ALIVIA onkosnajper

Praktyczny poradnik o medycynie personalizowanej

Spis treści:

3 Przedmowa
4 Z punktu widzenia hematologa
5 Słowo wstępne
6 Diagnoza „rak" – co robić?
8 Badania genetyczne raka
9 Dlaczego badania genetyczne są takie ważne?
10 Czym jest medycyna personalizowana
14 Po co są badania genetyczne raka?
16 Zalety i skuteczność
18 Leczenie celowane - czyli jakie?
20 Wykonanie badania
22 Uniwersalne testy wielogenowe
23 Dostępność w Polsce
25 Dla dociekliwych - wyjaśnienie pojęć
37 Rodzaje raka:
38 Czerniak
44 GIST
50 Rak głowy i szyi
56 Rak jajnika
64 Rak jelita grubego
74 Rak piersi
86 Rak płuca
98 Rak trzonu macicy
106 Rak urotelialny
112 Rak żołądka
118 Rak trzustki
124 Ostra białaczka limfoblastyczna
130 Przewlekła białaczka limfocytowa
136 Przewlekła białaczka szpikowa
142 Szpiczak plazmocytowy
148 Pytania i odpowiedzi

Przedmowa

Szanowni Państwo,

dynamiczny rozwój onkologii, który obserwujemy w ciągu ostatnich dwudziestu lat, wynika z ogromnego postępu w zakresie badań naukowych oraz rozwoju takich dziedzin nauki jak: biologia molekularna, immunologia czy genetyka. W ciągu ostatnich dwóch dekad pojawiło się raptem kilka nowych leków cytotoksycznych (klasyczna chemioterapia), natomiast zarejestrowano kilkadziesiąt nowych leków ukierunkowanych molekularnie (przeciwciała monoklonalne, drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz). Personalizacja leczenia onkologicznego w ciągu ostatnich dwudziestu lat stała się rzeczywistością. Dzięki wykorzystaniu badań genetycznych i innych badań molekularnych zaczęto lepiej charakteryzować chorobę nowotworową oraz definiować podtypy i podtypy podtypów nowotworów, które do tej pory traktowano jako jedną chorobę. Zaczęto poznawać kluczowe mechanizmy wewnątrzkomórkowe, których uszkodzenie napędza komórki nowotworowe do wzrostu i nadaje im złośliwy charakter. To z kolei doprowadziło do opracowania leków blokujących te mechanizmy (cele molekularne), wpływając na poprawę efektywności leczenia onkologicznego.

W przypadku wielu nowotworów nowe, molekularnie ukierunkowane terapie pozwoliły na wyraźne, czasami wielokrotne wydłużenie czasu życia chorych, a w przypadku niektórych nowotworów zwiększyły odsetek pacjentów, których można uznać za wyleczonych.

Niniejszy poradnik w przystępnej formie podsumowuje informacje dotyczące roli badań genetycznych w diagnostyce nowotworów oraz rodzinnego uwarunkowania chorób nowotworowych w kontekście możliwości personalizacji leczenia onkologicznego.

Prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki

Z punktu widzenia hematologa

Szanowni Państwo,

Podobnie jak w onkologii, w hematologii obserwuje się dynamiczny rozwój metod genetycznych używanych w diagnostyce. Nowotwory hematologiczne stanowią 5% nowotworów, a ich zróżnicowanie powoduje, że większość rozpatrywana jest jako choroby rzadkie lub ultrarzadkie. Nie znaczy to, że choroby dotykające co najmniej 40 000 osób w Polsce powinny być inaczej traktowane niż najczęstsze nowotwory. Odwrotnie, zróżnicowanie w objawach i trudna dostępność do specjalistów hematologów może powodować opóźnienie w postawieniu precyzyjnej diagnozy i zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Z pomocą w rozpoznaniu przychodzą obecnie badania genetyczne. O ile klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku wskazywała, na konieczność wykonywania badań cytogenetycznych koniecznych do postawienia dokładnej diagnozy, obecna klasyfikacja z 2016 roku umiejscawia badania molekularne jako kluczowe w algorytmie diagnostycznym. W pierwszym opracowaniu uwzględniono dwie rozrostowe choroby hematologiczne: przewlekłą białaczkę szpikową oraz przewlekłą białaczkę limfocytową. Obecne wydanie zostało uzupełnione o szpiczaka plazmocytowego oraz ostrą białaczkę limfoblastyczną. We wszystkich tych chorobach dostępne są leki celowane, których stosowanie skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia chorych. Wyniki badań genetycznych nie tylko umożliwiają postawienie odpowiedniej diagnozy, ocenę ryzyka, ale również dobór optymalnego leczenia. Obecny poradnik uważam za bardzo potrzebny i niewątpliwie w kolejnych wydaniach uwzględnione zostaną też inne choroby nowotworowe, w których wyniki badań genetycznych mają istotne znaczenie praktyczne.

Prof. dr hab. n med. Krzysztof Giannopoulos

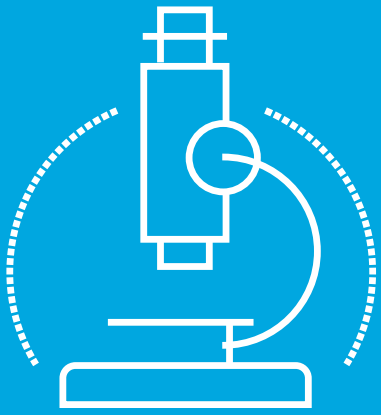
Inicjatorzy opracowania niniejszego poradnika zainspirowali się prawdziwymi historiami osób chorych na nowotwory złośliwe.

Słowo wstępne

Inicjatorzy opracowania niniejszego poradnika zainspirowali się historiami osób chorych na nowotwory złośliwe. Z doświadczenia wiemy, że pacjenci często nie posiadają wiedzy o konieczności wykonywania określonych badań genetycznych. Składając na Wasze ręce ten krótki poradnik, chcemy, by każdy chory na **czerniaka, raka piersi, raka jelita grubego, raka głowy i szyi, raka jajnika, raka trzonu macicy, raka żołądka, raka urotelialnego, raka płuca, przewlekłą białaczkę szpikową, przewlekłą białaczkę limfocytową, ostrą białaczkę limfoblastyczną, szpiczaka plazmocytowego oraz GIST** mógł się z niego dowiedzieć, kiedy trzeba o wykonanie takich badań zadbać, jak powinien przebiegać proces diagnostyki molekularnej i personalizacji leczenia. Chcemy zaproponować pacjentom możliwość lepszego zapoznania się ze swoją chorobą. Wierzymy, że aktywna postawa i poszerzanie wiedzy przekładają się na lepszą współpracę z prowadzącym onkologiem oraz optymalizację terapii.

Diagnoza „rak” – co robić?

Jeśli czytasz ten poradnik, to oznacza, że zapewne u Ciebie lub kogoś z Twoich bliskich zdiagnozowano chorobę nowotworową. Wiesz już zatem, że pod wieloma względami jest to choroba niezwykła – dotyka bowiem zarówno ciała, jak i duszy. Jest groźna i nieprzewidywalna, a jej skutki często odczuwa nie tylko pacjent, ale również osoby mu bliskie. Budzi strach, rodzi poczucie bezsilności i rezygnacji.



Z nowotworami związanych jest wiele mitów – jednym z nich jest twierdzenie, że to choroba, która zawsze kończy się śmiercią. To nieprawda. Przesąd ten pochodzi z zamierzchłej przeszłości – wówczas znane sposoby terapii nie dawały chorym wielu szans. Jednak walka z rakiem trwa nieprzerwanie od wieków. Dobra informacja jest taka, że obecnie potrafimy leczyć raka ze skutecznością, która nigdy w historii nie była tak wysoka. Co więcej – dzięki wytężonej pracy i odkryciom wielu ośrodków naukowych na świecie – skuteczność ta wzrasta z każdym miesiącem. W Europie są kraje, w których 5 lat od diagnozy przeżywa ponad 60% chorych. Niestety w Polsce nie potrafimy jeszcze tak skutecznie zwalczać raka – w naszym kraju wskaźnik ten wynosi nieco powyżej 40%. Również w przypadku chorych, których nie da się wyleczyć (nie uda się całkowicie usunąć nowotworu), można mówić o bardzo dużych, wcześniej nieistniejących, szansach na istotne przedłużenie życia i poprawę jego komfortu. Dzięki nowym lekom i metodom diagnostycznym w wielu przypadkach rak zmienia się w chorobę przewlekłą, taką jak np. cukrzyca (należy regularnie przyjmować leki, ale można żyć z chorobą przez wiele lat).

Co zrobić, aby znaleźć się w tej szczęśliwej grupie osób, które pokonały raka? My w Onkofundacji Alivia – bazując na własnych doświadczeniach oraz obserwacji innych – wierzymy, że każdy pacjent ma możliwość wpływu na wynik swojej terapii.

Bazujemy na 3 filarach:

WIEDZA – uważamy, że aby pokonać wroga, przede wszystkim, należy go bardzo dokładnie poznać – zarówno jego mocne, jak i słabe strony. Zrozumienie mechanizmów choroby nowotworowej bywa trudne, ale wielu pacjentom potrafi przynieść pożytek w postaci umiejętności świadomego przechodzenia przez proces leczenia i aktywnego poszukiwania najlepszych rozwiązań, ściśle dopasowanych do ich potrzeb oraz możliwości.

DZIAŁANIE – z naszych obserwacji wynika, że w Polsce pacjent, który wykazuje postawę pasywną często nie osiąga takich wyników leczenia jak osoby, które wykazują inicjatywę, biorą sprawy we własne ręce i stają się partnerem dla lekarza. W naszej ocenie to właśnie pacjent w porozumieniu z lekarzem powinien podejmować najważniejsze decyzje związane z własnym leczeniem

ZAANGAŻOWANIE – chorowanie na raka to walka. Nie tylko z samą chorobą i jej objawami – również z samym sobą, ze swoimi słabościami i uprzedzeniami. Wiara, upór i zaangażowanie w proces leczenia są pomocne w osiąganiu jego lepszych wyników.

Chcemy, aby poniższy poradnik stanowił praktyczne narzędzie dla wszystkich, którzy zmagają się z chorobą. Mamy nadzieję, że będzie on dla nich przystępnym źródłem wiedzy oraz umożliwi podejmowanie dobrych decyzji w procesie leczenia.

Jednym z kluczowych elementów w procesie leczenia jest badanie patomorfologiczne. Polega ono na makroskopowej i mikroskopowej ocenie tkanki nowotworowej – to właśnie na podstawie tego badania stawiana jest finalna diagnoza. Współcześnie w wielu nowotworach rutynowym postępowaniem jest zaawansowana diagnostyka, polegająca m.in. na ocenie genetycznych uszkodzeń w komórkach nowotworu. Obecność określonych zaburzeń genowych przesądza o indywidualnych cechach guza, często tak ważnych, jak przewidywana reakcja na nowoczesne leczenie celowane. Dzięki badaniom genetycznym lekarze wiedzą, na czym dokładnie polega mechanizm choroby nowotworowej u konkretnego pacjenta, a to pozwala wykorzystać leki, które są precyzyjnie do niej dopasowane i blokują nieprawidłowe procesy.

Badania genetyczne raka – co to takiego?

Nowotwór nie jest chorobą jednorodną. Różnice występują nie tylko na poziomie organów, z których wywodzi się guz, lecz także poszczególnych typów histologicznych. Pacjenci różnią się od siebie. Każdy guz nowotworowy jest niepowtarzalny i charakterystyczny dla danego chorego. Dzieje się tak dlatego, że rak jest chorobą genów. Rozwija się w wyniku uszkodzeń DNA. Uszkodzenia takie, nazywane mutacjami, rearanżacjami czy fuzjami genów powodują zmianę metabolizmu obciążonych nimi komórek, a dotyczą najczęściej genów regulujących ich wzrost i namnażanie. Prawidłowe komórki, które są w równowadze metabolicznej, stają się komórkami o potencjale nowotworowym. Wymykają się spod kontroli i zaczynają dzielić, dając początek chorobie nowotworowej. W różnych typach nowotworów inicjacja tego procesu powodowana jest przez różne uszkodzenia DNA, a z progresją choroby mogą być związane inne zaburzenia. Znane są zaburzenia genów specyficzne dla określonego nowotworu lub grupy nowotworów (markery diagnostyczne). Znane są uszkodzenia, których obecność wpływa na przewidywany przebieg choroby (markery prognostyczne) lub takie, których obecność zapowiada reakcję na leczenie (markery predykcyjne).

W przypadku niektórych nowotworów wykonuje się badania genetyczne w celu poszukiwania takich swoistych uszkodzeń (tzw. **biomarkerów nowotworowych**). Są to bardzo dokładne i precyzyjne testy pozwalające na analizę ludzkiego materiału genetycznego.

Badania genetyczne przeprowadzane są przy użyciu różnych testów laboratoryjnych. Testy te realizowane są metodami biologii molekularnej. W celu wykonania takiego badania konieczne jest pobranie próbki materiału genetycznego. W zależności od sytuacji klinicznej, badanie genetyczne wykonuje się w tkance guza lub materiale komórek krwi lub szpiku kostnego, pobranych od pacjenta. W przypadku tkanki guza – najczęściej wykorzystuje się jego fragment uzyskany w trakcie operacji lub biopsji.

Zasadnicze znaczenie dla powodzenia oznaczenia ma obecność **komórek nowotworu w badanej tkance.** W innym przypadku, ocena obejmująca komórki prawidłowe nie ma szans na wykrycie zmian charakterystycznych dla komórek guza nowotworowego.

Dlaczego badania genetyczne są takie ważne?

W onkologii **badania genetyczne mają dwojakie znaczenie.** Testy te mogą być przydatne **w ocenie predyspozycji genetycznej.** Poszukiwany jest wtedy gen, uszkodzony we wszystkich komórkach organizmu, który może być przekazywany z pokolenia na pokolenie. Badania takie przeprowadza się w przypadku podejrzenia rodzinnego występowania choroby nowotworowej. Testom poddaje się osobę dotkniętą nowotworem oraz – jeśli mutacja zostanie potwierdzona – także członków jej rodziny, a materiałem do badania jest tkanka prawidłowa (np. krew czy komórki nabłonka znajdujące się w ślinie).

Odmienne znaczenie ma **badanie genetyczne tkanki guza nowotworowego.** Jego celem jest określenie występowania swoistych dla nowotworu biomarkerów. Przeprowadzenie takiego badania jest niezwykle ważne. Pozwala przede wszystkim na zaplanowanie **optymalnego leczenia**, z ewentualnym wykorzystaniem leków celowanych. W przypadku niektórych nowotworów określono bowiem kluczowe zmiany, które odpowiedzialne są za rozwój i postęp choroby. Jeżeli lekarze stwierdzą, że nowotwór u danego chorego ma określone cechy, które mogą zostać zablokowane lekami, wdraża się leczenie spersonalizowane. Niezbędnym warunkiem powodzenia leczenia celowanego w przypadku wybranych nowotworów jest dokładna ocena materiału genetycznego guza.

BADANIA GENETYCZNE NOWOTWORÓW W LECZENIU CELOWANYM

POBRANIE PRÓBKI NOWOTWORU

ANALIZA GENÓW

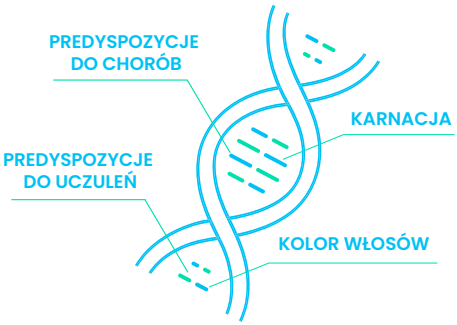
WYNIKI BADANIA

Czym jest medycyna personalizowana

Idea i założenia medycyny personalizowanej

Choroby są podobne, ale pacjenci różni. Każdy z nas jest niepowtarzalny, wyjątkowy i w zależności od indywidualnych cech własnego organizmu inaczej również choruje. Dlaczego więc mamy być leczeni w ten sam sposób, tymi samymi metodami czy lekami?

Każdy z nas posiada indywidualny i unikatowy kod **DNA**. To w nim zawarte są wszystkie nasze „dane". Zakodowany jest w nim kolor włosów, karnacja, cechy fizyczne i charakteru, a także predyspozycje do uczuleń i chorób. Informacja genetyczna odnosi się do budowy i sposobu funkcjonowania całego organizmu człowieka. Zbadanie kodu genetycznego pozwala z wysokim prawdopodobieństwem określić, co w przyszłości może stać się przyczyną problemów zdrowotnych pacjenta (Zielińska A., 2016).



Pomimo tego, że informacja zawarta w DNA jest niepowtarzalna, to jednocześnie nie jest ona niezmienna. Wraz z postępującym wiekiem organizmu pojawiają się w niej różne zmiany. Zazwyczaj, organizm daje sobie z nimi radę, aktywizując liczne mechanizmy naprawcze. Niestety, niekiedy mechanizmy zawodzą i zmiany doprowadzają do wystąpienia procesu chorobowego (Grzanka M., 2015).

Przykładem są **nowotwory**, których powstanie i rozwój jest skutkiem szczególnego uszkodzenia materiału genetycznego (DNA) w komórkach określonych tkanek czy narządów. **Podłoże genetyczne nowotworu może być dwojakie. W nowotworach sporadycznych (ok. 90% wszystkich nowotworów) takie uszkodzenia DNA zachodzą (gromadzą się) w trakcie życia pacjenta i występują tylko w komórkach guza. W nowotworach dziedzicznych, występujących rodzinnie (1-10% wszystkich nowotworów), geny predyspo-**

nujące do ewentualnego rozwoju choroby przekazywane z pokolenia na pokolenie, są obecne we wszystkich komórkach pacjenta. Uszkodzenia materiału genetycznego są skutkiem procesów nazywanych mutacjami, rearanżacjami lub **fuzjami genów.** Zaburzenia te dotyczą często genów regulujących wzrost, namnażanie i różnicowanie komórek. Tak zmienione geny produkują nieprawidłowe białka, co powoduje zmianę metabolizmu obciążonych nimi komórek. W ten sposób komórki wymykają się spod kontroli i zaczynają nadmiernie dzielić, dając początek chorobie nowotworowej.

Badanie wykrywające rodzaj uszkodzeń może być ważnym czynnikiem stosowanym z jednej strony w profilaktyce, do określenia obciążeń genetycznych i podjęcia próby zapobiegnięcia lub wczesnego wykrycia choroby dziedzicznej, z drugiej strony w diagnostyce, do określenia cech już istniejącej choroby nowotworowej (**biomarkerów**), wybrania odpowiedniej terapii m.in. leków celowanych.

Kiedy zaczynamy poważnie chorować, prowadzone leczenie może okazać się w różnym stopniu skuteczne w zależności od indywidualnych cech konkretnego pacjenta czy jego nowotworu. Badania pokazują, że terapia skierowana przeciwko jednemu typowi nowotworu, może przynieść u różnych pacjentów diametralnie różne odpowiedzi. U części chorych będzie skuteczna, u części obojętna, a części będzie szkodzić (Grzanka M., 2015). Unikalne cechy genetyczne guza mogą być bowiem zróżnicowane, nawet w nowotworach tak samo klasyfikowanych. Wiemy też, że u niektórych chorych pewne leki nigdy nie przejdą w formę aktywną. Jest to związane z uwarunkowanymi genetycznie różnicami w aktywności wybranych enzymów (Wysocki P., 2009).

W tradycyjnej medycynie od wieków stosowane były ujednolicenia, łączenie chorób i ich objawów w jednolite grupy oraz stosowanie jednolitego leczenia (Fronczak A., 2016). Jednak wraz z rozwojem genetyki i badań genomu pozyskiwana jest wiedza, która odwraca te trendy, udowadniając, że wiele chorób, w szczególności chorób nowotworowych zależy od zmian na poziomie genomu, mutacji, rearanżacji i fuzji genów (Fronczak A., 2016). To właśnie te badania wykorzystuje medycyna

personalizowana w onkologii, określając **leczenie celowane, dostosowane do pacjenta oraz zdefiniowanej na poziomie molekularnym choroby nowotworowej** (Wysocki P., 2009).

Medycyna personalizowana to całkiem nowe podejście do procesu diagnostyczno-terapeutycznego, zmieniające paradygmat opieki (Fronczak A., 2016). To identyfikowanie odmienności chorego (komórek jego nowotworu), a następnie zastosowanie właściwie dobranego leku.

Onkologia stanowi awangardę terapii personalizowanej. W związku z tym, że przez lata nie było czym leczyć pacjentów, albo ich leczenie nie zawsze było skuteczne, nastąpił intensywny rozwój badań molekularnych i immunologicznych nad nowotworami oraz czynnikami powodującymi ich złośliwy charakter. Już 20 lat temu wiadomo było, że obecność pewnych białek na powierzchni lub wewnątrz komórki nowotworowej jest jednoznacznie związana z określoną diagnozą lub jest równoznaczna z bardzo złym rokowaniem dla pacjenta (Pieńkowska-Grela B., 2013). Dopiero po określeniu roli tych białek, wskazano je jako potencjalny cel terapii i zaczęto projektować leki, mające za zadanie łączyć się z nimi, wyłączać je i hamować ich wpływ na rozwój komórek nowotworowych (Wysocki P., 2009).

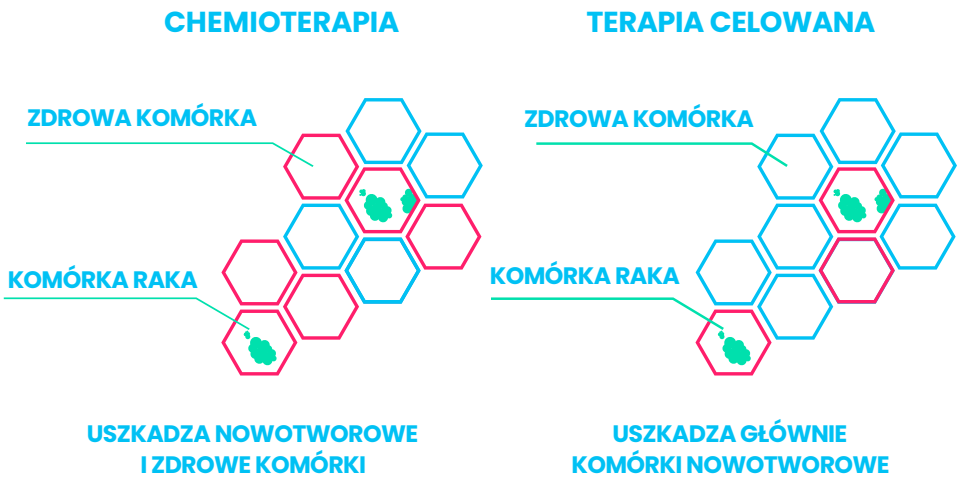
Medycyna personalizowana może pomóc **zwiększyć efektywność procesu leczenia nowotworu złośliwego**, bo stosowane w niej metody i substancje czynne skierowane są na poznanie nieprawidłowego mechanizmu będącego **przyczyną choroby**, a następnie znalezienie odpowiedniego leku. Dokładnie wiedząc, na co pacjent jest chory i czym go leczyć, w zależności od uwarunkowań genetycznych możemy modyfikować terapię celowaną, np. zmieniając rodzaj leku lub jego dawkę (Gaciong Z., Halota W., 2009).

MEDYCYNA PERSONALIZOWANA

ROZPOZNANIE INDYWIDUALNYCH CECH PACJENTA I JEGO CHOROBY

DOBRANIE WŁAŚCIWEGO LEKU

DOBRANIE WŁAŚCIWEJ DAWKI



Terapia ukierunkowana molekularnie uderza w określony cel, jakim jest nieprawidłowe (zmutowane) białko w tkance nowotworowej. Taka mutacja znajduje się tylko w komórkach raka, zdrowe komórki posiadają prawidłowy gen. Dzięki temu terapia jest bardzo precyzyjna. Różni się od chemioterapii, która uszkadza wszystkie dzielące się komórki w organizmie, zarówno nowotworowe, jak i zdrowe, dając przy tym dużo efektów ubocznych. Leczenie celowane działa przede wszystkim na komórki nowotworowe, wpływając na komórki zdrowe w znacznie mniejszym stopniu niż chemioterapia Stosowane leki blokują mechanizmy odpowiedzialne za nadmierne rozmnażanie i nagromadzenie komórek nowotworu. Prowadzi to do zahamowania podziałów i śmierci komórek nowotworowych. Najczęstszymi grupami leków celowanych, używanymi w praktyce klinicznej są: przeciwciała monoklonalne i inhibitory kinaz tyrozynowych.

Podsumowując, medycyna personalizowana to całość działań medycznych, dostosowanych do konkretnego pacjenta, ustalenie jego wybranych, unikatowych cech biologicznych i zastosowanie leków oraz innych procedur medycznych uwzględniających wiedzę na temat jego indywidualnych cech. W ten sposób ukierunkowane leczenie nazywane leczeniem celowanym lub terapią spersonalizowaną przynosi największe korzyści medyczne, społeczne i ekonomiczne (Kucharz E., 2009).

Po co są badania genetyczne raka?

Badania genetyczne w leczeniu celowanym nowotworów

Kluczowy element w leczeniu celowanym nowotworu, stanowi pogłębiona diagnostyka przeprowadzona przy pomocy **badań genetycznych** (**cytogenetycznych i molekularnych**). Oceniany materiał stanowi DNA wyodrębnione z wycinków guza nowotworowego, komórek nowotworowych obecnych w płynach ustrojowych, wolnego surowiczego DNA pochodzącego z komórek nowotworowych lub komórek (leukocytów / limfocytów / granulocytów) krwi obwodowej bądź szpiku kostnego. Analiza genów, przeprowadzana najczęściej metodami i technikami biologii molekularnej, dostarcza informacji o zaburzeniach, występujących w ich obrębie (Nikliński J., Niklińska W., Chyczewski L., 2000). Poszukiwane są mutacje (lub inne zaburzenia genetyczne) stanowiące swoiste **biomarkery nowotworowe.**

Badania molekularne opierają się na analizie genów związanych z procesem nowotworzenia. Podczas pojedynczego badania można przeanalizować bardzo dokładnie kilkadziesiąt genów (Grzanka D., 2015). Pierwszą kategorię informacji stanowi dokładna analiza mutacji, nadeksprersji, fuzji, jej lokalizacja, a także określenie charakteru.

Koszt sekwencjonowanialudzkiego genomu w 2001 roku wynosił 300 milionów dolarów, w roku 2014 roku koszt ten wynosił 1000 dolarów (Hsiao CJ, Hing E., 2014, pkmp.org.pl).

W nowotworach najczęściej występują mutacje 2 grup genów tj.: onkogenów i genów supresorowych. Mutacje onkogenów doprowadzają do powstania wadliwego białka przekształcającego zdrową komórkę w komórkę nowotworową. Geny supresorowe co do zasady hamują podziały komórkowe, jednak w przypadku ich mutacji lub utraty funkcja ta może zostać zablokowana (Grzanka D., 2015).

W przypadku niektórych nowotworów, określono kluczowe mutacje, które odpowiedzialne są za rozwój i postęp choroby. Jeżeli lekarze stwierdzą, że nowotwór u danego chorego ma określone cechy, na które zostały opracowane leki celowane – wdraża się leczenie spersonalizowane.

Wykrycie zmiany charakteryzującej rozwój konkretnego nowotworu stanowi odpowiedź na zapytanie o przyczynę jego powstania. Po jej poznaniu, można zaordynować leczenie najbardziej odpowiednią substancją, która będzie niwelować skutki wady DNA. Przykładowo, jeżeli mutacja prowadzi do powstania zbyt dużej liczby receptorów na powierzchni komórek rakowych (jak w ok. 20% przypadków nowotworów piersi), najbardziej efektywna będzie terapia lekiem hamującym aktywność tych receptorów (Grzanka D., 2015).

BADANIA GENETYCZNE NOWOTWORÓW W LECZENIU CELOWANYM

POBRANIE PRÓBKI NOWOTWORU

ANALIZA GENÓW

WYNIKI BADANIA

Nowotwór jest strukturą niestabilną genetycznie. W trakcie jego rozwoju (progresji) w jego komórkach pojawiają się kolejne zaburzenia genetyczne. U różnych pacjentów będą zachodziły inne uszkodzenia pozwalające komórce nowotworowej na przeżycie, niekontrolowany podział i nabywanie oporności na leczenie. Personalizacja w procesie leczenia powinna umożliwiać szybkie reagowanie na to, co dzieje się z nowotworem (wybór najbardziej efektywnej w danym okresie terapii) i pacjentem (przeciwdziałanie niepożądanym skutkom) (Wysocki P., 2009).

73% rozwijanych leków onkologicznych należy do terapii personalizowanych (Tufts Center for the Study of Drug Development 2015., pkmp.org.pl).

Badania molekularne powinny być wykonywane chorym na raka piersi, raka jelita grubego, raka płuca, raka jajnika, czerniaka, nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. GastroIntestinal Stromal Tumors, GIST), raka żołądka, raka prostaty, raka tarczycy lub przewlekłą białaczkę szpikową, przewlekłą białaczkę limfocytową, ale też w przypadku diagnozowania innych nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego. Wymienione nowotwory charakteryzują się występowaniem określonych mutacji, a wykrycie ich pozwala na wdrożenie odpowiedniego postępowania. W większości przypadków możliwe jest zastosowanie nowoczesnej terapii celowanej lekami oddziałującymi na zablokowanie wykrytego uszkodzenia genetycznego.

Zalety i skuteczność terapii personalizowanej

Zastosowanie medycyny personalizowanej wpływa na zwiększenie skuteczności leczenia chorych. Tradycyjny, standardowy model leczenia i podawania leków de facto opierał się na metodzie prób i błędów. Z badań wynika, że skuteczność leków waha się w granicach 50-70%, co pokazuje zróżnicowanie chorych i chorób, tak pozornie jednolitych (Kucharz E., 2009). Zastosowanie leczenia celowanego, poprawia te statystyki, np. w raku piersi umożliwia zmniejszenie ryzyka zgonu o 30% w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów leczenia (Wysocki P., 2009).

Liczba ważnych leków, przykładów znaczących terapii i narzędzi diagnostycznych stosowanych w medycynie personalizowanej w latach od 2006 do 2014 wzrosła z 13 do 113 (Personalized Medicine Coalition, pkmp.org.pl).

Uzasadnione stosowanie leczenia personalizowanego jest, w ostatecznym rezultacie, tańsze od standardowych terapii (np. chemioterapii), bo pacjent od razu dostaje lek, który działa na chorobę. Środki finansowe nie są wydawane na nieskuteczne terapie. Szacuje się, że możliwe jest zmniejszenie o 34% wykorzystania chemioterapii, gdyby wszystkim kobietom chorym na raka piersi w USA wykonywano badania genetyczne przed rozpoczęciem leczenia. Podobnie, poprzez przeprowadzanie badań molekularnych na obecność mutacji genów KRAS/NRAS u amerykańskich pacjentów z rakiem jelita grubego pozwoliłoby na wygenerowanie oszczędności na poziomie 604 milionów dolarów rocznie (Shankaran V., 2009., pkmp.org.pl). Podobne wyliczenia przeprowadził również m.in. Narodowy Instytut Raka we Francji (ema.europe.eu).

Medycyna personalizowana może wpłynąć na zmianę charakteru choroby nowotworowej, z choroby wiążącej się z wysoką śmiertelnością (w Polsce rocznie ok. 130 tys. zachorowań i ok. 90 tys. zgonów) w chorobę przewlekłą.

Personalizacja leczenia pozwala na znaczne wydłużenie czasu życia chorego wraz z zachowaniem satysfakcjonującej jego jakości (Wysocki P., 2009). To właśnie dlatego w okresie ubiegłych 5 lat inwestycje finansowe w medycynę personalizowaną na świecie wzrosły.

Ważnym argumentem przemawiającym za terapią personalizowaną jest optymalizacja leczenia i zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych.

Terapia celowana umożliwia prowadzenie monitoringu efektywności realizowanego procesu leczenia choroby nowotworowej. Kiedy na podstawie indywidualnej informacji genetycznej osoby chorej dokonany zostanie wybór odpowiedniego modelu leczenia, możliwe jest monitorowanie jej skuteczności, czy określenie tendencji do przerzutowania stałych guzów nabłonkowych, poprzez badanie obecności wolnokrążących komórek nowotworowych w krwi pacjenta. Udowodniono, że te komórki mogą się ujawnić nawet 5 miesięcy przed jawnymi klinicznymi przerzutami. Monitorowanie liczby komórek nowotworowych umożliwia minimalizację ryzyka wznowy choroby (Grzanka D., 2015).

