienia dodatkowym testem, nie jest też testem uzupełniającym inne testy.		
3. Jaka w Pani/Pana ocenie powinna być częstotliwość wykonywania oznaczenia chromograniny A w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny progresji choroby u jednego pacjenta, w jednym roku? W odpowiedzi proszę uwzględnić konkretne wskazania kliniczne.	Stężenie krążącej chromograniny A wiąże się ze stopniem różnicowania nowotworów neuroendokrynnych (w nisko zróżnicowanych stężenia CgA są niższe niż w guzach wysoko zróżnicowanych) istnieje również korelacja między stężeniem CgA a masą nowotworu. Szczególnie wysokie wartości obserwuje się w zespole rakowiaka, w guzach neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEPNET, może być niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia u chorych z NET. Oznaczenie CgA może mieć znaczenie również w <i>pheochromocytoma</i>, <i>neuroblastoma</i>, w raku drobnokomórkowym płuc, raku rdzeniastym tarczycy, raku prostaty. W procesie leczenia powinno oznaczać się stężenie CgA tak jak w standardach guzów niskozróżnicowanych z monitorowaniem odpowiedzi na leczenie co 2-3 miesiące (4-6 x w roku). W guzach dojrzałych co 6-12 miesięcy (1-2x w roku).	Jest to badanie wstępne -> potem należy poszerzyć i ukierunkować diagnostykę w kierunku konkretnego guza. Nie trzeba więc jej często powtarzać. Zależy to od rodzaju guza. Jest też, ale niezbyt czułym czynnikiem prognostycznym przeżycia, ale już po ustaleniu diagnozy.	W ramach diagnostyki (natomiast nie jako badanie przesiewowe) wystarczające jest jednorazowe oznaczenie chromograniny A (jako badanie uzupełniające). W ramach monitorowania i oceny progresji w zależności od stopnia agresywności choroby: od 1 raz na 3 miesiące (pacjenci leczeni przewlekłe z chorobą nieresekcyjną) do 1 raz na rok (rola uzupełniająca w monitorowaniu NEN po radykalnej resekcji).
4. Czy różnice między metodami oznaczania chromograniny A w surowicy podanymi na początku formularza, tj. ELISA i ECLIA, mają znaczenie praktyczne (np. powtarzalność wyników, dostępność, standaryzacja)?	Bezwzględnie TAK - vide punkt. 2 Czułość i specyficzność metod oznaczania chromograniny A różni się między testami. Wg Stridsberga i wsp. metoda IRMA ma 67% czułość i 96% specyficzność. Metoda ELISA ma czułość i specyficzność wynoszącą 85%.	Metoda immunoenzymatyczna jest czuła, ale med. Eclia na podstawie doniesień literaturowych jest lepsze. Nie mogę odnieść się do dostępności.	Tak, istnieją różnice dotyczące oznaczenia poszczególnymi metodami i testami. Oznaczenie powinno być wykonywane tym samym testem celem standaryzacji i powtarzalności wyników. ECLIA jest metodą preferowaną.
5. Czy poza metodami ELISA i ECLIA istnieją inne możliwe metody wykonywania oznaczeń chromograniny A w surowicy?	Oznaczanie stężenia CgA bazuje na metodach izotopowych: IRMA i RIA (immunoradiometryczne i radioimmunologiczne) oraz metodzie nieizotopowej – enzymoimmunologicznej (ELISA) i ECLIA-	Jest wiele innych metod. Ale wśród nich najczęściej wykorzystywana jest met. Elisa.	Tak, CgA może być również oznaczana metodami RIA, IRMA i TRACE, chociaż metody te są mniej powszechnie stosowane.

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
6. Jakie są główne ograniczenia kliniczne wnioskowanej technologii medycznej (np. wpływ leków, chorób współistniejących) i czy stanowią one istotną barierę w jego praktycznym wykorzystaniu?	elektrochemilu minescencji. Na wyniki stężenia CgA mogą mieć wpływ między innymi: pobranie na czczo co najmniej 8 godzin po ostatnim posiłku (takie są wskazania), pewne leki mogą istotnie wpływać na produkcję lub uwalnianie CgA np. inhibitory pompy protonowej (omeprazol) - po nich stężenie CgA może wzrastać nawet do wartości w GEP-NET z przerzutami do wątroby. Wzrost stężenia CgA występuje również w trakcie stosowania inhibitorów H-2 (ranitydyna), również glikokortykoidy pobudzają CgA. Z chorób współistniejących w zanikowym niezycie żołądka typu A, w przewlekłej niewydolności nerek, w niewydolności serca, w chorobach zapalnych jelit, również w innych nowotworach jak w raku wątroby, jelita grubego, trzustki, w raku piersi, prostaty itp. Dlatego przy oznaczaniu stężenia chromograniny A należy wykluczyć wszystkie inne współistniejące patologie.	Znane są sytuacje kliniczne, w których poziom chromograniny może być podwyższony – ale łatwo je zdiagnozować, a więc ograniczenia są z tego powodu niewielkie. Zawsze wynik należy odnieść do sytuacji indywidualnej.	Wpływ leków (np. inhibitory pompy protonowej) oraz choroby współistniejące (stany zapalne błony śluzowej przewodu pokarmowego, inne nowotwory, niewydolność nerek) stanowią istotną barierę w praktycznym wykorzystaniu, jednak możliwą do ominięcia u części pacjentów (np. odstawienie, bądź zmiana leczenia na określony czas).
7. Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: a. powinna być finansowana ze środków publicznych.	Powtarzam sentencje z punktu 2. „W diagnostyce guzów neuroendokrynnych chromogranina A jest głównym niespecyficznym markerem guzów neuroendokrynnych NET. Do oznaczanie poziomu CgA obecnie stosowane są testy bazujące na metodach izotopowych: IRMA i RIA (immunoradiometryczne i radioimmunologiczne) oraz nieizotopowej - enzymoimmunologicznej (ELISA). Porównanie wyników z poszczególnych testów jest trudne, zaleca się więc by w trakcie diagnostyki i monitorowaniu leczenia oznaczanie poziomu CgA wykonywać zawsze za pomocą tego samego testu. Oznaczenie stężenia CgA w teście ELISA jest badaniem	– Ułatwienie diagnostyki wstępnej guzów neuroendokrynnych, – Wskaźnik prognostyczny przeżycia.	Powszechnie dostępne oznaczenie o względnie niskim koszcie jednostkowym, przydatne jako pomocniczy marker diagnostyczny i w monitorowaniu choroby.

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
	pierwszego rzutu, nie wymaga uzupełnienia dodatkowym testem, nie jest też testem uzupełniającym inne testy."		
7. Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	Bez komentarza z uwagi na akceptację.	–	Ograniczenia oznaczania - wyniki fałszywie dodatnie w innych sytuacjach klinicznych, jak również ograniczona skuteczność diagnostyczna, różnice pomiędzy dostępnymi testami.
8. Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.	Jest to główny niespecyficzny marker guzów neuroendokrynnych, który służy do wykrywania, diagnostyki i monitorowania leczenia. Jest najczęściej używanym wskaźnikiem dla tych nowotworów. Ponieważ oznaczanie poziomu chromograniny A wykonuje się za pomocą różnych dostępnych testów, porównanie otrzymanywnych wyników z poszczególnych testów jest trudne i dlatego zaleca się aby wykonywać oznaczenia chromograniny A tym samym testem zarówno w trakcie diagnostyki jak i w procesie leczenia, monitorowania choroby. Metoda ELISA ma czułość i specyficzność wynoszącą 85%, jest badaniem pierwszego rzutu, nie wymaga uzupełnienia dodatkowym testem, nie jest też testem uzupełniającym inne testy."	Rekomenduję finansowanie – nie zleca się tego badania zbyt często, nie jest ono drogie, przynosi wymierne korzyści.	We wskazaniach podanych w formularzu technologia powinna być finansowana ze środków publicznych uwzględniając jej wady i zalety, jak również brak dostępnych alternatywnych markerów.
9. Proszę podać wszystkie wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej. Dla każdego z wymienionych wskazań proszę oszacować dla populacji w Polsce: chorobowość oraz zapadalność, umieralność oraz śmiertelność. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.	W około 80% nowotworów neuroendokrynnych dochodzi do wzrostu poziomu chromograniny A. Jest to więc niespecyficzny marker nowotworowy. Nowotwory neuroendokrynne w 70% znajdują się w przewodzie pokarmowym. Zapadalność na nowotwory neuroendokrynne wynosi ok.22-35/100 000. Co w Polsce stanowi ok 1200 przypadków rocznie. 5-letnie przeżycia dla zaawansowanych procesów ale dobrze zróżnicowanych wynoszą	Z punktu widzenia gastroenterologa podstawowym wskazaniem jest przewlekła biegunka w końcowym etapie diagnostyki.	Wskazania: nowotwory neuroendokrynne (w szczególności guzy neuroendokrynne, rakowiaki płuc, raki neuroendokrynne, <i>pheochromocytoma</i> , <i>paraganglioma</i>) Szacunkowa zapadalność na NEN - 5.86-8/100 000 osób/rok (brak danych dla populacji Polskiej, duża rozbieżność danych literaturowych). Zapadalność wzrosła w latach 1975-2021 5,2 razy. Szacunkowa chorobowość w populacji amerykańskiej to 243 896 przypadków/ 331 mln mieszkańców (= 0,0737% populacji), co odpowiadałoby w populacji polskiej liczbie około 28 tysięcy chorych. Z uwagi na heterogenność grupy i brak informacji nt. statystyk w populacji polskiej, dokładne dane śmiertelności i umieralności są niemożliwe do przytoczenia.

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
	29%-45%, dla łagodnych guzów jest to 100%. Natomiast wskaźniki przeżyć wśród nowotworów zaawansowanych ale miejscowo kształtują się w granicach 70%. Niestety spośród wyleczonych można spodziewać się ok 30% nawrotów.		Dasari A, Wallace K, Halperin DM, et al. <i>Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in the US. JAMA Netw Open.</i> 2025;8(6):e2515798. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.15798 Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, et al. <i>Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. Endokrynol Pol.</i> 2022;73(3):387-454. doi: 10.5603/EP.a2022.0049
10. Proszę oszacować roczną liczebność populacji w warunkach polskich, która mogłaby zostać objęta wnioskowanym świadczeniem. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.	Ok 1500 – szacunek własny KRN, „Epidemiologia, diagnostyka i leczenie chirurgiczne nowotworów neuroendokrynnych okrężnicy i odbytnicy” R. Samse, H. Muszyńska – Nowa Med. 2024;31(4):113-119 Endokrynologia Polska, Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego(rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych) Kus-Kudła B.,i wsp. Endokrynologia Polska Numer 2/2017 Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego	Przyjmując ok. 30 pacjentów tygodniowo w ciągu roku, zleciłam oznaczenie poziomu chromograniny A 3–4 razy.	Szacunkowa liczebność populacji objęta wnioskowanym świadczeniem: powyżej 50 000. Podana wartość jest oszacowaniem własnym (łącznie liczba pacjentów z NEN, pheochromocytoma, paraganglioma oraz osoby z podejrzeniem wyżej wymienionych chorób).
11. Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w diagnostyce/monitorowaniu wskazań podanych na początku formularza.	Do oznaczanie poziomu CgA obecnie stosowane są testy bazujące na metodach izotopowych: IRMA i RIA (immunoradiometryczne i radioimmunologiczne) oraz nieizotopowej - enzymoimmunologicznej (ELISA).	Zlecam p. (przyp. analityka – poziom) chromograniny A pomimo braku finansowania.	Badania obrazowe (w tym tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny) oraz badania czynnościowe takie jak pozytonowa tomografia emisyjna lub scyntygrafia z analogami somatostatyny, scyntygrafia MIBG, swoiste i nieswoiste markery biochemiczne w przypadku guzów hormonalnie czynnych (metoksykatecholaminy frakcjonowane w osoczu lub dobowej zbiórce moczu, kwas 5- hydroksyindolooctowy w dobowej zbiórce moczu).
12. Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wskazaniach określonych na początku formularza.	Vide pkt.11	Nie znam.	Chromogranina A nie zastąpi innych metod, ponieważ nie ma alternatywnych technologii obecnie stosowanych w tej samej roli. Metoda ECLIA/ew. ELISA mogą zastąpić starsze, mniej dokładne metody oznaczenia.

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
13. Proszę określić najtańszą technologię stosowaną w Polsce w diagnostyce/monitorowaniu wskazań podanych na początku formularza.	Nie mam zdania.	Nie znam.	Chromogranina A
14. Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w diagnostyce/monitorowaniu wskazań podanych na początku formularza. Proszę podać krótkie uzasadnienie i odpowiednie referencje bibliograficzne.	Oznaczenie stężenia CgA w teście ELISA jest badaniem pierwszego rzutu, nie wymaga uzupełnienia dodatkowym testem, nie jest też testem uzupełniającym inne testy."Metoda ELISA ma czułość i specyficzność wynoszącą 85%. Piotr Glinicki, Wojciech Jaske „Chromogranina A (CgA) – charakterystyka dostępnych metod badawczych i uwarunkowań mogących mieć wpływ na uzyskane wyniki” <i>Endokrynologia Polska</i> Tom/Volume 60; Numer 5/2009	P. (przyp. analytyka – poziom) chromograniny A.	W zespole rakowiaka - kwas 5-hydroksyindolooctowy. Jest to metabolit serotoniny wywołującej objawy zespołu rakowiaka. Oznacza się go w dobowej zbiórce moczu przestrzegając odpowiednich zaleceń dietetycznych. Zalecany jest zarówno przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne jak i European Neuroendocrine Tumor Society. 1. Bednarczuk T, Zemczak A, Bolanowski M et al. <i>Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)</i> [Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol.</i> 2022;73(3):549-583. doi: 10.5603/EP.a2022.0052. 2. Grodzinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J et al. <i>European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. J Neuroendocrinol.</i> 2022 Jul;34(7):e13146. doi: 10.1111/jne.13146 W pheochromocytoma - frakcjonowane metoksykatecholaminy w osoczu lub dobowej zbiórce moczu. Charakteryzują się wysoką czułością i swoistością w przypadku hormonalnie czynnych guzów chromochłonnych. Zalecane są przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne. 1. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K et al. <i>Adrenal incidentaloma in adults - management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. Endokrynol Pol.</i> 2016;67(2):234-58. doi: 10.5603/EP.a2016.0039 W guzach neuroendokrynnych - chromogranina A. Pomimo swoich ograniczeń w zakresie czułości i swoistości jest w Polsce obecnie najskuteczniejszą metodą do diagnostyki i monitorowania postępu choroby. Znajduje swoje miejsce w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. 1. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M et al. <i>Pancreatic neuroendocrine neoplasms - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)</i> [Nowotwory neuroendokrynne trzustki - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol.</i> 2022;73(3):491-548. doi: 10.5603/EP.a2022.0050.