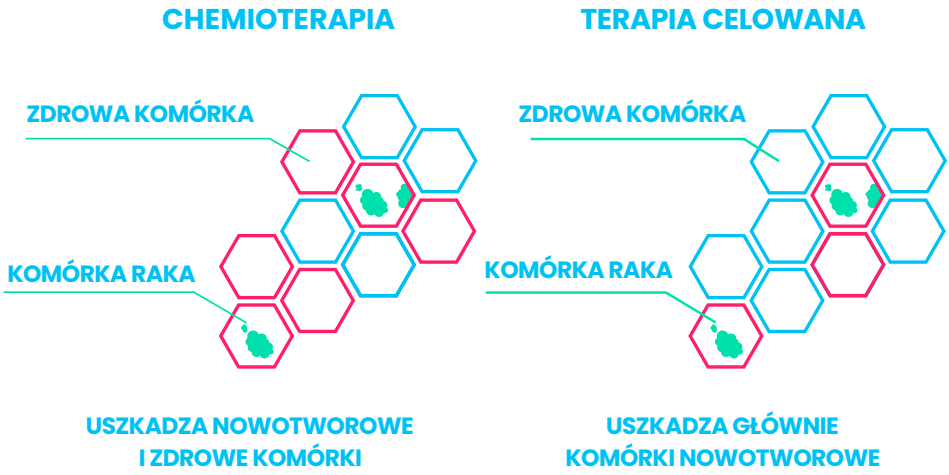
Leczenie spersonalizowane można uznać za jedno z najważniejszych osiągnięć współczesnej onkologii, stale ewoluujące i rozwijające się poprzez intensywną pracę biologów, genetyków, bioinformatyków, biotechnologów, farmakologów i lekarzy. Skutkiem tych działań jest ogromny postęp w medycynie i farmakologii, wymuszający opracowywanie receptur nowych leków. Na świecie prowadzone są badania, dzięki którym włączono do terapii nowotworów wiele nowych cząsteczek. W kolejce do zatwierdzenia czeka około czterystu następnych. Dostępna jest coraz większa wiedza dotycząca molekularnego podłoża chorób oraz wpływu genów i ich mutacji. Dzięki temu możliwe jest opracowywanie kolejnych, bardziej skutecznych leków na choroby nowotworowe. W połączeniu z wiedzą o indywidualnych cechach konkretnego pacjenta, uzyskujemy możliwość wdrożenia skutecznego procesu leczenia (Grzanka D., 2015).

Liczba leków, znaczących terapii i narzędzi diagnostycznych w medycynie personalizowanej w latach od 2006 do 2014 wzrosła z 13 do 113

Badania genetyczne, wykorzystywane w diagnostyce i leczeniu nowotworów umożliwiają wykrycie mutacji pojawiających się w trakcie trwania życia chorego. Równocześnie istnieją przypadki, kiedy mutacje są dziedziczone po rodzicach. W takiej sytuacji, gdy badanie wykaże mutację skutkującą rozwojem nowotworu, a pacjent nie ma objawów choroby, możliwe jest wdrożenie terapii prewencyjnej (Grzanka D., 2015).

Leczenie celowane – czyli jakie?

Leczenie celowane jest stosunkowo młodym podejściem terapeutycznym w onkologii, jednocześnie niezwykle cennym. Umożliwia bowiem dostarczenie właściwego **leczenia, dostosowanego do charakterystyki genetycznej indywidualnego guza** i zniszczenie komórek nowotworowych. Biologia każdego nowotworu różni się, dlatego leczenie powinno być dopasowane do konkretnej zmiany. Terapia ukierunkowana molekularnie uderza w określony cel, jakim jest nieprawidłowe białko, powstałe na matrycy zmutowanego genu w tkance nowotworowej. Taka **mutacja** znajduje się tylko w komórkach raka, zdrowe komórki posiadają prawidłowy gen.



Dzięki temu terapia jest bardzo precyzyjna. Różni się od chemioterapii, która uszkadza wszystkie dzielące się komórki w organizmie, zarówno nowotworowe, jak i zdrowe, dając przy tym dużo efektów ubocznych.

Leczenie celowane działa przede wszystkim na komórki nowotworowe, wpływając na komórki zdrowe w znacznie mniejszym stopniu niż chemioterapia.

Leczenie celowane nie jest jednak całkowicie pozbawione działań niepożądanych. Toksyczność terapii personalizowanej jest mniejsza niż klasycznej chemioterapii, ale z uwagi na fakt, że leki celowane stosuje się długotrwale – nawet mało nasilone, ale nieprzerwane działania niepożądane (np. biegunka, osłabienie, stan zapalny skóry) mogą powodować konieczność czasowego przerwania lub nawet zakończenia leczenia.

Z tego powodu leczenie celowane musi być prowadzone i nadzorowane przez onkologów klinicznych mających doświadczenie w zapobieganiu i zwalczaniu działań niepożądanych tych terapii. Mechanizm działania leków ukierunkowanych molekularnie polega przede wszystkim na zahamowaniu wzrostu komórek nowotworowych oraz blokowaniu rozwoju sieci naczyń krwionośnych odżywiających guz. Najczęstszymi grupami leków używanymi w praktyce klinicznej są:

- **przeciwciała monoklonalne**
- **inhibitory kinaz tyrozynowych**

Terapię spersonalizowaną wykorzystuje się obecnie w leczeniu m.in.: **czerniaka, raka piersi, raka jelita grubego, raka głowy i szyi, raka jajnika, raka trzonu macicy, raka żołądka, raka urotelialnego, raka płuca, przewlekłej białaczki szpikowej, przewlekłej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, szpiczaka plazmocytowego** a także **nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego.**

Jak i gdzie wykonać badanie genetyczne nowotworu?

1. Skierowanie na badania genetyczne nowotworu

Jeżeli chorujesz na raka piersi, pewne podtypy raka płuca, rozsianego raka jelita grubego, raka jajnika, zaawansowanego czerniaka, przewlekłą białaczkę szpikową, przewlekłą białaczkę limfocytową, ostrą białaczkę limfoblastyczną, szpiczaka plazmocytowego lub GIST, zapytaj swojego onkologa o możliwość wykonania bezpłatnego badania genetycznego. Skorzystaj z poniższej tabeli i sprawdź jakie badanie powinieneś wykonać lub skorzystaj z wyszukiwarki badań genetycznych Onkosnajper, a następnie zapytaj o nie swojego lekarza.

2. Wybór placówki przeprowadzającej badania genetyczne nowotworu

Jeżeli placówka/szpital, w którym się leczysz poinformuje Cię, że nie jest możliwe wykonanie w niej badania, poproś lekarza o udzielenie informacji gdzie takie badanie można wykonać.

Najprościej wykonać badanie genetyczne będąc pacjentem lekarza onkologa pracującego w placówce, która ma podpisaną umowę z NFZ na wykonywanie badań molekularnych. Jeżeli dopiero rozpoczynasz leczenie i poszukujesz odpowiedniego ośrodka, spróbuj zapisać się do takiego, który wykonuje badania genetyczne. Tam podczas wizyty u onkologa zapytaj o możliwość wykonania badań genetycznych Twojego nowotworu.

Jeżeli jesteś w trakcie leczenia skieruj się do ośrodka realizującego badania genetyczne. Tam podczas wizyty u onkologa poinformuj go o przebiegu dotychczasowego leczenia i zapytaj o możliwości wykonania badań genetycznych Twojego nowotworu w celu dostosowania Twojego leczenia. Jeżeli będzie taka możliwość pobrany zostanie od Ciebie materiał do badań. Jeżeli miałeś już wykonywane badania guza (biopsja) możesz zwrócić się do laboratorium diagnostycznego, w którym przechowywany jest materiał pobrany z Twojego guza o udostępnienie go. W kolejnym kroku przekażesz materiał do laboratorium placówki wykonującej badania molekularne.

Badanie genetyczne możesz wykonać również samodzielnie w placówkach realizujących je odpłatnie, wówczas nie będzie potrzebne Ci skierowanie.

> **Zapamiętaj!**
>
> **Wszystkie laboratoria, które wykonują diagnostyczne badania molekularne, powinny posiadać odpowiednie certyfikaty i pozwolenia. Pacjent powinien to zweryfikować i zawnioskować o ich ujawnienie. W ten sposób chory będzie miał pewność, że badanie zostanie przeprowadzone poprawnie a wynik będzie wiarygodny (Grzanka D., 2015)**

3. Wykonaj badanie genetyczne nowotworu

Badanie molekularne polega na pobraniu materiału genetycznego od chorego, najczęściej poprzez pobranie wycinków guza nowotworowego, komórek nowotworowych obecnych w płynach ustrojowych lub komórek krwi obwodowej.

Do pobrania nie trzeba się w żaden szczególny sposób przygotowywać. Materiał genetyczny komórki nie jest wrażliwy na większość stosowanych leków ani nie musi być pobierany na czczo.

Czas oczekiwania na wynik badania genetycznego to od 2 do 4 tygodni.

Wszystkie badania genetyczne, podobnie jak każde badanie medyczne jest objęte zasadą poufności i ochroną danych osobowych. Przed wykonaniem badania konieczne jest złożenie podpisu pacjenta lub jego opiekuna prawnego na formularzu świadomej zgody na wykonanie badań genetycznych. Dokument ten opisuje również zakres wykorzystania danych osobowych (są one wykorzystywane wyłącznie do przeprowadzenia badania) (Grzanka D., 2015).

4. Skonsultuj wynik badania genetycznego nowotworu z lekarzem prowadzącym

Po otrzymaniu wyniku badania guza nowotworowego, skonsultuj go ze swoim lekarzem prowadzącym i dowiedz się czy możesz być leczony jedną z terapii celowanych o udowodnionej skuteczności. Możesz skorzystać z poniższej tabeli lub wyszukiwarki Onkosnajper.

Uniwersalne testy wielogenowe

W ostatnim czasie obserwuje się postęp technologiczny w zakresie rozbudowanych badań genetycznych (jednoczasowe badanie mutacji w obrębie kilkuset genów czyli tzw. sekwencjonowanie) nowej generacji – NGS.

Takie badania dają możliwość szybkiej oceny, czy w komórkach danego nowotworu występują zaburzenia genetyczne, które mogłyby stanowić potencjalny cel dla terapii celowanych (nie tylko najbardziej znane, pojedyncze mutacje, takie jak np.: mutacje C-KIT, EGFR, PDGFR, BRAF itp.).

Próby leczenia w oparciu o wykryte w komórkach guza rzadkie bądź nowo odkryte zaburzenia genetyczne, prowadzi się w wielu ośrodkach na świecie, jednak nigdzie takie postępowanie nie jest uznanym standardem. Najnowsze publikacje podsumowujące doświadczenia kilkudziesięciu największych światowych ośrodków onkologicznych wskazują, że 30-40% chorych z wykrytym potencjalnie istotnym zaburzeniem genetycznym, nie uzyskuje korzyści z leczenia ukierunkowanego na ten cel. Tym samym, takie postępowanie nie stanowi obecnie praktyki klinicznej i musi być realizowane wyłącznie w ramach badań klinicznych.

W USA rozpoczęto w 2015 roku szeroko zakrojone badanie kliniczne TAPUR mające ostatecznie odpowiedzieć na pytanie czy poszukiwanie zaburzeń genetycznych, które mogłyby stanowić cel terapeutyczny i stosowanie leków ukierunkowanych na te zaburzenia przynosi rzeczywiste korzyści w kontekście poprawy przeżycia oraz poprawy jakości życia pacjentów. Należy pamiętać, że w ramach badań klinicznych zarówno diagnostyka genetyczna, jak i leczenie są dla chorych bezpłatne.

W Polsce i większości innych krajów Europy leki celowane refundowane są w konkretnych przypadkach (np. erlotynib, gefitynib – w raku płuca z mutacją EGFR, wemurafenib, dabrafenib – w czerniaku z mutacją BRAF), co wynika z faktu, że badania kliniczne, które potwierdziły aktywność ww. leków, były przeprowadzane właśnie w takich sytuacjach klinicznych.

Tym samym, nawet w przypadku wykazania konkretnego zaburzenia genetycznego, ale nietypowego dla danego guza, np. mutacji BRAF w raku jelita grubego, czy mutacji EGFR w raku dróg żółciowych, nie ma możliwości zastosowania leków refundowanych i rutynowo stosowanych w innych nowotworach.

Dostępność w Polsce

Dostępność w Polsce leczenia celowanego nowotworów.

Leczenie celowane, ukierunkowane molekularnie można aktualnie uznać za najskuteczniejszą formę terapii pacjentów onkologicznych. Nie uzyskało ono jednak powszechnego finansowania z Narodowego Funduszu Zdrowia (Grzanka D., 2015). Medycyna personalizowana to stosunkowo młode podejście, więc wdrożenie jego pełnego finansowania przez NFZ wymaga czasu. Niestety, funkcjonuje przekonanie, iż całościowe badania genetyczne są bardzo drogie. Jednak uwzględniając fakt, że leczenie celowane zmniejsza ryzyko

efektów ubocznych i niepożądanych, a więc i konieczność hospitalizacji pacjenta, ostateczny bilans prezentuje się korzystnie. Zmniejszone bowiem zostają pośrednie koszty leczenia. Dodatkowo, leczenie w duchu medycyny personalizowanej, generuje oszczędności wydatków bezpośrednich, ponieważ stosuje się tylko leki działające na nowotwór, dopasowane do profilu genowego chorego, nie dobiera się ich metodą prób i błędów (Grzanka D., 2015).

Finansowanie i dostępność badań genetycznych nie jest jedynym problemem dla polskich pacjentów onkologicznych. Nawet jeżeli osoba chora przeprowadzi badania molekularne i zostanie u niej wykryta konkretna mutacja, nie oznacza to, że zostanie wdrożone bezpłatne leczenie substancją oddziaływującą na jej typ nowotworu. Niestety, według stanu na dzisiaj (10.2016) w ramach terapii celowanych, nie istnieje leczenie dostępne bez żadnych ograniczeń. Większość nowoczesnych leków z tej grupy jest refundowana, ale pod pewnymi warunkami określonymi we wskazaniach do objęcia refundacją. W ten sposób, często zdarza się, że pacjent, któremu lek może potencjalnie pomóc nie kwalifikuje się do otrzymania go bezpłatnie. Dodatkowo niektóre leki nie są refundowane wcale.

W przypadku braku refundacji leku w Polsce – nie może być on zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna zmienia się – nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją.

Źródła:

Fronczak A., 2016, Medycyna personalizowana. Mity, fakty , rekomendacje., Łódź.

Grzanka D., 2015, 10 faktów na temat terapii spersonalizowanej, www.alivia.org.pl.

Hsiao CJ , Hing E. Use and characteristics of electronic health record systems among office-based physician practices: United States, 2001–2013. NCHS data brief no. 143. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db143.pdf.

Nikliński J., Niklińska W., Chyczewski L., 2000, Badania molekularne w rozpoznawaniu nowotworów, Borgis – Nowa Medycyna 10/2000.

Personalized Medicine Coalition. The Case for Personalized Medicine. 2011.

Personalized Medicine Coalition. The Case for Personalized Medicine. 2014.

Pieńkowska-Grela B. Cytogenetic testing in modern hematooncology and its place in the health care system. Journal of Health Policy, Insurance and Management. 2013, 12(2): 45-56

Tufts Center for the Study of Drug Development, "Personalized Medicine Gains Traction but Still Faces Multiple Challenges," Impact Report, May/June 2015, Volume 17, Number 3.

Wysocki p., Kucharz E., Gaciong Z., Halota W., 2009, Medycyna personalizowana – jak dopasować leczenie do chorego, Puls Medycyny (wywiad przeprowadzony przez M. Marklowska Dzierżak).

Zielińska A., 2016, Medycyna Personalizowana – notatka z I Międzynarodowego Forum Medycyny Personalizowanej, http://www.doktora.pl/15-03-2016-kongres-medycyny-personalizowanej

Dla Dociekliwych wyjaśnienie pojęć

Co to jest DNA?

DNA jest to cząsteczka, zawierająca unikalną dla każdego człowieka, **informację genetyczną**, czyli przekazywaną dziedzicznie informację dotycząca struktury białek budujących organizm.

Pod względem budowy chemicznej, jest to **związek z grupy kwasów nukleinowych**, dokładnie kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. deoxyribonucleic acid, DNA). Składa się z czterech zasad azotowych: adeniny (A), guaniny (G), cytozyny (C) i tyminy (T), połączonych wiązaniami chemicznymi i ułożonych w kształt podwójnej helisy.

Ze względu na znaczną długość nici DNA, konieczne jest jej upakowanie. Służą do tego celu tzw. białka histonowe, na które nić DNA jest nawinięta. DNA i białka histonowe tworzą razem struktury zwane **chromosomami**, które znajdują się w jądrze komórkowym.

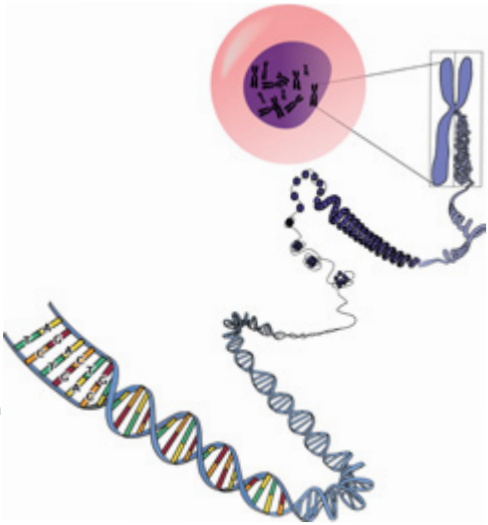
Z pojęciem DNA związane są pojęcia **„kod genetyczny"** i **„ekspresja informacji genetycznej"**. Kod genetyczny jest to reguła, zgodnie z którą informacja genetyczna „tłumaczona" jest na sekwencję aminokwasów w białkach, natomiast ekspresja informacji genetycznej to proces „rozszyfrowania" kodu i syntezy (tworzenia) białek.

Sekwencję DNA, czyli odcinki łańcucha DNA opisuje się pierwszymi literami zasad azotowych, przykładowy fragment sekwencji DNA może więc wyglądać następująco: GCCGAGGGTCAC. W procesie ekspresji informacji genetycznej DNA jest najpierw przepisywane na cząsteczkę RNA – proces ten nazywa się transkrypcją. Następnie sekwencja RNA jest „tłumaczona" na sekwencję aminokwasów (z których tworzą się białka) w procesie zwanym translacją. Kod genetyczny określa jaka trójka zasad azotowych, koduje jaki aminokwas, np. sekwencja cytozyna – adenina – cytozyna (CAC) koduje aminokwas histydynę, a GCC, aminokwas alaninę.

W DNA mogą zachodzić **mutacje genowe**, np. jedna zasada azotowa może zostać zastąpiona przez inną, co w trakcie procesu ekspresji informacji genetycznej spowoduje zmianę w sekwencji aminokwasowej kodowanego białka i w rezultacie zaburzenie jego funkcjonowania.

Co to jest chromosom?

Nić DNA to bardzo cienka, ale długa cząsteczka. Jeśli rozciągnęlibyśmy ją, jej długość wyniosłaby kilka centymetrów, a długość wszystkich cząsteczek DNA w jednej komórce organizmu ludzkiego to ok. 2 m. Dlatego, aby zmieścić się w komórce, nici DNA muszą być odpowiednio upakowane.



Łańcuch DNA i chromosom

Do tego celu służą histony, małe białka, na które nić DNA jest nawinięta. Histony, razem z cząsteczką DNA zwinięte są natomiast w strukturę zwaną chromosomem. Chromosomy są najlepiej widoczne w tzw. metafazie podziału komórkowego, tzn. tuż przed podziałem komórki. Składają się wtedy z pary tzw. chromatyd połączonych centromerem. W każdej komórce człowieka znajduje się 46 chromosomów, ułożonych w 23 pary.

Co to jest mutacja genowa?

Mutacja genowa to zmiana w sekwencji DNA, która może prowadzić do zmian aminokwasów tworzących białko. Wyróżnia się trzy rodzaje mutacji genowych (tzw. mutacje punktowe):

• **Substytucja** – polega na zmianie (podstawieniu) jednej zasady azotowej na inną, np. zamiast adeniny pojawia się guanina;

• **Delecja** – jest to usunięcie jednego albo większej liczby nukleotydów (związki budujące DNA składające się m.in. z zasad azotowych).

• **Insercja** – wstawienie dodatkowego albo dodatkowych nukleotydów.

Sekwencję DNA opisuje się pierwszymi literami zasad azotowych (adenina (A), guanina(G), cytozyna (C) i tymina (T)). W procesie ekspresji informacji genetycznej DNA jest przepisywane na cząsteczkę mRNA, która również składa się z czterech nukleotydów, z tą różnicą, że zamiast tyminy, występuje uracyl (U). Kolejne trójki nukleotydów w mRNA (tzw. kodony) kodują określony aminokwas, np. sekwencja AGC koduje aminokwas serynę, a sekwencja CAG aminokwas glutaminę.

Mutacje genowe mogą prowadzić do usunięcia aminokwasu (lub ich większej liczby) w danym białku, wstawienia dodatkowego aminokwasu / aminokwasów albo powstania innych aminokwasów. Przykładowo, następująca sekwencja nukleotydów: CUCAUUAGCUGUGGA koduje następującą sekwencję aminokwasów: leucyna (CUC), izoleucyna (AUU), seryna (AGC), cysteina (UGU), glicyna (GGA). Jeśli w wyniku insercji dojdzie do wstawienia dodatkowych nukleotydów, np. guaniny i adeniny za trzecim nukleotydem, sekwencja zmieni się na następującą: CUCGAAUUAGCUGUGGA. Będzie ona kodowała inne aminokwasy niż sekwencja pierwotna, a mianowicie kolejno: leucynę (CUC), glutaminian (GAA), leucynę (UUA), alaninę (GCU), walinę (GUG). Doprowadzi to do powstania zmienionego białka.

Mutacje w genach, które prowadzą do zmian w funkcjonowaniu organizmu mogą ułatwić mu przystosowanie się do panujących w jego środowisku warunkach. Tego typu **korzystne mutacje są siłą napędową ewolucji.** Niektóre mutacje nie wywołują żadnych zmian w funkcjonowaniu organizmu, są to tzw. mutacje ciche. Zachodzą w niekodujących fragmentach genów albo nie powodują zmiany aminokwasu, ponieważ jeden aminokwas może być kodowany przez kilka kodonów (np. zarówno CUC, jak i UUA koduje leucynę). Niektóre mutacje genowe powodują jednak **zaburzenia w funkcjonowaniu białek**, doprowadzając do rozwinięcia się chorób, w tym chorób nowotworowych.

Przykładem są mutacje w genie BRCA1, kodującym białko o tej samej nazwie. Białko BRCA1, składające się z 1836 aminokwasów, bierze udział m.in. w naprawie uszkodzeń DNA oraz regulacji cyklu komórkowego. Mutacje w tym genie często doprowadzają do rozwinięcia się raka piersi lub raka jajnika.

Innym genem, ściśle związanym z chorobami nowotworowymi jest gen TP53, który koduje białko p53. Białko to niszczy komórki (wywołuje tzw. apoptozę) w przypadku jeśli nie jest możliwa naprawa uszkodzonego DNA. W ten sposób zapobiega namnażaniu się nieprawidłowych komórek. Mutacje w genie TP53 doprowadzają do zaburzenia funkcji białka p53, które staje się niezdolne do usuwania nieprawidłowych komórek.

Co to jest fuzja genów?

Fuzja genów to połączenie fragmentów dwóch genów, w wyniku czego powstaje tzw. **gen fuzyjny**. Fragmenty genów, które ulegają połączeniu mogą znajdować się na tym samym lub na różnych chromosomach.

Przykładem fuzji genów z tego samego chromosomu, jest fuzja genu ALK i EML4 występująca u kilku procent osób z niedrobnokomórkowym **rakiem płuca**. W wyniku fuzji genów, powstaje białko EML4-ALK, które aktywuje szlaki sygnałowe prowadzące do nadmiernej proliferacji (namnażania się) komórek oraz do hamowania ich apoptozy (niszczenia komórek).

Fuzja genów prowadzi też do rozwoju **przewlekłej białaczki szpikowej.** U chorych na ten nowotwór występuje gen fuzyjny BCR-ABL, który powstaje przez połączenie fragmentu genu BCR znajdującego się na chromosomie 22 i fragmentu genu ABL z chromosomu 9. Białko kodowane przez gen BCR-ABL jest stale aktywne, co prowadzi do wzmożonej proliferacji komórek szpikowych.

Co to są biomarkery (markery) nowotworowe?

Markery nowotworowe to substancje, które w zdrowym organizmie nie występują albo występują w niewielkiej ilości a ich **podwyższony poziom może wskazywać na proces chorobowy**. Ich poziom oznacza się zwykle z krwi albo moczu. Biomarkerami nazywa się natomiast niektóre białka obecne na komórkach nowotworowych, których poziom bada się z tkanki guza albo mutacje w genach, które mogą określać rokowanie lub być pomocne w **wyborze optymalnej terapii.**

Markery nowotworowe mogą być wykorzystywane w badaniach przesiewowych w celu wczesnego wykrycia raka albo już w trakcie leczenia do monitorowania jego skuteczności i oceny zaawansowania nowotworu. Co ważne, podwyższone stężenie markera nowotworowego nie zawsze wskazuje na rozwój raka. Może być obecne również w innych schorzeniach a także u osób zdrowych, dlatego **badanie poziomu markerów nie może być jedyną metodą diagnostyki nowotworu** a wynik badania zawsze należy skonsultować z lekarzem.

Do **markerów nowotworowych** należą między innymi:

- **Antygen nowotworowy CA-125** – Jego zwiększone stężenie notuje się

w **raku jajnika,** ale może być spowodowane również stanami zapalnymi narządu rodnego, endometriozą, ciążą albo miesiączką. Jego badanie jest wskazane u chorych na raka jajnika w celu oceny skuteczności chemioterapii i radioterapii oraz po leczeniu chirurgicznym.

- **Antygen rakowo-płodowy**, inaczej karcyno-embrionalny (**CEA**) – Produkowany jest w dużych ilościach w życiu płodowym a u dorosłych zdrowych osób występuje na bardzo niskim poziomie. Podwyższony poziom występuje często u osób z **rakiem jelita grubego** oraz rzadziej, w przypadku raka płuc, raka trzustki, raka żołądka, raka szyjki macicy, raka piersi, raka jajnika, raka pęcherza moczowego lub raka prostaty. Może też występować w chorobach nienowotworowych, np. przy zapaleniu wątroby, marskości wątroby, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Poziom tego markera oznacza się w celu oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowej oraz przy podejrzeniu przerzutów lub wznowy choroby onkologicznej.

- **Swoisty antygen sterczowy (PSA)** – Antygen ten jest swoisty narządowo, tzn. wytwarzany jest tylko przez komórki prostaty. Podwyższony poziom może wskazywać na schorzenia tego narządu, ale nie zawsze są to zmiany złośliwe. Badanie stężenia PSA stosowane jest w diagnostyce, leczeniu i monitorowaniu raka prostaty.

Biomarkery nowotworowe to m.in.:

- **Receptor HER2** – Białko HER2 obecne jest na wszystkich komórkach piersi a jego zbyt wysoki poziom (nadekspresja receptora HER2) jest odpowiedzialny za bardziej agresywną odmianę **raka piersi**. Wykrycie nadekspresji pozwala na zastosowanie leków celowanych, skierowanych na receptor HER2.

- **Mutacja genu BRAF** – Występuje w ok. 50% przypadków **czerniaka** a jej wykrycie umożliwia zastosowanie leków celowanych tzw. inhibitorów BRAF.

Co to jest przeciwciało monoklonalne?

Przeciwciała (inaczej immunoglobuliny) to **cząsteczki białkowe**, mające kształt litery Y, **wykorzystywane przez układ odpornościowy do zwalczania patogenów.** Wydzielane są przez limfocyty B, które aktywowane są przez antygeny (antygenem może być np. specyficzne białko na powierzchni szkodli-

wej komórki). Każdy pobudzony przez antygen limfocyt B tworzy klony komórek w śledzionie oraz węzłach chłonnych.

Przeciwciałami monoklonalnymi nazywa się **przeciwciała, które powstają z jednego klonu limfocytów B.** Charakteryzują się one **wysoką specyficznością**, tzn. mogą łączyć się tylko z jednym konkretnym fragmentem (tzw. epitopem) antygenu. W przeciwieństwie do nich, przeciwciała poliklonalne są mniej specyficzne, tzn. rozpoznają różne epitopy.

Przeciwciała monoklonalne znalazły zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny: w onkologii, w transplantologii, dermatologii, kardiologii. W procesie ich tworzenia wykorzystuje się komórki **szpiczaka mnogiego**, które łączy się z limfocytami B. Limfocyt B odpowiada za swoistość danego przeciwciała (określa z jakimi epitopami będzie wiązać się przeciwciało), natomiast komórka szpiczaka będąc komórką nowotworową, a więc „nieśmiertelną", umożliwia nieograniczenie długą hodowlę przeciwciał w laboratorium. Limfocyty B mogą pochodzić z organizmu zwierzęcego (zwykle pobierane są ze śledziony myszy) lub z organizmu ludzkiego. Tworzy się też tzw. **chimeryczne przeciwciała monoklonalne**, będące w 65-90% przeciwciałami ludzkimi oraz **humanizowane przeciwciała monoklonalne**, które są w 95% przeciwciałami ludzkimi.

Wszystkie przeciwciała monoklonalne mają w nazwie końcówkę „mab" oraz określenie typu przeciwciała. Przeciwciała mysie mają w nazwie „o" (np. ibritumomab stosowany w chłoniakach nieziarniczych), przeciwciała chimeryczne – „xi" (np. cetuximab stosowany w **raku jelita**), humanizowane – „zu" (np. trastuzumab stosowany w **raku piersi)**, a przeciwciała w pełni ludzkie – „u" (np. panitumumab stosowany w **raku jelita**).

Pierwszym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w onkologii jest rytuksymab (ang. rituximab), dopuszczony przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w 1997 roku. Lek ten skierowany jest przeciwko antygenowi CD20 – jest to białko obecne na ponad 90% komórek chłoniaków z limfocytów B i **przewlekłej białaczki limfatycznej**. Przeciwciało wiąże się z antygenem i doprowadza do rozpadu komórek nowotworowych.

Do nowszych leków będących przeciwciałami monoklonalnymi należy np. pertuzumab, dopuszczony w USA w 2012 roku i stosowany w leczeniu HER-2-dodatniego raka piersi. Przeciwciało to przyłącza się do białka HER2 znajdującego się na powierzchni komórek rakowych i powstrzymuje wytwarzanie sygnałów powodujących wzrost komórek.

Co to są inhibitory kinaz tyrozynowych?

Kinazy tyrozynowe to jeden z rodzajów kinaz białkowych, czyli enzymów biorących udział w reakcji fosforylacji białka (przyłączenia grupy fosforanowej do danej cząsteczki białka). Fosforylacja białka prowadzi do zmiany tzw. konformacji, czyli układu atomów w cząsteczce a to z kolei powoduje zmianę w aktywności białka albo jego zdolności do wiązania się z innymi białkami.

Kinazy tyrozynowe pośredniczą w regulacji większości dróg przenoszenia sygnału zewnątrzkomórkowego oraz kontrolują takie procesy, jak wzrost, różnicowanie komórek, cykl komórkowy, sygnalizacja wewnątrzkomórkowa. Ze względu na ich kluczową rolę w procesie przenoszenia sygnałów, odpowiednia regulacja ich aktywności jest niezbędna dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. W wyniku mutacji genów kodujących kinazy, może dojść do nadmiernej aktywacji tych enzymów a to prowadzi do niekontrolowanego wzrostu i namnażania się komórek, zwiększenia angiogenezy (tworzenia naczyń krwionośnych w obrębie guza) oraz wystąpienia przerzutów nowotworu.

Leki będące inhibitorami kinaz tyrozynowych mają za zadanie blokować aktywność tych enzymów. Pierwszym lekiem z tej grupy stosowanym w terapii przeciwnowotworowej jest imatinib, zarejestrowany w USA w 2001 roku. Wskazany jest on w leczeniu niektórych nowotworów krwi, m.in. przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej a jego działanie polega na hamowaniu aktywności kinazy tyrozynowej Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych.

Inne leki z tej grupy to m.in. lapatinib, który hamuje receptor EGFR (ErbB1) oraz receptor HER2 (ErbB2) i wskazany jest w raku piersi z nadekspresją receptora HER2, a także regorafenib, który ogranicza aktywność wielu różnych kinaz tyrozynowych i stosowany jest w raku jelita grubego, w raku wątroby i nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Co to jest badanie cytogenetyczne?

Cytogenetyka jest działem genetyki zajmującym się badaniem chromosomów, czyli struktur zawierających informację genetyczną. Zestaw chromosomów w komórkach somatycznych (tzn. wszystkich poza komórkami płciowymi) nazywa się kariotypem, dlatego badanie cytogenetyczne nazywa się również badaniem kariotypu.

Badanie cytogenetyczne wykonuje się zwykle z limfocytów krwi obwodowej, ale może być także przeprowadzone na innym materiale, np. komórkach szpiku kostnego. Badanie ma na celu sprawdzić prawidłowość liczby i struktury chromosomów.

Wynik badania przedstawia się w postaci zapisu kariotypu. Prawidłowy kariotyp człowieka składa się z 46 chromosomów, pogrupowanych w pary, z czego 22 pary to tzw. chromosomy autosomalne, niezwiązane z płcią, natomiast 23. para chromosomów determinuje płeć. U kobiet występują dwa chromosomy X (zapis kariotypu: 46,XX) a u mężczyzn jeden chromosom X i jeden chromosom Y (46,XY).

Badanie cytogenetyczne wykrywa aberracje liczbowe, np. obecność dodatkowego chromosomu, tzw. trisomię oraz aberracje strukturalne. Wśród nich wyróżnia się m.in. delecję (utratę fragmentu chromosomu), translokację (przeniesienie fragmentu chromosomu w inne miejsce tego samego chromosomu albo na inny chromosom), duplikację (podwojenie fragmentu chromosomu), inwersję (odwrócenie fragmentu chromosomu).