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
			2. Bednarczuk T, Zemczak A, Bolanowski M et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol.</i> 2022;73(3):549-583. doi: 10.5603/EP.a2022.0052. 3. Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A et al. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol.</i> 2022;73(3):387-454. doi: 10.5603/EP.a2022.0049. W diagnostyce/monitorowaniu wskazań podanych na początku formularza znajdują ponadto zastosowanie badania obrazowe anatomiczne lub czynnościowe (optymalna metoda obrazowania zależna od konkretnej lokalizacji guza).
15. Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wskazaniach podanych na początku formularza. Proszę podać referencje bibliograficzne wytycznych.	Vide pkt 14.	j.w.	1. Zespół rakowiaka - kwas 5-hydroksyindoloocetowy w dobowej zbiórce moczu Bednarczuk T, Zemczak A, Bolanowski M et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol.</i> 2022;73(3):549-583. doi: 10.5603/EP.a2022.0052 2. Pheochromocytoma - frakcjonowane metoksykatecholaminy w osoczu lub dobowej zbiórce moczu. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K et al. Adrenal incidentaloma in adults - management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. <i>Endokrynol Pol.</i> 2016;67(2):234-58. doi: 10.5603/EP.a2016.0039 3. Guzy neuroendokrynne – chromogranina. A Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne trzustki - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol.</i>

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
			2022;73(3):491-548. doi: 10.5603/EP.a2022.0050. Bednarczuk T, Zemczak A, Bolanowski M et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. Endokrynol Pol. 2022;73(3):549-583. doi: 10.5603/EP.a2022.0052. Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A et al. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. Endokrynol Pol. 2022;73(3):387-454. doi: 10.5603/EP.a2022.0049
16. Proszę wskazać możliwe do zastosowania alternatywne technologie medyczne względem technologii wnioskowanej (np. inne badania diagnostyczne).	Do oznaczanie poziomu CgA obecnie stosowane są testy bazujące na metodach izotopowych: IRMA i RIA (immunoradiometryczne i radioimmunologiczne).	Nie znam.	NETest, Neuronospecyficzna enolaza
17. Proszę wymienić konkretne wskazania kliniczne, które Pani/Pana zdaniem stanowią uzasadnienie dla zastosowania wnioskowanej technologii medycznej?	W przypadku rozpoznania nowotworu z grupy neuroendokrynnej zawsze, gdyż w 80% w w/w poziom Chromograniny A jest powiększony, a więc jest to istotne zarówno w diagnostyce jak i w procesie leczenia monitorującego efektywność tego leczenia.	Przewlekła biegunka.	Diagnostyka, monitorowanie skuteczności terapii, ocena progresji choroby, wczesne wykrywanie nawrotów.
18. Czy celowe byłoby uwzględnienie pacjentów z innymi stanami klinicznymi, niż wskazanymi na początku formularza, przy zastosowaniu wnioskowanej technologii medycznej? Proszę uzasadnić.	Podwyższone stężenia CgA obserwuje się również w przewlekłej niewydolności nerek, w niewydolności serca, w chorobie Crohna, w nowotworach wątroby, okrężnicy, raku piersi, nerki i prostaty, a także w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Istotny wzrost stężenia CgA obserwuje się często w <i>Gastritis atroficans</i> , u osób leczonych inhibitorami pompy protonowej, więc przy rozpoznaniu nowotworów neuroendokrynnych należy wykluczyć współistnienie tych schorzeń, które mogą	W diagnostyce różnicowej być może tak, ale jest to rzadkie.	Wskazania na początku formularza uwzględniają stany kliniczne wymagające oznaczenia chromograniny A w praktyce klinicznej. Nie wydaje się aktualnie celowe rutynowe stosowanie chromograniny A w diagnostyce i monitorowaniu raka rdzeniastego tarczycy, raka prostaty z różnicowaniem neuroendokrynnym, innych niż NEN oraz <i>pheochromocytoma/paraganglioma</i> chorób nowotworowych

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
	zaburzyć prawidłowość oceny wartości CgA przy rozpoznaniu nowotworów neuroendokrynnych		
19. Proszę wskazać, którzy pacjenci mogliby odnieść największe korzyści z wprowadzenia refundacji wnioskowanego świadczenia.	Chorzy z rozpoznaniem guzów neuroendokrynnych dla których charakterystyczne jest podwyższenie poziomu Chromograniny A: w zespole rakowiaka, w guzach chromochłonnych, w guzach żołądkowo-jelitowo-trzustkowym, w nowotworach trzustki i płuc (drobnokomórkowym) w neuroblastoma u dzieci. Chromogranina. Chromogranina A jest wyższa w guzach neuroendokrynnych wysokozróżnicowanych.	Pacjenci z podejrzeniem guza neuroendokrynnego p.p. (przyp. analityka – przewodu pokarmowego).	Największe korzyści z wprowadzenia refundacji mogliby odnieść pacjenci z wysokozróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi (G1, G2 według gradingu) zarówno bez jak i z obecnością zespołu rakowiaka oraz pacjenci z niewydzielającymi guzami chromochłonnymi.
20. Zastosowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza, jest związane z następującym priorytetem zdrowotnym: ³⁰ • choroby układu krążenia • choroby nowotworowe • choroby układu oddechowego • cukrzyca • rehabilitacja • zapobieganie otyłości • leczenie uzależnień • choroby psychiczne • choroby zakaźne i przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii • poprawa zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania • opieka okołoporodowa, opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3 • leczenie bólu i monitorowanie jego skuteczności • opieka geriatryczna i opieka nad osobami niepełnosprawnymi i niesamodzielnymi • poprawa diagnostyki i leczenia chorób rzadkich	• Choroby nowotworowe Uzasadnienie: Nowotwory neuroendokrynnie zaliczane są do chorób nowotworowych.	• Choroby nowotworowe • Choroby układu oddechowego Uzasadnienie: -	• Choroby nowotworowe • Poprawa diagnostyki leczenia chorób rzadkich Uzasadnienie: Wskazania wymienione na początku formularza takie jak guzy neuroendokrynnie czy <i>pheochromocytoma</i> są nowotworami, natomiast zespół rakowiaka stanowi zespół objawów wywołanych przez chorobę nowotworową – NEN są również chorobami rzadkimi.

³⁰ Wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2021, poz. 2144).

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
21. Skutki następstw chorób lub stanów zdrowotnych³¹, określonych na początku formularza: • przedwczesny zgon • niezdolność do samodzielnej egzystencji • niezdolność do pracy • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia	• przedwczesny zgon • niezdolność do samodzielnej egzystencji • niezdolność do pracy • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia Uzasadnienie: Tak jak w przypadku każdego nowotworu, proces nieleczony lub błędnie zdefiniowany wiąże się z wszystkimi zakreślonymi konsekwencjami.	• przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba Uzasadnienie: -	• przedwczesny zgon • niezdolność do samodzielnej egzystencji • niezdolność do pracy • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia Uzasadnienie: Wszystkie wymienione skutki mogą zaistnieć (i często występują w różnych układach) u pacjentów ze wskazaniami wymienionymi na początku formularza. Najczęściej dotyczą one chorych u których nie jest możliwe całkowite wyleczenie.
22. Istotność wnioskowanej technologii medycznej³²: • ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	• ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość Uzasadnienie: technologia zamieszczona na początku formularza może stanowić istotny element właściwej diagnozy a co za tym idzie później prawidłowo dobranej terapii z jej monitorowaniem co umożliwia właściwą sekwencję postępowania w zależności od potwierdzonej skuteczności zastosowanej terapii. Ma to więc wpływ na wszystkie powyżej sytuacje.	• ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia Uzasadnienie: Prowadząca do ustalenia rozpoznania i leczenia.	• ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość Uzasadnienie: Wnioskowana technologia medyczna może przyczynić się do pełnego wyzdrowienia jeśli doprowadzi do rozpoznania choroby na wczesnym etapie gdzie możliwe jest pełne wyleczenie (np. chirurgiczne). Ponadto może prowadzić do poprawy stanu zdrowia (dzięki zdiagnozowaniu choroby na mniej zaawansowanym etapie czy wcześniejsze wykrycie progresji). Skutkiem powyższych działań będzie zapobieganie przedwczesnemu zgonowi pacjenta. Może również poprawić jakość życia pomimo istotnego wpływu na długość.
23. Czy korzystał/a Pan/Pani z narzędzi AI przy przygotowaniu przedmiotowej opinii/stanowiska?	NIE	NIE	NIE
24. W przypadku zaznaczenia w pkt. 23 odpowiedzi „TAK”, należy wskazać: a. przy pomocy jakich narzędzi AI (np. ChatGPT, Copilot, Grok) została przygotowana opinia/stanowisko?	-	-	-

³¹ Wg Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)

³² Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

Ekspert	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
24. W przypadku zaznaczenia w pkt. 23 odpowiedzi „TAK”, należy wskazać: b. które fragmenty opinii/stanowiska zostały przygotowane przy pomocy narzędzi AI?	–	–	–
24. W przypadku zaznaczenia w pkt. 23 odpowiedzi „TAK”, należy wskazać: c. czy sprawdził/a Pan/Pani poprawność i prawdziwość treści wygenerowanych przez narzędzia AI zawartych w opinii/stanowisku?	–	–	–
25. Uwagi	–	–	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii eksperckich.

10.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Narodowy Instytut Onkologii NIO 2022a (Polska) https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0049/67664 https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowotwory-neuroendokrynne-ukladu-pokarmowego-podsumowanie-zalecen.pdf	<u>Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms</i>, GEP-NENs)</u> - Minimalny zakres badań biochemicznych: U chorych z rozpoznaniem nowotworem neuroendokrynnym (ang. <i>neuroendocrine neoplasm</i>, NEN), oznaczenie CgA jest przydatne w monitorowaniu przebiegu choroby. [IV, 2B] - W diagnostyce patomorfologicznej małej biopsji (wycinki ze zmiany) zaleca się ustalenie rozpoznania typu nowotworu, wysokozróżnicowanego — NET, niskozróżnicowanego — NEC lub mieszanego — MiNEN (<i>mixe neuroendocrine — non-neuroendocrine neoplasm</i>) i stopnia dojrzałości nowotworu (G1, G2, G3 w przypadkach NET). Wielkość materiału biopsyjnego może być jednak zbyt mała i niereprezentatywna dla całego guza. W diagnostyce materiałów operacyjnych oraz polipów z utkaniem NEN lub biopsji z wątroby, przy znanym punkcie wyjścia guza lub przy uzupełnieniu danych z badań obrazowych, rekomenduje się ocenę stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM. Klinicznie przydatną cechą jest ocena marginesów odcięcia polipa utkaniem NET po jego endoskopowym wycięciu (obowiązkowo w przypadku NET jelita grubego) lub marginesów chirurgicznych w materiale operacyjnym. Rozpoznanie patomorfologiczne NEN należy w każdym przypadku potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi z oceną ekspresji CgA, synaptofizyny i aktywności proliferacyjnej Ki-67 z przeciwciałem MIB1. W przypadku oceny stopnia dojrzałości (cechy G) zaleca się precyzyjne określenie liczbą procentu komórek z ekspresją przeciwciała MIB1. [-] - Minimalny raport histopatologiczny materiału operacyjnego z NEN powinien zawierać następujące dane: [-] - dane kliniczne: miejsce lokalizacji anatomicznej, objawy kliniczne w przypadkach nowotworów czynnych hormonalnie oraz nazwę procedury endoskopowej lub chirurgicznej; - cechy makroskopowe: opis guza z określeniem jego lokalizacji, wielkości, wyglądu na przekroju, stosunku do tkanek otaczających i marginesów chirurgicznych zgodnie z wytycznymi narządowymi; - cechy mikroskopowe: określenie typu histologicznego z opisem struktur histoformatywnych guza i typu komórki, ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67/MIB1 oraz liczby figur podziału badanego w obszarach o najwyższej aktywności (hot spot) według systemu ENETS/WHO (G1–G3) oraz określenie stopnia histologicznej dojrzałości (cecha G) z dokładnym określeniem liczbą procentu komórek MIB1(+); - opis histopatologicznych parametrów inwazyjności nowotworu: angiolimfowazji, naciekania nerwów, obecności martwicy, naciekania torebki (pseudotorebki) guza oraz określenie głębokości naciekania narządu oraz przylegających tkanek, narządów; - określenie ekspresji immunohistochemicznej: obowiązkowo CgA, synaptofizyny i Ki-67 z użyciem przeciwciała MIB1 oraz warunkowo, na zlecenie klinicystów, innych markerów hormonalnych; - opis przerzutów nowotworu, jeśli są obecne; - opis marginesów chirurgicznych; - opis dodatkowych parametrów, jeśli są obecne, takich jak zapalenia, innej komponenty nowotworowej; - rozpoznanie (diagnoza patomorfologiczna).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Monitorowanie leczenia • Markery biochemiczne używane w monitorowaniu chorych to CgA i inne specyficzne dla guzów hormonalnie czynnych substancje aktywne. W przypadku gdy stężenia CgA pozostają w normie, alternatywnym markerem może być NSE, zwłaszcza w NETs G2 i G3. Obecnie nie ma dobrego markera świadczącym o nawrocie choroby. Wydaje się, że NETest wykazuje istotny potencjał diagnostyczny, przewyższając na przykład CgA w wykrywaniu choroby resztkowej po leczeniu operacyjnym. W NETs G3 przede wszystkim na nawrót choroby mogą wskazywać objawy kliniczne, takie jak utrata masy ciała, osłabienie. W NECs powinno się monitorować NSE, LDH oraz CgA.
Narodowy Instytut Onkologii NIO 2022b (Polska) https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0051/67665 https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowo-twory-neuroendokrynne-zoladka-i-dwunastnicy-podsumowanie-zalecen.pdf	<u>Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy (ang. <i>gastroduodenal neuroendocrine neoplasms</i>) z uwzględnieniem <i>gastrinoma</i></u> • Minimalny zakres badań biochemicznych: oznaczenie stężeń: CgA — niezależnie od zespołu objawów klinicznych. [V, 2B] • Minimalny raport histopatologiczny GNEN powinien zawierać [I, 1]: ◦ typ histologiczny nowotworu z podziałem na wysokozróżnicowane NET, NEC wielko- lub drobnokomórkowe lub MiNEN; ◦ stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do nowotworów wysokozróżnicowanych (NET G1/G2/G3) i NEC z podziałem na raka neuroendokrynnego wielko- i drobnokomórkowego (kryteria diagnostyczne zawarto w publikacji <i>Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)</i>); ◦ stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji TNM AJCC/UICC 8. wydanie z 2017 roku; ◦ ocenę marginesów chirurgicznych; ◦ rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1. • Minimalny raport histopatologiczny DNEN powinien zawierać [I, 1]: ◦ typ histologiczny nowotworu z podziałem na wysokozróżnicowane NETs, <i>gangliocytic paraganglioma</i>, NECs wielko- lub drobnokomórkowe lub MiNEN; ◦ stopień histologicznej dojrzałości G odnoszący się do guzów wysokozróżnicowanych (NET G1, NET G2, NET G3) albo nowotworów wysokozróżnicowanych (NEN G1, NEN G2, NEN G3) i NEC z podziałem na raka neuroendokrynnego wielko- i drobnokomórkowego; ◦ stopień zaawansowania pTNM według klasyfikacji TNM AJCC/UICC 8. wydanie z 2017 roku (ważne jest, aby w każdym przypadku podać afiliację klasyfikacji); ◦ ocenę marginesów chirurgicznych; ◦ rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67. Diagnostyka biochemiczna: • Diagnostyka biochemiczna w GNET typu 1 obejmuje oznaczenie stężenia następujących parametrów: ◦ chromograniny A (ang. <i>chromogranin A</i>, CgA) w surowicy; ◦ FSG (wysokie stężenie gastryny na czczo (ang. <i>fasting serum gastrin</i>)) ◦ kwasu 5-hydroksyindolooctowego (ang. <i>5-hydroksyindoloacetic acid</i>, 5-HIAA) w dobowej zbiórce moczu; ◦ serotoniny w surowicy; ◦ oznaczenie należy wykonywać wyłącznie u pacjentów z atypowym (rzadko typowym) zespołem rakowiaka; ◦ stężenia witaminy B12 u chorych z hipergastrynemią. • W diagnostyce biochemicznej w NET typu 2, aby potwierdzić rozpoznanie ZES, należy: ◦ oznaczyć FSG; ◦ ocenić stężenie gastryny w surowicy u chorych operowanych z powodu <i>gastrinoma</i> 3–12 miesięcy po zabiegu, a następnie kontrolnie co 6–12 przez 3–4 lata; ◦ oznaczyć stężenie CgA w surowicy; ◦ w sytuacjach wątpliwych, dotyczących różnicowania przyczyn hipergastrynemii wtórnej, oznaczyć pH treści żołądka (pH < 2); ◦ w przypadku podejrzenia zespołu MEN-1 wykonać badania przesiewowe opisane w <i>Aktualizacji zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowanych przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)</i>. • Diagnostyka biochemiczna w NEN typu 3 obejmuje: ◦ oznaczenie stężenia CgA w surowicy; ◦ ocenę stężenia swoistej enolazy neuronowej (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE) - jest ono wyższe w przypadku niskozróżnicowanych nowotworów w porównaniu z NET i w istotny sposób wiąże się z czasem przeżycia; ◦ ocenę stężenia CgA oraz dobowego wydalania 5-HIAA z moczem w przypadku atypowego zespołu rakowiaka lub ACTH i kortyzolu w surowicy przy podejrzeniu nowotworu produkującego ACTH. • Diagnostyka biochemiczna nowotworów endokrynnych dwunastnicy wymaga oznaczenia stężenia następujących parametrów: ◦ stężenia CgA; ◦ FSG u pacjentów z ZES, w uzasadnionych przypadkach wykonanie testu z sekretyną; ◦ przy klinicznych objawach sugerujących ektopową produkcję hormonów przez NEN dwunastnicy należy oznaczyć (zależnie od charakterystyki objawów klinicznych): stężenia ACTH i kortyzolu,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	insuliny i peptydu C oraz glukagonu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>, IGF-1) i hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>, GH), także w testach czynnościowych; - o u chorych z: NEN dwunastnicy i cechami klinicznymi zespołu MEN-1, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku MEN-1, wieloogniskowym NEN dwunastnicy należy wykonać badania genetyczne w kierunku obecności germlinalnej mutacji genu dla meniny. W NET nie zaleca się badania mutacji somatycznej. Zasady monitorowania biochemicznego: • W NENs żołądka monitorowanie zależy od typu: - o w GNET typu 1 i 2 — badanie podmiotowe i przedmiotowe wykonuje się co 6–12 miesięcy przez okres 3 lat, następnie przez kolejne 4–10 lat co 12 miesięcy; - o w GNET typu 3 — badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczenie stężenia CgA wykonuje się co 3–12 miesięcy przez pierwszy rok, następnie przez kolejne 2–10 lat co 12 miesięcy. • W NENs dwunastnicy: - o badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz CgA co 3–wykonuje się co 12 miesięcy w pierwszym roku, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 2–10 lat; - o w <i>gastrinoma</i> badanie podmiotowe i przedmiotowe, a także ocenę stężenia gastryny i CgA wykonuje się co 3–12 miesięcy.
Narodowy Instytut Onkologii NIO 2022c (Polska) https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0052/67667 https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowotwory-neuroendokrynne-jelita-cienkiego-podsumowanie-zalecen.pdf	<u>Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego (ang. <i>small intestine neuroendocrine neoplasms</i>, SINENs) i wyrostka robaczkowego (ang. <i>neuroendocrine neoplasms of the appendix</i>, ANENs)</u> • Minimalny zakres badań biochemicznych: Ocena stężenia CgA u chorych z rozpoznaniem SINEN przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie dalszego monitorowania. [II, 2A] • Minimalny zakres badań patomorfologicznych - NENs jelita cienkiego: Minimalny raport histopatologiczny SINEN powinien zawierać [III, 1]: - o typ histologiczny nowotworu; - o stopień złośliwości histologicznej nowotworu (grade); - o stopień zaawansowania pTNM opisany na podstawie klasyfikacji AJCC/UICC (2017 r.); - o ocenę marginesów chirurgicznych; - o rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych: synaptofizyny i CgA oraz indeks proliferacyjny Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1. • Minimalny zakres badań patomorfologicznych - nowotwory neuroendokrynne wyrostka robaczkowego: Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz indeks proliferacyjny Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1. [III, 1] Monitorowanie • Częstość kontrolnych badań obrazowych (trójfazowe badanie CT lub MRI jamy brzusznej oraz SRI) oraz badań laboratoryjnych (CgA i 5-HIAA) zależy od stopnia zróżnicowania i zaawansowania NEN oraz zastosowanego leczenia. - o Nowotwór SINEN lokalny i regionalny po doszczętnym leczeniu chirurgicznym: CgA, 5-HIAA co 12 m-cy i/lub przy podejrzeniu wznowy. - o Nowotwór SINEN uogólniony po doszczętnym leczeniu chirurgicznym: CgA, 5-HIAA co 12 m-cy i/lub przy podejrzeniu wznowy. - o Nowotwór SINEN uogólniony nieleczonej chirurgicznie albo po niedoszczętnym leczeniu chirurgicznym: CgA, 5-HIAA co 12 m-cy i/lub przy podejrzeniu wznowy.
Narodowy Instytut Onkologii NIO 2022d (Polska) https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0053/67668 https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowotwory-neuroendokrynne-jelita-grubego-podsumowanie-zalecen.pdf	<u>Nowotwory neuroendokrynne jelita grubego (ang. <i>colorectal neuroendocrine neoplasms</i>, CRNENs)</u> • Minimalny zakres badań biochemicznych: CgA w surowicy krwi pozostaje markerem biochemicznym w rozpoznaniu CRNENs przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie dalszego monitorowania. [II, 2A] • Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 (mindbomb homolog 1). [III, 1] Diagnostyka biochemiczna • Nie istnieje biochemiczny marker specyficzny dla CRNENs. Oznaczanie stężenia chromograniny A (CgA, chromogranin A) w surowicy krwi nadal pozostaje najcenniejszą metodą monitorowania leczenia i prognozowania przebiegu choroby. Stężenie CgA może być podwyższone i może korelować ze stopniem nasilenia choroby nowotworowej. Monitorowanie leczenia: • Ocena stężenia CgA w surowicy pozwala uzyskać dodatkową informację: jeżeli jest ono podwyższone przed resekcją guza, normalizuje się po zabiegu, a następnie wzrasta, może to sugerować nawrót NET. • Według zaleceń <i>North American Neuroendocrine Tumor Society</i> (NANETS) z 2020 roku monitorowanie stężenia CgA i wydalania 5-HIAA należy rozważyć, jeżeli te wyniki były nieprawidłowe na początku choroby
Narodowy Instytut Onkologii NIO 2022e (Polska)	<u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine neoplasms</i>, PanNENs)</u> • Minimalny zakres badań biochemicznych w diagnostyce PanNEN: Oznaczanie stężeń CgA (surowica, osocze) ma wiele ograniczeń, może jedynie wskazywać obecność NET oraz służyć monitorowaniu przebiegu choroby, ale nie stanowi podstawy do rozpoznania zespołu F-PanNEN. W NF-PanNEN,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0050/67685 https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/nowo-twory-neuroendokrynne-trzustki-podsumowanie-zalecen.pdf	oprócz CgA, przydatny w diagnostyce (do wczesnego wykrywania nowotworów trzustki w zespole MEN-1 oraz NEC, zwłaszcza przy niskim stężeniu CgA) może być PP. [IV, 2A] - Rozpoznanie histopatologiczne NEN należy obowiązkowo potwierdzić badaniami immunohistochemicznymi, oceniając ekspresję markerów neuroendokrynnych synaptofizyny i CgA oraz aktywność proliferacyjną Ki-67 przy użyciu przeciwciała MIB1 (mindbomb homolog 1). [I, 1] Diagnostyka biochemiczna rzadkich F-PanNENs - Niespecyficzny marker, jakim jest CgA, może jedynie wskazywać obecność guza neuroendokrynego oraz służyć monitorowaniu przebiegu choroby, ale nie stanowi podstawy do rozpoznania zespołu hormonalnie czynnego PanNEN. - Stężenie niektórych peptydów znacząco rośnie po posiłkach i może się utrzymywać na podwyższonym poziomie nawet przez ponad 6 godzin po jedzeniu — krew do badań pobiera się wyłącznie rano na czczo. W przypadku CgA warunek ten nie musi być spełniony, jednakże jeżeli próbki krwi nie zostały pobrane na czczo, to informacja taka powinna być odnotowana. Stężenia wszystkich markerów PanNENs we krwi, z wyjątkiem insuliny, są podwyższone u chorych z niewydolnością nerek, dlatego interpretacja wyników u tych chorych jest utrudniona. Wśród licznych markerów ocenianych we krwi CgA ma wartość prognostyczną dla większości PanNENs. Diagnostyka biochemiczna nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (NF-PanNENs) - W diagnostyce PanNEN zaleca się oznaczenie CgA we krwi, która jest markerem większości NENs. Raki neuroendokrynne trzustki - Oznaczanie stężenia krążącej CgA (surowica, osocze) oraz innych markerów w tej grupie PanNENs daje na ogół wyniki negatywne. PanNECs z czasem tracą czynność wydzielniczą. Za marker tych guzów można uznać NSE.
European Society For Medical Oncology ESMO 2021 (Europa) https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2900011-9	<u>Rakowiaki płuc i grasicy (ang. <i>lung and thymic carcinoids</i>)</u> - Histopatologiczne rozpoznanie rakowiaka płuca (ang. <i>lung carcinoid</i>, LC) lub rakowiaka grasicy (ang. <i>thymic carcinoid</i>, ThC) opiera się na charakterystycznych cechach morfologicznych oraz na wykazaniu neuroendokrynnego charakteru guza poprzez immunodetekcję panelu markerów, który powinien zawierać co najmniej chromograninę A (CgA) i synaptofizynę, zwykle obecne we wszystkich rakowiakach. - Stężenie chromograniny A (CgA) w surowicy jest oznaczane u wszystkich pacjentów, natomiast specyficzne markery [kwas 5-hydroksyindolooctowy (ang. <i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>, 5-HIAA), hormon adrenokortykotropowy (ang. <i>adrenocorticotrophic hormone</i>, ACTH), wolny kortyzol w moczu (ang. <i>urinary-free cortisol</i>, UFC), hormon uwalniający hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone-releasing hormone</i>, GHRH), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>, IGF-1)] są oceniane w zależności od obecności zespołów czynnościowych. Niewystarczająca dokładność CgA (30%–60% w stadium przerzutowym) sprawia, że badania nad nowymi markerami są kluczowe. - W stadium przerzutowym należy uwzględnić klasyfikację WHO, stan sprawności, poziomy CgA, obciążenie nowotworowe oraz obrazowanie receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor imaging</i>, SRI), a także tempo wzrostu guza i obecność zespołu czynnościowego, aby właściwie ocenić ryzyko [IV, B]. - Diagnostyka rakowiaków płuc i grasicy: biochemia: potas, wapń, glukoza, chromogranina A*, u pacjentów z zespołami syndromicznymi*: 5-HIAA w moczu z 24 godzin, kortyzol w surowicy, ACTH, wolny kortyzol w moczu z 24 godzin, GHRH w surowicy, IGF-1. * W przypadku objawów klinicznych sugerujących zespół rakowiaka (ang. <i>carcinoid syndrome</i>, CS) lub zespół Cushinga (ang. <i>Cushing's syndrome</i>, CuS) lub akromegalię. Brak hipergastrynemii jest warunkiem koniecznym do interpretacji chromograniny A.
European Society For Medical Oncology ESMO 2020a (Europa) https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942107-6	<u>Raki kory nadnerczy (ang. <i>adrenocortical carcinomas</i>, ACCs) i złośliwe guzy chromochłonne (ang. <i>malignant pheochromocytomas</i>)</u> Zaleca się stosowanie panelu markerów immunohistochemicznych w celu wspomaganie rozpoznania; na przykład czynnik steroidogenny 1 (ang. <i>steroidogenesis factor 1</i>, SF1) lub alternatywnie inhibina-alfa, kalretynina i melan-A do identyfikacji guzów kory nadnerczy oraz chromogranina A do identyfikacji guzów chromochłonnych i przyzwojaków (ang. <i>pheochromocytomas and paragangliomas</i>, PPGL) [IV, A].
European Society For Medical Oncology ESMO 2020b (Europa) https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36394-8/pdf	<u>Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms</i>, GEP-NENs)</u> - Fenotyp neuroendokrynnny potwierdza się poprzez immunohistochemiczne wykrycie markerów neuroendokrynnych: synaptofizyny i/lub chromograniny A (CgA) [III, A]. - Dla właściwego rozpoznania patomorfologicznego należy uwzględnić morfologię, stopień złośliwości oraz wyniki barwienia immunohistochemicznego dla CgA i synaptofizyny. Barwienie receptorów somatostatyn (ang. <i>somatostatin receptor</i>, SSTR) lub barwienie specyficzne dla hormonów peptydowych i amin, a także użycie markerów molekularnych jest opcjonalne i zależy od wymagań klinicznych. [III, A]. - Markery biochemiczne obejmują CgA oraz specyficzne markery w przypadku guzów czynnościowych. Jeśli poziom CgA nie jest podwyższony, alternatywnym markerem może być swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE), szczególnie w przypadkach NET G2 lub NEN G3. Nie istnieje zatwierdzony marker nowotworowy do wykrywania nawrotów; NETest wykazuje potencjał w przewidywaniu odpowiedzi na celowaną terapię radioizotopową analogami somatostatyn