Każdą **aberrację chromosomową** oznacza się w zapisie kariotypu, określając dokładnie rodzaj zmiany oraz jej lokalizację. Przykładowo delecję zapisuje się skrótem „del" a translokację literą „t". Lokalizację podaje się zapisując numer chromosomu, jego ramię („p" – ramię krótkie, „q" – ramię długie), numer regionu i numer prążka. Dla przykładu zapis 5q32 oznacza chromosom 5, ramię długie, region 3, prążek 2.

Badanie cytogenetyczne przeprowadza się m.in. w przypadku podejrzenia **przewlekłej białaczki szpikowej.** U ok. 95% pacjentów z tym typem nowotworu występuje tzw. chromosom Philadelphia. Fragment genu BCR, znajdujący się na chromosomie 22 w rejonie q11, łączy się z genem ABL zlokalizowanym na chromosomie 9 w rejonie q34. W rezultacie tej translokacji powstaje **gen fuzyjny** BCR-ABL a na wyniku badania cytogenetycznego mutację tę zapisuje się jako t(9;22)(q34;q11).

Co to jest badanie molekularne?

Badanie molekularne polega na wykrywaniu mutacji na poziomie cząsteczki **DNA**. Materiał genetyczny podlegający badaniu może pochodzić z krwi, śliny, guza lub jego fragmentu pobranego w trakcie biopsji.

Badania molekularne w onkologii pozwalają na wykrycie m.in. **mutacji w genie** BRCA1 lub BRCA2, które zwiększają ryzyko **raka piersi** i **raka jajnika** albo mutacji w genie KRAS lub NRAS, które występują u niektórych osób chorujących na **raka jelita grubego**. Zdiagnozowanie określonych mutacji pozwala na **spersonalizowanie terapii** i dobranie odpowiednich leków celowanych.

Badania molekularne wskazane są też w niektórych przypadkach u osób zdrowych i pozwalają na ocenę predyspozycji do rozwoju rodzinnej postaci nowotworów.

Co to jest onkogen?

Onkogeny są to geny, których aktywność może prowadzić do przekształcenia zdrowych komórek w komórki nowotworowe. Powstają z **protoonkogenów**, tzn. prawidłowych genów, które potencjalnie mogą wyzwolić proces transformacji nowotworowej. Protoonkogeny, a konkretnie ich produkty, tzn. białka biorą udział w takich procesach, jak regulacja cyklu komórkowego, różnicowania komórek, ich proliferacji (namnażania się).

Mutacje powstające w protoonkogenach prowadzą do przekształcenia się ich w **onkogen**. Onkogeny są nadmiernie aktywne i niewrażliwe na bodźce powodujące wyłączenie genów, co powoduje nadmierne namnażanie się komórek i rozwój choroby nowotworowej.

Przykładem genu, który bierze udział w rozwoju raka, jest gen RAS. Gen ten, będąc w formie protoonkogenu, czyli działając prawidłowo, wyłącza lub włącza komórki, które biorą udział w kontroli namnażania się komórek. Jeśli jednak ulegnie mutacji, staje się onkogenem i znajduje się cały czas w pozycji włączającej, co prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek. Mutacje genu RAS są obecne w wielu typach nowotworów, a szczególnie często w **raku jelita grubego** i w raku trzustki.

Co to są geny supresorowe?

Geny supresorowe, zwane też antyonkogenami to geny kodujące białka, których zadaniem jest hamowanie procesów wzrostu i różnicowania się komórek oraz utrzymanie stabilności genetycznej komórki. **Mutacje** w tych

genach prowadzą do niekontrolowanej proliferacji (namnażania się) komórek i w rezultacie do rozwoju choroby nowotworowej.

Przykładem genu supresorowego jest gen TP53, kodujący białko p53. Białko to bierze udział m.in. w procesach naprawy DNA, a jeśli naprawa nie jest możliwa, wywołuje apoptozę (śmierć) komórki. Mutacje w genie TP53 powodują powstanie zmienionego białka p53, które nie spełnia swojej funkcji, co prowadzi do namnażania się nieprawidłowych komórek.

Co to jest enzym?

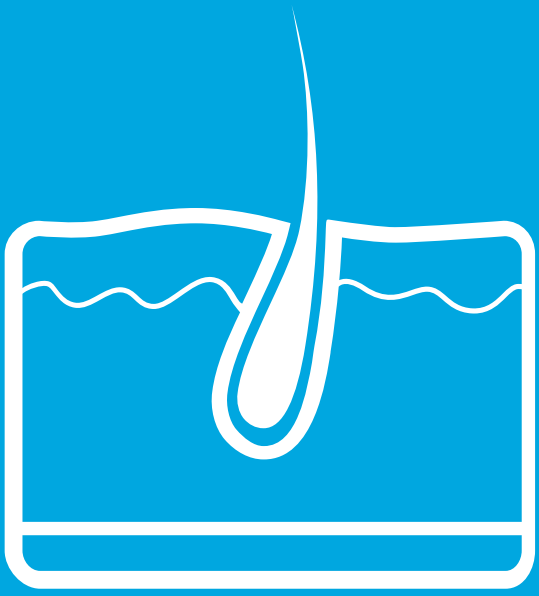
Enzymy to cząsteczki, w większości białkowe, które **przyspieszają zachodzenie reakcji chemicznych** w organizmach żywych. Prawie wszystkie reakcje chemiczne związane z funkcjonowaniem organizmów żywych, aby osiągnąć wystarczającą wydajność, potrzebują udziału enzymów. Enzymy są wysoce specyficzne, co znaczy, że dany enzym bierze udział w tylko kilku różnych reakcjach.

Mutacje w genach kodujących enzymy mogą być przyczyną wielu chorób. Należą do nich m.in. niektóre choroby metaboliczne, jak galaktozemia. U osób z tą chorobą, organizm nie produkuje enzymów odpowiadających za metabolizm galaktozy – cukru, wchodzącego w skład laktozy zawartej w mleku. Prowadzi to do gromadzenia się nadmiaru galaktozy (w zdrowym organizmie jest przekształcana w glukozę) a to w rezultacie powoduje uszkodzenie narządów wewnętrznych, m.in. wątroby, nerek, układu nerwowego.

Do enzymów należą też **kinazy tyrozynowe**, których rolą jest regulacja podziałów i różnicowania komórek. Ich nadmierna aktywność prowadzi do rozwoju chorób nowotworowych, dlatego w ich leczeniu stosuje się tzw. **inhibitory kinaz tyrozynowych.**

Rodzaje raka

Czerniak



Czerniak jest to nowotwór skóry, ale może rozwinąć się także w błonach śluzowych czy pod paznokciami.

Czerniak występujący w oku ma zupełnie odmienną biologię niż inne czerniaki. Nowotwór rozwija się w komórkach produkujących barwnik, tzw. melanocytach. Podstawową metodą leczenia czerniaka jest chirurgia i to ona daje największe szanse na wyleczenie. Nowotwór we wczesnym stadium może być usunięty poprzez wycięcie zmiany z odpowiednio szerokim marginesem zdrowych tkanek.

Dowiedz się, na jakim etapie jest Twoja choroba. Jeśli czerniak jest w stadium zaawansowanym – dopytaj się Twojego lekarza o wszystkie możliwości terapeutyczne, także o leczenie celowane.

Często jednak, czerniak rozpoznawany jest w stadium nieoperacyjnym, gdy choroba rozprzestrzeniła się na cały organizm. Opcją terapeutyczną w przypadku zaawansowanego stadium czerniaka jest leczenie ogólnoustrojowe. Wybór terapii uzależniony jest od potwierdzenia obecności specyficznych **mutacji.**

Obecnie znamy trzy podstawowe **mutacje w genach: *BRAF*, *C-KIT*, *NRAS***, z których dwie pierwsze stanowią cele terapeutyczne u chorych na czerniaka w stadium zaawansowanym. Mutacja BRAF występuje w czerniaku skóry, a C-KIT w czerniaku podpaznokciowym lub błon śluzowych.

MUTACJE CZERNIAKA

GEN *BRAF*

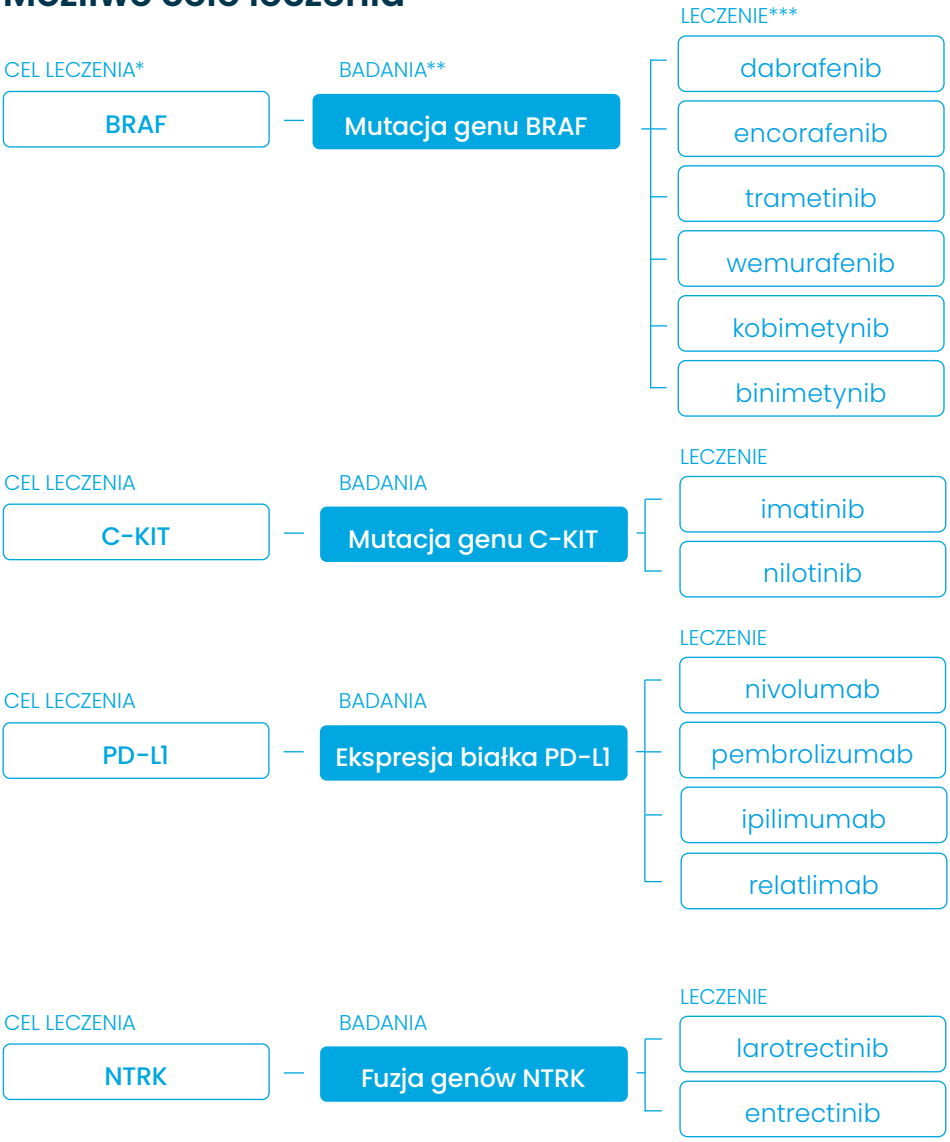
- **stanowi cel terapeutyczny**
- **LECZENIE CELOWANE**

GEN *C-KIT*

- **stanowi cel terapeutyczny**
- **LECZENIE CELOWANE**

Ponad 50% chorych na czerniaka posiada mutację w genie BRAF. W 15-20% przypadków czerniaka znajdowane są zmiany w genie NRAS, zaś w genie C-KIT u ok. 15% wystąpień.

Możliwe cele leczenia



* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

MUTACJA GENU BRAF

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA MUTACJA GENU *BRAF* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Badanie w kierunku mutacji *BRAF* powinno być przeprowadzone wśród chorych na czerniaka skóry, u których nastąpiło uogólnienie choroby. Czerniaki z mutacją BRAF źle rokują. Choroba ma agresywny przebieg powiązany z krótszym czasem przeżycia.

Zalecane jest badanie genu BRAF metodą NGS. W przypadku potwierdzenia takiej mutacji można zastosować połączenia leków z grupy inhibitorów BRAF z inhibitorami MEK:

inhibitory BRAF:		inhibitory MEK:
dabrafenib	+	**trametynib**
wemurafenib	+	**kobimetynib**
enkorafenib	+	**binimetynib**

Mutacja genu C-KIT

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA MUTACJA GENU *C-KIT* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Badanie na obecność zmutowanego genu C-KIT jest opcjonalne. Jednak w przypadku czerniaka zlokalizowanego w charakterystycznych obszarach ciała szansa na wystąpienie takiej mutacji jest większa. Są to zmiany:

- **na dłoniach, podeszwach oraz pod paznokciami (czerniak podpaznokciowo-kończynowy),**
- **wewnątrz ust oraz na innych śluzówkach (czerniak błon śluzowych),**
- **na obszarach skóry, która narażona jest na przewlekłą ekspozycję na światło słoneczne.**

Stwierdzenie obecności mutacji w genie KIT jest markerem prognostycznym związanym z gorszym rokowaniem w odniesieniu do czerniaków bez tej zmiany.

Jeśli mutacja w genie C-KIT** zostanie potwierdzona, istnieje potencjalna możliwość zastosowania terapii inhibitorem C-KIT:

- **imatynib**
- **nilotinib**

Ekspresja białka PD-L1

Immunoterapia, czyli metoda wykorzystująca układ odpornościowy do walki z nowotworem, chroni przed nawrotem czerniaka po leczeniu chirurgicznym.

Pacjenci u których można zastosować immunoterapię, mogą otrzymać:

- **niwolumab**
- **pembrolizumab**
- **ipilimumab**
- **relatlimab**

Leki te są ukierunkowane na blokadę białek PD-1 lub CTLA-4 lub LAG-3. Prowadzi to do wzmocnienia przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej.

Immunoterapia to również istotna metoda leczenia czerniaka w stadium zaawansowanym. Jest stosowana w leczeniu zaawansowanego nowotworu czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV niezależnie od statusu mutacji BRAF i/MEK. Oprócz wymienionych już pembrolizumabu i niwolumabu stosowana jest terapia skojarzona:

- **niwolumab + ipilimumab**
- **niwolumab + relatlimab**

Ipilimumab również wzmacnia przeciwnowotworową odpowiedź układu odpornościowego, jednakże w innym mechanizmie. Blokuje on białko CTLA-4 znajdujące się na powierzchni limfocytów T. Białko CTLA-4 jest tzw. immunologicznym punktem kontrolnym. Dzięki jego zablokowaniu aktywność limfocytów T w kierunku zwalczania komórek nowotworowych zostaje przywrócona.

Relatlimab blokuje zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem szlaku LAG-3. Antagonizm tego szlaku sprzyja proliferacji limfocytów T i wydzielaniu cytokin. Skojarzenie niwolumabu (anty-PD-1) i relatlimabu (anty-LAG-3) powoduje zwiększoną aktywację limfocytów T w porównaniu z aktywnością każdego z tych przeciwciał osobno.

Fuzja genów NTRK

NTRK to neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa. Geny kodujące białka TRK mogą ulegać fuzji z innymi nieprawidłowymi genami, co daje sygnał do wzrostu guzów nowotworowych.

Ten typ zmian genetycznych jest rzadki, ale występuje w przypadku szeregu nowotworów, w tym podzbioru nowotworów gruczołów ślinowych zwanych rakami wydzielniczymi.

Leki które skupiają się na tej konkretnej zmianie genetycznej w genach NTRK, nie będąc specyficznymi dla określonego nowotworu, są:

- **larotrektynib**
- **entrektynib**

Larotrektynib i entrektynib zostały zatwierdzone do leczenia nowotworów, które dają przerzuty lub których nie można usunąć chirurgicznie, a których stan uległ pogorszeniu w wyniku innych metod leczenia, które niosą ze sobą nieprawidłowości genetyczne w NTRK.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.

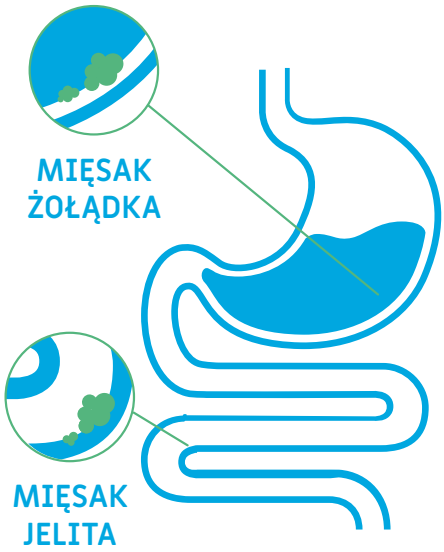
DLA DOCIEKLIWYCH

Co to jest BRAF?
Mutacja w genie BRAF najczęściej dotyczy konkretnego miejsca zwanego kodonem V600E. Komórki czerniaka, które posiadają zmutowany gen, zaczynają produkować nieprawidłowe białko. Prowadzi to do nadaktywności pewnej drogi przekazywania informacji w komórce (szlaku kinazy MAP), co daje sygnał do podziału i skutkuje niekontrolowanym wzrostem komórek nowotworowych. Leki nazwane inhibitorami BRAF biorą sobie za cel to właśnie białko.

Co to jest MEK?
Białko produkowane przez gen MEK również jest elementem szlaku kinazy MAP przekazującym sygnał od zmutowanego białka BRAF do wnętrza komórki. Dlatego też połączenie inhibitorów BRAF i MEK umożliwia silniejsze zablokowanie pobudzania komórki przez zmutowane białko BRAF. Już samo stosowanie inhibitora MEK powoduje zmniejszenie się masy czerniaka, jednak to właśnie skojarzone leczenie preparatami z dwóch różnych grup daje najlepsze rezultaty. Kluczowe jest potwierdzenie mutacji w genie BRAF, ponieważ wykazano, że inhibitory BRAF czy MEK nie działają u pacjentów z prawidłowym białkiem BRAF i nie powinny być stosowane u takich chorych.

GIST

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są złośliwymi guzami tkanek miękkich, tzw. mięsakami



Najczęściej występują w żołądku, nieco rzadziej w jelicie cienkim, wyjątkowo w innych częściach przewodu pokarmowego.

Najskuteczniejszą metodą leczenia jest chirurgia. Niestety, nie zawsze doszczętna resekcja guza jest możliwa. Z powodu niespecyficznych objawów nowotwór jest często rozpoznawany w stadium nieoperacyjnym i/lub uogólnionym.

W takich przypadkach konieczne jest dodatkowe leczenie. GIST wykazują niewielką odpowiedź na chemioterapię i radioterapię. Standardem jest leczenie celowane.

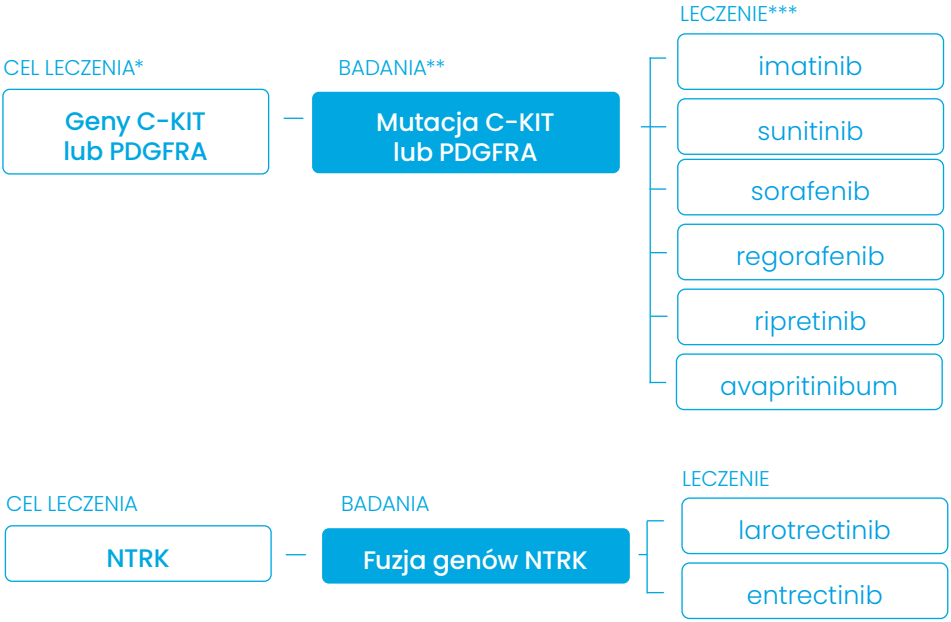
GIST wykazują niewielką odpowiedź na chemioterapię i radioterapię. Standardem jest leczenie celowane.

Problemem w leczeniu GIST jest wznowa po pierwszej operacji. Ryzyko nawrotu nowotworu wzrasta, gdy pierwotny guz znajduje się poza żołądkiem oraz gdy indeks mitotyczny (wskaźnik szybkości namnażania komórek nowotworowych) jest wysoki. Jeśli lekarz uzna, że ryzyko nawrotu jest średnie lub wysokie, zalecana jest uzupełniająca terapia celowana.

**Dowiedz się,
czy Twój guz można
usunąć w całości.**

**Jeśli nie –
spytaj lekarza,
czy kwalifikujesz się
do leczenia celowanego.**

Możliwe cele leczenia



Mutacje genów C-KIT lub PDGRA

Czynnikiem, który rozpoczyna proces nowotworowy jest mutacja w genach C-KIT lub PDGFRA. Mutacja w genie *C-KIT* obecna jest u 80-85% pacjentów. Ok. 5-10% guzów zawiera mutację w genie *PDGFRA*. Pozostałe 10% przypadków to sytuacje, kiedy nie znaleziono konkretnej mutacji (tzw. typ dziki).

* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNO SIĘ BADAĆ MUTACJE GENÓW *C-KIT* ORAZ *PDGFRA* I JAKIE MAJĄ ONE ZNACZENIE?

KIT – badanie tego genu stanowi kryterium rozpoznania GIST. Jest to kluczowe badanie przy oszacowaniu przebiegu choroby oraz przy wyborze terapii. Badanie wykonuje się z tkanki nowotworowej.

PDGFRA – w przypadku braku mutacji w genie KIT, ważne jest poszerzenie diagnostyki o badanie genu PDGFRA w celu dobrania terapii. Badanie wykonuje się z tkanki nowotworowej. Czynnikiem, który rozpoczyna proces nowotworowy, jest **mutacja w genach *C-KIT* lub *PDGFRA*.**

Ocena mutacji w genie *C-KIT* i obecności białka C-KIT stanowi najważniejsze kryterium rozpoznania GIST. Badanie tkanki guza na obecność tego białka powinno być przeprowadzone u wszystkich pacjentów z podejrzeniem GIST. Ponadto zaleca się ocenę obecności zmutowanego genu C-KIT lub PDGFRA, gdyż jest ona istotna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie.

Wykryta mutacja stanowi najważniejsze wskazanie do leczenia celowanego, które w przypadku GIST polega na stosowaniu następujących leków zwanych **inhibitorami kinaz tyrozynowych:**

- **imatynib – lek z wyboru**
- **sunitynib**
- **sorafenib**
- **regorafenib lub ripretynib**

Do leczenia kwalifikują się pacjenci wykazujący obecność mutacji *KIT* lub *PDGFRA*, z wyłączeniem mutacji D842V w eksonie 18 genu *PDGFRA* (mutacja warunkująca oporność na leczenie celowane).

W przypadku wykrycia mutacji D842V genu PDGFRA można zastosować nierefundowane leczenie lekiem:

- **avapritinibum.**

Fuzja genów NTRK

NTRK to neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa. Geny kodujące białka TRK mogą ulegać fuzji z innymi nieprawidłowymi genami, co daje sygnał do wzrostu guzów nowotworowych.

Ten typ zmian genetycznych jest rzadki, ale występuje w przypadku szeregu nowotworów, w tym podzbioru nowotworów gruczołów ślinowych zwanych rakami wydzielniczymi.

Leki które skupiają się na tej konkretnej zmianie genetycznej w genach NTRK, nie będąc specyficznymi dla określonego nowotworu, są:

- **larotrektynib**
- **entrektynib**

Larotrektynib i entrektynib zostały zatwierdzone do leczenia nowotworów, które dają przerzuty lub których nie można usunąć chirurgicznie, a których stan uległ pogorszeniu w wyniku innych metod leczenia, które niosą ze sobą nieprawidłowości genetyczne w NTRK.

ZAPAMIĘTAJ!

Mutacja C-KIT powinna zostać poddana analizie. Nazywa się to ustaleniem statusu mutacji. Należy określić, na którym odcinku, tzw. eksonie, gen jest zmutowany. Największe znaczenie ma wykrycie mutacji w eksonach 9 i 11 genu C-KIT. Ma to wpływ na dawkowanie oraz dobór leku.

Upewnij się, że ustalono status Twojej mutacji. Pozwoli to na oszacowanie odpowiedzi na leczenie oraz dobranie dawki leku.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.

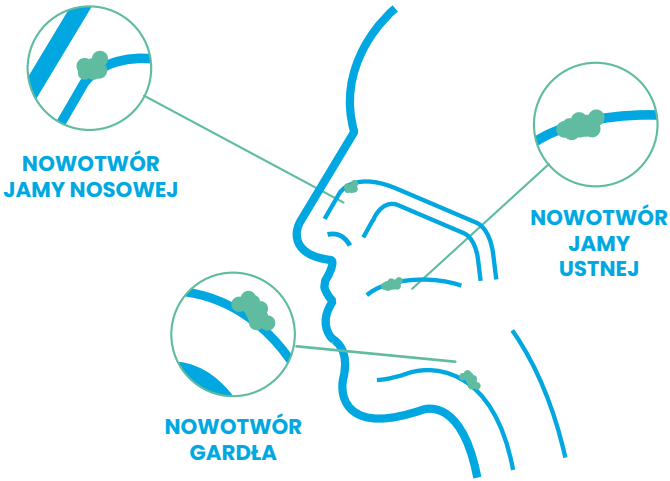
DLA DOCIEKLIWYCH

Gen C-KIT podzielony jest na 21 odcinków, tzw. eksonów, które zawierają informację genetyczną. W przypadku GIST mutacje najczęściej obserwuje się w eksonach 9, 11, 13 i 17 genu C-KIT. Zmiana w eksonie 11 stanowi większość mutacji (ok. 70%). W genie PDGFRA (receptora α płytkopochodnego czynnika wzrostu) najczęściej mutują eksony 12, 14 i 18.

Mutacje w genach C-KIT i PDGFRA mają charakter wykluczający. Oznacza to, że nie mogą występować w obu genach jednocześnie. Jeśli u pacjenta zdiagnozowano mutację w genie C-KIT, to nie ma on zmienionego genu PDGFRA.

Rak głowy i szyi

Pojęcie raka regionu głowy i szyi obejmuje złośliwe nowotwory umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, zatoki oboczne nosa, czy gruczoły ślinowe), które rozwijają się z tkanek nabłonka.



W około 90% przypadków jest to nabłonek typu płaskiego stanowiący wyściółkę tych przewodów i jam. Nowotwory takie nazywamy rakami płaskonabłonkowymi.

Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka obszaru głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego są leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Często stosuje się kojarzenie obu metod. Niestety zdecydowaną większość nowotworów tej lokalizacji rozpoznaje się w zaawansowanym stadium klinicznym, a u połowy pacjentów leczonych radykalnie dochodzi do wznowy lub uogólnienia choroby nowotworowej. Wówczas niemal jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Nadzieję dla pacjentów niosą terapie immunologiczne, które opierają się na pobudzeniu i wzmocnieniu odpowiedzi układu immunologicznego do walki z komórkami nowotworowymi.

Immunoterapia, która znalazła zastosowanie w leczeniu chorych na raka głowy i szyi polega na użyciu przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak PD-1/PD-L1.

Możliwe cele leczenia

* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

Ekspresja białka PD-L1

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNO SIĘ BADAĆ EKSPRESJĘ BIAŁKA *PD-L1* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

U pacjentów z nieleczonym wcześniej płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi zalecane jest wykonanie badania ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej.

Na tej podstawie pacjenci mogą być kwalifikowani do leczenia immunoterapią z zastosowaniem leku:

- **pembrolizumab** - w przypadku pacjentów wykazujących dodatni wynik ekspresji białka PD-L1 w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani w monoterapii, lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU)
- **niwolumab** - w przypadku pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

W określonych wskazaniach klinicznych, możesz być kandydatem/ką do leczenia immunoterapią niezależnie od statusu białka PD-L1.

Zapytaj swojego lekarza, czy kwalifikujesz się do leczenia immunologicznego.

Ważne!
Ekspresja białka PD-L1 powinna być oceniana z zastosowaniem zwalidowanego testu w laboratorium, które posiada doświadczenie w analizie tego badania.

Mutacja EGFR

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest białkiem znajdującym się na powierzchni komórki. W zdrowej komórce pomaga jej rosnąć oraz się dzielić. Niektóre komórki nowotworowe posiadają zbyt dużo EGFR, co pozwala im rosnąć szybciej.

W przypadku miejscowo zaawansowanej choroby w skojarzeniu z radioterapią u pacjentów bez przerzutów i przeciwskazaniem do chemioterapii z udziałem cisplatyny lub w przypadku nawrotu lub przerzutów odległych w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny można zastosować lek celowany:

- **cetuksymab**

Lek ten jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Fuzja genów NTRK

NTRK to neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa. Geny kodujące białka TRK mogą ulegać fuzji z innymi nieprawidłowymi genami, co daje sygnał do wzrostu guzów nowotworowych.

Ten typ zmian genetycznych jest rzadki, ale występuje w przypadku szeregu nowotworów, w tym podzbioru nowotworów gruczołów ślinowych zwanych rakami wydzielniczymi.

Leki które skupiają się na tej konkretnej zmianie genetycznej w genach NTRK, nie będąc specyficznymi dla określonego nowotworu, są:

- **larotrektynib**

- **entrektynib**

Larotrektynib i entrektynib zostały zatwierdzone do leczenia nowotworów, które dają przerzuty lub których nie można usunąć chirurgicznie, a których stan uległ pogorszeniu w wyniku innych metod leczenia, które niosą ze sobą nieprawidłowości genetyczne w NTRK.

Ważne!

Należy pamiętać, że decyzja o możliwości zastosowania danej terapii zależy od uwarunkowań klinicznych i decyzji lekarza prowadzącego.

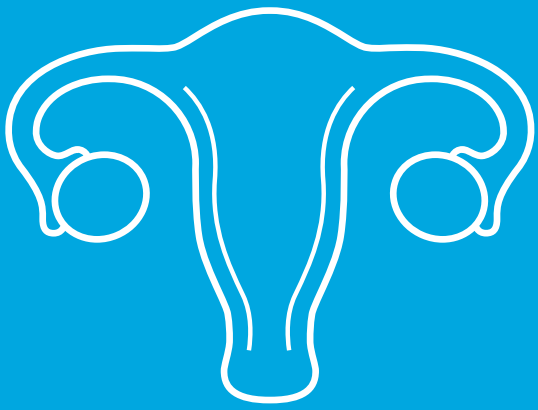
Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.

DLA DOCIEKLIWYCH

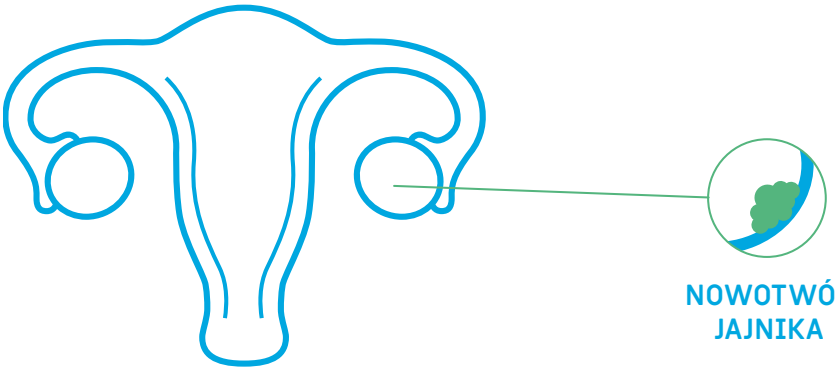
Ucieczka komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego stanowi jeden z najważniejszych mechanizmów umożliwiających rozwój i progresję nowotworów. Fizjologicznie układ odpornościowy, a dokładniej limfocyty T, niszczą komórki zmutowane. Część komórek nowotworowych potrafi zahamować działanie limfocytów T poprzez pobudzenie pewnej grupy białek zwanej punktami kontrolnymi odpowiedzi immunologicznej. Jednym z mechanizmów kontroli odpowiedzi immunologicznej jest interakcja PD-1 (tzw. receptor programowanej śmierci komórki) z jego ligandem (substancją, która aktywuje ten receptor), czyli PD-L1. Przeciwciała monoklonalne anty-PD-1 i anty-PD-L1 blokują ten szlak sygnałowy i umożliwiają limfocytom T rozpoznawanie komórek nowotworowych, co przywraca ich aktyw-ność przeciwnowotworową.