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	(ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i> , PRRT) oraz w wykrywaniu choroby resztkowej po operacji - i w badaniu walidacyjnym okazał się lepszy niż CgA.
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2024 (Europa) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13423	<u>Dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne jelita cienkiego (ang. <i>small intestine neuroendocrine tumour</i>, Si-NET)</u> - CgA nie powinna być stosowana do przesiewowego wykrywania Si-NET (Rekomendacja B-2b), ponieważ jej poziomy są podwyższone w wielu chorobach niezłośliwych (zaburzenia czynności wątroby i nerek, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka oraz choroby zapalne jelit), co skutkuje znaczną liczbą wyników fałszywie dodatnich. Kolejną wadą tego biomarkera jest istnienie różnych testów z różnymi wartościami granicznymi. Dlatego ważne jest, aby stosować ten sam test w czasie, aby móc porównywać wyniki. - Zaleca się ocenę biomarkerów krążących, takich jak CgA, NSE (w przypadku NET G3) oraz 5-HIAA, w momencie pierwszej diagnozy oraz jako ocena wyjściowa przed rozpoczęciem nowego leczenia (Rekomendacja B-4). Jeśli poziomy tych markerów są podwyższone, ich ponowna ocena co 3–6 miesięcy (w zależności od charakterystyki NET oraz monitorowanego leczenia), wraz z badaniami obrazowymi, może być przydatna — szczególnie w celu podjęcia decyzji o rozszerzeniu zakresu obrazowania poza jamę brzuszną. W długoterminowej obserwacji biomarkery krążące — jeśli są istotne dla danego pacjenta (czyli podwyższone u osób z mierzalną chorobą w obrazowaniu) — mogą być stosowane naprzemiennie z obrazowaniem. Znaczący wzrost ich poziomu może być sygnałem do przeprowadzenia dodatkowej diagnostyki.
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2023a (Europa) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13343	<u>Nieczynne hormonalne guzy neuroendokrynne trzustki (ang. <i>nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours</i>, NF-Pan-NET)</u> - Oznaczanie poziomu CgA w surowicy nie jest wiarygodnym markerem diagnostycznym dla NF-Pan-NET, ponieważ ten polipeptyd jest wydzielany przez komórki neuroendokrynne i nie jest specyficzny dla NF-Pan-NET. Dodatkowo jego poziom może być fałszywie podwyższony z powodu wielu czynników zakłócających. Jednakże CgA może być wiarygodna w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz w wykrywaniu progresji i nawrotu choroby. Do monitorowania przebiegu choroby zaleca się oznaczanie poziomu CgA przy użyciu tej samej, wystandaryzowanej metody diagnostycznej. - Nie ustalono rutynowych biomarkerów krążących do diagnostyki NF-Pan-NET. Oznaczanie poziomu CgA może być jednak przydatne w monitorowaniu przebiegu choroby. W przypadku podejrzenia zespołu MEN-1 zaleca się oznaczenie stężenia wapnia, parathormonu (PTH) oraz hormonów przysadkowych - głównie prolaktyny. (Poziom dowódów: 3b, Stopień rekomendacji: B) - Aby ocenić skuteczność każdego zabiegu chirurgicznego i odpowiednio zrównoważyć ryzyko, kluczowe jest przewidywanie nawrotu guza oraz oszacowanie szansy na wyleczenie. Główne czynniki ryzyka nawrotu po resekcji chirurgicznej opierają się na czynnikach patologicznych (stopień zaawansowania, indeks Ki-67, rozmiar guza, naciekanie okolicy, przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe), czynnikach klinicznych (objawowe guzy, płeć, poziom CgA, rodzaj operacji lub wynik obrazowania), czynnikach molekularnych (np. utrata ekspresji DAXX/ATRX, wysoka ekspresja wimentyny, utrata ekspresji E-kadheryny). - Żaden marker biologiczny nie został zatwierdzony do dalszego stosowania w okresie obserwacji. Niemniej jednak poziom CgA w osoczu koreluje z masą guza i może być monitorowany — pod warunkiem stosowania tego samego zestawu testowego przez cały okres obserwacji. Poziomy NSE mogą być przydatne u pacjentów z guzami o wyższym stopniu zaawansowania (NET G3). - Poziom CgA w osoczu może być monitorowany przy użyciu tego samego zestawu testowego przez cały okres obserwacji. Jednakże pojedynczy wzrost poziomu CgA nie jest wskazaniem do zmiany leczenia, jeśli nie ma dowodów na progresję choroby. Może natomiast sugerować potrzebę dokładniejszej obserwacji, w tym wykonania SRI.
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2023b (Europa) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13332	<u>Guzy neuroendokrynne wyrostka robaczkowego (ang. <i>appendiceal neuroendocrine tumour</i>, aNET)</u> - Jak w przypadku wszystkich NET układu pokarmowego, analiza morfologiczna musi być uzupełniona obowiązkowym barwieniem immunohistochemicznym dla CgA i synaptofizyny, aby potwierdzić neuroendokrynną charakter guza aNET oraz ocenić jego aktywność proliferacyjną (indeks Ki-67). Dodatkowo można wykonać barwienia immunohistochemiczne w celu identyfikacji hormonów. Najnowsze badania wykazały wysoką ekspresję serotoniny, a w mniejszym stopniu glukagonu - przy czym serotonina wiąże się z gorszymi czynnikami patologicznymi. - W przypadku aNET o wielkości guza >2 cm wykonuje się obrazowanie jamy brzusznej za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI) oraz oznaczenie poziomu CgA, ponieważ w takich przypadkach wzrasta ryzyko wystąpienia choroby przerzutowej. - Istniejące konwencjonalne, niespecyficzne markery, takie jak poziomy CgA i 5-HIAA, mają ograniczoną wartość w identyfikacji choroby resztkowej lub zlokalizowanej po appendektomii (poziom dowódów 4-C). Mogą być jednak użyteczne w przypadku obecności przerzutów odległych oraz w rzadkich przypadkach zespołu rakowiaka (ang. <i>carcinoid syndrome</i>, CS) — po wykluczeniu współistniejącego guza neuroendokrynnego jelita cienkiego (poziom dowódów 4-B). - Nie ma ustalonych biomarkerów biochemicznych ani molekularnych, które mogłyby być stosowane w obserwacji pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych (LN+) (poziom dowódów 4-C). Konwencjonalne markery, takie jak poziomy CgA i 5-HIAA, mogą być wykorzystywane w rzadkich przypadkach przerzutów odległych i/lub obecności zespołu rakowiaka (poziom dowódów 4-B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																	
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2023c (Europa) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13309	Guzy neuroendokrynne jelita grubego (ang. <i>colorectal neuroendocrine tumours</i>) Tabela 1. NEN jelita grubego: cechy i klasyfikacja <table><tr><th>Kategoria</th><th>Typ</th><th>IHC</th><th>Podtyp</th><th>Stopień</th><th>Ki-67 (MIB1)</th></tr><tr><td rowspan="2">NEN</td><td>NET</td><td>CgA, Syn, INSM1, CDX2, 5HT, PP/PYY/glicentin</td><td>Komórka L* Komórka EC</td><td>G1 G2 G3</td><td><3 3-20 >20</td></tr><tr><td>NEC</td><td>CgA, Syn, INSM1, CDX2, TTF1</td><td>Duża komórka Mała komórka</td><td>G3</td><td>>20</td></tr></table> 5HT – 5-hydroksytryptamina, CDX2 – homeobiałko typu ogonowego 2, CgA – chromogranina A, Syn – synaptofizyna, IHC – zalecana/przydatna immunohistochemia, INSM1 – białko związane z <i>insuliną</i> 1, NEC – rak neuroendokryny, NEN – nowotwór neuroendokryny, NET – guz neuroendokryny, PP – polipeptyd trzustkowy, PYY – peptyd YY, TTF1 – czynnik transkrypcyjny tarczycy 1. * NET z komórek L często wykazują ujemny wynik testu na CgA lub są jedynie ogniskowo dodatnie, natomiast dodatnie na hormony komórek L. NET z komórek innych niż L wiążą się z ryzykiem przerzutów.	Kategoria	Typ	IHC	Podtyp	Stopień	Ki-67 (MIB1)	NEN	NET	CgA, Syn, INSM1, CDX2, 5HT, PP/PYY/glicentin	Komórka L* Komórka EC	G1 G2 G3	<3 3-20 >20	NEC	CgA, Syn, INSM1, CDX2, TTF1	Duża komórka Mała komórka	G3	>20
Kategoria	Typ	IHC	Podtyp	Stopień	Ki-67 (MIB1)													
NEN	NET	CgA, Syn, INSM1, CDX2, 5HT, PP/PYY/glicentin	Komórka L* Komórka EC	G1 G2 G3	<3 3-20 >20													
	NEC	CgA, Syn, INSM1, CDX2, TTF1	Duża komórka Mała komórka	G3	>20													
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2023d (Europa) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13306	Neuroendokrynne guzy żołądka i dwunastnicy stopnia G1–G3 (ang. <i>gastroduodenal neuroendocrine tumour</i>) - Ocena biomarkerów powinna obejmować oznaczenie gastryny na czczo oraz chromograniny A (CgA). Gastryna może być pomocna w różnicowaniu typów guzów: jej poziom jest podwyższony w typach I i II, a prawidłowy w typie III. CgA jest użyteczna wyłącznie jako marker nowotworowy w typie III guzów neuroendokrynych żołądka (ang. <i>gastric neuroendocrine tumour</i>, gNET) (3b-A). W przypadku trwającej terapii inhibitorami pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitor</i>, PPI), oznaczenia gastryny i CgA nie mają wartości diagnostycznej i są trudne do interpretacji. Ogólnie rzecz biorąc, należy zachować ostrożność przy ocenie wartości CgA, uwzględniając różną dokładność diagnostyczną dostępnych testów. W przypadkach podejrzenia autoimmunologicznego zapalenia błony śluzowej żołądka zaleca się oznaczenie: przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym i czynnikowi wewnętrznemu, poziomowi witaminy B12, parametrów czynności tarczycy. - U pacjentów z nowo rozpoznanym guzem neuroendokrynym dwunastnicy (ang. <i>duodenal neuroendocrine tumour</i>, dNET) wymagane są badania laboratoryjne. Szczególnie ważne jest rozpoznanie potencjalnego <i>gastrinoma</i> — w tym celu należy oznaczyć gastrynę w surowicy, chromograninę, a czasami również wykonać test z sekretyną. Inne badania laboratoryjne, jeśli objawy na to wskazują, mogą obejmować: somatostatynę, bardzo rzadko: czynnik uwalniający hormon wzrostu oraz kortyzol z kwasem 5-hydroksyindolooctowym (5-HIAA) w moczu. - Zazwyczaj nie ma potrzeby wykonywania obrazowania przekrojowego w ramach obserwacji. Ponadto nie należy przeprowadzać ponownej oceny biomarkerów CgA i gastryny, ponieważ ich podwyższone stężenie jest spowodowane obecnością przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka (ang. <i>chronic atrophic gastritis</i>, CAG) i nie wskazuje na nawrót ani progresję.																	
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2023e (Europa) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13249	Rak neuroendokryny układu pokarmowego (ang. <i>digestive neuroendocrine carcinoma</i>) - Immunohistochemia jest obowiązkowa w diagnostyce neuroendokrynnego raka układu pokarmowego, przy czym zalecanymi markerami neuroendokrynnymi są synaptofizyna i chromogranina A (CgA). Rak neuroendokryny może nie wykazywać obecności CgA lub wykazywać jej niski poziom, szczególnie w przypadku drobnokomórkowego NEC (ang. <i>small-cell neuroendocrine carcinoma</i>, SC-NEC). - Rozpoznanie histopatologiczne neuroendokrynnego raka opiera się na cechach morfologicznych wskazujących na słabe zróżnicowanie, indeksie proliferacyjnym Ki-67 powyżej 20% oraz dodatnim barwieniu immunohistochemicznym dla synaptofizyny ± chromograniny A (CgA) (zalecenie stopnia 1A). INSM1 może być pomocny w przypadkach z ogniskowym lub ujemnym wybarwieniem CgA. Gdy morfologia jest niejednoznaczna i istnieje podejrzenie dobrze zróżnicowanego guza NET G3, pomocny może być panel przeciwciał obejmujący p53, Rb1, a w przypadku zmian pierwotnych w trzustce także ATRX, DAXX i Menin. Badania w kierunku niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability</i>, MSI) oraz mutacji BRAF należy rozważyć, jeśli mogą mieć wpływ na wybór leczenia (zalecenie stopnia 2bB).																	
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2022 (Europa) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.13146	Zespół rakowiaka (ang. <i>carcinoid syndrome</i>, CS) i rakowiakowa choroba serca (ang. <i>carcinoid heart disease</i>, CHD) Chromogranina A (CgA) została zaproponowana jako istotny marker dla zespołu rakowiaka (CS) i rakowiakowej choroby serca (CHD), jednak jej poziomy nie pozwalają na odróżnienie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi (NET) z zespołem rakowiaka od tych bez tego zespołu. (zalecenie stopnia 4D).																	
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2017a (Europa) https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/69e7e3f0-0af7-4fc5-8e5f-93315df3bbe5/content	Guzy neuroendokrynne (ang. <i>Neuroendocrine Tumors</i>, NETs) Tabela 1. Ogólne i specyficzne biomarkery obecnie stosowane w postępowaniu z pacjentami z guzami neuroendokrynnymi <table><tr><th>Ogólne markery nowotworowe</th><th>Wskazania powiązane</th></tr><tr><td>chromogranina A (CgA)</td><td>prawie wszystkie NET (kontrola po leczeniu, ograniczone znaczenie w diagnostyce)</td></tr><tr><td>swoista enolaza neuronowa (NSE)</td><td>atypowe rakowiaki, NEC płuca, mikrocytoma</td></tr><tr><td>polipeptyd trzustkowy (PP)</td><td>NET trzustki</td></tr></table>	Ogólne markery nowotworowe	Wskazania powiązane	chromogranina A (CgA)	prawie wszystkie NET (kontrola po leczeniu, ograniczone znaczenie w diagnostyce)	swoista enolaza neuronowa (NSE)	atypowe rakowiaki, NEC płuca, mikrocytoma	polipeptyd trzustkowy (PP)	NET trzustki									
Ogólne markery nowotworowe	Wskazania powiązane																	
chromogranina A (CgA)	prawie wszystkie NET (kontrola po leczeniu, ograniczone znaczenie w diagnostyce)																	
swoista enolaza neuronowa (NSE)	atypowe rakowiaki, NEC płuca, mikrocytoma																	
polipeptyd trzustkowy (PP)	NET trzustki																	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	podjednostka alfa (α -Subunit), wolna podjednostka beta (β -hCG)
	NET trzustki, NET płuca
	Specyficzne markery nowotworowe
	Wskazania powiązane
	serotonina, 5-HIAA
	dobrze zróżnicowane NET
	gastryna
	syndrom Zollingera-Ellisona
	insulinoma
	NET trzustki wydzielający insulinę
	glukagon, VIP, somatostatyna
	dobrze zróżnicowany NET trzustki
	katecholaminy
	guz chromochłonny/przyzwojak
	kalcytonina
	rak rdzeniasty tarczycy i NET trzustki
	peptyd strukturalnie zbliżony do parathormonu (PTHrp), hormon adrenokortykotropowy (ACTH), hormon uwalniający kortykotropinę (CRH), hormon uwalniający hormon wzrostu (GHRH)
	zespoły wywołane przez (ektopowe) głównie płucne lub trzustkowe NET
	peptyd natriuretyczny typu B (NTpro-BPN) – marker dysfunkcji komór serca
	zespół rakowiaka (sercowa postać zespołu rakowiaka)
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2017b (Europa)	• Falszywie dodatni wzrost poziomu CgA może wystąpić w następujących sytuacjach: - o Zaburzenia czynności nerek. - o Choroba Parkinsona, nieleczone nadciśnienie tętnicze i ciąża. - o Leczenie steroidami lub nadmiar glikokortykosteroidów, co może prowadzić do zwiększonej ekspresji mRNA CgA. - o Przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka (typ A). - o Leczenie lekami hamującymi wydzielanie żołądkowe, zwłaszcza inhibitorami pompy protonowej. • Oznaczanie CgA - o Obecnie nie istnieje uznany międzynarodowy standard oznaczania CgA, a różnice pomiędzy stosowanymi metodami mogą wpływać na wyniki. Opracowano kilka testów do oznaczania zarówno całej cząsteczki CgA, jak i jej produktów rozpadu. • Uwagi ogólne dotyczące CgA - o CgA jest najbardziej praktycznym i użytecznym ogólnym markerem nowotworowym w surowicy u pacjentów z NET. - o Podwyższony poziom CgA może występować u osób zdrowych oraz u pacjentów bez NET, choć wartości te są zazwyczaj niższe niż u pacjentów z NET. - o Czulość podwyższonego CgA zależy od typu i wielkości NET. • Oznaczanie CgA i interpretacja wyników - o Do badania próbek klinicznych należy preferować laboratoria referencyjne. - o Zakresy referencyjne i wyniki indywidualnych pacjentów różnią się znacznie w zależności od zastosowanego testu CgA i nie mogą być bezpośrednio porównywane. - o Oznaczenia seryjne powinny być wykonywane zawsze tą samą metodą/testem. - o W przypadku zmiany testu, należy wykonać nowe oznaczenie wyjściowe u pacjenta. - o Wyniki fałszywie dodatnie są możliwe u pacjentów z hipergastrynemią (szczególnie podczas stosowania leków hamujących wydzielanie żołądkowe lub w przewlekłym zanikowym zapaleniu żołądka typu A) oraz w obecności HAb (należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi lub uczulonych na białka gryzoni – mysie przeciwciała monoklonalne). - o Jeśli to możliwe, inhibitory pompy protonowej (IPP/PPIs) powinny być odstawione na czas odpowiadający co najmniej 3 okresom półtrwania leku przed pobraniem próbki do oznaczenia CgA w osoczu. • Inne i nowe biomarkery stosowane klinicznie - o NSE w surowicy jest uznawany za marker nowotworowy w NET i jest podwyższony u 30–50% pacjentów, szczególnie u tych z nowotworami o wysokim stopniu złośliwości (nisko zróżnicowanymi). Rola prognostyczna NSE jako biomarkera również została oceniona. Peptyd uwalniający pro-gastrynę (ang. <i>progastrin-releasing peptide</i>, pro-GRP) wykazał korzyści kliniczne w atypowych rakowiakach płuca oraz innych wysoko złośliwych NET płuca. Pankreostatyna (fragment cząsteczki CgA) jest dobrym markerem dla NET przewodu pokarmowego. Uważa się, że jest lepsza niż CgA, jednak dostępnych jest niewiele testów, głównie do rutynowego stosowania przedklinicznego. Neurokinina A została zaproponowana jako dobry/wiarygodny marker w NET jelita cienkiego. W guzach czynnościowych oznaczanie specyficznych hormonów lub innych biomarkerów może być przydatne. ACTH i kortyzol są oceniane w diagnostyce i monitorowaniu ektopowego zespołu Cushinga związanego z NET, natomiast PTHrp w przypadku hiperkalcemii związanej z NET wydzielającym PTHrp. NT-proBNP jest wartościowym markerem w ocenie klinicznej sercowej postaci zespołu rakowiaka. Oznaczanie transkryptów genów neuroendokrynnych we krwi wykazało istotny potencjał diagnostyczny i prognostyczny w ostatnich badaniach (NET-test). Dokładna rola tych analiz powinna zostać określona w przyszłych badaniach prospektywnych. Wreszcie, krążące komórki nowotworowe to kolejne nowe narzędzie do diagnostyki i monitorowania pacjentów z NET, jednak również wymaga ono oceny w badaniach prospektywnych.
	<u>Nowotwory neuroendokrynne (ang. <i>Neuroendocrine Neoplasms</i>, NENs)</u> • Dokumentacja każdego pacjenta powinna obejmować m.in. poziom chromograniny A (CgA) w osoczu oraz odpowiednich hormonów, z odniesieniem do wcześniejszych wyników, z uwzględnieniem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/a97cdd08-7d4f-4e73-b220-02fa31a3f1c7/content	aktualnego, nieswoistego leczenia farmakologicznego pacjenta (np. inhibitory pompy protonowej mogą powodować wzrost poziomu CgA i gastryny w osoczu). • Krótsze odstępy między wizytami kontrolnymi u pacjentów z NEN: - o Nowotwory o wysokim stopniu złośliwości - o Duża masa guza (np. zajęcie wątroby >30% oraz przerzuty do płuc/kości) - o Rozległa choroba - o Agresywny przebieg (progresja w ciągu kilku miesięcy) - o Ciężkie (niekontrolowane) objawy endokrynne - o Utrata masy ciała i pogorszenie stanu klinicznego - o Wysokie stężenie chromograniny A >10 UNL (ang. <i>upper normal level</i>, górna granica normy) • Obecnie najczęściej stosowanym i najbardziej wiarygodnym markerem nowotworowym u pacjentów z NEN G1 i G2 jest poziom chromograniny A (CgA) w osoczu. Jednak poziom CgA jest zazwyczaj prawidłowy u pacjentów z nieczynnościowymi NEN dwunastnicy, NEN wyrostka robaczkowego, małymi NEN odbytnicy oraz <i>insulinomą</i>, a także często u pacjentów z miejscowymi NEN G1 i G2 oraz u pacjentów z NEN G3 (niektóre G3 NET mogą mieć podwyższony poziom CgA w osoczu). Poziom CgA w osoczu może odzwierciedlać masę guza i zmiany w obciążeniu nowotworowym, ale także aktywność wydzielniczą guza. Ponadto, poziom CgA w osoczu może być wskaźnikiem rokowniczym, głównie w przypadku NEN jelita cienkiego. Dodatkowo, wzrost poziomu CgA może być pierwszym wskaźnikiem nawrotu choroby. Jednak często obserwuje się wahania poziomu CgA w osoczu i w przypadku wzrostu o ponad 25% w stosunku do poprzedniego wyniku, oznaczenie CgA należy powtórzyć. Jeśli poziom nadal jest podwyższony, zaleca się wykonanie badań obrazowych (TK/MRI lub SRI). Poziom CgA w osoczu może być również podwyższony bez obecności NEN, na przykład w wyniku stosowania inhibitorów pompy protonowej, przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka lub pogorszenia czynności nerek i wątroby. W niektórych badaniach klinicznych z nowymi lekami celowanymi, istotne obniżenie poziomu CgA wiązało się z lepszymi wynikami leczenia. Jednak zmiany poziomu CgA w osoczu bez zmian w badaniach obrazowych lub objawach w porównaniu do wartości wyjściowych nie powinny być podstawą do modyfikacji leczenia. Ponieważ istnieje wiele zestawów do oznaczania CgA, ale brak międzynarodowego standardu, zaleca się ostrożność przy porównywaniu wyników uzyskanych różnymi metodami. Każdy zestaw do oznaczania CgA powinien być oceniony pod względem czułości i swoistości. Poziomy CgA i zakresy norm różnią się w literaturze, między laboratoriami oraz w zależności od zastosowanej metody, dlatego „wartości graniczne” zalecane do podejmowania decyzji należy stosować ostrożnie, a każda placówka powinna określić własne „wartości graniczne”.
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2017c (Europa)	<u>Nowotwory neuroendokrynne (ang. <i>Neuroendocrine Neoplasia</i>)</u> • Wymagane badania laboratoryjne przed każdym cyklem celowanej terapii radioizotopowej analogami somatostatyny (ang. <i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>, PRRT): - o Morfologia krwi: hemoglobina (Hb), liczba leukocytów (ang. <i>white blood cells</i>, WBC) z rozmazem, liczba płytek krwi - o Funkcja nerek: kreatynina i mocznik; w przypadku nieprawidłowości – formalny klirens kreatyniny - o Funkcja wątroby: bilirubina, albumina, fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>, ALP), gamma-glutamylotransferaza (GGT), aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>, INR) - o Elektrolity: potas w surowicy i skorygowany poziom wapnia w surowicy - o LDH (dehydrogenaza mleczanowa) - o Chromogranina A (CgA) oraz inne produkty wydzielnicze, w tym specyficzne hormony – jeśli były podwyższone na początku leczenia.
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2017d (Europa)	<u>Guzy neuroendokrynne (ang. <i>Neuroendocrine Tumors</i>)</u> • Obowiązkowe elementy oceny wycinka biopsyjnego zawierającego guz o cechach nowotworu neuroendokrynne układu pokarmowego (ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms</i>, GEP-NEN): - o Barwienie immunohistochemiczne dla markerów neuroendokrynnych: Synaptofizyna i chromogranina A (CgA) - o Barwienie immunohistochemiczne dla markera proliferacyjnego: Ki-67 / MIB1. • Jeśli na podstawie barwienia hematoksylina i eozyna podejrzewa się fenotyp neuroendokrynnny, w celu potwierdzenia tej hipotezy konieczne jest wykonanie barwień immunohistochemicznych dla synaptofizyny i chromograniny A.
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2017e (Europa)	<u>Nowotwory neuroendokrynne (ang. <i>Neuroendocrine Neoplasms</i>)</u> • Przed rozpoczęciem terapii analogami somatostatyny należy oznaczyć następujące markery biochemiczne: - o Chromogranina A (CgA); swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE) może być rozważona u pacjentów z NET G2, jeśli poziom CgA jest prawidłowy. - o Kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA) – oznaczany we krwi lub w dobowej zbiórce moczu (z dodatkiem kwasu octowego lub solnego, w zależności od wymagań lokalnego laboratorium) u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem zespołu rakowiaka. - o Dodatkowe markery nowotworowe, jeśli istnieją wskazania kliniczne, zależnie od typu guza (np. gastryna, wazoaktywny polipeptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal polypeptide</i>, VIP), glukagon, insulina).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W trakcie obserwacji: Markery, które były podwyższone na początku leczenia, należy ponownie oznaczyć po 3 miesiącach, a następnie równoległe z badaniami obrazowymi, w przypadku nasilenia objawów lub pojawienia się nowych, bądź przy klinicznym podejrzeniu progresji choroby. • Przed rozpoczęciem terapii interferonem należy oznaczyć następujące markery: ◦ Chromogranina A (CgA); swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE) może być rozważona u pacjentów z NET G2, jeśli poziom CgA jest prawidłowy. ◦ Kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA) – oznaczany we krwi lub w dobowej zbiórce moczu (z dodatkiem kwasu octowego lub solnego, w zależności od wymagań lokalnego laboratorium) u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznanym zespołem rakowiaka. ◦ Dodatkowe markery nowotworowe, jeśli istnieją wskazania kliniczne, zależnie od typu guza (np. gastryna, wazoaktywny polipeptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal polypeptide</i>, VIP), glukagon, insulina). W trakcie obserwacji: Markery, które były podwyższone na początku leczenia, należy ponownie oznaczyć po 3 miesiącach, a następnie równoległe z badaniami obrazowymi, w przypadku nasilenia objawów lub pojawienia się nowych, bądź przy klinicznym podejrzeniu progresji choroby. • Ocena skuteczności leczenia: terapia celowana Markery biochemiczne: ◦ Chromogranina A (CgA) lub swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE) – jeśli były podwyższone przed rozpoczęciem terapii. ◦ Specyficzne markery hormonalne, zależnie od czynnościowego charakteru guza. Monitorowanie guza: ◦ Konwencjonalne obrazowanie – tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI), w zależności od tego, która metoda lepiej uwidacznia zmiany nowotworowe – co 3 miesiące. ◦ W przypadku długotrwałej terapii i stabilnej choroby, odstępy między badaniami mogą zostać wydłużone do 6 miesięcy. ◦ Mimo że kryteria RECIST mają ograniczenia w ocenie odpowiedzi NET, nadal są uznawane za metodę referencyjną. • Ocena skuteczności leczenia: sunitynib Markery biochemiczne: ◦ CgA lub NSE – jeśli były podwyższone przed terapią. ◦ Specyficzne markery hormonalne, zależnie od czynności guza. Monitorowanie guza: ◦ TK lub MRI co 3 miesiące, z możliwością wydłużenia do 6 miesięcy przy stabilnym przebiegu choroby i długotrwałym leczeniu. ◦ Kryteria RECIST pozostają standardem oceny odpowiedzi, mimo ograniczeń w przypadku guzów neuroendokrynnych.
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2017f (Europa)	<u>Nowotwory neuroendokrynne (ang. <i>Neuroendocrine Neoplasms</i>)</u> • Przed rozpoczęciem chemioterapii należy oznaczyć następujące markery biochemiczne: ◦ Chromogranina A (CgA) lub swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE) – jeśli poziom CgA mieści się w normie i/lub w przypadku słabo zróżnicowanych raków neuroendokrynnych (NEC). ◦ Kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA) – oznaczany w dobowej zbiórce moczu (z dodatkiem kwasu octowego lub solnego, zgodnie z procedurami lokalnego laboratorium) lub we krwi (surowica lub osocze) u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznanym zespołem rakowiaka. ◦ Dodatkowe markery nowotworowe – zależnie od typu guza, tylko jeśli istnieją wskazania kliniczne (np. gastryna, wazoaktywny polipeptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal polypeptide</i>, VIP), glukagon, insulina itd.).
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2016a (Europa) https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/20ee9ef4-2f00-495c-90b0-57a3e38e1071/content	<u>Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (ang. <i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors</i>, GEP-NET) o wysokim stopniu złośliwości oraz raki neuroendokrynne (ang. <i>Neuroendocrine Carcinomas</i>, NEC)</u> • Objawy kliniczne powinny kierować doboru odpowiednich procedur diagnostycznych. Badania poziomu chromograniny A (CgA) i swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE) nie są obowiązkowe, choć mogą być przydatne, jeśli były podwyższone w momencie rozpoznania. Ocena ich przydatności w przypadku pozapłucnych raków neuroendokrynnych (ang. <i>extrapulmonary NEC</i>) jest jednak nadal przedmiotem badań. Inne badania hormonalne nie są rutynowo zalecane. • Rutynowy raport patomorfologiczny powinien zawierać: opis morfologii z rozróżnieniem na komórki wielkokomórkowe lub drobnokomórkowe oraz ocenę zróżnicowania nowotworu, barwienie immunohistochemiczne dla chromograniny A (CgA) i synaptofizyny, ocenę proliferacji: indeks Ki-67 i/lub liczba podziału mitotycznego. • Zalecenia dotyczące obserwacji opierają się na opinii ekspertów, ponieważ brak jest solidnych dowodów naukowych potwierdzających rodzaj i częstotliwość wykonywania poszczególnych procedur. U pacjentów z lokalizowanym G3 NEC, którzy przeszli całkowite wycięcie guza, zaleca się kontrole co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata po operacji, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat od zabiegu. Badania obrazowe (TK lub MRI) powinny być wykonywane podczas tych wizyt kontrolnych. Oznaczanie ogólnych markerów nowotworowych (np. chromogranina A lub NSE) jest wskazane tylko wtedy, gdy były one podwyższone w momencie rozpoznania. Obrazowanie receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor imaging</i>, SRI) nie jest zalecane rutynowo w tym kontekście, szczególnie jeśli wynik był ujemny przy rozpoznaniu. Badanie FDG-PET może być