Ekspresja białka PD-L1 w tkance nowotworowej oceniana jest przez lekarza patomorfologa. Dostępne są dwie techniki pomiaru PD-L1: TPS (ang. Tumor Proportion Score), który mierzy PD-L1 w komórkach nowotworowych oraz CPS (ang. Combined Positive Score), który mierzy PD-L1 w guzie i komórkach układu odpornościowego. Wynik oceny ekspresji białka przedstawiony za pomocą tych dwóch wskaźników pozwoli na dobór odpowiedniej immunoterapii.

Rak jajnika



Jajnik to jeden z bardziej złożonych narządów w kobiecym organizmie, a jego funkcje realizowane są przez różne typy komórek.



Z tego powodu zmiany nowotworowe, które mogą rozwinąć się w jajniku, są bardzo różnorodne. Leczenie tak skomplikowanej choroby zależy od wielu czynników. Przede wszystkim należy poznać typ histologiczny nowotworu, co możliwe jest poprzez zbadanie pobranej tkanki guza – najczęściej podczas operacji.

Raka jajnika podzielono na dwa główne typy, różniące się od siebie profilem molekularnym, rodzajem wzrostu oraz rokowaniem.

RAK JAJNIKA

TYP I

- wykrywany we wczesnym stadium

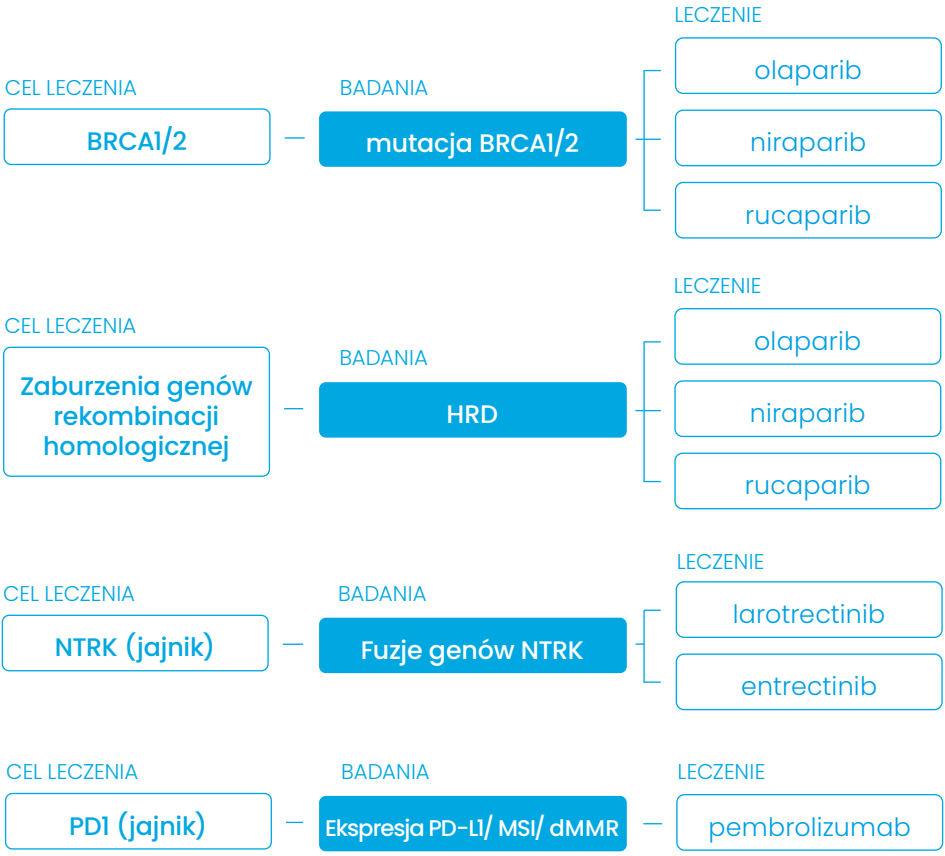
TYP II

- duża agresywność
- szybki wzrost
- wykrywany w zaawansowanym stadium

O ile typ I rozpoznawany jest zwykle na wczesnym etapie zaawansowania i rokuje dobrze, to typ II nie posiada już tak dobrej prognozy.

Nowotwory jajnika typu II (najczęściej **raki surowicze**) charakteryzują się dużą agresywnością oraz bardzo szybkim wzrostem. Z tego powodu oraz ze względu na mało specyficzne objawy rozpoznanie stawiane jest zazwyczaj w zaawansowanym stadium.

Możliwe cele leczenia



* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

Mutacja BRCA1/2

U KTÓRYCH PACJENTEK POWINNA BYĆ BADANA MUTACJA *BRCA1/2* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Wszystkie chore z rakiem jajnika powinny być skonsultowane w poradni genetyki onkologicznej oraz mieć wykonane badanie genetyczne w kierunku mutacji BRCA1 i BRCA2.

Badanie genów BRCA1 i BRCA2 z tkanki nowotworowej ma zastosowanie przy kwalifikacji do leczenia inhibitorem PARP – olaparibem. Wykrycie mutacji w jednym z tych genów otwiera możliwość leczenia dla pacjentek z nowotworem jajnika, także tych ze świeżą diagnozą.

Zapamiętaj!

Oznaczenie mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 jest kluczowe do tego, by dobrze Cię leczyć.

Jeśli oznaczenie obecności mutacji zostanie u Ciebie przeprowadzone w tkance nowotworowej, zidentyfikowana w badaniu zmiana może mieć pochodzenie zarówno nabyte (znajdować się tylko w nowotworze), albo też wrodzone, dlatego warto rozważyć ponowne oznaczenie takiej mutacji w materiale z krwi, wymazu bądź śliny.

Podstawową metodą leczenia raków jajnika w stopniu zaawansowanym jest chemioterapia. Większość chorych dobrze odpowiada na terapię pierwszego rzutu, która zazwyczaj zawiera pochodne platyny. Niestety często choroba nawraca i pojawia się oporność na wcześniejsze leczenie.

W celu podtrzymania odpowiedzi na chemioterapię można zastosować inhibitor PARP:

- **olaparib**
- **rucaparyb**
- **niraparyb** (podanie go nie wymaga oznaczenia mutacji w BRCA ani statusu HRD. Jednak badania kliniczne wykazały, że jest znacznie skuteczniejszy u pacjentek, u których występuje któraś z tych zmian molekularnych.
- **olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem**

W celu dobrania optymalnej terapii znany musi być również stopień zaawansowania choroby. Jeśli proces nowotworowy uogólnił się, możesz potrzebować olaparibu.

KIEDY MOŻNA ZASTOSOWAĆ *OLAPARIB*?

- Typ histologiczny nowotworu to surowiczy rak jajnika.
- Stopień zróżnicowania raka jajnika jest niski.
- Rak jajnika odpowiada na leczenie pochodnymi platyny (jest platynowrażliwy).
- Stwierdzono nawrót raka jajnika.
- Stwierdzono obecność **mutacji *BRCA1/2*** (wrodzonej lub sporadycznej).

INHIBITORY ANGIOGENEZY

Bewacyzumab należy do klasy leków zwanych inhibitorami angiogenezy. Aby nowotwory mogły rosnąć i rozprzestrzeniać się, muszą wytworzyć nowe naczynia krwionośne, aby się odżywić (tzw. angiogeneza). Lek ten wiąże się z białkiem zwanym VEGF (które sygnalizuje powstawanie nowych naczyń krwionośnych) i spowalnia lub zatrzymuje rozwój nowotworu.

Wykazano, że bewacyzumab zmniejsza lub spowalnia rozwój zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika. Wydaje się, że bewacyzumab działa jeszcze lepiej, gdy jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią, wykazując dobre wyniki w zakresie zmniejszania się (lub zatrzymywania wzrostu) nowotworów.

Bewacyzumab można także podawać z olaparybem w leczeniu podtrzymującym u kobiet, których nowotwory mają mutację w genie BRCA lub niestabilność genomową (patrz poniżej), a ich guz uległ znacznemu skurczeniu po chemioterapii zawierającej karboplatynę lub cisplatynę.

Zaburzenia genów rekombinacji homologicznej (HDR)

Jeśli nie wykryto u Ciebie mutacji w genach BRCA1 i BRCA2, warto rozważyć badanie niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD).

CZYM JEST *BADANIE HRD* I JAKIE MA ONO ZNACZENIE?

Badanie HRD analizuje poziom zmian genetycznych w nowotworze. Ma zastosowanie przy kwalifikacji do leczenia inhibitorami PARP i powinno być wykonane u każdej pacjentki, u której badanie genów BRCA1 i BRCA2 nie wykazano obecności mutacji. Przy pozytywnym wyniku (potwierdzony badaniem niedobór homologicznej rekombinacji, HRD) u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika można wdrożyć terapię lekami:

- **olaparyb**
- **niraparib** (podanie go nie wymaga oznaczenia mutacji w BRCA ani statusu HRD)
- **rucaparib**

Raka jajnika podzielono na dwa główne typy, różniące się od siebie profilem molekularnym, rodzajem wzrostu oraz rokowaniem.

Fuzje genów NTRK

W bardzo niewielkiej liczbie przypadków raka jajnika występują zmiany w jednym z genów NTRK. Komórki z tymi zmianami genowymi mogą prowadzić do nieprawidłowego wzrostu komórek i raka.

Fuzja genów NTRK z innymi genami prowadzi do powstania nieprawidłowych białek TRK. Białka z rodziny TRK biorą udział w aktywacji procesów prowadzących do wzrostu i przeżycia komórek. Nieprawidłowe białka TRK nie podlegają mechanizmom kontroli aktywności, co prowadzi do rozwoju nowotworu. Lekami ukierunkowanymi na zablokowanie białek TRK są:

- **entrektynib**
- **larotrektynib**

Leki te można stosować u osób z zaawansowanym rakiem jajnika, u których guz ma zmianę w genie NTRK i nadal rośnie pomimo innych metod leczenia.

Ekspresja PD-L1/ MSI / dMMR

PD-1 to białko występujące w niektórych komórkach odpornościowych (zwanych komórkami T), które zwykle pomaga zapobiegać atakom tych komórek na inne komórki w organizmie. Leki stosowane do blokowania PD-1, wzmacniają odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom nowotworowym. Może to zmniejszyć niektóre nowotwory lub spowolnić ich wzrost.

W sytuacji zaawansowanego raka jajnika, u pacjentów, u których nowotwór zaczyna rosnąć po chemioterapii lub innym leczeniu farmakologicznym, i u których występuje wysoki poziom MSI lub zmiany w genach MMR, można stosować:

- **pembrolizumab**

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka. Sprawdź status refundacji leków w oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

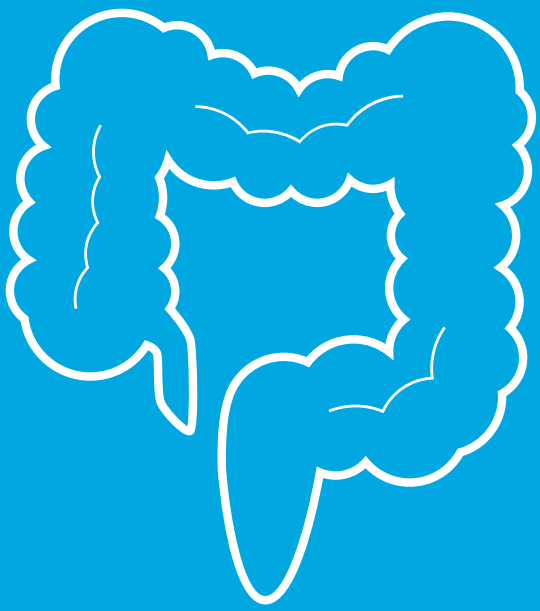
W naszym organizmie nieustannie zachodzą procesy uszkodzeń i naprawy DNA. Mechanizmami odpowiedzialnymi za naprawę sterują odpowiednie białka.

Leki chemioterapeutyczne stosowane w leczeniu raka jajnika powodują uszkodzenia DNA, które są naprawiane przez **białka BRCA1/2 oraz PARP**. U chorych z mutacją genu *BRCA1* lub *BRCA2* komórki nowotworowe bronią się przed chemioterapią, naprawiając DNA przy wykorzystaniu białka PARP.

W takiej sytuacji zastosowanie inhibitora PARP całkowicie blokuje komórce nowotworowej z mutacją *BRCA1/2* naprawę DNA i przeżycie.

Mutacja *BRCA* może być wrodzona i dziedziczna – przekazywana z pokolenia na pokolenie. Obecność mutacji wrodzonej można wykryć w zdrowych komórkach pacjentki (np. krew). Gen może też ulec mutacji dopiero w komórkach guza, mówimy wtedy o mutacji sporadycznej. Mutacje sporadyczne można wykryć tylko w komórkach nowotworowych.

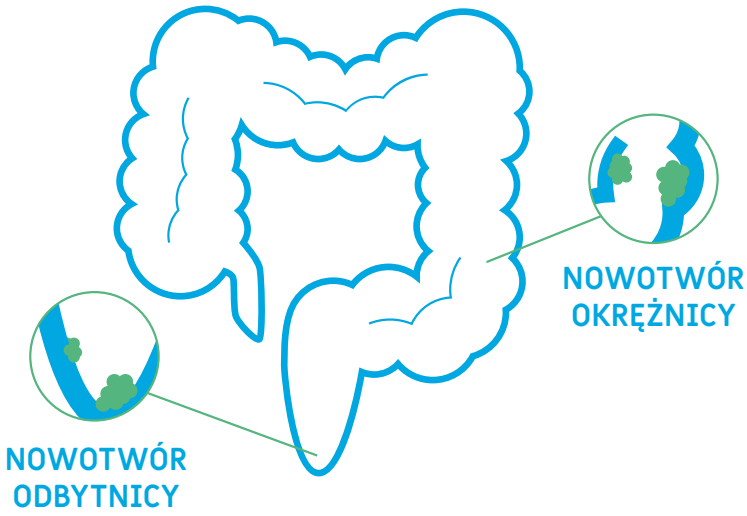
Rak jelita grubego



Rak jelita grubego to złośliwy nowotwór atakujący okrężnicę oraz odbytnicę.

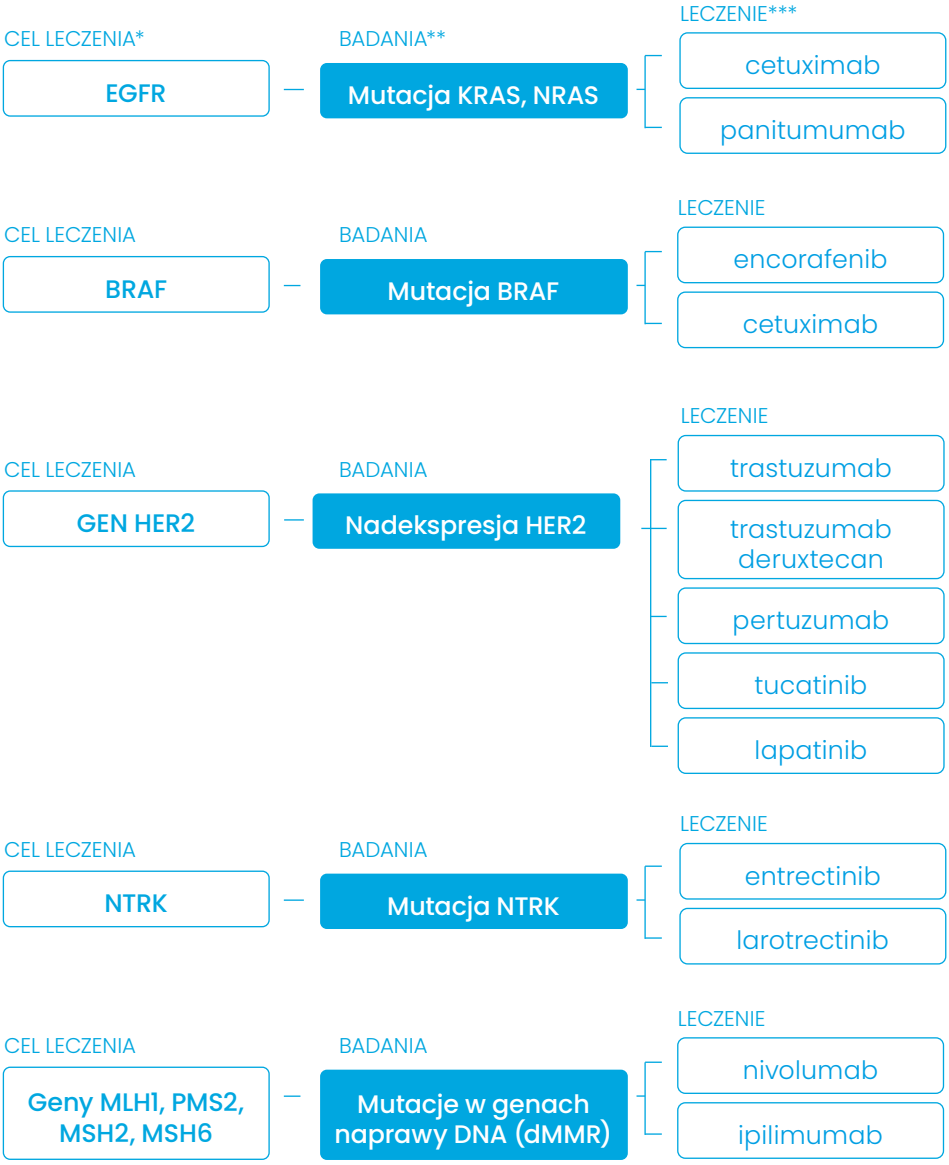
Jest drugim co do częstości występowania nowotworem, a zachorowalność na niego wciąż rośnie. Typ histologiczny, który diagnozowany jest najczęściej, stanowi **gruczolakorak**.

Podstawowym sposobem leczenia jest operacja. Niekiedy resekcja ognisk nowotworowych możliwa jest nawet w przypadku rozsiewu do płuc czy wątroby. Gdy choroba jest uogólniona, a wycięcie guza nie jest możliwe, pozostaje przeciwnowotworowe leczenie przewlekłe (chemioterapia paliatywna).



Jednak oprócz klasycznej chemioterapii pojawiają się nowe leki, które mogą być łączone z chemioterapią lub stosowane samodzielnie. Są to leki ukierunkowane molekularnie.

Możliwe cele leczenia



* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

Mutacje genów KRAS i NRAS

W raku jelita grubego stosuje się leczenie anty-EGFR. Potwierdzenie nadekspresji tego białka metodą immunohistochemiczną pozwala na zastosowanie leczenia celowanego, **pod warunkiem nieobecności mutacji genów *KRAS* i *NRAS*** (konieczne badanie molekularne). Najczęstsze są mutacje w eksonie (odcinku zawierającym informację genetyczną) 2. genu *KRAS*, które występują u 40% chorych. Inne mutacje w genie *KRAS*, a także genie *NRAS* obecne są w ok. 10-15% przypadków raka jelita grubego.

Zapamiętaj!

Mniej więcej 6 na 10 pacjentów z rakiem jelita grubego ma zmutowane białko KRAS lub NRAS.

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNO SIĘ WYKONAĆ OCENĘ MUTACJI GENÓW *KRAS I NRAS* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Każdego pacjenta z przerzutowym rakiem jelita grubego należy przebadać na obecność tej mutacji, by uchronić go przed niepotrzebnym leczeniem i skutkami ubocznymi.

Badanie na obecność mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* determinuje wybór optymalnej terapii. Dostępne leki celowane (tzw. inhibitory EGFR) działają niekorzystnie, gdy w tkance guza obecna jest mutacja *KRAS* lub *NRAS*. Jeśli **mutacja nie zostanie potwierdzona** (zostanie wykluczona), leczenie celowane inhibitorami EGFR będzie aktywne.

W raku jelita grubego stosuje się **przeciwciała monoklonalne anty-EGFR**:

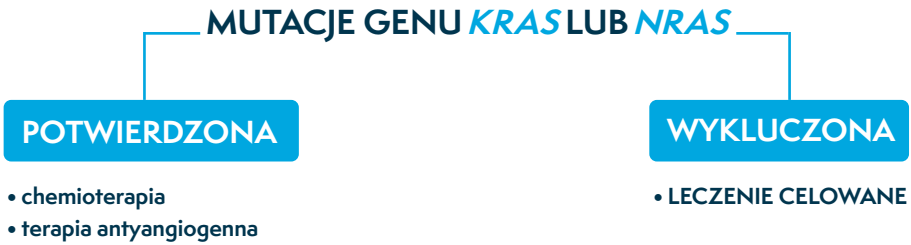
- **cetuksymab,**
- **panitumumab.**

Pacjentom z guzem, którego komórki mają mutację *KRAS* lub *NRAS,* pozostaje leczenie standardową chemioterapią, ewentualnie z dodatkiem leku o działaniu antyangiogennym.

Jeśli Twój nowotwór uogólnił się i nie jest możliwa doszczętna operacja, dostępne są różne terapie, które mogą zahamować dalszy postęp choroby. O szczegóły zapytaj lekarza.

ZAPAMIĘTAJ!

Powinno się określić status mutacji w genach *KRAS* i *NRAS*. Polega to na precyzyjnej analizie poszczególnych odcinków tych genów (tzw. eksonów) zawierających informację genetyczną. Minimum, które powinno być przeprowadzone, to badanie eksonów 2., 3. i 4. genu *KRAS* oraz tych samych eksonów (2-4) w genie *NRAS*.



MUTACJE W GENIE BRAF

W przypadku negatywnego wyniku testu na obecność mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS) kolejnym krokiem powinno być ocena mutacji w genie BRAF. Mutacje te **prawie nigdy nie współistnieją** - wykrycie mutacji genów RAS zazwyczaj oznacza brak mutacji w genie BRAF. Podobnie jak w czerniaku najczęstszym wariantem mutacji BRAF jest zmiana w kodonie V600E. Ta modyfikacja genetyczna występuje u ok. 10% pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium rozsiewu choroby i identyfikuje pacjentów z gorszym rokowaniem, którzy wykazują ograniczoną odpowiedź na leczenie inhibitorami EGFR.

KTÓRZY PACJENCI POWINNI ZBADAĆ MUTACJĘ W GENIE *BRAF* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Mutacja BRAF (V600E) powinna być oznaczona u pacjentów z rakiem jelita grubego w celu oceny rokowania, a także aby wybrać optymalny schemat terapeutyczny. Ponadto u pacjentów z wykrytą niestabilnością mikrosatelitarną (konkretnie utratą MLH1 → MLH1(-)) ewaluacja mutacji w genie BRAF (V600E) jest potrzebna do oszacowania ryzyka występowania zespołu Lyncha. Obecność mutacji przemawia za sporadyczną patogenezą choroby, jednak jej brak nie wyklucza występowania tego zespołu

W przypadku braku mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS) i niepowodzenia terapii inhibitorami EGFR, a także wykrycia mutacji genu BRAF możliwe jest dołączenie leku z grupy inhibitorów BRAF:

- **enkorafenib**

Wykazano, że połączenie terapeutyczne:

- **cetuksymab + enkorafenib**

zastosowane u pacjentów z mutacją w genie BRAF daje lepsze rezultaty, niż monoterapia. Z mutacją genu BRAF często współwystępuje niestabilność mikrosatelitarna (MSI, microsatellite instability).

Upośledzenie mechanizmów uszkodzeń DNA typu „mismatch" (dMMR, deficiency of mismatch repair) prowadzi do niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) — czyli akumulacji mutacji pod postacią zmian małych fragmentów genów (mikrosatelit). Proces ten może być związany z dziedzicznym lub sporadycznym niedoborem aktywności jednego z czterech genów odpowiedzialnych za ten typ naprawy. W przypadku mechanizmu dziedzicznego mamy do czynienia z wrodzonym zespołem Lyncha.

Badanie niestabilności mikrosatelitarnej jest ważne ze względu na ocenę ryzyka zachorowania na nowotwory ze spektrum zespołu Lyncha, a także możliwość przekazania predyspozycji genetycznych potomstwu. Zapytaj swojego lekarza o kwalifikację do tego badania.

U KOGO POWINNO SIĘ WYKONAĆ OCENĘ *NIESTABILNOŚCI MIKROSATELITARNEJ* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Ocena niestabilności mikrosatelitarnej powinna być przeprowadzana u wszystkich pacjentów z rakiem jelita grubego przed rozpoczęciem leczenia. Najczęściej wykonywana jest metodą immunohistochemiczną na tkance nowotworowej.

W skład panelu oceniającego zaburzenia mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) wchodzą cztery markery:

- **MLH-1,**
- **PMS-2,**
- **MSH2,**
- **MSH6.**

DLA DOCIEKLIWYCH

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest białkiem, które często pojawia się na powierzchni komórek raka jelita grubego. Znajdowany jest u ponad 85% pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Jednak nie zaleca się rutynowego badania statusu mutacji genu *EGFR,* ponieważ w odróżnieniu od raka płuca w raku jelita grubego nie stwierdza się jego mutacji.

W przybliżeniu 6-12% nowotworów jelita grubego uwarunkowanych jest genetycznie. Stanowią one część zespołów genetycznych takich jak zespół Lyncha czy rodzinna polipowatość gruczolakowata jelita grubego (FAP). Mutacje odpowiedzialne za te choroby są odmienne niż w przypadku sporadycznego (nieprzekazywanego z pokolenia na pokolenie) raka jelita grubego. Badanie tych mutacji służy przede wszystkim diagnostyce, ustaleniu ryzyka zachorowania, określeniu częstotliwości wykonywania badań profilaktycznych, ale nie wpływa na leczenie.

Oceny dokonuje lekarz patomorfolog, który na podstawie powyższych markerów kwalifikuje guz jako:

- **MSI-high** (z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną; co najmniej dwa markery wykazują niestabilność);
- **MSI-low** (z niską niestabilnością mikrosatelitarną; jeden marker wykazuje niestabilność);
- **MSS** (o stabilności mikrosatelitarnej; żaden marker nie wykazuje niestabilności).

W przypadku stwierdzenia zaburzenia istnieje możliwość zastosowania podwójnej immunoterapii (leczenie niwolumabem i ipilimumabem).

Jakie znaczenie ma oznaczenie niestabilności mikrosatelitarnej?

- **prognostyczne →** raki MSI-high zazwyczaj mają lepsze rokowanie;
- **ocena prawdopodobieństwa występowania zespołu Lyncha →** występuje on częściej w przypadku raków MSI-high;
- **ocena odpowiedzi na leczenie →** raki MSI-high są podatne na leczenie immunoterapią (**inhibitorami PD-1**), jednak nie odpowiadają na standardowe leczenie chemioterapeutyczne.

Mutacja genu HER2

Obecność mutacji HER2 podobnie jak w raku piersi, czy raku żołądka skutkuje zwiększeniem produkcji białka HER2, co można zidentyfikować metodami immunohistochemicznymi. Status genu HER2 można badać również za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub większego panelu testującego różne geny (badania NGS- next generation sequencing).

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNO SIĘ WYKONAĆ *OCENĘ MUTACJI W GENIE HER2* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Pacjenci, u których nie wykryto mutacji w genach KRAS, NRAS, czy BRAF mogą mieć wykonane oznaczenie mutacji w genie HER2 w celach terapeutycznych.

W przypadku potwierdzenia mutacji genu HER2 możliwe jest zastosowanie eksperymentalnej terapii lekiem:

- **trastuzumab**
- **trastuzumab deruxtecan**
- **pertuzumab**
- **tucatinib**
- **lapatinib**

Mutacja w genie HER2 występuje u około 3% chorych na raka jelita grubego.

Badania dowodzą, że 35% pacjentów z mutacją HER2 odnosi korzyści z powyższej terapii.

Ponadto, potwierdzona mutacja w genie HER2 może być powodem niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR, dlatego terapia lekami celowanymi przeciw HER2 powinna być rozważana jako pierwsza.

Rzadka mutacja NTRK

Nowotwory NTRK-dodatnie powstają w wyniku fuzji genów NTRK1/2/3 z innymi genami, co powoduje powstanie nieprawidłowych białek TRK. Do tej grupy zaliczamy m.in. nowotwory układu rozrodczego, przewodu pokarmowego, raka płuca czy gruczołów ślinowych, w których zidentyfikowano fuzje genów NTRK. W raku jelita grubego częstość występowania tej zmiany genetycznej jest niezwykle rzadka i wykrywana jest zaledwie u 0.35% pacjentów.

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNO SIĘ WYKONAĆ OCENĘ *FUZJI W GENIE NTRK* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Ocena fuzji w genach NTRK może być oceniana u pacjentów bez mutacji KRAS, NRAS, BRAF oraz u pacjentów z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-high).

Wykrycie fuzji genów NTRK1/2/3 pozwala na zastosowanie leków z grupy inhibitorów TRK:

- **entrektynibu,**
- **larotrektynibu.**

Sprawdź status Twojej mutacji. Pozwoli to na dokładniejsze dopasowanie terapii do Twojego nowotworu.

WAŻNE!

Ocena mutacji w genie NTRK powinna być przeprowadzana w zwalidowanym laboratorium za pomocą odpowiednio dobranych testów.

Mutacje w genach naprawy DNA (dMMR)

Geny MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 należą do grupy MMR – Mismath Repair, które są zaangażowane w naprawę błędów występujących podczas procesu replikacji DNA, biorą udział w wychwytywaniu i usuwaniu określonych typów mutacji indukowanych przez egzogenne i endogenne karcynogeny.

Mutacje w genach naprawy DNA (dMMR) są badane w genach - MLH1, PMS2, MSH2, MSH6.

W przypadku stwierdzenia zaburzenia istnieje możliwość zastosowania immunoterapii z zastosowaniem leków:

- **nivolumab**
- **ipilimumab**

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.
Sprawdź status refundacji leków na oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

Zespół Lyncha (inaczej dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością) jest to zespół predyspozycji do zachorowania na nowotwory, głównie raka jelita grubego.

Wyróżniamy:

Zespół Lyncha I – rak dotyczy tylko jelita grubego,

Zespół Lyncha II – z rakiem jelita grubego współistnieją nowotwory złośliwe trzonu macicy, jajnika, żołądka, jelita cienkiego, nerek, moczowodu i inne.

Osoba z zespołem Lyncha ma znacznie zwiększone w stosunku do populacji ogólnej ryzyko zachorowania m.in. na raka jelita grubego (80%) oraz raka trzonu macicy (60%).

Rak piersi

Rak piersi powstaje w tkance gruczołu piersiowego. Najczęściej lokalizuje się w przewodzie mlecznym lub zraziku. Wyróżniamy dwa główne typy histologiczne: rak przewodowy i rak zrazikowy.

Nowotwór piersi nie jest homogenną chorobą, nawet w obrębie jednego typu histologicznego. W zależności od cech molekularnych guza, można wyróżnić 3 główne podtypy raka piersi. Są to:

- **rak hormonozależny**

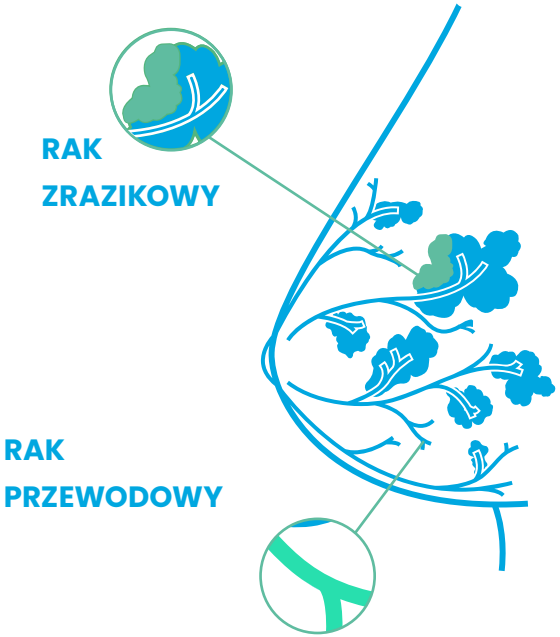
(obecne są receptory estrogenowe i/lub progesteronowe),

- **rak HER2-dodatni**

(stwierdzono zwiększoną ilość białka HER2 lub genu *HER2*),

- **rak potrójnie ujemny**

(brak receptorów hormonalnych, a ilość białka HER2 jest niewielka).