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2016b (Europa) https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/78108bb4-ff34-4f5c-8a31-e400d258d44c/content	rozważone w przypadku niejednoznacznych wyników badań obrazowych i/lub jeśli planowana jest operację ratunkową (ang. <i>salvage surgery</i>). <u>Nowotwory neuroendokrynne jelita czczego i krętego (ang. <i>Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum</i>)</u> - Stężenie chromograniny A (CgA) w surowicy pozostaje stosunkowo czułym markerem dla nowotworów neuroendokrynnych wszystkich lokalizacji, w tym jelita cienkiego (ang. <i>small intestine neuroendocrine neoplasms</i>, Si-NEN). W ostatnich latach wykazano również, że CgA ma znaczenie prognostyczne – wyższe poziomy CgA wiążą się z gorszym rokowaniem, prawdopodobnie z powodu większej masy komórek nowotworowych. Dla celów długoterminowej obserwacji należy pamiętać, że bezwzględne wartości CgA mogą się znacznie różnić w zależności od zastosowanego testu, dlatego zaleca się wykonywanie kolejnych oznaczeń w tym samym laboratorium lub przynajmniej tą samą metodą, jeśli to możliwe. Ponadto, przy interpretacji podwyższonych wartości CgA należy uwzględnić diagnostykę różnicową, m.in. stosowanie inhibitorów pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i>, IPP), przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, przewlekłą niewydolność nerek, marskość wątroby, niewydolność serca oraz inne nowotwory wydzielające CgA (np. rak wątrobowokomórkowy, rak rdzeniasty tarczycy). CgA może sygnalizować nawrót NEN po skutecznym leczeniu radykalnym już we wczesnej fazie, nawet przy niewielkiej masie guza. - Minimalnie wymagane badania biochemiczne obejmują oznaczenie CgA w osoczu oraz 5-HIAA w moczu. Badania te należy wykonać podczas pierwszej wizyty, a następnie w trakcie obserwacji lub przy podejrzeniu nawrotu bądź progresji NEN. Nowe markery, zarówno biochemiczne, jak i oparte na krążących komórkach NEN, wymagają dalszej walidacji. Swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE) nie ma zastosowania w diagnostyce tych niemal zawsze dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanych NEN (NET G1/2). - Algorytm diagnostyczny Si-NEN - Rozpoznanie histopatologiczne - Barwienie hematoksyliną i eozyną - Barwienia immunohistochemiczne: chromogranina A (CgA), synaptofizyna – dodatnia dla siNEN: serotonina, cdx-2 - Grading: indeks Ki-67; indeks mitotyczny - Czynność hormonalna: Badania biochemiczne: CgA, 5-HIAA CgA – chromogranina A nie jest swoista dla zespołu rakowiaka. - Rozpoznanie patomorfologiczne jest obowiązkowe we wszystkich przypadkach i zwykle uzyskuje się je na podstawie biopsji wątroby pod kontrolą USG lub biopsji chirurgicznej. Rozpoznanie patomorfologiczne guzów jelita czczego i krętego opiera się na barwieniu hematoksyliną i eozyną oraz barwieniach immunohistochemicznych na CgA i synaptofizynę. W przeciwieństwie do stężenia CgA w surowicy, słabsze wybarwienie CgA w immunohistochemii może wskazywać na gorsze rokowanie. Oznaczenie indeksu mitotycznego oraz wyliczenie indeksu Ki-67 metodą immunohistochemiczną są obowiązkowe i mają znaczenie rokownicze w NEN jelita czczego i krętego. - Do postawienia rozpoznania NEN zawsze konieczna jest ocena histologiczna. Cytologia może być pomocna, zwłaszcza w przypadku przerzutów. Minimalne badania dodatkowe wspierające rozpoznanie histologiczne obejmują immunohistochemię na CgA, synaptofizynę oraz opcjonalnie serotoninę. Należy podać liczbę podziału mitotycznego w 10 polach widzenia (2 mm²) ocenianą w obszarach o największej gęstości mitoz, indeks Ki-67 (przeciwcielo MIB1; procent komórek wśród 2000 ocenianych w obszarach o największym wybarwieniu jądrowym) oraz stopień zaawansowania TNM według klasyfikacji UICC i wytycznych ENETS. Immunohistochemia na cdx-2, p53 i SSR-2 jest opcjonalna. Raport histopatologiczny powinien umożliwiać prawidłową klasyfikację według aktualnych kryteriów WHO. W przyszłości powinien także zawierać informacje umożliwiające prawidłową klasyfikację TNM i stopień zaawansowania. - U pacjentów po operacji radykalnej, kontrola powinna odbywać się co 6–12 miesięcy, z wyjątkiem guzów G3, które należy kontrolować co 3 miesiące. Pacjentów leczonych bez intencji radykalnej należy kontrolować początkowo co 3–6 miesięcy w przypadku guzów neuroendokrynnych G1/G2, a odstępy te można wydłużyć w przypadku bardzo wolno postępujących nowotworów. W bardzo rzadkich rakach neuroendokrynnych G3 odstępy nie powinny przekraczać 3 miesięcy. Minimalny zakres badań obejmuje oznaczenie CgA i 5-HIAA oraz trójfazową tomografię komputerową. SRI (SRS lub PET/CT) należy wykonać w przypadku podejrzenia nawrotu przed podjęciem decyzji terapeutycznych lub nawet po radykalnej resekcji, jeśli przed operacją nie było rozpoznania NEN, aby wykluczyć przerzuty odległe. Kontrola powinna być prowadzona do końca życia, ponieważ po 25 latach tylko około 20% pacjentów pozostaje wolnych od choroby.
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2016c (Europa) https://www.amend.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/ENE-TS-pNET-guidelines-2016.pdf	<u>Czynne hormonalnie guzy neuroendokrynne trzustki (ang. <i>functional pancreatic neuroendocrine tumor</i>, F-p-NET) i nieczynne hormonalnie guzy neuroendokrynne trzustki (ang. <i>non-functional pancreatic neuroendocrine tumor</i>, NF-p-NET)</u> - Diagnostyka NF-p-NETs: badania laboratoryjne - Chromogranina A oraz polipeptyd trzustkowy (ang. <i>pancreatic polypeptide</i>, PP) były zalecane jako krążące markery nowotworowe w NF-p-NETs w poprzednich wytycznych. Jednak odsetek pacjentów z podwyższonym poziomem PP jest niższy niż odsetek pacjentów z podwyższonym poziomem chromograniny A. - Oznaczanie chromograniny A może być przydatne w diagnostyce części przypadków NF-p-NETs, a w przypadku jej podwyższenia – także w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz do wczesnego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	wykrywania progresji i nawrotu choroby. Konieczna jest standaryzacja testów oznaczających chromograninę A. - Minimalne stanowisko konsensusu dotyczące diagnostyki <i>insulinoma</i> - W przeciwieństwie do innych pNET, niedawne badania wykazały, że oznaczanie poziomu chromograniny A (CgA) w surowicy często nie jest pomocne w diagnostyce pacjentów z <i>insulinomą</i> – podwyższony poziom CgA charakteryzuje się jedynie 73% swoistością w porównaniu do 92% u pacjentów z innymi niż <i>insulinoma</i> guzami neuroendokrynnymi trzustki. - Diagnostyka zespołu Zollingera-Ellisona (ang. <i>Zollinger-Ellison syndrome</i>, ZES) – ogólne zasady - Inne markery nowotworowe, takie jak chromogranina A w surowicy, nie są uznawane za wiarygodne w diagnostyce pacjentów z ZES, ponieważ nawet u 30% chorych poziom CgA w osoczu pozostaje prawidłowy. Inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitor</i>, IPP) również same w sobie powodują wzrost poziomu CgA. Dlatego zaleca się, aby w przypadku niejasnej diagnozy (stężenie gastryny na czczo <10-krotnie podwyższone, pH żołądka <2, brak uwidocznionego guza w badaniach obrazowych), pacjent został skierowany do ośrodka referencyjnego. Jeśli nie jest to możliwe, należy ostrożnie odstawić IPP (u pacjentów bezobjawowych, bez aktywnej choroby wrzodowej lub uszkodzeń), zapewniając odpowiednią ochronę blokerami H2 oraz ścisły nadzór nad pacjentem (hospitalizacja lub codzienne kontrole w trybie ambulatoryjnym).
European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2016d (Europa) https://boris-portal.unibe.ch/server/api/core/bitstreams/71c1f2be-c894-4f4d-b324-0b5f056eba5d/content	<u>Nowotwory neuroendokrynnego wyrostka robaczkowego (ang. <i>Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix</i>) z wyłączeniem raków z komórek kubkowych (ang. <i>Goblet Cell Carcinomas</i>, GCC)</u> - Chromogranina A (CgA) może być stosowana jako marker nowotworowy w neuroendokrynnych nowotworach wyrostka robaczkowego, podobnie jak w NEN jelita cienkiego, i jest szczególnie przydatna do różnicowania NEN od GCC, ponieważ wykazano, że jej poziom jest podwyższony w NEN wyrostka robaczkowego. Jednak jej rola w rutynowej kontroli (szczególnie w wykrywaniu nawrotu choroby) nie została dokładnie przebadana. Oznaczanie CgA jest wskazane w chorobie przerzutowej jako parametr monitorowania, podobnie jak w innych NEN. U wyjątkowo rzadkich pacjentów z zespołem rakowiaka pomocne może być oznaczenie 5-HIAA w moczu. - CgA może być stosowana jako parametr zastępczy w zaawansowanych, przerzutowych NEN wyrostka robaczkowego, ale nie została szczególnie zwalidowana do diagnostyki i monitorowania tych nowotworów. - Charakterystyka histopatologiczna NEN wyrostka robaczkowego obejmuje potwierdzenie immunohistochemiczne rozpoznania guza neuroendokrynnego (NET) poprzez barwienia na synaptofizynę i CgA oraz Ki-67 w celu określenia zdolności proliferacyjnej guza. Indeks Ki-67 decyduje również o stopniu złośliwości guza według aktualnej klasyfikacji WHO. - Do postawienia rozpoznania zawsze konieczna jest analiza histologiczna. Cytologia może być pomocna, zwłaszcza w rzadkich przypadkach przerzutów. Minimalne badania dodatkowe wspierające rozpoznanie histologiczne obejmują immunohistochemię na CgA i synaptofizynę. Należy podać liczbę figur podziału mitotycznego na 10 dużych pól widzenia (2 mm², co najmniej 40 pól przy powiększeniu 40×), ocenianą w obszarach o największej gęstości mitoz, oraz indeks Ki-67 (przeciwcało MIB1; procent komórek wśród 2000 ocenianych w obszarach o największym wybarwieniu jądrowym). Raport histopatologiczny powinien umożliwiać prawidłową klasyfikację według aktualnych kryteriów WHO. Klasyfikacja TNM według ENETS różni się w zakresie stopni T od klasyfikacji AJCC/UICC/WHO dla guzów wyrostka robaczkowego. Zdecydowanie zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM ENETS równoległe z systemem AJCC/UICC/WHO i wskazanie tego w raporcie patomorfologicznym. Ponadto należy określić obecność naciekania naczyń i węzłów chłonnych, co jest pomocne w podejmowaniu decyzji klinicznych. Dotychczas nie opisano powiązań genetycznych, dlatego obecnie nie ma potrzeby wykonywania badań genetycznych. - W przypadku dobrze zróżnicowanych guzów, rozpoznanych przypadkowo, o maksymalnej średnicy <1 cm i resekcji R0, nie jest wymagana kontrola pooperacyjna. W przypadku dobrze zróżnicowanych guzów o wielkości 1–2 cm i resekcji R0 brak jest wystarczających danych do jednoznacznych zaleceń. Większość uczestników konferencji konsensusowej sugerowała brak regularnej kontroli. Jednak w przypadku czynników ryzyka można rozważyć kontrolę, choć nie zaleca się konkretnego schematu. Wszyscy pozostali pacjenci, z guzami >2 cm, przerzutami lub dodatkowymi czynnikami ryzyka (resekcja R1), powinni być kontrolowani początkowo po 6 i 12 miesiącach po operacji, a następnie corocznie, choć również ten schemat nie został zwalidowany.
UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society UKI NETS (Wielka Brytania, Irlandia) https://www.ukinets.org/wp-content/uploads/GCC.pdf	<u>Gruczolakoraki komórek kubkowych (ang. <i>Goblet Cell Adenocarcinomas</i>, GCAs)</u> - Badania diagnostyczne: - Markery nowotworowe: CEA, CA 19-9 i CA 125 częściej dają wynik dodatni niż markery neuroendokrynnego. Nie zaleca się rutynowego oznaczania chromograniny A.
UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society UKI NETS 2024a (Wielka Brytania, Irlandia)	<u>Nowotwory neuroendokrynnego wyrostka robaczkowego (ang. <i>neuroendocrine neoplasms of the appendix</i>)</u> Markery surowicze, takie jak chromogranina A, nie są przydatne w monitorowaniu po operacji guza neuroendokrynnego wyrostka robaczkowego (ang. <i>appendiceal neuroendocrine tumor</i>, aNET).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
https://www.ukinets.org/wp-content/uploads/UKINETS-BSG-Appendiceal-NETS-FINAL-MS.pdf									
UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society UKI NETS 2024b (Wielka Brytania, Irlandia) https://www.ukinets.org/wp-content/uploads/UKINETS-GNEN-2024-draft-4.5.pdf	<u>Nowotwory neuroendokrynne żołądka (ang. <i>Gastric Neuroendocrine Neoplasms</i>, G-NENs)</u> • Badania podstawowe: ○ gastroscopia (ang. <i>oesophago-gastro duodenoscopy</i>, OGD), biopsje zmiany oraz mapowanie błony śluzowej żołądka; ○ stężenie gastryny na czczo oraz chromograniny A (po odstawieniu inhibitorów pompy protonowej, chyba że podejrzewa się <i>gastrinoma</i>/Zespół Zollingera-Ellisona (ang. <i>Zollinger-Ellison Syndrome</i>, ZES); ○ witamina B12, wskaźniki żelaza, funkcja tarczycy, przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym i czynnikowi wewnętrznemu; ○ *w przypadku wątpliwości diagnostycznych należy rozważyć badanie pH soku żołądkowego.								
Canadian Neuroendocrine Tumour Society CNETS 2016 (Kanada) https://cnets.ca/wp-content/uploads/2016/06/Dx-and-Mgmt-of-GI-NETS-Cancer-Treatment-Reviews.pdf	<u>Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal neuroendocrine tumors</i>, GI-NETs)</u> • Wszystkie podejrzenia GI-NET: ○ Potwierdzenie podejrzenia GI-NET rozpoczyna się od barwienia immunohistochemicznego (ang. <i>immunohistochemistry</i>, IHC) w kierunku chromograniny, keratyny drobnocząsteczkowej i indeksu Ki-67; można również wykonać barwienie synaptofizyną.								
Canadian Neuroendocrine Tumour Society CNETS 2014 (Kanada) https://cnets.ca/wp-content/uploads/2016/04/pNET-T-Guidelines.pdf	<u>Guzy neuroendokrynne trzustki (ang. <i>Pancreatic Neuroendocrine Tumors</i>, pNETs)</u> • Minimalny zakres barwień immunohistochemicznych obejmuje: synaptofizynę, chromograninę A oraz Ki-67. • W przypadku wszystkich podejrzewanych pNET należy wykonać barwienie immunohistochemiczne w kierunku chromograniny A, synaptofizyny, Ki-67 i markerów cytokeratyny.								
Canadian Neuroendocrine Tumour Society CNETS 2010 (Kanada) https://cnets.ca/wp-content/uploads/2016/03/Canadian-Neuroendocrine-Guidelines.pdf	<u>Wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (ang. <i>well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours</i>)</u> • Przy rozpoznaniu należy oznaczyć kwas 5-hydroksyindolooctowy (ang. <i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>, 5-HIAA) oraz chromograninę A (CgA) u wszystkich pacjentów U bezobjawowych pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję i nie wykazują objawów choroby, CgA powinna być oceniana w ramach corocznego monitorowania. U pacjentów z aktywną chorobą czynnościową, 5-HIAA i CgA powinny być stosowane do: monitorowania leczenia, śledzenia zmian w objawach, oceny wzrostu guza itp. • Nowotwory niefunkcjonalne: Na podstawie danych z badania PROMID pacjenci bezobjawowi z postępującą chorobą powinni być ściśle monitorowani za pomocą seryjnych badań 5-HIAA, obrazowania przy użyciu tomografii komputerowej (ang. <i>computed tomography</i>, CT) i rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>, MRI) oraz oceny CgA, a także powinni być leczeni oktreotydem o przedłużonym działaniu (ang. <i>long-acting release</i>, LAR) (dowody: poziom 1). • Monitorowanie Tabela 1. Monitorowanie <table> <tr> <th>Rodzaj choroby</th><th>Zalecane monitorowanie</th></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Choroba resekcyjna</i></td></tr> <tr> <td> Niskie ryzyko - wszystkie poniższe: • Pierwotny < 2 cm • Brak zajęcia węzłów chłonnych • Niski Ki-67 (<5%) </td><td> Ryzyko nawrotu jest niskie (np. w przypadku rakowiaka wyrostka robaczkowego); dalsze monitorowanie zależy od decyzji lekarza prowadzącego. </td></tr> <tr> <td> Wysokie ryzyko - jeden lub więcej z następujących: • Pierwotny > 2 cm • Zajęcie węzłów chłonnych • Wysoki Ki-67 (≥5%) </td><td> Ścisłe monitorowanie dostosowane do obrazu klinicznego pacjenta Rok 1: • 5-HIAA co 3–6 miesięcy (jeśli guz jest czynnościowy), • CgA co 3–6 miesięcy, • CT, • jeśli wyniki są nieprawidłowe, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetretydem lub MIBG (ang. <i>meta-iodobenzylguanidine</i>) (lub oba), w zależności od wskazań. Lata 2–5: • 5-HIAA co 3–6 miesięcy (jeśli guz jest czynnościowy), • CgA co 6 miesięcy, • CT raz w roku, • jeśli wyniki są nieprawidłowe, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetretydem lub MIBG (lub oba), w zależności od wskazań. </td></tr> </table>	Rodzaj choroby	Zalecane monitorowanie	<i>Choroba resekcyjna</i>		Niskie ryzyko - wszystkie poniższe: • Pierwotny < 2 cm • Brak zajęcia węzłów chłonnych • Niski Ki-67 (<5%)	Ryzyko nawrotu jest niskie (np. w przypadku rakowiaka wyrostka robaczkowego); dalsze monitorowanie zależy od decyzji lekarza prowadzącego.	Wysokie ryzyko - jeden lub więcej z następujących: • Pierwotny > 2 cm • Zajęcie węzłów chłonnych • Wysoki Ki-67 (≥5%)	Ścisłe monitorowanie dostosowane do obrazu klinicznego pacjenta Rok 1: • 5-HIAA co 3–6 miesięcy (jeśli guz jest czynnościowy), • CgA co 3–6 miesięcy, • CT, • jeśli wyniki są nieprawidłowe, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetretydem lub MIBG (ang. <i>meta-iodobenzylguanidine</i>) (lub oba), w zależności od wskazań. Lata 2–5: • 5-HIAA co 3–6 miesięcy (jeśli guz jest czynnościowy), • CgA co 6 miesięcy, • CT raz w roku, • jeśli wyniki są nieprawidłowe, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetretydem lub MIBG (lub oba), w zależności od wskazań.
Rodzaj choroby	Zalecane monitorowanie								
<i>Choroba resekcyjna</i>									
Niskie ryzyko - wszystkie poniższe: • Pierwotny < 2 cm • Brak zajęcia węzłów chłonnych • Niski Ki-67 (<5%)	Ryzyko nawrotu jest niskie (np. w przypadku rakowiaka wyrostka robaczkowego); dalsze monitorowanie zależy od decyzji lekarza prowadzącego.								
Wysokie ryzyko - jeden lub więcej z następujących: • Pierwotny > 2 cm • Zajęcie węzłów chłonnych • Wysoki Ki-67 (≥5%)	Ścisłe monitorowanie dostosowane do obrazu klinicznego pacjenta Rok 1: • 5-HIAA co 3–6 miesięcy (jeśli guz jest czynnościowy), • CgA co 3–6 miesięcy, • CT, • jeśli wyniki są nieprawidłowe, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetretydem lub MIBG (ang. <i>meta-iodobenzylguanidine</i>) (lub oba), w zależności od wskazań. Lata 2–5: • 5-HIAA co 3–6 miesięcy (jeśli guz jest czynnościowy), • CgA co 6 miesięcy, • CT raz w roku, • jeśli wyniki są nieprawidłowe, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetretydem lub MIBG (lub oba), w zależności od wskazań.								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Choroba przerzutowa lub po zabiegu cytoredukcyjnym (czyli po resekcji, w której nie pozostawiono widocznych resztek choroby).	Ścisłe monitorowanie dostosowane do obrazu klinicznego pacjenta <u>Rok 1:</u> • 5-HIAA co 3–6 miesięcy (jeśli guz jest czynnościowy), • CgA co 3–6 miesięcy, • CT raz w roku, • jeśli widoczne jest postępowanie choroby, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetreotydem lub MIBG (lub oba), w zależności od wskazań. <u>Lata 2 i 3:</u> • 5-HIAA co 6 miesięcy (jeśli guz jest czynnościowy), • CgA co 6 miesięcy, • CT raz w roku, • scyntygrafia z ¹¹¹In-pentetreotydem raz w roku, • jeśli widoczne jest postępowanie choroby, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetreotydem lub MIBG (lub oba), w zależności od wskazań. <u>Lata 4 i 5:</u> • 5-HIAA raz w roku, • CgA raz w roku, • CT raz w roku, • scyntygrafia z ¹¹¹In-pentetreotydem raz w roku, • jeśli widoczne jest postępowanie choroby, należy rozważyć dalsze badania, w tym: scyntyografię z ¹¹¹In-pentetreotydem lub MIBG (lub oba), w zależności od wskazań.
	<i>Choroba nieresekcyjna</i> Choroba przerzutowa lub po zabiegu cytoredukcyjnym, w którym pozostała widoczna (makroskopowa) choroba resztkowa.	
North American Neuroendocrine Tumor Society NANETS 2024 (Standy Zjednoczone Ameryki) https://nanets.net/images/jamaoncology_loree_2024_sc_240_003_1727196056.92818.pdf	<u>Nieresekcyjne lub przerzutowe nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego (ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs</i>)</u> • Znacząco podwyższone poziomy CgA w surowicy na początku leczenia mogą mieć wartość prognostyczną, jednak optymalny próg dla prognozowania oraz jego znaczenie w kontekście konkretnych stopni zaawansowania guza lub miejsca jego pochodzenia pozostają niejasne. Zmiana poziomu CgA po leczeniu może być związana z odpowiedzią na leczenie, ale istnieje duża zmienność w dostępnych badaniach, a brakuje wysokiej jakości danych prospektywnych. Ani poziomy CgA przed leczeniem, ani po jego zakończeniu nie dostarczają informacji, które mogłyby wpływać na decyzje terapeutyczne, dlatego nie powinny być zlecane ani stosowane do celów rutynowego planowania leczenia. [Jakość dowodów: niska, Ocena: opinia ekspertów]	
North American Neuroendocrine Tumor Society NANETS 2023 (Standy Zjednoczone Ameryki) https://nanets.net/doclink/expert-consensus-practice-recommendations-of-the-north-american-neuroendocrine-tumor-society-for-the-management-of-high-grade-gastroenteropancreatic-and-gynecologic-neuroendocrine-neoplasms/eyJ0eXAiOiJKV1QiLCJhbGciOiJIUzI1NiJ9.evjZd	<u>Nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego i układu ginekologicznego (ang. <i>gastroenteropancreatic and gynecologic neuroendocrine neoplasms</i>)</u> • NET są prawie zawsze dodatnie pod względem synaptofizyny, chociaż kilka testów diagnostycznych może również dawać wynik dodatni. W związku z tym, chromogranina A jest zazwyczaj wykonywana jednocześnie. • Poziomy biomarkerów, zarówno hormonalnych, jak i niehormonalnych (np. chromogranina A), mogą być podwyższone w przypadku niektórych G3 NENs, chociaż NENs G3 wydzielające hormony są rzadkie. Żadne badania nie wykazały wyraźnej korelacji między poziomem któregośkolwiek z biomarkerów a odpowiedzią kliniczną lub radiologiczną na leczenie. Nie osiągnięto konsensusu co do tego, czy ocena biomarkerów powinna być przeprowadzana podczas wstępnej oceny pacjentów z G3 NET, z wyjątkiem pacjentów u których występuje zespół kliniczny. W przypadku pacjentów z objawowym zespołem hormonalnym, eksperci zgodzili się, że poziomy hormonów dostosowane do objawów pacjenta powinny być oznaczane przy rozpoznaniu oraz monitorowane w trakcie leczenia. Zgodzono się również, że monitorowanie biomarkerów podczas leczenia pacjentów z guzami nieczynnościowymi (niefunkcjonalnymi) nie wpływa na sposób leczenia, nie powinno być stosowane jako jedyne kryterium podejmowania decyzji terapeutycznych, oraz że ocena biomarkerów nie ma	

Ocena świadczenia opieki zdrowotnej 91/96

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>pNETs</i>, NF-<i>pNETs</i>). (...) Seryjne oznaczanie odpowiedniego hormonu może być przydatne w monitorowaniu, ale niespecyficzne markery, takie jak chromogranina A (CgA), nie są zalecane. Rozpoznanie: dobrze zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny lub rak neuroendokrynnny o niskim zróżnicowaniu (ang. <i>poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma</i>, PD-NEC) (jeśli to możliwe, należy określić wariant drobnokomórkowy lub wielkomórkowy): Do potwierdzenia neuroendokrynnego charakteru guza wymagane jest wykonanie barwień immunohistochemicznych dla synaptofizyny i chromograniny A (CgA).
North American Neuroendocrine Tumor Society NANETS 2017 (Standy Zjednoczone Ameryki) https://nanets.net/images/guidelines/The_North_American_Neuroendocrine_Tumor_Society_1_0.pdf	<u>Guzy neuroendokrynnne jelita środkowego (ang. <i>Midgut Neuroendocrine Tumors</i>)</u> - Obserwacja po resekcji guzów neuroendokrynnnych jelita środkowego w stadium I–III: - Markery nowotworowe, takie jak chromogranina A (CgA), pancreostatyna i enolaza specyficzna dla neuronów, mogą być stosowane w ramach monitorowania pacjenta; jednak ich wartość w wczesnym wykrywaniu nawrotu choroby pozostaje nieznana. Podwyższone poziomy CgA mogą być obserwowane na miesiące lub lata przed pojawieniem się nawrotu w badaniach obrazowych, ale niska czułość i swoistość tego markera ograniczają jego zastosowanie w monitorowaniu. Pancreostatyna jest produktem rozpadu CgA i może charakteryzować się lepszą swoistością, szczególnie u pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej. Enolaza specyficzna dla neuronów cechuje się stosunkowo niską czułością, zwłaszcza w przypadku dobrze zróżnicowanych nowotworów. Nie ma jednoznacznego konsensusu co do zasadności oznaczania tych markerów nowotworowych u pacjentów poddawanych monitorowaniu obrazowemu. Około połowa ekspertów wskazała, że wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych ogranicza ich użyteczność. - Patomorfologiczne rozpoznanie choroby przerzutowej: - Patomorfologiczne rozpoznanie przerzutowego NET jest często uzyskiwane za pomocą biopsji igłowej i wspomagane przez barwienie immunohistochemiczne z użyciem markerów takich jak synaptofizyna i chromogranina A. - Monitorowanie niehormonalnych markerów nowotworowych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnnymi jelita środkowego: - Znaczna większość ekspertów z panelu zgłosiła, że rutynowo oznacza markery nowotworowe, takie jak chromogranina A (CgA) i/lub pancreostatyna w codziennej praktyce klinicznej. Jednak równie znaczna większość wskazała, że markery te pomagają w prowadzeniu pacjenta tylko okazjonalnie lub rzadko. W rezultacie nie osiągnięto konsensusu, czy markery nowotworowe powinny być rutynowo oznaczane u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnnymi jelita środkowego.
North American Neuroendocrine Tumor Society NANETS 2013 (Standy Zjednoczone Ameryki) https://nanets.net/images/guidelines/2013_NANETS_Guidelines_Consensus_Guidelines_for_the_Management_and_Treatment_of_Neuroendocrine_Tumors.pdf	<u>Guzy neuroendokrynnne (ang. <i>Neuroendocrine Tumors</i>)</u> - Poziomy chromograniny A (CgA) w osoczu oraz dobowe wydalanie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA) w moczu mogą być podwyższone i służyć jako markery zastępcze możliwego postępu choroby lub odpowiedzi na leczenie. (...) Komisja „zaleca” monitorowanie poziomu CgA u pacjentów z zaawansowaną chorobą, jeśli poziom CgA był podwyższony w momencie rozpoznania, oraz „rozważa” monitorowanie CgA u pacjentów po resekcji guza. - Tematy kontrowersyjne: Stosowanie i częstotliwość oznaczania chromograniny A u pacjentów w trakcie lub po zakończeniu leczenia. - Patologia: - NET płuca: Immunohistochemia - Chromogranina A (CgA): Zalecane – marker fenotypu neuroendokrynnego. - NET żołądka: Immunohistochemia - Chromogranina A (CgA): Zalecane – marker fenotypu neuroendokrynnego. - NET trzustki: Immunohistochemia - Chromogranina A (CgA): Zalecane – marker fenotypu neuroendokrynnego. - NET jelita środkowego (ang. <i>midgut</i>): Immunohistochemia - Chromogranina A (CgA): Zalecane – marker fenotypu neuroendokrynnego. - NET jelita końcowego (ang. <i>hindgut</i>): Immunohistochemia - Chromogranina A (CgA): Zalecane – marker fenotypu neuroendokrynnego. - Guz chromochłonny/przyzwojak: Immunohistochemia - Chromogranina A (CgA): Zalecane – marker fenotypu neuroendokrynnego. - NET niskozróżnicowany: Immunohistochemia - Chromogranina A (CgA): Zalecane – marker fenotypu neuroendokrynnego. - NET klatki piersiowej: - Diagnostyka wstępna: Markery krwi i moczu (poziom wyjściowy): CgA: Rozważyć: Badanie wstępne w przypadku guzów neuroendokrynnnych klatki piersiowej, sprawdzić na początku badania. - Monitorowanie: Markery krwi i moczu: CgA: Rozważyć: Rozważyć dalsze postępowanie w przypadku nieprawidłowych wyników na początku badania. - NET żołądka: - Diagnostyka wstępna: Markery krwi i moczu (poziom wyjściowy): CgA: Rozważyć: Zalecane w przypadku rakowiaków żołądka typu III (normogastrynemii); fałszywie dodatnie w przypadku stosowania inhibitorów pompy protonowej i niewydolności nerek. - Monitorowanie: Markery krwi i moczu: CgA: Rozważyć: Rozważyć dalsze postępowanie w przypadku nieprawidłowych wyników na początku badania. - NET trzustki: - Diagnostyka wstępna: Markery krwi i moczu (poziom wyjściowy): CgA: Zalecane: Szczególnie przydatne w przypadku podejrzenia nieczynnego hormonalnie guza neuroendokrynnego trzustki.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Falszywie dodatni wynik w przypadku stosowania inhibitorów pompy protonowej i niewydolności nerek. - Monitorowanie: Markery krwi i moczu: CgA: Rozważyć: Rozważyć dalsze postępowanie w przypadku nieprawidłowych wyników na początku badania. - NET jelita czczego, krętego, wyrostka robaczkowego i kątnicy: - Diagnostyka wstępna: Markery krwi i moczu (poziom wyjściowy): CgA: Zalecane: Często ujemne u pacjentów z guzami zlokalizowanymi. Falszywie dodatnie w przypadku stosowania inhibitorów pompy protonowej i niewydolności nerek. - Monitorowanie: Markery krwi i moczu: CgA: Rozważyć: Rozważyć dalsze postępowanie w przypadku nieprawidłowych wyników na początku badania. - NET dystalnego odcinka okrężnicy i odbytnicy: - Diagnostyka wstępna: Markery krwi i moczu (poziom wyjściowy): CgA: Zalecane: Często ujemne u pacjentów z guzami zlokalizowanymi. Falszywie dodatnie w przypadku stosowania inhibitorów pompy protonowej i niewydolności nerek. - Monitorowanie: Markery krwi i moczu: CgA: Rozważyć: Rozważyć dalsze postępowanie w przypadku nieprawidłowych wyników na początku badania. - Guz chromochłonny/przyzwojak: - Monitorowanie: Markery krwi i moczu: CgA: Rozważyć: Można zastosować, jeśli guz nie wytwarza znaczących poziomów metanefryn w osoczu, szczególnie u pacjentów z mutacjami genu kompleksu dehydrogenazy bursztynianowej.
American Association of Clinical Endocrinology AACE 2015a (Standy Zjednoczone Ameryki) https://pro.aace.com/pdfs/2015-pancreatic-neuroendocrine-incidentomas.pdf	<u>Przypadkowo wykryte nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine incidentalomas</i>)</u> Zalecenia dotyczące oceny małych, bezobjawowych, przypadkowo wykrytych guzów neuroendokrynnych trzustki (PNET) nie są jednoznaczne. Dopóki nie zostanie zdobyte większe doświadczenie w zakresie ich obrazu klinicznego i nie zostanie osiągnięty konsensus, zaleca się oznaczanie poziomu chromograniny A u wszystkich pacjentów, a także – być może – polipeptydu trzustkowego i kalcytoniny.
American Association of Clinical Endocrinology AACE 2015b (Standy Zjednoczone Ameryki) https://pro.aace.com/pdfs/2015-midgut-carcinoids.pdf	<u>Rakowiaki jelita środkowego (ang. <i>midgut carcinoids</i>, MGC)</u> - Najczęstszymi markerami MGC są chromogranina A w osoczu oraz wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w moczu. Nowe markery, takie jak pankreastatyna, neurokinina A oraz 5-HIAA w osoczu, mogą poprawić diagnostykę i rokowanie w przypadku MGC. - Najbardziej wiarygodnym markerem diagnostycznym dla MGC jest 5-HIAA, a czynnikami prognostycznymi odpowiedzi na leczenie, zachorowalności i śmiertelności są: CgA, pankreastatyna, neurokinina A (ang. <i>neurokinin A</i>, NKA) oraz swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>, NSE). - CgA może być wykorzystywana do prognozowania oraz monitorowania przebiegu choroby. - W celu potwierdzenia rozpoznania często wykonuje się znakowanie immunologiczne ogólnych markerów NET, takich jak chromogranina A i synaptofizyna.
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2025 (Standy Zjednoczone Ameryki) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf	<u>Guzy neuroendokrynne i nadnerczy (ang. <i>Neuroendocrine and Adrenal Tumors</i>)</u> - Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej. - Diagnostyka i różnicowanie nowotworów neuroendokrynnych: - Marker keratynowy o szerokim spektrum (do różnicowania guzów chromochłonnych (ang. <i>pheochromocytoma</i>, PCC) i przyzwojaków (ang. <i>paraganglioma</i>, PGL)). - Co najmniej 2 z 3 markerów immunohistochemicznych (ang. <i>immunohistochemistry</i>, IHC): synaptofizyna, chromogranina A oraz INSM1. - W przypadkach mieszanych nowotworów neuroendokrynnych (gdzie mniejszy komponent guza stanowi co najmniej 30% całkowitej masy guza), każdy komponent musi być osobno zdiagnozowany i oceniony zgodnie z nomenklaturą nowotworową AJCC oraz kryteriami różnicowania guza. - Diagnostyka guzów chromochłonnych i przyzwojaków: - Pozytywny wynik dla 2 z 3 markerów immunohistochemicznych charakterystycznych dla nowotworów neuroendokrynnych: synaptofizyna, chromogranina A oraz INSM1. - Nowotwory neuroendokrynne typu 1 żołądka związane z hipergastrynemią (np. w przebiegu zapalenia zanikowego błony śluzowej żołądka lub przy wysokim pH żołądkowym): - Po wykonaniu oznaczenia gastryny, dalsze monitorowanie poziomów gastryny i chromograniny A (CgA) nie jest zalecane.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

10.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("chromogranin A" OR chromogranin-A OR "chromogranin a") OR ("chromogranin A"[MeSH Terms])	6 890
#2	"systematic review" OR "meta-analysis"	559 225
#3	#1 AND #2	36

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("chromogranin A" or chromogranin-A or "chromogranin a").af.	14 841
#2	("systematic review" or "meta-analysis").af.	878 947
#3	1 and 2	182

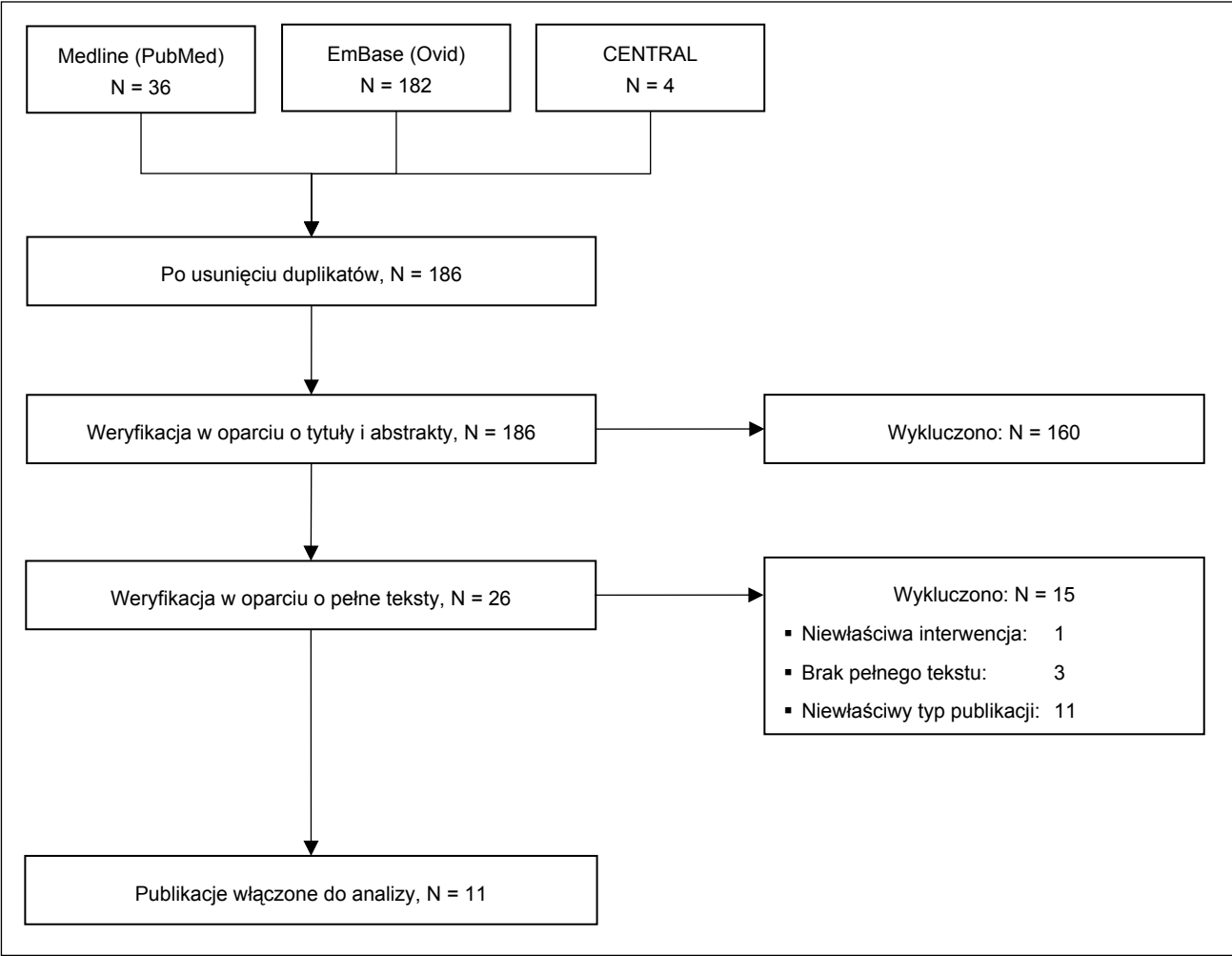
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("chromogranin A" OR chromogranin-A OR "chromogranin a")	212
#2	MeSH descriptor: [Chromogranin A] explode all trees	48
#3	#1 OR #2	212
#4	("systematic review" OR "meta-analysis")	41 044
#5	#3 AND #4	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

10.4. Diagram selekcji badań



Rysunek 1. Diagram selekcji badań PRISMA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

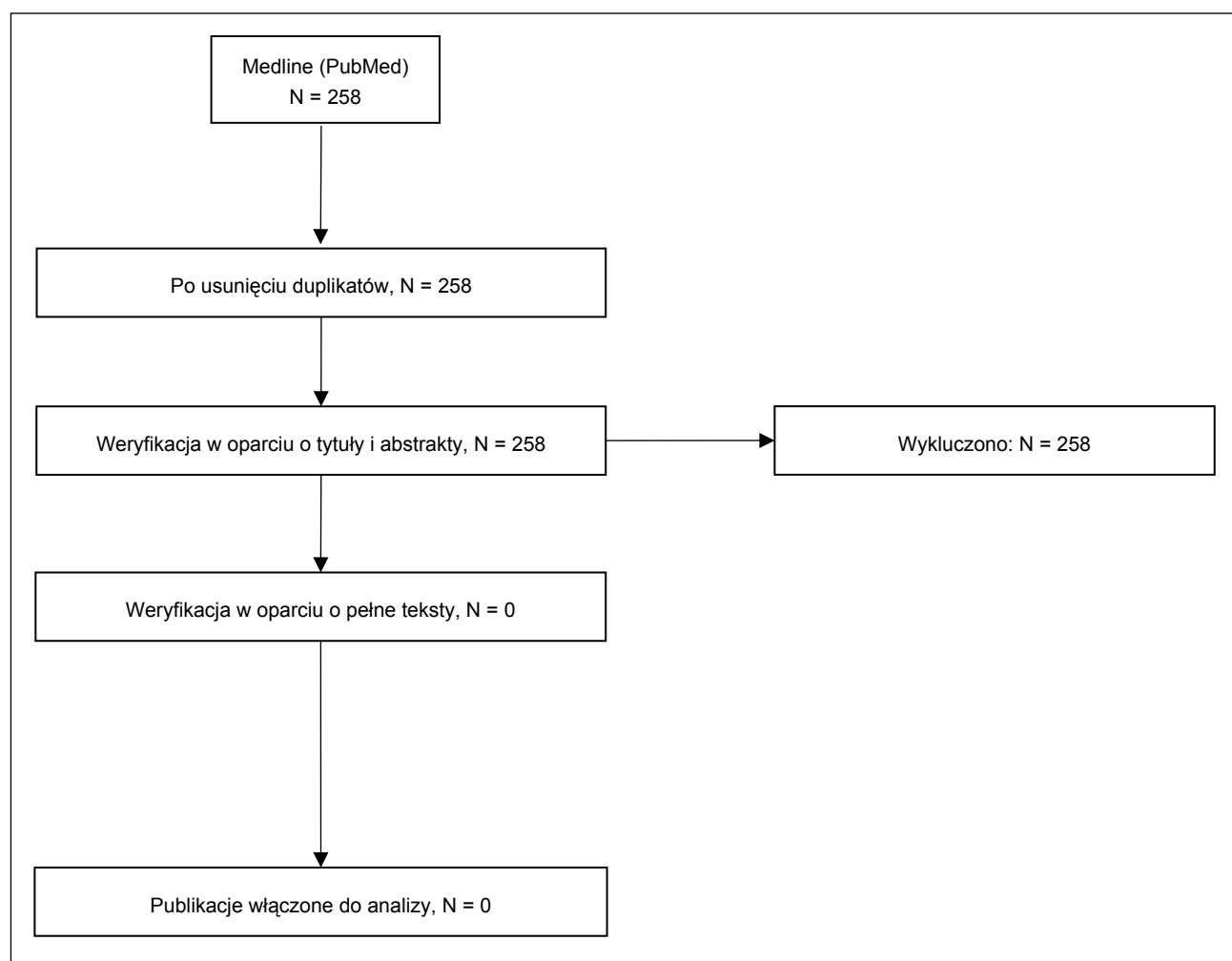
10.5. Strategie wyszukiwania publikacji – analizy ekonomiczne

Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("chromogranin A"[Title/Abstract] OR "chromogranin A"[Title/Abstract])	6 106
#2	("Cost"[Title/Abstract] OR "Economic"[Title/Abstract] OR "Pharmacoeconomic"[Title/Abstract] OR "CMA"[Title/Abstract] OR "CUA"[Title/Abstract] OR "CEA"[Title/Abstract] OR "CCA" [Title/Abstract])	1 351 565
#3	(#1) AND (#2)	258

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

10.6. Diagram selekcji publikacji – analizy ekonomiczne



Rysunek 2. Diagram selekcji badań PRISMA – analizy ekonomiczne

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.