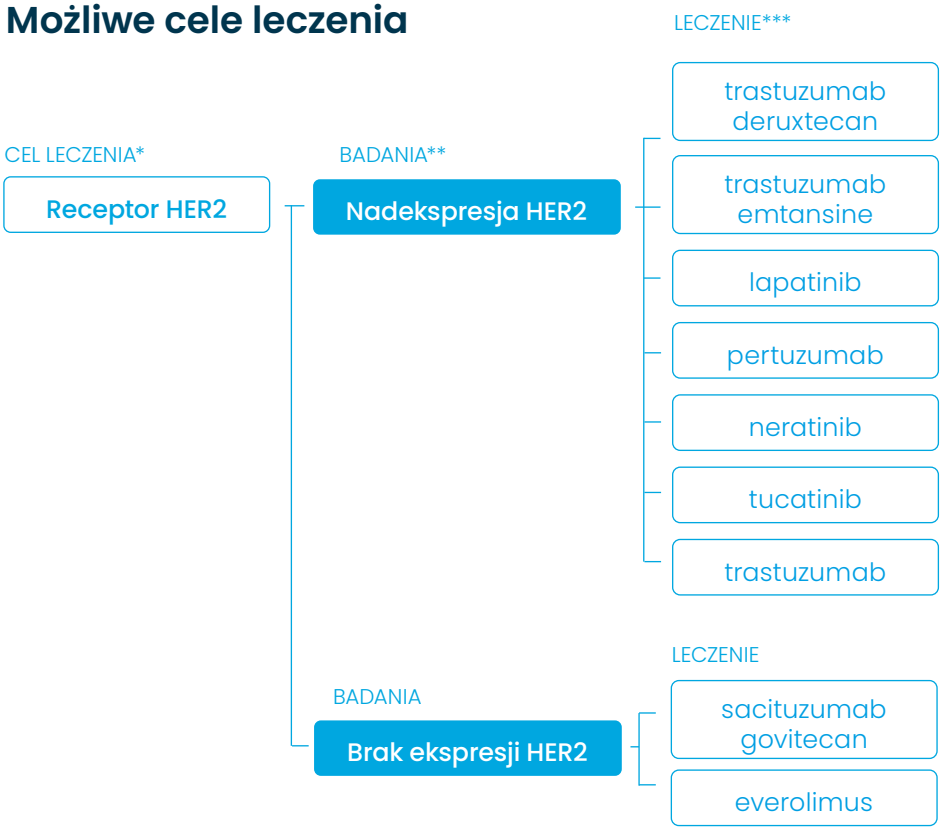
W każdym przypadku raka piersi powinno się oznaczać status receptorów (estrogenowy, progesteronowy, HER2). Upewnij się, że wykonano u Ciebie takie badanie.

ZAPAMIĘTAJ!

To właśnie określenie podtypu raka piersi stanowi podstawę dobrania odpowiedniego leczenia.

Szczególnym podtypem jest rak HER2-dodatni. Rozpoznawany jest on u ok. 20% pacjentek. Cechuje się agresywnym przebiegiem, zwiększoną zdolnością do przerzutowania (wyjątkowo często do wątroby i mózgu). Taki nowotwór wymaga specyficznego i natychmiastowego leczenia.

Możliwe cele leczenia



* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostać wykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej.

*** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

Receptor HER2

U KTÓRYCH PACJENTEK POWINNO SIĘ OCENIAĆ RECEPTOR *HER2* I JAKIE ON MA ZNACZENIE?

Każda pacjentka, u której zdiagnozowano raka piersi, musi mieć oznaczony status receptora HER2. Także w przypadku, gdy nowotwór nawróci, wskazane jest ponowne badanie. Mówimy tu o badaniu immunohistochemicznym (ocena ilości białka HER2 na powierzchni komórki nowotworowej) lub o badaniu genetycznym – metoda hybrydyzacji in situ [FISH/CISH] – ocena liczby genów *HER2* w komórce.

Podtypem raka piersi, który szczególnie źle rokuje jest rak potrójnie receptorowo ujemny. W przypadku rozpoznania raka piersi potrójnie ujemnego nie możemy zastosować leczenia hormonalnego, ani terapii celowanej przeciwko białku HER2. Potrójnie ujemne raki piersi często związane są z obecnością zaburzeń w genach BRCA (gen raka piersi).

W przypadku potwierdzenia **NADEKSPRESJI RECEPTORÓW HER2** lub amplifikacji genu HER2 możliwe jest zastosowanie leczenia celowanego. Obecnie dostępne są następujące leki, które stosuje się w różnych sytuacjach klinicznych:

- **trastuzumab,**
- **lapatynib,**
- **pertuzumab,**
- **trastuzumab emtanzyna,**
- **neratinib,**
- **tucatinib**
- **trastuzumab derukstekan.**

BRAK EKSPRESJI HER2

W potrójnie ujemnym raku piersi (TNBC) komórki nowotworowe nie mają receptorów estrogenowych ani progesteronowych i wytwarzają bardzo mało białka HER2 lub nie wytwarzają go wcale.

Lekiem, który może być stosowany samodzielnie w leczeniu zaawansowanego TNBC, po wypróbowaniu co najmniej 2 innych schematów chemioterapii jest:

- **sacituzumab govitecan**

Lek ten stanowi koniugat przeciwciało-lek (ADC) czyli przeciwciało monoklonalne połączone z lekiem stosowanym w chemioterapii. Przeciwciało działa jak sygnał naprowadzający, przyłączając się do określonego białka na komórkach nowotworowych, doprowadzając bezpośrednio do nich chemioterapię. W przypadku tego koniugatu, część przeciwciała monoklonalnego przyłącza się do białka Trop-2 na komórkach raka piersi i dostarcza bezpośrednio do nich chemiolek podobny do irynotekanu.

U kobiet, które przeszły menopauzę i mają zaawansowanego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, HER2-ujemnym zastosowanie ma lek z grupy inhibitorów mTOR:

- **ewerolimus**

Lek ten blokuje mTOR – białko występujące w komórkach, które normalnie pomaga im rosnąć i dzielić. Ewerolimus może również hamować rozwój nowych naczyń krwionośnych w nowotworach, co może pomóc w ograniczeniu ich wzrostu. Stosuje się go w skojarzeniu z eksemestanem, inhibitorem aromatazy, u kobiet, u których doszło do rozrostu nowotworu podczas leczenia letrozolem lub anastrozolem (lub jeśli nowotwór zaczął rosnąć wkrótce po zaprzestaniu leczenia tymi lekami). Można go również stosować z fulwestrantem, lekiem stosowanym w terapii hormonalnej.

Mutacja w genie BRCA1 lub BRCA2

U 80-90% nosicielek mutacji BRCA1 rozpoznawany jest rak potrójnie receptorowo ujemny. Nosicielstwo mutacji BRCA1 i BRCA2 wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania na raka piersi w porównaniu do ogólnej populacji kobiet. U nosicielek mutacji genu BRCA1 stwierdza się 50-80% ryzyko wystąpienia raka piersi w trakcie całego życia i około 40% ryzyko zachorowania na raka jajnika.

Rak piersi u kobiet z mutacją genu BRCA1 i BRCA2 częściej charakteryzuje się niekorzystnymi prognostycznie cechami histologicznymi (wyższy stopień złośliwości, rak potrójnie ujemny). Dlatego tak ważne jest jego jak najwcześniejsze wykrycie i zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Pamiętaj, że status genu *BRCA* powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu.

Oznaczenie tylko najczęściej występujących mutacji w populacji polskiej (tzw. mutacji założycielskich), nie daje ani Tobie, ani lekarzom pełnej wiedzy do zaplanowania dalszych działań terapeutycznych i prewencyjnych. Badanie obu genów powinno zostać przeprowadzone metodą NGS, która pozwala na zbadanie genów w całości, a nie tylko w wybranych punktach. Je-

ZAPAMIĘTAJ!

Mutacja BRCA może być dziedziczna – przekazywana z pokolenia na pokolenie. Jeżeli wynik testu genetycznego jest pozytywny, czyli dodatni, to badanie genetyczne powinno być także przeprowadzone u Twoich bliskich krewnych. W razie wykrycia mutacji u członka rodziny można zastosować postępowanie prewencyjne oraz objąć taką osobę badaniami przesiewowymi.

śli żadna mutacja nie zostanie wykryta tą metodą, rozważ również badanie metodą MLPA - jest to metoda, która wykrywa duże zmiany w genach, które nie są widoczne w badaniu metodą NGS.

KTÓRA PACJENTKA Z RAKIEM PIERSI POWINNA PODDAĆ SIĘ BADANIU OCENY STATUSU MUTACJI *BRCA1, BRCA2*?

- **poniżej 45 roku życia**, niezależnie od wywiadu rodzinnego,
- **poniżej 50 roku życia**, jeśli:
  - rak jest obustronny lub wieloogniskowy,
  - posiada więcej niż 1 bliską krewną chorą na raka piersi lub więcej niż 1 bliskiego członka rodziny chorego na raka trzustki, prostaty,
- **poniżej 60 roku życia**, jeśli rak jest potrójnie ujemny receptorowo,
- **w dowolnym wieku**, jeśli:
  - posiada więcej niż 2 bliskich krewnych chorych na raka piersi, trzustki, prostaty,
  - posiada więcej niż 1 krewną, u której wykryto raka piersi
  - poniżej 50 roku życia lub chorą na raka jajnika, zachorowanie na raka piersi wystąpiło u krewnego płci męskiej,
  - pochodzi ze społeczności Żydów aszkenazyjskich.

U części chorych na raka piersi wskazane jest oznaczenie statusu mutacji genów BRCA1/2. Zapytaj swojego lekarza, czy to badanie powinno być u Ciebie wykonane.

JAKIE ZNACZENIE MA WYKRYCIE MUTACJI W GENIE *BRCA1/2*?

W przypadku potwierdzenia mutacji w genach BRCA1, BRCA2 możliwe jest zastosowanie w określonych sytuacjach klinicznych leków z grupy inhibitorów PARP (polimerazy poli-adenozynodifosforanu rybozy).

Inhibitory PARP:

- olaparib,
- talazoparib.

Ważne!
Jeśli wykryto u Ciebie mutację w genie BRCA 1/2 powinnaś zostać skierowana do Poradni Genetycznej w celu uzyskania porady genetycznej.

KIEDY MOŻNA ZASTOSOWAĆ LEKI Z GRUPY *INHIBITORÓW PARP*?

- obecność wrodzonej mutacji w genach BRCA1, BRCA2,
- brak nadekspresji receptora HER2 (HER2-ujemny),
- choroba miejscowo zaawansowana lub rozsiana,
- poprzednia terapia lekami z grupy antracyklin i/lub taksanów (lub przeciwwskazania do tej terapii),
- poprzednia terapia hormonalna u pacjentek z dodatnimi receptorami hormonalnymi (lub przeciwwskazania do tej terapii).

Ekspresja białka PD-L1

Wraz z rozwojem immunoterapii pacjentki z potrójnie ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi zyskały nową opcję terapeutyczną.

Celem immunoterapii jest wykorzystanie naturalnych mechanizmów układu odpornościowego do walki z nowotworem. W leczeniu pierwszej linii tego typu nowotworu wykorzystuje się przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z białkiem PD-L1 (ligand programowanej śmierci komórki). Białko to jest obecne na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

KIEDY JEST WSKAZANE BADANIE STATUSU *PD-L1*?

Badanie statusu PD-L1 jest wskazane przed rozpoczęciem leczenia pacjentek z zaawansowanym, potrójnie ujemnym rakiem piersi. Wynik tego badania wskazuje, czy może być zastosowana immunoterapia z wykorzystaniem:

- **atezolizumabu,**
- **pembrolizumab.**

Wykazano, że pacjentki których komórki nowotworowe wykazują ekspresję PD-L1 na poziomie poniżej 1% nie odnoszą korzyści z immunoterapii.

Skutkiem połączenia się PD-L1 z receptorem PD-1 obecnym na komórkach układu odpornościowego jest hamowanie odpowiedzi immunologicznej wobec rozwijającego się nowotworu. Przeciwciała skierowane przeciw cząsteczce PD-L1 (jak atezolizumab, pembrolizumab) uniemożliwia takie połączenie, co prowadzi do wzmocnienia przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej.

Receptory ER/PR

LECZENIE RAKA PIERSI, KTÓRY WYKAZUJE OBECNOŚĆ RECEPTORÓW ESTROGENOWYCH I/LUB PROGESTERONOWYCH OPIERA SIĘ NA HORMONOTERAPII.

Wzrost tego rodzaju raka jest zależny od hormonów płciowych – **estrogenu i progesteronu**. Zmniejszenie stężenia hormonów (inhibitory aromatazy) lub blokowanie ich receptorów (tamoksyfen, fulwestrant) stanowi podstawę działania hormonoterapii. Skuteczność tej metody może zostać ograniczona przez pojawiającą się z czasem oporność na stosowane leki. Jedną z przyczyn zmniejszenia skuteczności hormonoterapii może być nadmierna aktywność szlaków sygnałowych regulujących podział komórek. Jednym z nich jest szlak, którego częścią są kinazy CDK4/6. Zastosowanie inhibitorów CDK4/6 umożliwia więc ograniczenie podziałów komórek nowotworowych.

Do tej grupy leków należą:

- **rybocyklib,**
- **palbocyklib,**
- **abemacyklib.**

Inhibitory CDK4/6 stosuje się w połączeniu z hormonoterapią (inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem) w pierwszej lub drugiej linii leczenia.

Mutacja w genie PIK3CA

Kinazy PI-3 (PI3K) są ważnymi wewnątrzkomórkowymi, wtórnymi przekaźnikami biorącymi udział w wielu procesach, w tym proliferacji (namnażaniu), migracji i różnicowaniu komórek.

OKOŁO 40% PACJENTEK CHORUJĄCYCH NA HORMONOZALEŻNEGO, HER2-UJEMNEGO RAKA PIERSI JEST NOSICIELKAMI MUTACJI W GENIE *PIK3CA*.

Obecność tej mutacji skutkuje nadmierną aktywnością kinazy PI3K (3-kinazy fosfatydyloinozytolu). Kinaza ta jest związana z regulacją podstawowych procesów w komórce m.in. podziałów i apoptozy. Obecność mutacji PIK3CA wiąże się z gorszym rokowaniem i słabszą odpowiedzią na hormonoterapię. Lekiem ukierunkowana na zablokowanie nieprawidłowej kinazy PI3K jest:

- **alpelisib.**

Terapia alpelisibem może być stosowana przez pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi będące nosicielkami mutacji PIK3CA zlokalizowanej w eksonie 7, 9 i 20. Skuteczność tego leczenia została wykazana w przypadku pacjentek, u których nastąpiła progresja choroby po jednej lub dwóch liniach hormonoterapii. Alpelisib stosuje się w skojarzeniu z fluwestrantem.

Fuzja genów NTRK

NTRK to neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa. Geny kodujące białka TRK mogą ulegać fuzji z innymi nieprawidłowymi genami, co daje sygnał do wzrostu guzów nowotworowych.

Ten typ zmian genetycznych jest rzadki, ale występuje w przypadku szeregu nowotworów, w tym podzbioru nowotworów gruczołów ślinowych zwanych rakami wydzielniczymi.

Leki które skupiają się na tej konkretnej zmianie genetycznej w genach NTRK, nie będąc specyficznymi dla określonego nowotworu, są:

- **larotrektynib** - opcja preferowana w leczeniu m.in. raka piersi HER(-), przydatna w wybranych okolicznościach w leczeniu m.in. raka piersi HER(+).

- **entrektynib** - opcja przydatna w pewnych okolicznościach, co oznacza, że preferowane są inne schematy leczenia, jednakże dopuszcza się w określonym stanie klinicznym rozważenie zastosowania.

Larotrektynib i entrektynib zostały zatwierdzone do leczenia nowotworów, które dają przerzuty lub których nie można usunąć chirurgicznie, a których stan uległ pogorszeniu w wyniku innych metod leczenia, które niosą ze sobą nieprawidłowości genetyczne w NTRK.

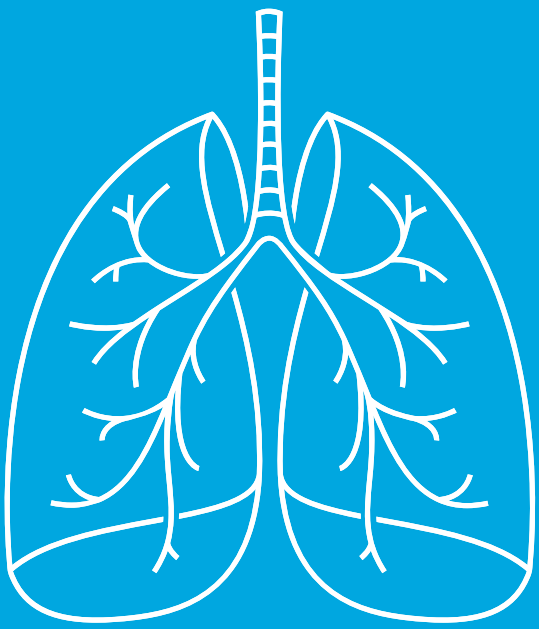
Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka
Sprawdź status refundacji leków na oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

CO TO JEST HER2?

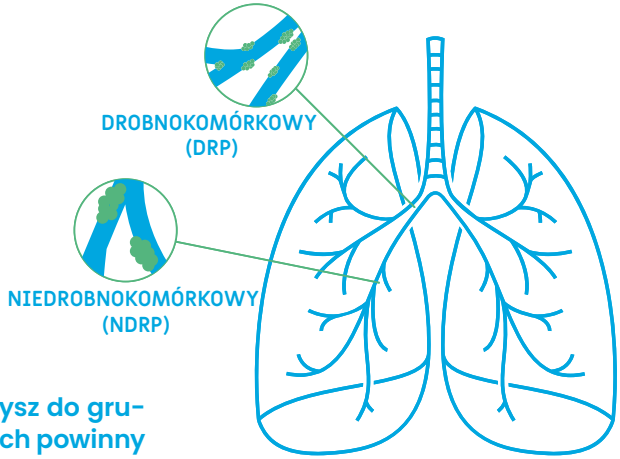
W prawidłowej komórce piersi znajdują się dwie kopie genu, który odpowiedzialny jest za produkcję HER2 (receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2). HER2 jest rodzajem receptora znajdującego się na powierzchni komórki. Nadekspresja (zwiększona liczba receptorów HER2) lub amplifikacja (zwiększona liczba kopii genu HER2) odpowiadają za bardzo złośliwy charakter komórek raka piersi i agresywny przebieg choroby nowotworowej.

Rak płuca



Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów.

Nie jest to jednak choroba jednorodna. Znane są dwa główne typy raka płuca – **drobnokomórkowy** i **niedrobnokomórkowy** rak płuca. W obrębie typu niedrobnokomórkowego można wydzielić typy histologiczne: gruczołowy, płaskonabłonkowy oraz wielkokomórkowy. Znajomość typu i podtypu raka płuca jest bardzo ważna. Pozwala na odpowiednie decyzje terapeutyczne.



Zapamiętaj!

Upewnij się czy należysz do grupy pacjentów, u których powinny być przeprowadzone badania w kierunku mutacji genów EGFR, ALK, ROS1 lub BRAF.

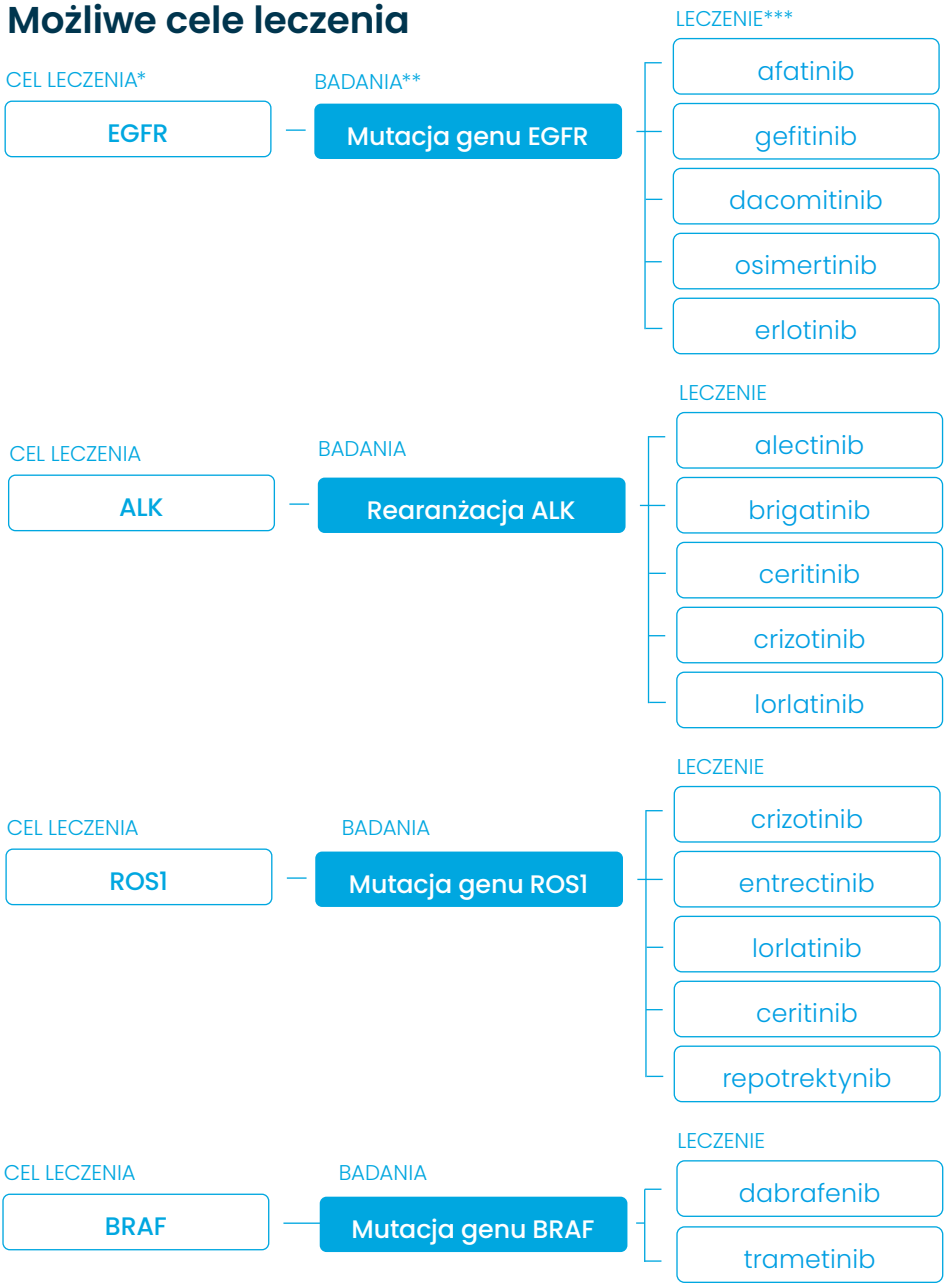
W przypadku potwierdzenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wskazane jest przeprowadzenie badań genetycznych. To właśnie w tym typie raka płuca specyficzne mutacje występujące w komórkach guza mogą stać się celem terapeutycznym, dzięki czemu możesz uzyskać lepsze wyniki leczenia.

Szczególny podtyp raka płuca stanowi rak gruczołowy. Jest on częstszy wśród kobiet, a także osób młodych, zwłaszcza tych, które nigdy nie paliły papierosów. U pacjentów z rozpoznaniem tego nowotworu występuje większe ryzyko mutacji w takich genach jak: EGFR, ALK, HER2, RET i ROS1.

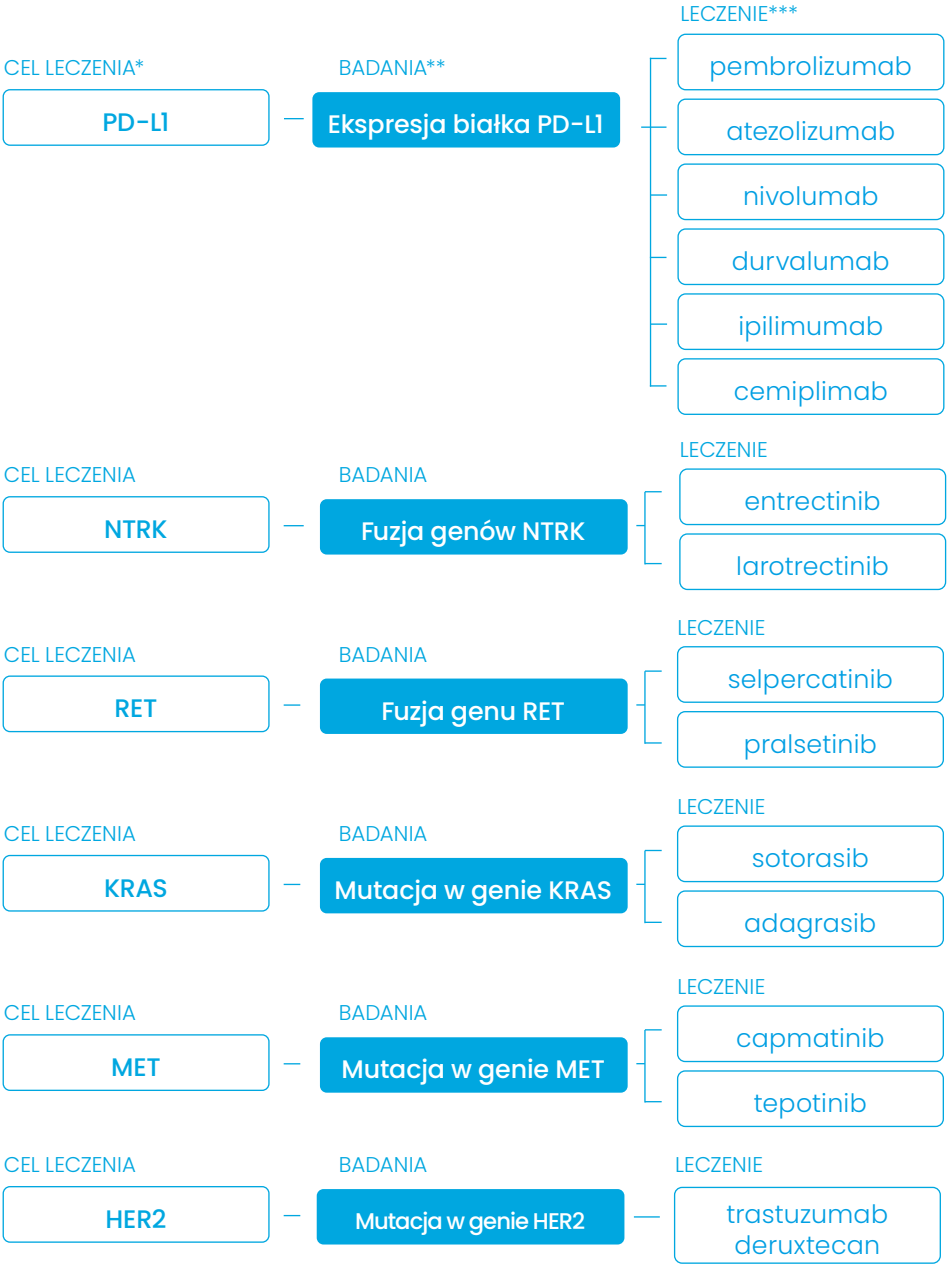
Najczęściej wykrywanymi zmianami genetycznymi są: mutacja w genie EGFR, która występuje u ok. 10% pacjentów, oraz rearanżacja genu ALK, której częstość oceniana jest na niespełna 3%.

Zmiany molekularne w obrębie genu ROS1, czy BRAF (kodon V600) wykrywane są u około 1-2% chorych na raka gruczołowego płuca.

Możliwe cele leczenia



* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostać wykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej.



*** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

KOLEJNOŚĆ BADAŃ GENETYCZNYCH

Mutacje genu EGFR

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA MUTACJA GENU *EGFR* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Oznaczenie mutacji genu EGFR wykonywane jest u chorych z rakiem płuca niedrobnokomórkowym (NDRP) o podtypie innym niż płaskonabłonkowy.

Wykrycie mutacji EGFR pozwala na zastosowanie leków z grupy inhibitorów EGFR, które przeciwdziałają skutkom tej mutacji. Do grupy tej należą następujące substancje:

- **erlotynib,**
- **afatynib,**
- **gefitynib,**
- **dakomitynib.**

W przypadku wykrycia określonej zmiany w genie EGFR (mutacji T790M) istnieje możliwość zastosowania leku bezpośrednio celującego w tę zmianę, jest to:

- **ozymertynib.**

Rearanżacja ALK

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA REARANŻACJA GENU *ALK* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Badanie genu ALK wykonuje się u chorych na raka gruczołowego.

Jeśli w komórkach Twojego raka płuca wykryto rearanżację genu ALK, Twoja choroba może być leczona za pomocą następujących leków, należących do grupy inhibitorów ALK:

- **kryzotynib,**
- **alektynib,**
- **ceritynib,**
- **brigatynib,**
- **lorlatynib.**

Mutacja genu ROS1

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA MUTACJA GENU *ROS1* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Badanie w kierunku mutacji ROS1 powinno być przeprowadzone wśród chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy przy braku mutacji w genach EGFR i ALK.

W przypadku potwierdzenia rearanżacji genu ROS1 można zastosować terapię lekiem:

- **kryzotinib,**
- **entrektynib,**
- **lorlatynib,**
- **repotrektynib,**
- **ceritinib.**

Mutacja genu BRAF

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA MUTACJA GENU *BRAF* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Badanie w kierunku mutacji BRAF powinno być przeprowadzone wśród chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy.

W przypadku potwierdzenia mutacji genu BRAF w zakresie kodonu V600 można zastosować skojarzenie dwóch leków:

- **dabrafenib + trametinib.**

WAŻNE!

W przypadku sekwencyjnego badania czynników predykcyjnych (mających wpływ na leczenie) testami jednogenowymi należy rozpocząć od oceny mutacji genu EGFR, następnie nieprawidłowości genu ALK, a w przypadku wyników negatywnych przeprowadzić badanie pod kątem rearanżacji genu ROS1.

U chorych bez nieprawidłowości w genach EGFR, ALK i ROS1 zbadanych technikami jednogenowymi najbardziej właściwe jest wykorzystali paneli genetycznych NGS (sekwencjonowanie nowej generacji) i jednoczesne zbadanie wszystkich pozostałych genów (w tym genu BRAF).

Ekspresja białka PD-L1

U chorych na raka płaskonabłonkowego lub innego typu, ale bez zmian molekularnych w obrębie genów EGFR i ALK wskazana jest ocena ekspresji białka PD-L1 pod kątem ewentualnego wdrożenia immunoterapii.

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA EKSPRESJA BIAŁKA *PD-L1* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Ekspresję białka PD-L1 w tkance nowotworowej należy oznaczyć u wszystkich chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, zarówno u pacjentów z typem płaskonabłonkowym, gruczołowym, jak i w pozostałych typach histologicznych NDRP. Dodatkowo oznaczenie ekspresji PD-L1 jest wskazane u części pacjentów z chorobą ograniczoną do płuca.

Pacjenci z chorobą zaawansowaną mogą być kwalifikowani do leczenia immunoterapią z zastosowaniem leku:

- **pembrolizumab:**
  - ekspresja PD-L1 ≥50% oraz brak mutacji w genach EGFR i ALK → jako terapia 1 linii,
  - ekspresja PD-L1 ≥1% → jako terapia 2 linii.

A także:

- **atezolizumab,**
- **cemipilimab.**

W przypadku raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 > 50%, przy braku mutacji w genach EGFR, ALK i ROS1

- **niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem:** w przypadku raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 < 50%, przy braku mutacji w genach EGFR, ALK i ROS1

Pacjenci z chorobą ograniczoną do płuca mogą w określonych sytuacjach być kwalifikowani do leczenia immunoterapią z zastosowaniem leku:

- **durwalumab (ekspresja PD-L1 ≥1%).**

WAŻNE!

Ekspresja białka PD-L1 powinna być oceniana z zastosowaniem zwalidowanego testu w laboratorium, które posiada doświadczenie w analizie tego badania.

W określonych wskazaniach klinicznych, możesz być kandydatem/ką do leczenia immunoterapią niezależnie od statusu białka PD-L1. Zapytaj swojego lekarza, czy kwalifikujesz się do leczenia immunologicznego.

Fuzja genów NTRK

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA MUTACJA GENÓW *NTRK* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Fuzje genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 to rzadkie zmiany genetyczne występujące u mniej niż 1% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Ich wykrycie daje jednak szansę na zastosowanie leczenia celowanego.

Fuzja genów NTRK z innymi genami prowadzi do powstania nieprawidłowych białek TRK. Białka z rodziny TRK biorą udział w aktywacji procesów prowadzących do wzrostu i przeżycia komórek. Nieprawidłowe białka TRK nie podlegają mechanizmom kontroli aktywności, co prowadzi do rozwoju nowotworu. Lekami ukierunkowanymi na zablokowanie białek TRK są:

- **entrektynib,**
- **larotrektynib.**

Zastosowanie tych terapii może być rozważone w przypadku pacjentów będących nosicielami tej mutacji, dla których nie są dostępne inne opcje leczenia. Testy w kierunku mutacji NTRK1/2/3 powinny być przeprowadzane u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.

UPEWNIJ SIĘ czy należysz do grupy Pacjentów, u których powinny być przeprowadzone badania w kierunku mutacji genów EGFR, ALK, ROS1 lub BRAF.

Fuzja genu RET

Gen RET u niektórych osób łączy się z innymi fragmentami DNA. W wyniku takiej fuzji powstaje nieprawidłowe białko RET, którego aktywność prowadzi do wzrostu komórek nowotworowych.

Mutacje w genie RET występują w ok. 2% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca.

W leczeniu osób ze stwierdzoną fuzją RET można stosować w monoterapii:

- **selpercatinib,**
- **pralsetinib**

Mutacja w genie KRAS

KRAS to gen, który dostarcza instrukcji tworzenia białka o nazwie K-Ras. Białko K-Ras wysyła sygnały z zewnątrz komórki do jądra. Sygnały te powodują wzrost i podział normalnych, zdrowych komórek.

W niektórych przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) występują zmiany w genie KRAS, które powodują wytwarzanie nieprawidłowej formy białka KRAS. To nieprawidłowe białko pomaga komórkom nowotworowym rosnąć i się rozprzestrzeniać.

U około 1 na 8 osób (13%) chorych na NDRP występuje specyficzny typ zmiany w genie KRAS, zwany mutacją KRAS G12C. NDRP z tą mutacją są często oporne na inne leki celowane, takie jak inhibitory EGFR.

W przypadku stwierdzonej mutacji genu KRAS zastosowanie mają terapie celowane:

- **sotorasib**
- **adagrasib**

Mutacja w genie MET

MET jest proto-onkogenem, kodującym receptor tyrozynowo-kinazowy.

U niektórych chorych na niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w komórkach występują zmiany w genie MET, które powodują wytwarzanie nieprawidłowej postaci białka MET. To nieprawidłowe białko pomaga komórkom rosnąć i się rozprzestrzeniać.

Do terapii celowanych w tę zmianę należą:

- **capmatinib**
- **tepotinib**

Mutacja w genie HER2

U niewielkiego odsetka przypadków raka niedrobnokomórkowego płuc (NDRP) komórki nowotworowe wykazują pewne zmiany w genie HER2, które pomagają im rosnąć.

W przypadku stwierdzenia zmian w genie HER2 i próbowano już co najmniej jednego innego leczenia farmakologicznego u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDPR), którego nie można usunąć chirurgicznie lub który się rozprzestrzenił można zastosować:

- **trastuzumab deruxtekan**

To lek będący koniugatem przeciwciało-lek (ADC). Składa się z przeciwciała wytworzonego w laboratorium, którego celem jest białko HER2, które jest powiązane z lekiem stosowanym w chemioterapii. Przeciwciało działa jak sygnał naprowadzający, przyłączając się do białka HER2 na komórkach nowotworowych, doprowadzając bezpośrednio do nich chemioterapię.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.
Sprawdź status refundacji leków na oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

CO TO JEST EGFR?

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest białkiem znajdującym się na powierzchni komórki. W zdrowej komórce pomaga jej rosnąć oraz się dzielić. Niektóre komórki nowotworowe posiadają zbyt dużo EGFR, co pozwala im rosnąć szybciej. Tak też dzieje się w NDRP. Poprzez blokowanie sygnału przekazywanego przez EGFR można zahamować rozwój nowotworu. Istnieją leki, które docierają bezpośrednio do tego receptora i blokują taki sygnał. Nazywane są inhibitorami EGFR. Niektóre z tych leków mogą być używane w terapii NDRP.

Leki należące do grupy inhibitorów EGFR mogą być stosowane jako leczenie pierwszego wyboru lub po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii w przypadku chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których wykryto mutację w genie EGFR.

CO TO JEST ALK?

ALK jest białkiem znajdującym się na powierzchni komórki. Rearanżacja genu ALK prowadzi do powstania nieprawidłowego białka fuzyjnego (najczęściej ALK--EML4), które powoduje niekontrolowany wzrost komórek, co skutkuje agresywnym rozwojem nowotworu. Istnieją leki, które celują w nieprawidłowe białko ALK. Są to inhibitory ALK.

Chorzy z mutacją ALK mogą być leczeni lekami z grupy inhibitorów ALK, które wydają się być aktywne także w przypadku nowotworów z zaburzeniami w genie ROS1.

CO TO JEST ROS1?

Gen ROS1 również koduje białko, które jest receptorem kinazy tyrozynowej. Rearanżacja tego genu, podobnie jak ALK prowadzi do powstania nieprawidłowego białka. Najczęstszym wariantem fuzyjnym jest gen CD74-ROS1. Wykrycie w tkance guza rearanżacji genu ROS1, podobnie jak w przypadku rearanżacji genu ALK, daje możliwość zastosowania terapii kryzotynibem.

CO TO JEST BRAF?

Komórki raka, które posiadają zmutowany gen, zaczynają produkować nie-prawidło-we białko. Prowadzi to do nadaktywności pewnej drogi przekazy-wania informacji w komórce (szlaku kinazy MAP), co daje sygnał do podziału i skutkuje niekontro-lowanym wzrostem komórek nowotworowych. Leki na-zywane inhibitorami BRAF biorą sobie za cel to właśnie białko. Białko produ-kowane przez gen MEK również jest elementem szlaku kinazy MAP przekazu-jącym sygnał od zmutowanego białka BRAF do wnętrza komórki. Dlatego też, połączenie inhibitorów BRAF i MEK umoż-liwia silniejsze zablokowanie pobu-dzania komórki przez zmutowane białko BRAF.

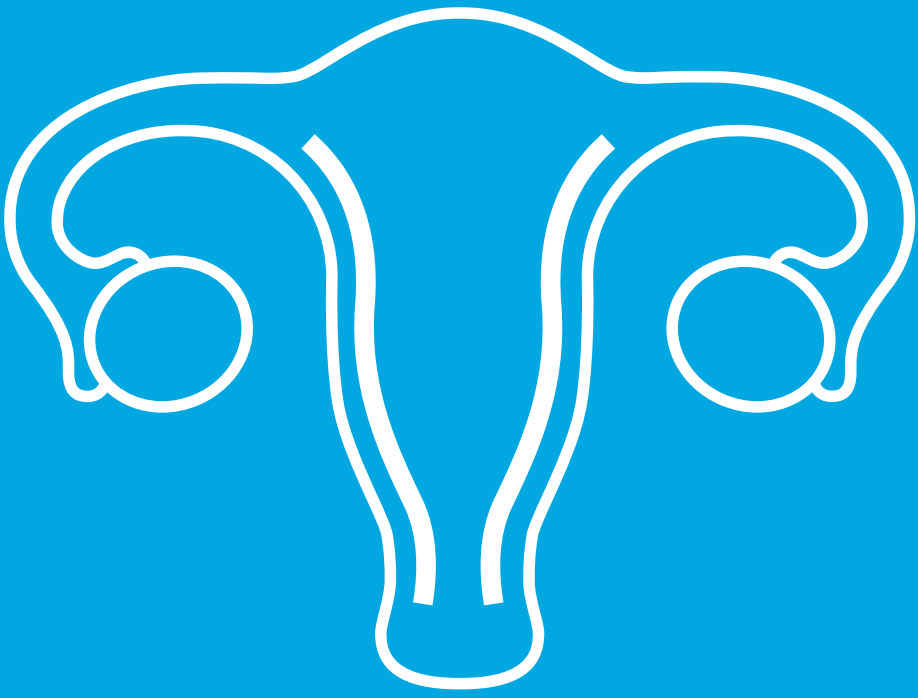
Kluczowe jest potwierdzenie mutacji w genie BRAF (konkretnie mutacji BRAF V600), ponieważ wykazano, że inhibitory BRAF czy MEK nie działają u pacjen-tów z prawidłowym białkiem BRAF i nie powinny być stosowane u takich cho-rych.

CO TO JEST PD-L1?

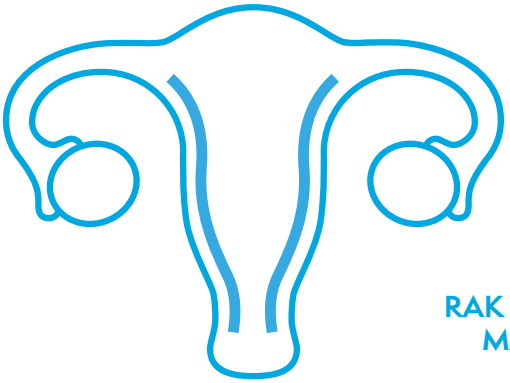
PD-L1, czyli ligand (substancja, która aktywuje receptor) receptora progra-mowanej śmierci komórki jest białkiem, które znajduje się na powierzchni komórek układu odpornościowego, jak i na komórkach nowotworowych. In-terakcja PD-L1 z recep-torem programowanej śmierci komórki (PD-1) jest jed-nym z mechanizmów kontroli odpowiedzi immunologicznej. W warunkach fizjologicznych zapobiega nadmiernej aktywności układu odpornościowe-go. Niestety mechanizm ten wykorzystują rów-nież komórki nowotworowe pobudzając nadmiernie szlak sygnałowy PD-1/PD-L1.

Celem immunoterapii bazującej na przeciwciałach anty-PD-1 i anty-PD-L1 jest blokowanie tego szlaku i przywracanie aktywności przeciwnowotworo-wej komórkom immunologicznym.

Rak trzonu macicy



Rak trzonu macicy, inaczej rak endometrium, jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z wewnętrznej warstwy wyścielającej jamę macicy (błony śluzowej lub tzw. endometrium).



RAK TRZONU MACICY

Występuje on przeważnie u kobiet pomiędzy 55. a 70. rokiem życia i jest najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym żeńskich narządów płciowych. W Polsce częstość występowania raka trzonu macicy szacuje się na około 7,1%.

Wyróżnia się dwa typy raka trzonu macicy:

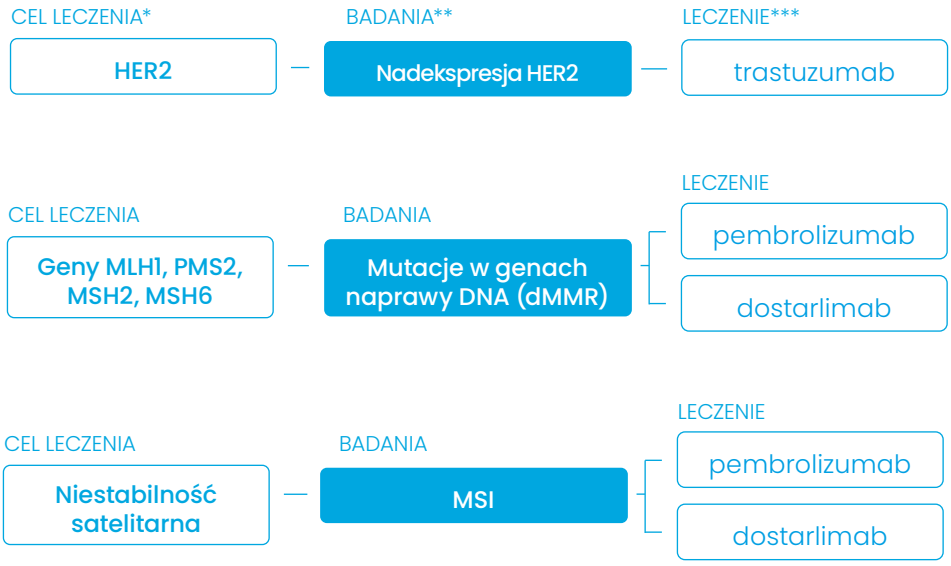
- **Typ I** - histologicznie rak endometrioidalny; częstszy (80-90% wszystkich rozpoznań); występuje w wieku okołomenopauzalnym i rozwija się na podłożu rozrostu endometrium; związany jest ze stymulacją hormonalną; rokuje dobrze;

- **Typ II** - histologicznie rak surowiczy, jasnokomórkowy lub inny rzadki podtyp; rzadszy; częściej u kobiet po menopauzie; brak związku ze stymulacją hormonalną; gorzej rokujący.

Raki endometrium typu I są poprzedzone stanem przednowotworowym jakim jest patologiczny rozrost (hiperplazja) błony śluzowej macicy, zazwyczaj indukowany nieprawidłową stymulacją hormonalną. Na ogół nowotwory te wykazują silną ekspresję receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) na swoich komórkach.

Przeciwnie raki endometrium typu II są przeważnie ER i PgR negatywne lub wykazują bardzo niską ich ekspresję. Ponieważ częściej rozprzestrzeniają się poza macicę, lekarze zwykle stosują bardziej agresywne schematy leczenia.

Możliwe cele leczenia



* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostać wykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

**Występowanie receptorów ER i PgR na komórkach nowotworowych raka endometrium można oznaczyć laboratoryjnie. Ma to istotne znaczenie dla dalszych decyzji leczniczych.
Zapytaj swojego lekarza czy w Twoim przypadku zasadne jest to badanie.**

U KTÓRYCH PACJENTEK POWINNO SIĘ WYKONAĆ OZNACZENIE *EKSPRESJI RECEPTORÓW ESTROGENOWYCH I PROGESTERONOWYCH*? JAKIE MA TO ZNACZENIE?

Oznaczenie występowania (ekspresji) receptorów estrogenowych i progesteronowych na komórkach nowotworowych zalecane jest w przypadku:

- choroby zaawansowanej - stopień zaawansowania III lub IV wg skali FIGO (gdy nowotwór wykracza poza macicę, jej trzon i szyjkę);
- choroby nawracającej;
- u kobiet pragnących zachować płodność z chorobą ograniczoną do trzonu macicy i o niskim histologicznym stopniu złośliwości (G1).

Ocenę statusu receptorów ER i PgR wykonuje się w celu oszacowania odpowiedzi na leczenie hormonalne. W przypadku wyniku dodatniego lekarz może zdecydować o zastosowaniu terapii hormonalnej.

Ważne!

U kobiet z rakiem trzonu macicy o niskim zaawansowaniu i złośliwości możliwe jest zastosowanie leczenia z intencją zachowania płodności. Dopuszczalne jest włączenie hormonoterapii i jednoczesne zachowanie narządu rodnego. Lekarz wyjaśni Ci, jakie są możliwości w Twoim przypadku oraz opowie o wadach i zaletach takiego postępowania terapeutycznego.

HER2

Mutacja w genie ERBB2 odpowiada za nieprawidłowe powielanie (amplifikację) białka HER2 i występuje w 17–33% przypadków raka trzonu macicy, głównie w **raku surowiczym**. Ta zmiana genetyczna jest stosunkowo rzadka w typie I raka endometrium.

Zwiększenie produkcji białka HER2 można zidentyfikować metodami immunohistochemicznymi (tzw. ocena ekspresji białka), a samą mutację ocenić za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH).

U KTÓRYCH PACJENTEK POWINNO SIĘ WYKONAĆ OCENĘ EKSPRESJI BIAŁKA *HER2* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Badanie immunohistochemiczne statusu białka HER2 powinno być rozważane w przypadku rozpoznania raka surowiczego trzonu macicy.

Ekspresja białka HER2 oceniana jest według następujących kryteriów (patrz rozdział: Rak piersi):

- 0/1+ → wynik negatywny,
- 2+ → wynik niejednoznaczny, konieczne potwierdzenie badaniem FISH,
- 3+ → wynik pozytywny.

W przypadku uzyskania wyniku pozytywnego możliwe jest zastosowanie leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną chorych z zaawansowanym lub nawrotowym surowiczym rakiem endometrium z nadekspresją białka HER2.

Mutacje w genach naprawy DNA (dMMR)

Geny MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 należą do grupy MMR – Mismath Repair, które są zaangażowane w naprawę błędów występujących podczas procesu replikacji DNA, biorą udział w wychwytywaniu i usuwaniu określonych typów mutacji indukowanych przez egzogenne i endogenne karcynogeny.

U KOGO POWINNO SIĘ WYKONAĆ BADANIE *ZABURZENIA MECHANIZMÓW NAPRAWY NIEPRAWIDŁOWO SPAROWANYCH NUKLEOTYDÓW* (MISMATCH REPAIR DEFICIENT, DMMR)?

Mutacje w genach naprawy DNA (dMMR) mogą występować od 17% do nawet 33% przypadków nowotworów trzonu macicy. Badane są 4 geny - MLH1, PMS2, MSH2, MSH6. W przypadku stwierdzenia zaburzenia istnieje możliwość zastosowania immunoterapii z zastosowaniem leków:

- **pembrolizumab**
- **dostarlimab**

Zespół Lyncha

Kobiety z zespołem dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (HNPCC), określanym też jako zespół Lyncha, mają zwiększone ryzyko wystąpienia nie tylko raka jelita, ale i raka endometrium, czy rzadziej innych nowotworów. Z powodu mutacji genu dochodzi u nich do powstania dziedzicznego zaburzenia. Około 5% pacjentek z rakiem trzonu macicy ma zespół Lyncha. Szacuje się, że ponad połowa kobiet z tym zespołem zachoruje na raka trzonu macicy w ciągu swojego życia. Dlatego tak ważne jest zidentyfikowanie tego zaburzenia genetycznego na jak najwcześniejszym etapie. Aby potwierdzić zespół Lyncha, konieczne jest wykonanie badań genetycznych z krwi żylnej, śliny lub wymazu, z których izolowany jest materiał DNA, badany następnie w kierunku mutacji w genach MMR. Na podstawie analizy materiału genetycznego z zastosowaniem metody sekwencjonowania następnej generacji (ang. Next Generation Sequencing, NGS) możliwe jest określenie sekwencji kodującej genów MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2.

Niestabilność satelitarna

U KOGO POWINNO SIĘ WYKONAĆ OCENĘ *NIESTABILNOŚCI MIKROSATELITARNEJ* (MICROSATELLITE INSTABILITY, MSI) I NA CZYM TO BADANIE POLEGA?

Ocena niestabilności mikrosatelitarnej powinna być przeprowadzana u wszystkich pacjentek z rakiem trzonu macicy. Najczęściej wykonywana jest metodą immunohistochemiczną na tkance nowotworowej. W skład ocenianego panelu wchodzą cztery markery:

- MLH-1,
- PMS-2,
- MSH2,
- MSH6.

Oceny dokonuje lekarz patomorfolog, który na podstawie powyższych markerów kwalifikuje guz jako:

- **MSI-high** (z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną),
- **MSI-low** (z niską niestabilnością mikrosatelitarną),
- **MSS** (o stabilności mikrosatelitarnej).

JAKIE ZNACZENIE MA OZNACZENIE NIESTABILNOŚCI MIKROSATELITARNEJ?

- **prognostyczne** → raki MSI-high zazwyczaj mają lepsze rokowanie (patrz część "DLA DOCIEKLIWYCH");
- **ocena prawdopodobieństwa występowania zespołu Lyncha** → występuje on częściej w przypadku raków MSI-high;
- **ocena odpowiedzi na leczenie** → raki MSI-high są podatne na leczenie immunoterapią z zastosowaniem leków:
  - **pembrolizumab**
  - **dostarlimab.**

> **Badanie niestabilności mikrosatelitarnej jest ważne ze względu na ocenę ryzyka zachorowania na nowotwory ze spektrum zespołu Lyncha, a także możliwość przekazania predyspozycji genetycznych potomstwu. Zapytaj swojego lekarza o kwalifikację do tego badania.**

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.

DLA DOCIEKLIWYCH

NA PODSTAWIE DOKŁADNEJ ANALIZY GENETYCZNEJ RAKA ENDOMETRIUM ZIDENTYFIKOWANO CZTERY ISTOTNE KLINICZNIE PODGRUPY MOLEKULARNE.

Wyróżniono:

- **grupę z mutacją genu POLE,**
- **grupę z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-high),**
- **grupę z mutacją genu TP53,**
- **grupę bez specyficznego profilu molekularnego.**

Podział na cztery grupy ma znaczenie prognostyczne. W zależności od wykrytych zmian genetycznych rokowanie pacjentki oraz decyzje dotyczące terapii mogą być odmienne. Według podziału na podgrupy molekularne raka endometrium można przyporządkować do następujących kategorii ryzyka:

- **niskie ryzyko** → raki z mutacją POLE,
- **pośrednie ryzyko** → raki MSI-high lub brak specyficznego profilu molekularnego,
- **wysokie ryzyko** → raki z mutacją TP53.

U KOGO POWINNO SIĘ WYKONAĆ BADANIE GENU POLE?

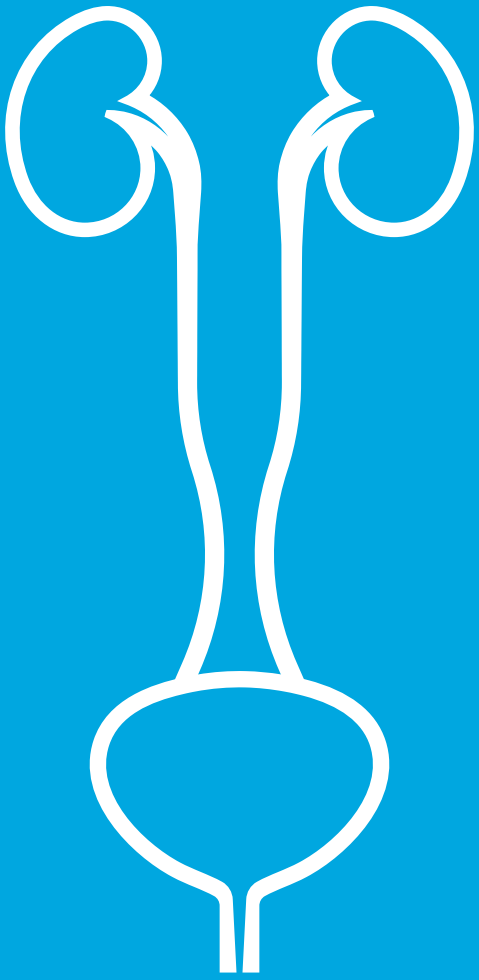
Mutacje genu POLE są czynnikiem prognostycznym w rakach trzonu macicy. Występują z częstością 6–12% w przypadku raku trzonu macicy.

U KOGO POWINNO SIĘ WYKONAĆ BADANIE GENU TP53?

Zaburzenia dotyczące TP53 mają związek z występowaniem szeregu nowotworów, w tym raka endometrium. Anomalie dotyczące zarówno TP53, jak i p53, mogą inicjować proces nowotworzenia w obrębie endometrium, są powiązane z II typem oraz niskozróżnicowanymi postaciami carcinoma endometrii.

Pacjentki z chorobą niskiego, czy pośredniego ryzyka mogą mieć m.in. zaproponowaną immunoterapię. Natomiast nowotwory wysokiego ryzyka powinny być leczone bardzo agresywnie.

Rak urotelialny

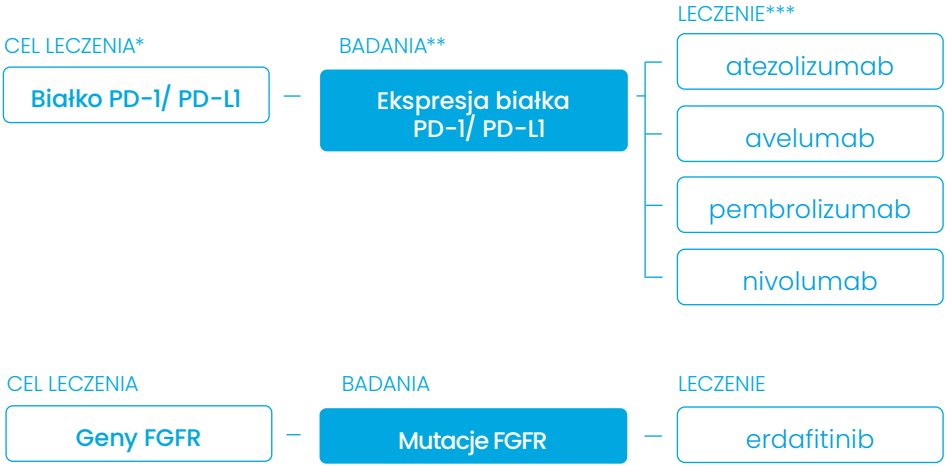


Rak urotelialny (inaczej rak z komórek nabłonka przejściowego) jest to nowotwór, który rozwija się z nabłonka pokrywającego drogi moczowe.

Zdecydowana większość diagnozowanych raków urotelialnych dotyczy pęcherza moczowego, jednak nowotwór ten może zaatakować również moczowody, cewkę moczową, czy nerki, a dokładnie tzw. miedniczki nerkowe.

Postępowaniem z wyboru u pacjentów we wczesnych stadiach choroby jest leczenie zabiegowe. W przypadku choroby zaawansowanej podstawą leczenia jest terapia systemowa oparta na związkach platyny. Jednak coraz większą rolę w leczeniu raka urotelialnego odgrywa immunoterapia. Nowoczesne metody immunoterapeutyczne polegają m.in na blokowaniu szlaku PD-1/PD-L1.

Możliwe cele leczenia



Ekspresja białka PD-1/PD-L1

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNO SIĘ BADAĆ EKSPRESJĘ BIAŁKA *PD-L1* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

U pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym zalecane jest wykonanie badania ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej.

Na tej podstawie pacjenci mogą być kwalifikowani do leczenia immunoterapią z zastosowaniem leku:

- **pembrolizumab,**
- **atezolizumab,**
- **nivolumab.**

* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostać wykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

Choć chemioterapia pozostaje standardem w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego, immunoterapia okazuje się spełniać istotną rolę w zapobieganiu nawrotom choroby. Pacjentom z zaawansowanym rakiem, którzy odpowiedzieli na leczenie związkami platyny, rekomendowane jest wdrożenie terapii podtrzymującej. W tym celu stosuje się lek:

- **awelumab.**

Rak urotelialny jest najczęstszym typem histologicznym raka pęcherza moczowego, rozpoznawanym w około 90% przypadków.

Ważne!

Ekspresja białka PD-L1 powinna być oceniana z zastosowaniem zwalidowanego testu w laboratorium, które posiada doświadczenie w analizie tego badania.

Mutacje genów FGFR

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA MUTACJA GENÓW *FGFR* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

W raku urotelialnym mutacje FGFR występują głównie w guzach, które nie naciekają mięśniówki pęcherza moczowego i są zmianami o dobrym rokowaniu. Jednak mutacje FGFR są również wykrywane w około 15% do 20% bardziej zaawansowanych, inwazyjnych nowotworów urotelialnych. Chociaż ich częstość jest stosunkowo niska, są one uznanymi czynnikami odpowiadającymi za rozwój raka pęcherza moczowego. Szczególne znaczenie terapeutyczne mają mutacja w genie FGFR3 i fuzje FGFR2 lub FGFR3.

Mutacje FGFR występują u 1 na 5 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie rakiem pęcherza moczowego.

Geny FGFR kodują informację dotyczącą tworzenia białek, zwanych receptorami czynników wzrostu fibroblastów (FGF). Białka te zaangażowane są m.in. we wzrost oraz podział komórek.

KIEDY WSKAZANE JEST OZNACZANIE ZMIAN MOLEKULARNYCH W GENACH *FGFR2* I *FGFR3*?

Badanie występowania mutacji FGFR3 oraz fuzji genów FGFR2/3 mogą być oznaczane u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego.

W przypadku potwierdzenia występowania zmian molekularnych genów FGFR2/3 można zastosować inhibitor FGFR:

- **erdafitinib.**

W określonych wskazaniach klinicznych, możesz być kandydatem/ką do leczenia immunoterapią niezależnie od statusu białka PD-L1. Zapytaj swojego lekarza, czy kwalifikujesz się do leczenia immunologicznego.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.
Sprawdź status refundacji leków w oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

UCIECZKA KOMÓREK NOWOTWOROWYCH spod nadzoru immunologicznego stanowi jeden z najważniejszych mechanizmów umożliwiających rozwój i progresję nowotworów. Fizjologicznie układ odpornościowy, a dokładniej **limfocyty T**, niszczą komórki zmutowane. Część komórek nowotworowych potrafi zahamować działanie limfocytów T poprzez pobudzenie pewnej grupy białek zwanej punktami kontrolnymi odpowiedzi immunologicznej. Jednym z mechanizmów kontroli odpowiedzi immunologicznej jest interakcja PD-1 (tzw. receptor programowanej śmierci komórki) z jego ligandem (substancją, która aktywuje ten receptor), czyli PD-L1. **Przeciwciała monoklonalne** anty-PD-1 i anty-PD-L1 blokują ten szlak sygnałowy i umożliwiają limfocytom T rozpoznawanie komórek nowotworowych, co przywraca ich aktywność przeciwnowotworową.

Immunoterapia w raku pęcherza jest używana od wielu lat i to właśnie w tym nowotworze została zastosowana jako pierwsza. Mowa o szczepionce BCG (Bacillus Calmette-Guerin), tej samej, która uodparnia nas przeciw gruźlicy. Stosuje się ją w sytuacji gdy zmiany nawracają, jest ich więcej na ścianie pęcherza, ale są one jedynie powierzchniowe. Jest podawana w postaci wlewek dopęcherzowych.

KONIUGATY PRZECIWCIAŁO-LEK

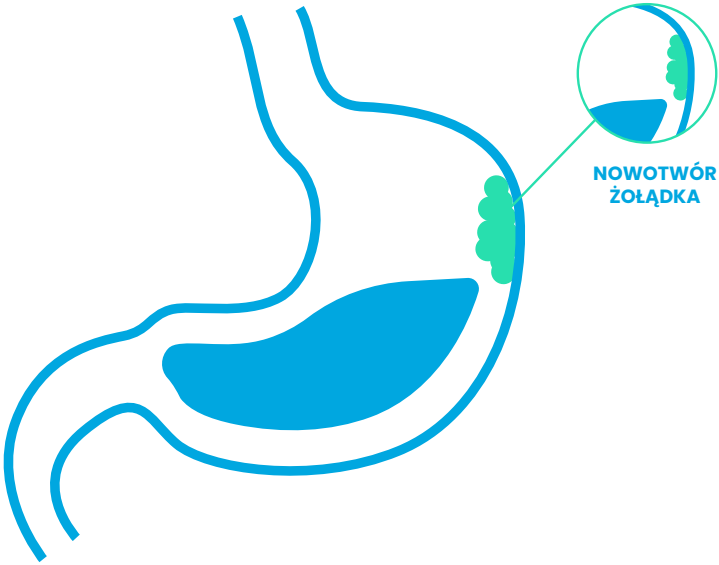
Komórki raka pęcherza moczowego zwykle mają na swojej powierzchni białko nektynę-4. Lek Enfortumab vedotin jest przeciwciałem skierowanym przeciwko nektynie-4 związanym z lekiem chemioterapeutycznym. Część będąca przeciwciałem dostarcza lek chemioterapeutyczny do komórek raka pęcherza moczowego wraz z nektyną-4. Chemioterapia wchodzi do komórek nowotworowych i zabija je.

Lek ten może być stosowany samodzielnie w leczeniu osób z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego, które:

- były już leczone chemioterapią zawierającą platynę
- z jakiegoś powodu nie mogą być leczeni cisplatyną i przeszli już co najmniej jeden rodzaj leczenia farmakologicznego
- można go także stosować razem z lekiem immunoterapeutycznym pembrolizumabem u osób z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego, które z jakiegoś powodu nie mogą przyjmować cisplatyny.

Rak żołądka

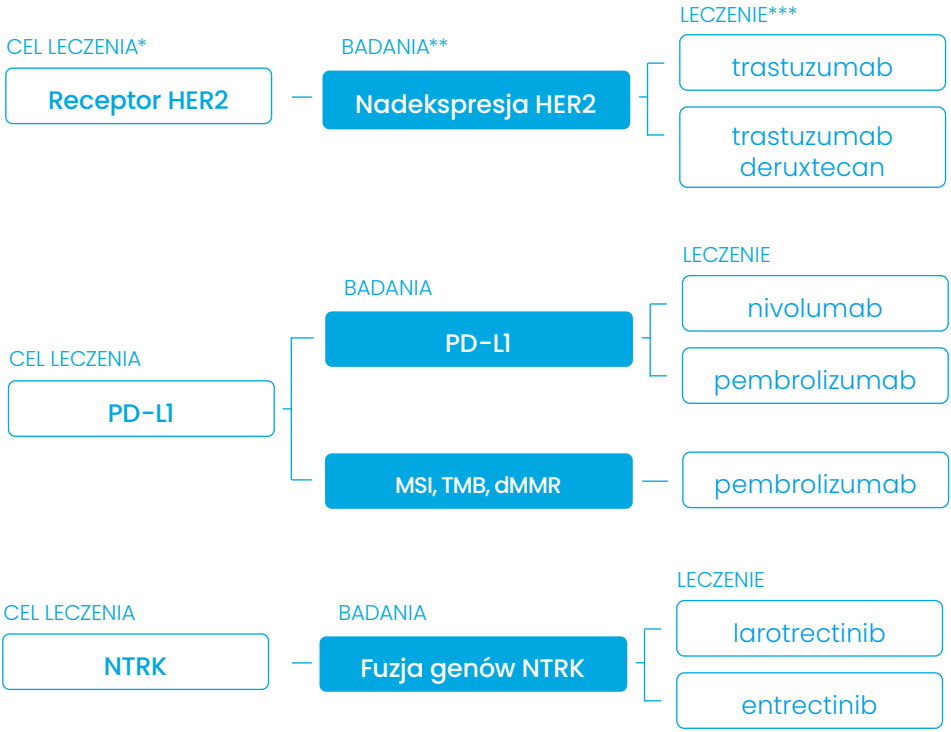
Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego jest gruczolakorak. Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyścielającej żołądek i występuje w 95% przypadków. Raki gruczołowe dzielimy na tzw. typ jelitowy oraz typ rozlany.



Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym (najczęściej ocena wycinków pobranych podczas gastroskopii), które przede wszystkim określa typ histologiczny nowotworu.

Ważne jest również określenie ekspresji receptora HER2 (receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2). Stwierdzenie jego nadekspresji (większej ilości) na powierzchni komórki stwarza możliwość zastosowania terapii celowanej przy użyciu przeciwciała skierowanego przeciwko temu receptorowi.

Możliwe cele leczenia



Ekspresja HER2

Ekspresja HER2 zależna jest od typu raka gruczołowego oraz od lokalizacji guza. Dodatni stan receptora najczęściej występuje w typie jelitowym zlokalizowanym w okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego oraz wpustu.

Stosowane są dwie metody określania statusu receptora HER2:

- **metoda immunohistochemiczna (IHC)**, która ocenia ekspresję (liczbę cząsteczek receptora HER2 na powierzchni komórki nowotworowej),
- **metoda fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH)**, która określa liczbę kopii genu odpowiedzialnego za produkcję białka HER2.

* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej. ** Nazwa badania, które powinno zostać wykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego rakawystępuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

U KOGO POWINNO SIĘ OCENIAĆ STATUS RECEPTORA *HER2* I JAKIE MA ON ZNACZENIE?

Badanie należy wykonać u wszystkich pacjentów z rakiem gruczołowym żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, w szczególności w stadium rozsianym choroby.

W raku żołądka za wynik dodatni uznajemy:

- **wynik IHC 3+ (nadekspresja białka HER2), niezależnie od wyniku badania FISH,**
- **wynik IHC 2+ i jednoczesna amplifikacja (powielenie) genu HER2 potwierdzona badaniem FISH.**

W przypadku potwierdzenia nadekspresji receptorów HER2 i w części przypadków amplifikacji genu HER2 możliwe jest zastosowanie terapii lekiem:

- **trastuzumab deruxtecan**
- **trastuzumab.**

Ekspresja PD-L1

U pacjentów z negatywnym wynikiem testu w kierunku HER2 możliwością terapeutyczną jest immunoterapia, która polega na użyciu przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak PD-1/PD-L1.

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA EKSPRESJA BIAŁKA *PD-L1* I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Ekspresję białka PD-L1 w tkance nowotworowej należy oznaczyć u chorych na zaawansowanego raka żołądka o ujemnym statusie receptora HER2 (HER2-).

Pacjenci z chorobą zaawansowaną mogą być kwalifikowani do leczenia immunoterapią z zastosowaniem leku:

- **niwolumab** - stosowany u osób z zaawansowanym rakiem żołądka, zazwyczaj w połączeniu z chemioterapią
- **pembrolizumab** - stosowany w ramach pierwszego leczenia osób z zaawansowanym rakiem żołądka:
  - wraz z chemioterapią, jeśli komórki nowotworowe mają negatywny wynik testu na obecność HER2 lub
  - wraz z chemioterapią i lekiem celowanym trastuzumabem, jeśli komórki nowotworowe uzyskają pozytywny wynik zarówno HER2, jak i białka PD-L1

Badania MSI, TMB, dMMR

Po wypróbowaniu innych metod leczenia, w tym chemioterapii, oraz jeśli komórki nowotworowe uzyskają pozytywny wynik testu na którykolwiek z poniższych wskaźników:

- **wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H),**
- **defekt genu naprawy niedopasowania (dMMR),**
- **wysokie obciążenie mutacjami nowotworowymi (TMB-H), co oznacza, że komórki nowotworowe mają wiele mutacji genowych,**

można stosować lek:

- **pembrolizumab**

Fuzja genów NTRK

NTRK to neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa. Geny kodujące białka TRK mogą ulegać fuzji z innymi nieprawidłowymi genami, co daje sygnał do wzrostu guzów nowotworowych.

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA FUZJA GENÓW *NTRK* I JAKIE ONA MA ZNACZENIE?

Wykrycie fuzji genów NTRK pozwala na zastosowanie leków z grupy inhibitorów TRK. Leki te mogą być stosowane w leczeniu zaawansowanych nowotworów ze zmianami genu NTRK, jeśli nowotwór się rozwija pomimo innych metod leczenia.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.
Sprawdź status refundacji leków w oncoindex.org

Mutacje NTRK występują relatywnie rzadko w przypadku raka żołądka. Należy pamiętać, że decyzja o możliwości zastosowania danej terapii zależy od uwarunkowań klinicznych i decyzji lekarza prowadzącego.

Wykrycie mutacji pozwala na zastosowanie leków:

- **larotrectynib**
- **entrectinib**

Ważne!

Pod względem doboru terapii w raku żołądka bardziej miarodajny jest test IHC niż ocena amplifikacji genu HER2 metodą FISH.

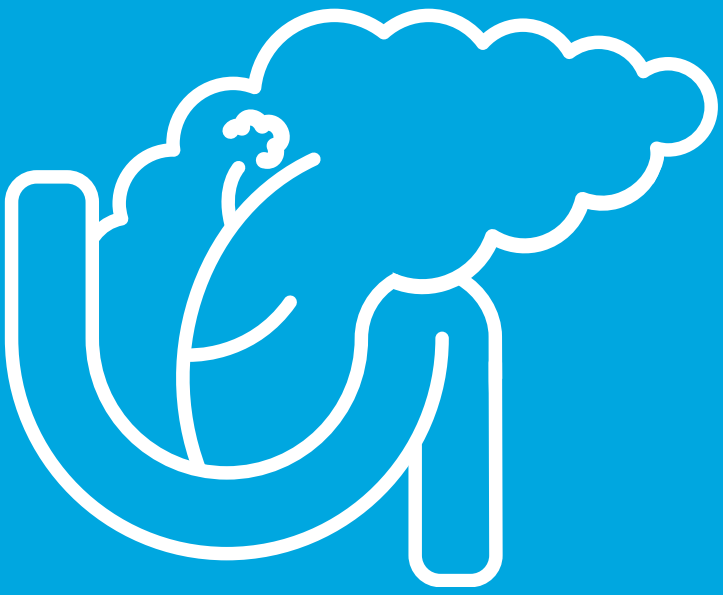
Upewnij się, że przeprowadzono u Ciebie wszystkie potrzebne badania - nie tylko w celu postawienia rozpoznania, ale również pod kątem dostępnych możliwości terapeutycznych.

DLA DOCIEKLIWYCH

W prawidłowej komórce są dwie kopie genu HER2, podczas gdy w komórce nowotworowej może być ich znacznie więcej (tzw. amplifikacja). Gen HER2 jest odpowiedzialny za produkcję białka HER2, które jest rodzajem receptora znajdującego się na powierzchni komórki. Powielenie kopii genu HER2 przejawia się w nadekspresji białka HER2 (IHC 3+).

Jednak należy pamiętać, że u około 2% chorych z odczynem IHC 3+ nie występuje amplifikacja genu. Przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi HER2 blokuje ten receptor, co hamuje nadmierną proliferację komórek guza.

Rak trzustki



Najczęstszym typem raka trzustki (do 90% przypadków) jest gruczolakorak. Należy on do nowotworów o najgorszym rokowaniu.

Średni okres przeżycia od postawienia rozpoznania wynosi kilka miesięcy i nie uległ on zmianie przez ostatnie dziesiątki lat. Jednym z najważniejszych czynników predysponującym do powstania raka jest palenie papierosów. U około 10% przypadków można ustalić genetyczną skłonność do rozwoju nowotworu, z których do najczęstszych należy mutacja w genie BRCA2.

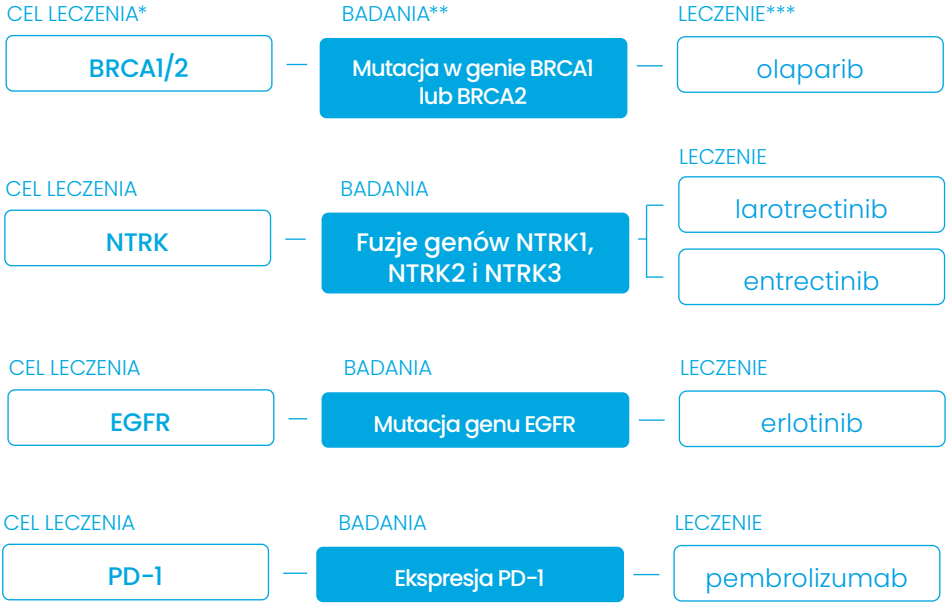
JAKIE LECZENIE MOŻE ZOSTAĆ ZASTOSOWANE U PACJENTÓW Z GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI?

Jedynym leczeniem radykalnym gruczolakoraka trzustki jest usunięcie guza w czasie zabiegu chirurgicznego. Niestety jedynie niewielka część nowotworów może być resekowana (zwykle kilka procent).

Większość badań wskazuje na korzystny wpływ terapii adjuwantowej, zwykle z zastosowaniem takich leków, jak gemcytabina lub 5-fluorouracyl. Nadzieję dla pacjentów niosą terapie celowane. Mutacja w genie BRCA1 lub BRCA2

> **Rak trzustki występuje dziedzicznie. Największe ryzyko jest związane z mutacjami BRCA 1 i 2. Powodują one większą zjadliwość choroby i większą śmiertelność. Inhibitory PARP wykazują skuteczność dla tej grupy chorych.**

Możliwe cele leczenia



Mutacja w genie BRCA1 lub BRCA2

Geny BRCA1 i BRCA2 są genami supresorowymi, uczestniczącymi w syntezie białek biorących udział w naprawie uszkodzonego DNA. Mutacje w obrębie tych genów mogą odpowiadać za występowanie dziedzicznych nowotworów.

Obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej **mutacji** (germinalnej lub somatycznej) jest kryterium wymaganym do zastosowania leczenia inhibitorami PARP:

- **olaparib**

* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej.
** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego raka występuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

Fuzje genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3

NTRK to neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa. Geny kodujące białka TRK mogą ulegać fuzji z innymi nieprawidłowymi genami, co daje sygnał do wzrostu guzów nowotworowych.

Są to rzadkie zmiany genetyczne występujące u pacjentów z rakiem trzustki. Ich wykrycie daje jednak szansę na zastosowanie leczenia celowanego.

W leczeniu osób z zaawansowanym rakiem trzustki, w przypadku wykrycia fuzji gentów NTRK zastosowanie mają:

- **larotrectinib**
- **entrectinib**

Mutacja genu EGFR

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest białkiem znajdującym się na powierzchni komórki. W zdrowej komórce pomaga jej rosnąć oraz się dzielić. Niektóre komórki nowotworowe posiadają zbyt dużo EGFR, co pozwala im rosnąć szybciej.

Lekiem ukierunkowanym na białko komórek nowotworowych zwane EGFR, jest:

- **erlotynib**

Osobom z zaawansowanym rakiem trzustki lek ten można podawać razem z chemioterapeutykiem gemcytabiną.

Ekspresja PD-1

PD-1 stanowi jeden z punktów kontroli układu odpornościowego, który komórki nowotworowe mogą wykorzystywać do ucieczki spod nadzoru układu immunologicznego. Szlak PD-1 reguluje aktywność limfocytów T w odpowiedzi odpornościowej.

Lekiem ukierunkowanym na PD-1 – białko punktu kontrolnego występujące na komórkach układu odpornościowego zwanych limfocytami T, które zwykle pomaga zapobiegać atakom tych komórek na normalne komórki w organizmie, jest:

- **pembrolizumab**

Blokując PD-1, lek ten wzmacnia odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom raka trzustki i często może zmniejszyć guzy.

Ważne!

Ekspresja białka PD-L1 powinna być oceniania z zastosowaniem zwalidowanego testu w laboratorium, które posiada doświadczenie w analizie tego badania.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.
Sprawdź status refundacji leków na oncoindex.org

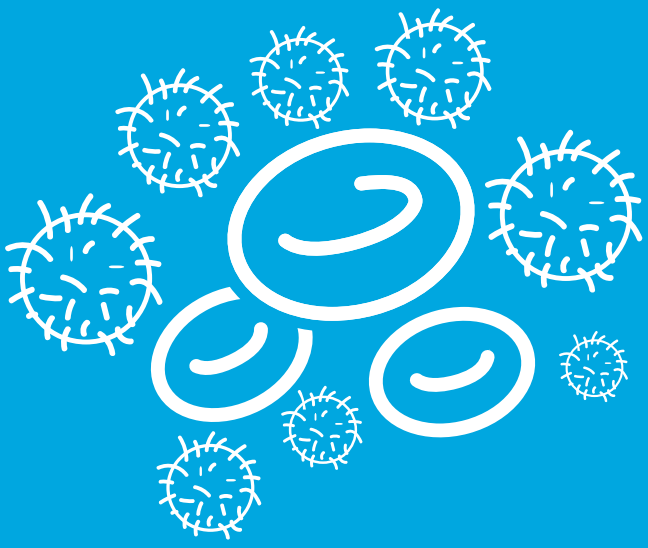
DLA DOCIEKLIWYCH

W prawidłowej komórce są dwie kopie genu HER2, podczas gdy w komórce nowotworowej może być ich znacznie więcej (tzw. amplifikacja). Gen HER2 jest odpowiedzialny za produkcję białka HER2, które jest rodzajem receptora znajdującego się na powierzchni komórki. Powielenie kopii genu HER2 przejawia się w nadekspresji białka HER2 (IHC 3+).

Jednak należy pamiętać, że u około 2% chorych z odczynem IHC 3+ nie występuje amplifikacja genu. Przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi HER2 blokuje ten receptor, co hamuje nadmierną proliferację komórek guza.

Upewnij się, że przeprowadzono u Ciebie wszystkie potrzebne badania - nie tylko w celu postawienia rozpoznania, ale również pod kątem dostępnych możliwości terapeutycznych.

Ostra białaczka limfoblastyczna



Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia – ALL), to dominujący typ białaczki u dzieci i jednocześnie najczęściej diagnozowana choroba nowotworowa wieku dziecięcego (około 25% wszystkich nowotworów u dzieci).

U dorosłych ALL jest chorobą rzadką (0,7–1,8 przypadków/100 tys./rok).

Fizjologicznie, prawidłowe limfocyty (rodzaj białych krwinek) produkowane są w szpiku kostnym w sposób podlegający ścisłej kontroli. U chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną dochodzi do wytwarzania dużej liczby nieprawidłowych, niedojrzałych limfocytów, tzw. limfoblastów. Rozrost komórek nowotworowych upośledza funkcję szpiku, gdzie produkowane są takie komórki, jak erytrocyty, neutrofile (inny rodzaj białych krwinek), czy płytki krwi, prowadząc do niedokrwistości, zaburzeń odporności oraz małopłytkowości.

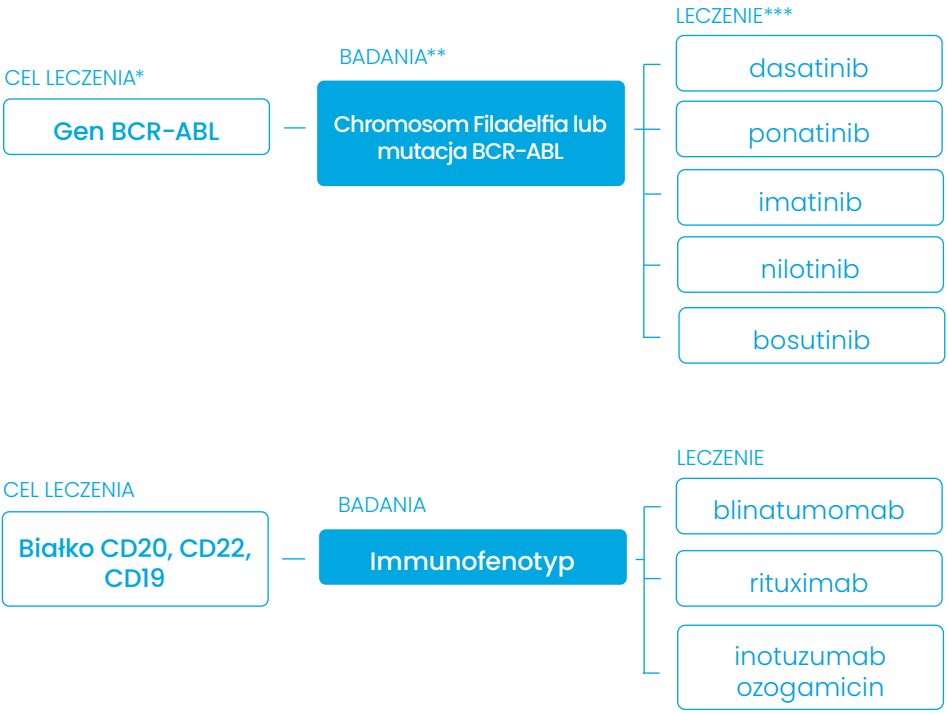
Rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej jest możliwe, gdy występuje ≥ 20% limfoblastów we krwi lub szpiku. Jednak, aby rozpoznanie było pełne powinno się przeprowadzić szereg badań określających cechy charakteryzujące komórki białaczkowe. Niektóre z nich mają wpływ na dalsze decyzje terapeutyczne. Należą do nich m.in status chromosomu Filadelfia (Ph), a także obecność na powierzchni komórek białaczkowych specyficznych białek: CD20, CD22 i CD19 (które składają się na tzw. immunofenotyp).

Upewnij się, że przeprowadzono u Ciebie wszystkie potrzebne badania - nie tylko w celu postawienia rozpoznania, ale również pod kątem dostępnych możliwości terapeutycznych.

WAŻNE!

Chromosom Filadelfia i zlokalizowany na nim nieprawidłowy gen BCR-ABL wykrywane są u około 25% dorosłych i około 6% dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL Ph+). Wystąpienie tej zmiany genetycznej pogarsza rokowanie chorych.

Możliwe cele leczenia



* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej.
** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego raka występuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

Chromosom Filadelfia lub mutacja BCR-ABL

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA OBECNOŚĆ GENU *BCR-ABL*?

Wszyscy pacjenci w toku diagnostyki ostrej białaczki limfoblastycznej powinni być poddani badaniu na obecność fuzji BCR-ABL lub obecność chromosomu Filadelfia – wpływa to na rokowanie pacjenta oraz wybór terapii.

Gen fuzyjny BCR-ABL koduje enzym zwany kinazą tyrozynową BCR-ABL, który jest stale aktywny, co powoduje namnażanie się komórek białaczkowych. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej spowoduje zahamowanie działania tego enzymu.

Do tej grupy należą:

- **imatynib,**
- **dazatynib,**
- **nilotynib,**
- **bosutynib.**

Wszystkie mogą być stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, a dwa pierwsze mają zastosowanie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Niestety na powyższe leki może wykształcić się oporność. Przyczyną może być m.in. specyficzna zmiana w genie BCR-ABL, czyli mutacja T315I. Istnieje jednak lek wykazujący aktywność wobec tej mutacji, jest to:

- **ponatinib.**

Immunofenotyp i białka CD20, CD22, CD19

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINIEN BYĆ OKREŚLONY IMMUNOFENOTYP?

Immunofenotyp powinien być zidentyfikowany u wszystkich chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Jest to element rozpoznania, jak również umożliwia dobór leczenia.

Określenie występowania następujących cząsteczek na powierzchni komórek białaczki pozwala na zastosowanie leków z grupy przeciwciał:

- **CD20 (+) → rytuksymab,**
- **CD22 (+) → inotuzumab ozogamycyny,**
- **CD19 (+) → blinatumomab (u pacjentów ALL Ph-; brak chromosomu Filadelfia).**

Przeciwciała monoklonalne to nowoczesne leki, na których opiera się immunoterapia. Przeciwciała są białkami z grupy globulin produkowanymi przez układ immunologiczny (odpornościowy) w odpowiedzi na chorobotwórcze bakterie lub wirusy. Dzięki postępowi inżynierii genetycznej skonstruowano przeciwciała, które wykrywają także antygeny białek komórek nowotworowych i pomagają układowi immunologicznemu je zniszczyć.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.
Sprawdź status refundacji leków na oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

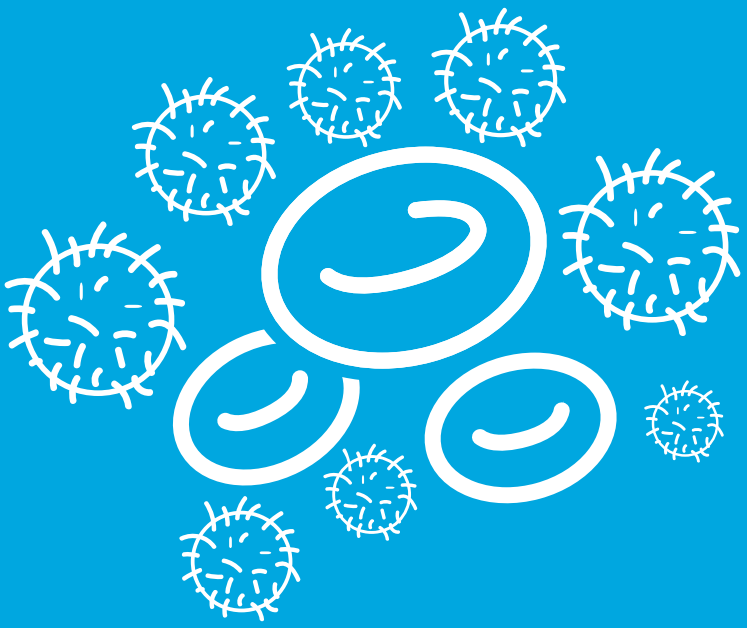
Rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej powinno być stawiane na podstawie badania szpiku kostnego, które daje pełny obraz nieprawidłowości. Materiał z trepanobiopsji (procedura pobrania szpiku kostnego) powinien zostać zbadany pod mikroskopem, aby ocenić morfologię komórek. Ponadto należy ocenić immunofenotyp (specyficzne cechy charakteryzujące komórki białaczkowe pacjenta). W tym celu wykonywane jest tzw. badanie immunohistochemiczne polegające na zabarwieniu badanej tkanki za pomocą specjalnych przeciwciał, czyli cząsteczek rozpoznających struktury białkowe na powierzchni komórek.

Wykrycie białek CD20, CD22, czy CD19 może na pewnym etapie leczenia wpłynąć na decyzje terapeutyczne. Niezbędnym badaniem jest także tzw. badanie cytogenetyczne komórek szpiku, które określa rodzaj zaburzeń w strukturze chromosomów. Kluczowa jest informacja o statusie chromosomu Filadelfia, który pogarsza rokowanie, ale jednocześnie umożliwia leczenie nowymi lekami.

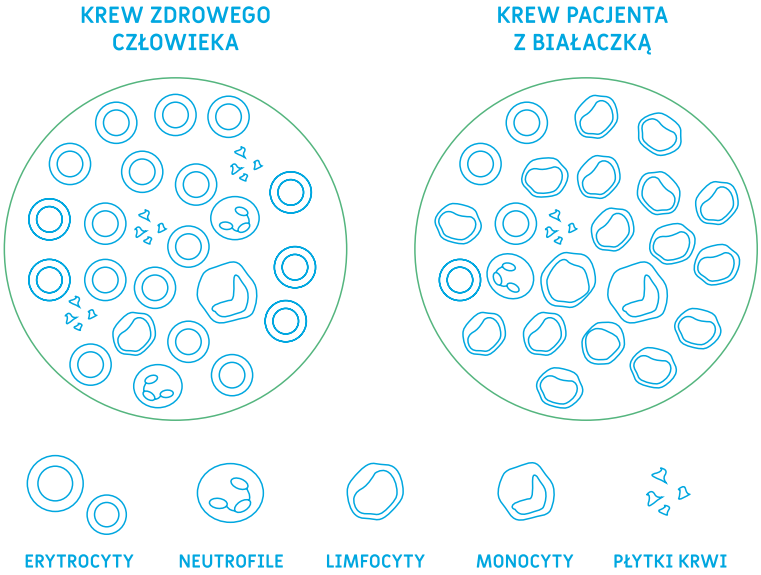
W celu potwierdzenia obecności chromosomu Filadelfia lub genu BCR-ABL przeprowadzane są następujące badania:

- **badanie cytogenetyczne**,
- **FISH** (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ),
- **PCR** (reakcja łańcuchowa polimerazy).

Przewlekła białaczka limfocytowa



Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest chorobą nowotworową krwi, w której nieprawidłowe limfocyty (rodzaj białych krwinek odpowiedzialnych za działanie układu odpornościowego) gromadzą się w krwi, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie.



Limfocyty u chorych na PBL są nieprawidłowe i nie wykonują swoich funkcji. Główną przyczynę ich gromadzenia się stanowi wydłużone przeżycie – nie umierają po określonym dla limfocytów czasie. Gromadzenie się tych komórek jest zazwyczaj powolne. To głównie odróżnia białaczkę przewlekłą od ostrej, w której komórki zaczynają się rozmnażać szybko i poza kontrolą. Zazwyczaj przewlekła białaczka limfocytowa rozwija się i przebiega powoli, często trwając miesiące i lata, zanim zostanie wykryta.

Najczęściej rozpoznanie stawiane jest na podstawie nieprawidłowych wyników morfologii krwi.

- u 1/3 pacjentów choroba nigdy nie będzie wymagała leczenia.
- u 1/3 wymaga leczenia w chwili rozpoznania.
- u 1/3 będzie kiedyś wymagała leczenia.

Przy rozpoznaniu lekarz powinien określić stopień zaawansowania na podstawie morfologii krwi, oceny wielkości węzłów chłonnych oraz wątroby i śledziony. Jeśli będzie miał problemy z oceną wątroby i śledziony (szczególnie trudne u osób otyłych), zleci USG jamy brzusznej.

U KTÓRYCH PACJENTÓW LEKARZ POWINIEN ROZPOCZĄĆ LECZENIE?

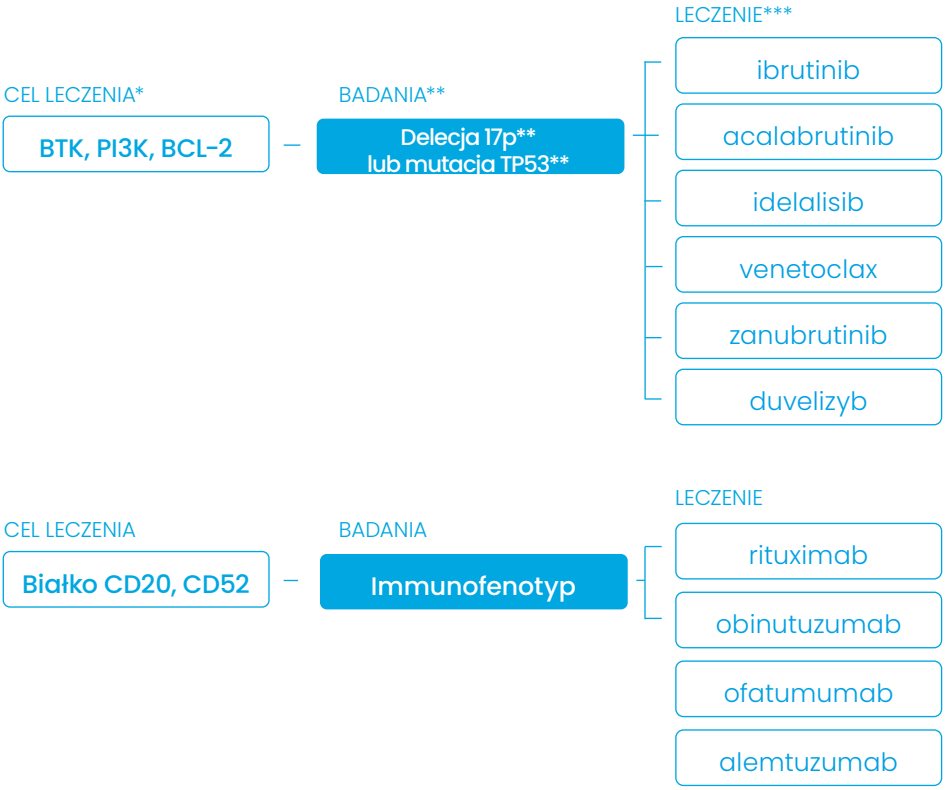
W przypadku aktywności choroby lekarz podejmuje decyzję o rozpoczęciu leczenia.

Oznaki aktywności choroby to:

- utrata masy ciała o więcej niż 10% w ostatnich sześciu miesiącach,
- uczucie przewlekłego zmęczenia uniemożliwiające normalne funkcjonowanie,
- gorączka niezwiązana z infekcją,
- nocne pocenie,
- małopłytkowość lub niedokrwistość wynikająca z zajęcia szpiku przez chorobę,
- niedokrwistość lub małopłytkowość autoimmunologiczna nieodpowiadająca na leczenie sterydami,
- postępujące powiększenie śledziony (splenomegalia),
- znaczne i postępujące powiększenie węzłów chłonnych,
- wzrost liczby limfocytów o więcej niż 50% w ciągu 2 miesięcy lub podwojenie ich liczby w czasie krótszym niż 6 miesięcy.

Leczenie uzależnione jest od Twojego stanu ogólnego, tzn. sprawności organizmu oraz występowania innych chorób. Najczęściej lekarz rozpoczyna leczenie immunochemioterapią, tzn.: nowoczesnym leczeniem celowanym na komórki białaczkowe z przeciwciałem monoklonalnym w połączeniu z chemioterapią.

Możliwe cele leczenia



Delecja 17p** lub mutacja TP53**

JAKIE ZNACZENIE MAJĄ WYNIKI BADAŃ GENETYCZNYCH?

U chorych na PBL w 80% występują zmiany genetyczne, które mają znaczenie rokownicze. Obecnie najważniejsze są zmiany oznaczane jako delecje 17p i 11q. Związane są one z gorszym rokowaniem, koniecznością wcześniejszego leczenia i krótszym przeżyciem.

* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej.
** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego raka występuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

W odniesieniu do pierwszej zmiany, tj. delecji 17p, wykonywane jest też oznaczenie mutacji TP53, która jej towarzyszy. Stwierdzenie delecji 17p lub mutacji TP53 wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i gorszą odpowiedzią na leczenie immunochemioterapią. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia PBL grupę chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 traktuje się odrębnie, proponując inne leczenie nowoczesnymi inhibitorami BCR (receptora komórki B) oraz antagonistą białka BCL-2.

Delecja 11q również związana jest z gorszym rokowaniem, ale stosowanie nowoczesnego leczenia pozwala uzyskać takie same wyniki jak u chorych bez tej delecji.

Dodatkowo powinno oznaczyć się stan mutacji genów IgHV – w przypadku mutacji chory ma lepsze rokowanie i rzadziej wymaga leczenia.

Do tej grupy należą:

- **ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib** - inhibitory kinazy Brutona (BTK),
- **idelalizyb, duvelisib** – inhibitor kinazy 3 fosfatydyloinozytolu (PI3K),
- **wenetoklaks** – antagonista białka BCL-2.

Aktualne europejskie zalecenia nakazują wybierać leczenie w oparciu o stan chorego (dobry lub zły) oraz status mutacji TP53 lub del(17p) oraz status IGHV.

Chorym z mutacjami TP53 lub del(17p) zaleca się ibrutynib lub acalabrutynib, venetoklaks w monoterapii lub z obinutuzumabem.

Chorym bez mutacji w dobrej formie zaleca się chemioimmunoterapię lub ibrutynib.

Chorym w gorszym stanie ogólnym venetoklaks z obinutuzumabem, ibrutynib lub acalabrutynib.

Immunofenotyp i białka CD20, CD52

Obecnie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej opiera się na umiejętnie stosowanej immunoterapii, przyjmowaniu leków z grupy inhibitorów szlaków sygnałowych, a w niektórych sytuacjach konieczne jest połączenie immunoterapii z bardziej klasyczną chemioterapią lub stosowanie chemioterapii samodzielnie.

Określenie występowania następujących cząsteczek na powierzchni komórek białaczki pozwala na zastosowanie leków z grupy przeciwciał:

- **rytuksymab**
- **obinutuzumab**
- **alemtuzumab**
- **ofatumumab**

Przeciwciała monoklonalne są stosowane razem z chemioterapią (tzw. immuno-chemioterapia), zwiększają ilość całkowitych odpowiedzi i wydłużają długość życia. Nasilają niszczenie komórek nowotworowych przez cytostatyki, dodatkowo niszczą komórki aktywując układ immunologiczny organizmu.

Choroba wymaga diagnozy i opieki hematologa.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.

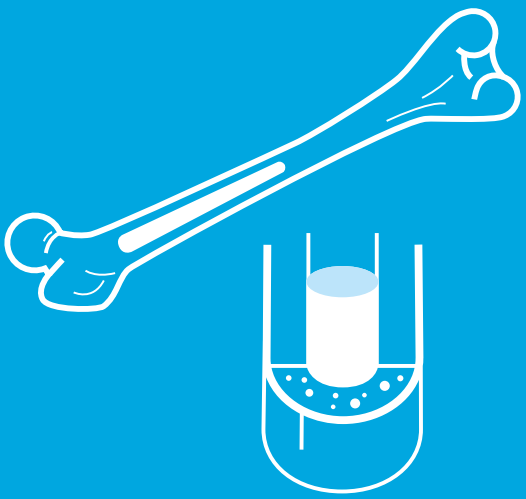
Sprawdź status refundacji leków na oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

Propozycja udziału w badaniach klinicznych

Duży postęp w leczeniu chorych na PBL związany jest z wprowadzaniem do terapii nowych leków. Dokonywane jest ono na podstawie wyników badań klinicznych, które oceniają bezpieczeństwo i skuteczność nowego leczenia. Niekiedy lekarz może zaproponować Ci uczestnictwo w badaniach klinicznych, tzn.: w ocenie efektywności nowego rodzaju leczenia. Pamiętaj, że udział w badaniach jest dobrowolny i bezpłatny i może przynieść Ci korzyści. W przypadku otrzymania leku, który okaże się bardzo skuteczny w leczeniu PBL, dostaniesz możliwość powrotu do zdrowia wcześniej niż pozostali chorzy. Udział w badaniu wiąże się jednak również z pewnym ryzykiem – badane leki są nowe i mało poznane. Jeśli masz wątpliwości, dopytaj się lekarza. Pamiętaj jednak, że lekarz nie może Cię namawiać do udziału w badaniu klinicznym. Tę decyzję musisz podjąć samodzielnie i zawsze możesz zrezygnować z terapii nawet bez podawania powodu.

Przewlekła białaczka szpikowa



Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest chorobą nowotworową krwi, która atakuje szpik kostny.

Szpik kostny to miękka, gąbczasta tkanka znajdująca się wewnątrz kości. Funkcją szpiku jest produkcja elementów morfotycznych krwi: krwinek białych, krwinek czerwonych oraz płytek krwi. Jest to możliwe dzięki znajdującym się w nim komórkom macierzystym, z których mogą powstawać wszystkie rodzaje komórek. W PBSz komórki macierzyste są nieprawidłowe i produkują niedojrzałe **białe krwinki w nadmiernej ilości**.

Dowiedz się, co oznacza definicja PBSz:

PRZEWLEKŁA – stopniowy i powolny postęp choroby,

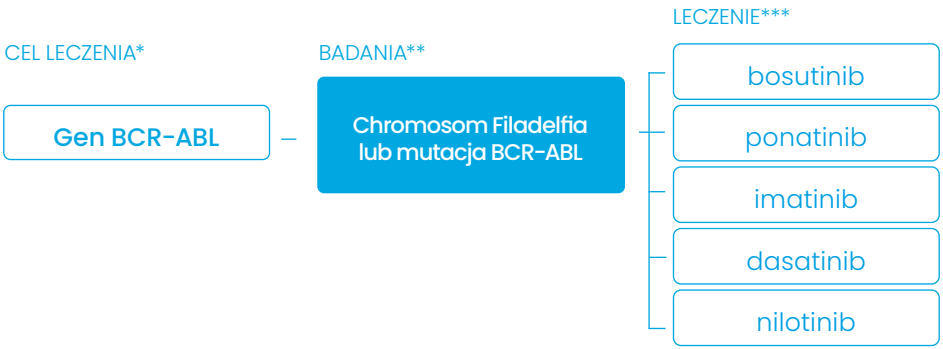
BIAŁACZKA – choroba nowotworowa krwi,

SZPIKOWA – wywodzi się z komórek macierzystych szpiku kostnego.

W naturalnym przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej rozróżniamy 3 fazy:

- faza przewlekła,
- faza akceleracji,
- faza kryzy blastycznej.

Możliwe cele leczenia



Chromosom Filadelfia i gen BCR-ABL

Chromosom Filadelfia i zlokalizowany na nim nieprawidłowy gen BCR-ABL są charakterystyczne dla przewlekłej białaczki szpikowej. Taka zmiana genetyczna występuje u 95% chorych. Jedynie ok. 1 na 20 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową nie wykazuje obecności typowego chromosomu Filadelfia, zawsze jednak ma gen fuzyjny BCR-ABL. Mówimy wtedy o nietypowej postaci białaczki. W rzadkich postaciach nie ma też genu fuzyjnego BCR-ABL, co uniemożliwia leczenie celowane i jest związane ze złym rokowaniem.

U KTÓRYCH PACJENTÓW POWINNA BYĆ BADANA OBECNOŚĆ GENU *BCR-ABL*?

Wszyscy pacjenci, u których podejrzewana jest przewlekła białaczka szpikowa, powinni być poddani badaniu na obecność fuzji BCR-ABL lub obecność chromosomu Filadelfia – stanowi to kryterium rozpoznania choroby.

* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej.
** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego raka występuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

W celu potwierdzenia obecności chromosomu Filadelfia lub mutacji BCR-ABL standardowo przeprowadzane są następujące badania:

- **badanie cytogenetyczne, analiza kariotypu,**
- **FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ),**
- **PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy).**

Obecnie coraz częściej wykonywane są wyłącznie badania molekularne – PCR, które są wystarczające do monitorowania skuteczności leczenia.

JAKIE ZNACZENIE MA FUZJA *BCR-ABL*?

Gen fuzyjny BCR-ABL koduje enzym zwany kinazą tyrozynową BCR-ABL, który jest stale aktywny, co powoduje proliferację komórek białaczkowych. Zastosowanie **inhibitorów kinazy tyrozynowej** spowoduje zahamowanie działania tego enzymu. Do tej grupy należą:

- **imatynib** – lek stosowany w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej,
- **dazatynib,**
- **nilotynib,**
- **bosutynib.**

Niestety na powyższe leki może wykształcić się oporność. Przyczyną może być m.in. specyficzna zmiana w genie BCR-ABL, czyli mutacja T315I**. Ta mutacja jest diagnozowana przy użyciu metody sekwencjonowania genu. Istnieje jednak lek wykazujący aktywność wobec tej mutacji – jest to:

- **ponatynib.**

Od niedawna zarejestrowany został zupełnie nowy lek w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej o innym mechanizmie działania niż inhibitory kinazy tyrozynowej:

- **asciminib**

Od 1 listopada 2023 jest on również refundowany w Polsce. Asciminib również działa na aktywną kinazę BCR-ABL, jednak przyłącza się do niej w zupełnie innym miejscu i powoduje jej „wyłączenie". Został zatwierdzony w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Philadelphia leczonych wcześniej co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Upewnij się, że zostały przeprowadzone u Ciebie badania na obecność chromosomu Filadelfia lub genu BCR-ABL – będzie to miało wpływ na dalsze decyzje terapeutyczne, a także pozwoli monitorować Twoje leczenie.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.
Sprawdź status refundacji leków na oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

Do rozwoju przewlekłej białaczki szpikowej dochodzi na skutek aberracji genetycznej. Zmiana ta polega na przeniesieniu fragmentu chromosomu 9 na chromosom 22. Gen ABL, który normalnie znajduje się na chromosomie 9, przemieszcza się na chromosom 22, gdzie znajduje się gen BCR. Następuje połączenie tych dwóch genów, tzw. fuzja. Proces taki nazywa się translokacją. Skutkuje to powstaniem genu fuzyjnego BCR-ABL. Białko kodowane przez taki nowy gen jest nieprawidłowe.

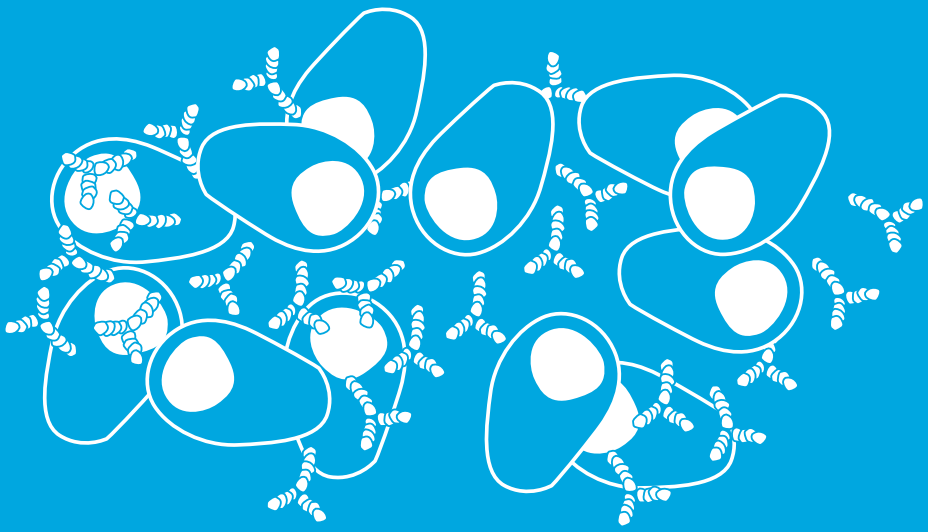
Chromosom, na którym najczęściej znajduje się gen fuzyjny BCR-ABL, nazywa się chromosomem Filadelfia, jednak czasem gen BCR-ABL może być zlokalizowany na innym chromosomie. Ocena obecności chromosomu Filadelfia i fuzyjnego genu BCR-ABL odgrywa rolę nie tylko w rozpoznaniu przewlekłej białaczki szpikowej, ale także w monitorowaniu skuteczności leczenia.

Wcześniej wyróżniano dwa rodzaje odpowiedzi na lek:

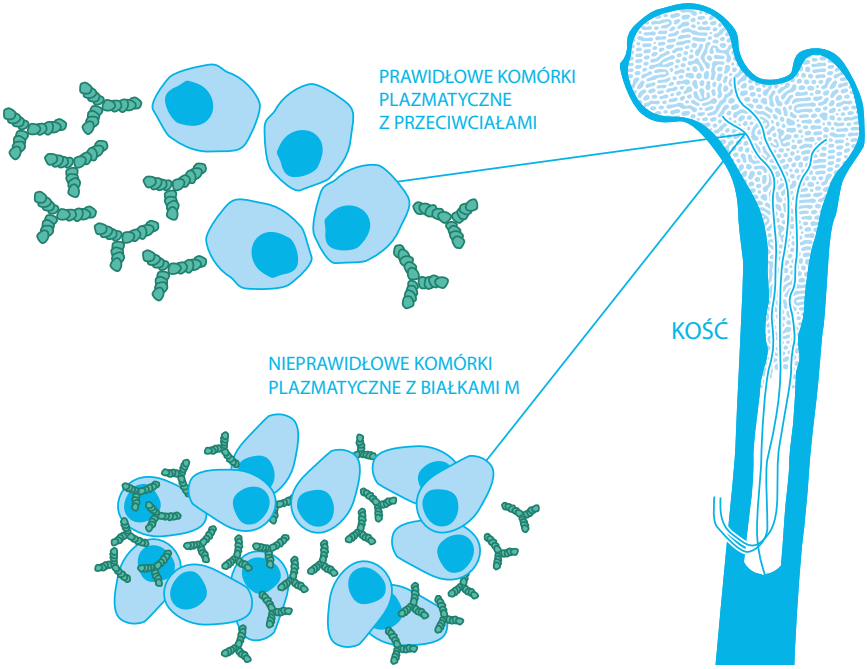
- **remisję cytogenetyczną – zmniejszenie liczby komórek szpiku zawierających chromosom Filadelfia,**
- **remisję molekularną – zmniejszenie ilości zmutowanego genu BCR-ABL.**

Obecnie wraz z rozwojem czułych metod molekularnych określamy skuteczność leczenia wyłącznie poziomem nieprawidłowego genu (dokładniej transkryptu) przy określonej czułości testu, np.: MMR – większa odpowiedź molekularna tj.: poziom genu BCR/ABL poniżej 10-3 (czyli 1000-krotna redukcja poziomu nieprawidłowego transkryptu w stosunku do genu referencyjnego) lub MR4 – poziom genu BCR/ABL nieoznaczalny przy czułości metody 10-4.

Szpiczak plazmocytowy



Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem układu krwiotwórczego charakteryzującym się niekontrolowanym rozrostem komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. W większości przypadków towarzyszy temu wytwarzanie nieprawidłowych przeciwciał lub ich fragmentów (tzw. białka monoklonalnego/białka M).

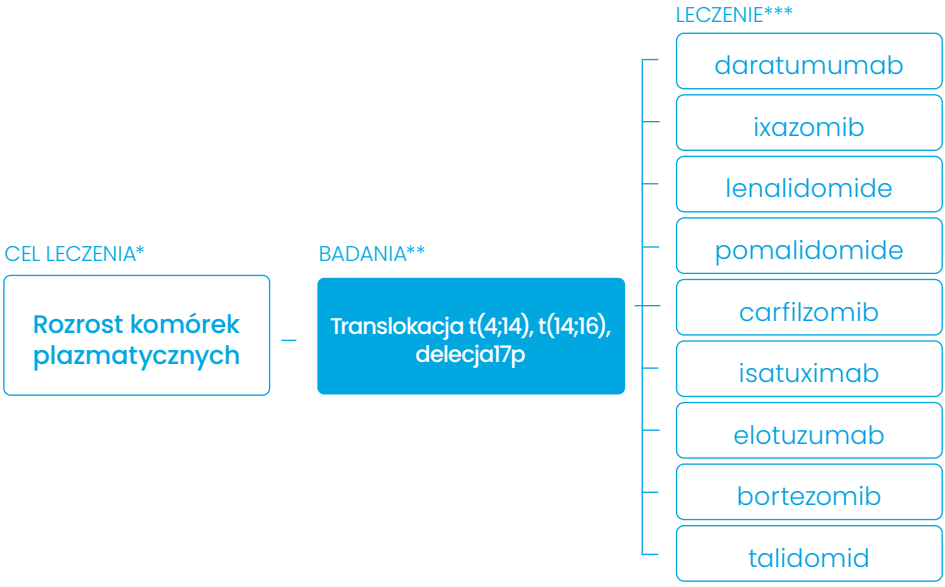


Komórka plazmatyczna jest elementem układu odpornościowego odpowiedzialnym za wytwarzanie przeciwciał (białek odpornościowych walczących z wirusami, bakteriami lub innymi czynnikami zewnętrznymi) w odpowiedzi na kontakt z antygenem (wirusem, bakterią, czy innym czynnikiem zewnętrznym pobudzającym organizm do produkcji swoistych przeciwciał). W zdrowym organizmie proces ten podlega mechanizmom kontrolnym ze strony układu odpornościowego.

Szpiczak plazmocytowy to choroba niezwykle heterogenna, a jej przebieg kliniczny może być bardzo zróżnicowany. Choroba ta może manifestować się niedokrwistością, zaburzeniami odporności, bólami kostnymi, zwiększoną podatnością na złamania, niewydolnością nerek, nawracającymi zakażeniami układu moczowego, czy objawami związanymi ze zwiększoną lepkością krwi (bóle i zawroty głowy, senność).

Różnorodność szpiczaka wyraża się również w złożonej biologii choroby, którą najlepiej odzwierciedlają zaburzenia genetyczne. Poznanie tych zaburzeń jest bardzo ważne dla oceny ryzyka u indywidualnego chorego i prognozowania przebiegu jego choroby.

Możliwe cele leczenia



* Nazwa nieprawidłowego elementu komórki Twojego raka, który wpływa na rozwój choroby nowotworowej.
** Nazwa badania, które powinno zostaćwykonane w celu określenia czy w komórkach Twojego raka występuje wybrana mutacja genów wpływająca na rozwój choroby nowotworowej. *** Nazwa substancji czynnej oddziałującej na nieprawidłowy element komórki rakowej, mogącej powstrzymać rozwój nowotworu.

Rozrost komórek plazmatycznych i translokacja t(4;14), t(14;16), delecja17p

U KTÓRYCH CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO POWINNO SIĘ WYKONAĆ BADANIA GENETYCZNE I JAKIE MAJĄ ONE ZNACZENIE?

Diagnostyka genetyczna w miarę możliwości powinna być przeprowadzona u każdego pacjenta. Ważna jest w przypadku chorych, u których stwierdzenie wysokiego ryzyka wpłynie na zastosowane leczenie, a więc szczególnie u ludzi młodych w dobrym stanie ogólnym. Badania genetyczne powinny być wykonane w momencie stawiania diagnozy, przed rozpoczęciem leczenia, a także w uzasadnionych przypadkach na dalszym etapie choroby. Testy genetyczne przeprowadzane są na materiale z biopsji szpiku kostnego pacjenta.

Podstawowe badania genetyczne wykonywane u chorych na szpiczaka plazmocytowego obejmują:

- **badanie cytogenetyczne** → wykrywa nieprawidłowości w budowie chromosomów, zmiany w ich liczbie,
- **badanie FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ)** → wykrywa specyficzne zmiany w strukturze chromosomów (np.: przeniesienie materiału genetycznego między chromosomami), takie jak: del(17p), t(14;16) i t(4;14).

Genetyczne czynniki ryzyka mają duży wpływ na przebieg choroby. Ważne jest żeby **chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego leczyć wykorzystując nowe leki** takie jak:

LEKI IMMUNOMODULUJĄCE:

- **talidomid** – to pierwszy lek z tej grupy, stosowany doustnie w niektórych schematach leczenia.

- **lenalidomid** – to lek 2. generacji, również stosowany doustnie. Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

- **pomalidomid** – to kolejny lek z tej grupy. Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

INHIBITORY PROTEASOMU:

- **bortezomib** – pierwszy lek z tej grupy, który znacząco poprawił wyniki leczenia szpiczaka. Jest w postaci podskórnej i musi być podawany w placówce specjalistycznej.
- **karfilzomib** – to lek 2. generacji, podawany dożylnie.
- **iksazomib** – to najnowszy lek z tej grupy, który ma postać doustną.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE:

- **daratumumab** – jest przeciwciałem monoklonalnym, który rozpoznaje i wiąże się z cząsteczką CD38 na powierzchni komórek szpiczaka. W wyniku tego połączenia daratumumab niszczy komórki szpiczaka w mechanizmie jego bezpośredniej aktywności przeciwnowotworowej, jak również aktywuje układ odpornościowy pacjenta tak, żeby rozpoznawał i usuwał komórki nowotworowe.
- **izatuksymab** – wiąże się również z białkiem CD38 obecnym na komórkach szpiczaka.
- **elotuzumab** – to przeciwciało skierowane przeciwko białku SLAMF7, które znajduje się na powierzchni komórek szpiczaka i komórek NK (komórki zwane „naturalnymi zabójcami" – natural killers; jest to rodzaj komórek układu odpornościowego). Jego działanie odbywa się poprzez 2 mechanizmy: łącząc się z cząsteczką SLAMF7 na powierzchni komórek NK, aktywuje układ odpornościowy, a poprzez połączenie z tą cząsteczką na powierzchni komórek szpiczaka, oznacza je i „wystawia" komórkom NK, które rozpoznają tę komórkę i niszczą ją.

Jeśli wykonano u Ciebie takie badania – dowiedz się, czy jesteś w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego.

Wybór adekwatnej dla Ciebie metody leczenia zależy od wielu zmiennych, takich jak: wiek, ogólny stan zdrowia, stopień zaawansowania choroby, czy chorób współistniejących.

Wszystkie wymienione w poradniku leki są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Niestety, niektóre z nich mogą być nierefundowane w Polsce – w takim przypadku dany lek nie może być zastosowany w leczeniu pacjenta w placówkach publicznych w ramach kontraktu z NFZ. Sytuacja refundacyjna stale się zmienia i nowe leki z czasem mogą zostać objęte refundacją. Również nie wszystkie badania genetyczne są refundowane przez NFZ. Brak refundacji nie oznacza, że leczenie lub badanie jest niemożliwe – środki na leczenie możesz zebrać, np. zakładając zbiórkę na portalu Alivia Onkozbiórka.
Sprawdź status refundacji leków na oncoindex.org

DLA DOCIEKLIWYCH

Indywidualne ryzyko dla pacjenta oceniane jest na podstawie specjalnie stworzonej skali, uwzględniającej występowanie określonych zmian cytogenetycznych (dotyczących chromosomów).

Pacjentów można zakwalifikować do dwóch grup ryzyka:

- **wysokiego ryzyka:** delecja 17p, translokacja (4;14), (14;16) oraz (14,20), amplifikacja 1q, mutacje TP53
- **standardowego ryzyka:** translokacja t (11; 14) oraz t (6; 14), trisomie

Według Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka analizie powinny zostać poddane następujące zmian genetyczne:

- **wysokie ryzyko:** niekorzystna sygnatura w met. GEP, cytogenetyka: del(13p), kariotyp niehiperdiploidalny
- **standardowe ryzyko:** Inne zmiany, w tym t(6;14), t(11;14)

Pytania i odpowiedzi

1. Co to są badania genetyczne?
Badania genetyczne to testy, które pozwalają na wykrycie zmian genetycznych (np. mutacji) w komórkach naszego ciała – w tkance nowotworowej lub/i w zdrowych komórkach.

2. W jaki sposób przeprowadza się badania genetyczne?
Badania genetyczne przeprowadzane są za pomocą testów laboratoryjnych. Do wykonania takiego badania potrzebny jest materiał genetyczny pacjenta, czyli DNA.

3. Gdzie znajduje się materiał genetyczny?
DNA znajduje się w każdej żywej komórce organizmu. W przypadku nowotworów właściwym materiałem jest DNA komórek guza, które może być badane pod kątem specyficznych mutacji.

4. Przeprowadzono u mnie biopsję i na tej podstawie zdiagnozowano nowotwór. Czy potrzebuję kolejnej biopsji, aby przeprowadzić badanie genetyczne raka?
Zazwyczaj biopsja, na podstawie której postawiono rozpoznanie nowotworu, jest wystarczającym materiałem do badań genetycznych i może być wykorzystana w tym celu. Niekiedy jednak w wyniku biopsji nie można uzyskać wystarczającej liczby komórek, aby przeprowadzić wiarygodne badanie genetyczne. W takich sytuacjach najczęściej należy przeprowadzić kolejną biopsję.

5. Dlaczego należy przeprowadzać badania genetyczne nowotworu?
Badania genetyczne w onkologii pełnią wieloraką rolę. Mogą stanowić element diagnozy raka, pomagać w postawieniu prawidłowego rozpoznania bądź mówić o ryzyku zachorowania na niektóre nowotwory dziedziczne. Badania genetyczne mogą pokazać defekt genu, który może stać się celem terapii nazywanej terapią celowaną. Mają one również znaczenie rokownicze – wyniki takiego badania mogą pomóc w oszacowaniu odpowiedzi na podjęte leczenie, zwłaszcza leczenie celowane.

6. W przypadku jakich nowotworów przeprowadza się badania genetyczne?
Obecnie badania genetyczne przeprowadza się m.in. w przypadku takich nowotworów, jak: rak piersi, rak płuca, rak jelita grubego, rak jajnika, czerniak, przewlekła białaczka szpikowa, przewlekła białaczka limfocytowa oraz nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST). Możliwe jest przeprowadzenie następujących badań w poszczególnych typach nowotworów:

7. Czy mogę wykonać badania genetyczne odpłatnie? Jaki jest ich koszt?
Badania genetyczne w kierunku mutacji warunkujących występowanie nowotworów dziedzicznych (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2) można wykonać również odpłatnie w prywatnym laboratorium. Koszt takiego badania to około 2000 zł. Bardzo ważne jest uzyskanie profesjonalnej oceny wyników tak przeprowadzonego testu przez specjalistę – genetyka klinicznego.

8. Co to jest leczenie celowane?
Jest to terapia nakierowana na konkretne zaburzenie molekularne (nieprawidłowe białko będące najczęściej produktem zmutowanego genu). Lek celowany bierze sobie za cel nieprawidłowo działające białko obecne w komórkach nowotworowych, przez co bardzo precyzyjnie atakuje dany nowotwór. Leczenie celowane jest elementem medycyny personalizowanej.

9. Czy leczenie celowane działa podobnie jak chemioterapia?
Leczenie celowane, w przeciwieństwie do chemioterapii, działa głównie na komórki nowotworu. Charakteryzuje się innymi działaniami niepożądanymi, występuje najczęściej w formie doustnej i jest stosowane długotrwale, często nawet codziennie.

10. Jaką przewagę nad chemioterapią ma leczenie celowane?
Leczenie celowane jest bardziej precyzyjne od chemioterapii. Skutkuje najczęściej większą skutecznością i lżejszymi efektami ubocznymi.

11. Mam raka piersi i zostałam poddana badaniu immunohistochemicznemu oceniającemu ilość białka HER2. Co jeśli status receptorów HER2 zostanie oceniony na 2+?
HER2 2+ oznacza, że wynik jest niejednoznaczny (graniczny) i potrzebne są dodatkowo badania genetyczne. Przeprowadzane są one metodami FISH lub CISH (fluorescencyjna lub chromogenna hybrydyzacja in situ), które pozwalają na bezpośredni pomiar liczby kopii genu HER2.

12. Mam wznowę raka piersi. Czy powinnam ponownie oznaczyć status reCeptora HER2?
W przypadkach uzasadnionych klinicznie, takich jak wznowa, progresja choroby bądź przy pojawieniu się przerzutów, wskazane jest ponowne oznaczenie statusu HER2, bowiem komórki nowotworowe po pewnym czasie mogą tracić lub zyskiwać ten receptor.

13. Rozpoznano u mnie gruczołowego raka płuca. Czy powinnam mieć przeprowadzone badania genetyczne?
W przypadku rozpoznania gruczołowego raka płuca powinno się rutynowo oznaczyć status mutacji w genie *EGFR* oraz można dodatkowo ocenić tzw. rearanżację genu *ALK*.

14. Rozpoznano u mnie gruczołowego raka płuca, jednak nie zaproponowano mi określenia statusu genu ALK. Jaka jest tego przyczyna?
Diagnostyka genu *ALK* nie jest w Polsce wykonywana rutynowo. Związane jest to z faktem braku refundacji leku, który ma zastosowanie w przypadku identyfikacji mutacji *ALK*. Lek ten zarejestrowany jest w Unii Europejskiej, a diagnostyka i leczenie w Polsce możliwe jest niemal wyłącznie w ramach badań klinicznych.

15. Nigdy nie paliłam papierosów, a zdiagnozowano u mnie gruczołowego raka płuca. Czy jest to możliwe?
Mały odsetek nowotworów płuca rozwija się u osób, które nie były narażone na działanie dymu tytoniowego. Gruczołowy rak płuca jest częstszy właśnie w tej grupie chorych. Występuje on również częściej wśród kobiet.

16. Choruję na raka jelita grubego. Badania genetyczne potwierdziły u mnie obecność mutacji w genie KRAS. Czy oznacza to, że mogę otrzymać inhibitor EGFR?
W przypadku wykrycia mutacji w genie *KRAS* nie stosuje się inhibitorów EGFR. Na podstawie badań klinicznych wiemy, że inhibitory EGFR stosowane u chorych z mutacją *KRAS* lub *NRAS* pogarszają rokowanie. Inhibitory EGFR można zastosować wyłącznie w przypadku wykluczenia mutacji w genie *KRAS* oraz *NRAS*.

17. Jaka terapia jest możliwa w przypadku potwierdzenia zmutowanego genu KRAS?
Chorzy z mutacją *KRAS* mogą być leczeni standardową chemioterapią. Nie ma też przeciwwskazań do zastosowania terapii antyangiogennej, która w przypadku raka jelita grubego opiera się na podawaniu bewacyzumabu.

18. Choruję na raka jelita grubego. Lekarz proponuje mi terapię inhibitorami EGFR. Czy powinnam być przebadana pod kątem mutacji w genie EGFR?
W przypadku raka jelita grubego nie zaleca się badania mutacji w genie *EGFR*. Mutacja w tym nowotworze (w odróżnieniu od raka płuca) nie występuje.

19. Zdiagnozowano u mnie raka jajnika pozytywnego w kierunku mutacji BRCA. Czy powinnam być leczona olaparibem?
Mutacja w genie *BRCA* jest kluczowym kryterium w ocenie kwalifikacji do leczenia olaparibem, jednak musi być spełnionych wiele innych warunków. Wskazaniem do zastosowania tego leku jest nawrotowy surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, który jest platynowrażliwy (uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie związkami platyny).

20. Co to znaczy, że rak jajnika jest platynowrażliwy?
Oznacza to, że nawrót nowotworu nastąpił po > 12 miesiącach od zakończenia terapii pochodnymi platyny. O częściowej platynowrażliwości mówimy, gdy nawrót pojawił się w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny.

21. Rozpoznano u mnie raka jajnika typu surowiczego. Czy można u mnie zastosować olaparib jako leczenie pierwszego rzutu?

Nie ma wskazań do stosowania olaparibu w początkowym etapie leczenia. Lek ten ma zastosowanie w tzw. leczeniu podtrzymującym, w przypadku nawrotu raka, który początkowo odpowiadał na leczenie preparatami platyny, tylko i wyłącznie w przypadku potwierdzenia obecności mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*.

22. Czy mogę przekazać zmutowany gen BRCA 1/2 moim dzieciom?
Istnieją dwa rodzaje mutacji *BRCA 1/2* – somatyczne (pojawiające się tylko w komórkach guza) i germinalne (inaczej wrodzone, obecne we wszystkich komórkach pacjentki). Jedynie mutacje wrodzone są dziedziczne i mogą być przekazywane potomstwu.

23. Choruję na czerniaka w stadium zaawansowanym. Wykluczono u mnie mutację w genie BRAF, w związku z tym nie mogę być leczony inhibitorami BRAF. Czy mogę otrzymywać inhibitory MEK?
Inhibitory MEK, podobnie jak inhibitory BRAF, nie działają u pacjentów, którzy posiadają prawidłowe białko BRAF. Nie powinno się ich stosować u takich chorych ze względu na brak skuteczności i związane z leczeniem działania niepożądane.

24. Zdiagnozowano u mnie czerniaka błon śluzowych. Czy powinnam mieć oznaczoną mutację w genie C-KIT?
Czerniak błon śluzowych, podobnie jak czerniak zlokalizowany na kończynach, pod paznokciami oraz na skórze narażonej na ciągłą ekspozycję na słońce, wykazuje zwiększo-

ny odsetek mutacji w obrębie genu *C-KIT*. Z tego powodu zmiany zlokalizowane w takich miejscach powinny skłonić do poszukiwania mutacji *C-KIT*, aczkolwiek leczenie celowane w przypadku czerniaków z mutacją *C-KIT* jest w Polsce nierefundowane.

25. Choruję na przewlekłą białaczkę szpikową. Jakie badania kontrolne powinny być u mnie przeprowadzane?

W celu jak najlepszego monitorowania choroby pacjent musi być poddany następującym badaniom: morfologii, badaniu molekularnemu, cytogenetycznemu lub FISH, a także punkcji szpiku. Morfologia wykonywana jest co tydzień bądź co dwa tygodnie. Kiedy zostanie osiągnięta tzw. remisja hematologiczna, czyli wartości morfologii wrócą do normy, badanie krwi zaleca się robić co dwa lub trzy miesiące. Badania molekularne należy przeprowadzać co trzy miesiące. Ocenia się w ten sposób tzw. remisję molekularną. Dodatkowo punkcja szpiku może być wykonywana co pół roku w celu oceny tzw. remisji cytogenetycznej. Obecnie wystarczające do oceny skuteczności leczenia jest monitorowanie molekularne z krwi obwodowej.

26. Czy konieczne jest wykonywanie punkcji szpiku?

Punkcja szpiku jest konieczna do określenia stanu szpiku na początku choroby oraz w niektórych przypadkach w trakcie leczenia.

27. Czy dzięki leczeniu imatynibem mogę być całkowicie wyleczony?

Zmiana genetyczna umiejscowiona jest w komórkach szpiku, które dają początek wszystkim komórkom krwi. Imatynib przeciwdziała skutkom mutacji, jednak nie usuwa nieprawidłowych komórek. Z tego powodu tylko przyjmowanie przewlekłe tego leku daje szansę na utrzymanie choroby w remisji. U niektórych chorych po dłuższym czasie terapii można podjąć próbę przerwania leczenia. Odbywa się to pod ścisłą kontrolą badań molekularnych i opieką hematologa, gdyż u ponad połowy chorych konieczny będzie powrót do terapii ze względu na nawrót molekularny choroby.

28. W ramach kontrolnej morfologii wykryto u mnie nieprawidłowe wartości limfocytów wskazujące na przewlekłą białaczkę limfocytową. Lekarz twierdzi, że w obecnym stadium nie muszę być leczona. Kiedy powinnam rozpocząć leczenie?

W większości przypadków przewlekłą białaczkę limfocytową charakteryzuje powolny przebieg. U 1/3 pacjentów choroba nigdy nie będzie wymagała leczenia, u 1/3 wymaga leczenia

w chwili rozpoznania, a u 1/3 kiedyś będzie wymagała leczenia. Decyzja o podjęciu leczenia podejmowana jest w przypadku aktywności choroby, a więc w chwili występowania oznak, tj.: utraty masy ciała, uczucia przewlekłego zmęczenia, gorączki niezwiązanej z infekcją, nocnego pocenia, małopłytkowości i niedokrwistości, powiększenia śledziony, powiększenia węzłów chłonnych, wzrostu limfocytów.

29. Zostałam zoperowana z powodu GIST. Czy będę potrzebowała leczenia celowanego?
Zależy to od wielu czynników. Twój lekarz oceni, jakie jest ryzyko, że nastąpi nawrót nowotworu. Weźmie pod uwagę m.in. lokalizację zmiany pierwotnej oraz tzw. indeks mitotyczny.

30. Wykryto u mnie mutację w genie *C-KIT*. Czy powinnam być diagnozowana również pod kątem mutacji w genie *PDGFRA*?
Mutacje w genach C-KIT i PDGFRA wykluczają się wzajemnie. Oznacza to, że jeśli pacjent posiada mutację w genie C-KIT, to nie ma zmienionego genu PDGFRA i nie ma potrzeby przeprowadzania badania w tym kierunku.

31. Posiadam mutację w eksonie 9. genu C-KIT. Jakie ma to znaczenie?
Informacja ta jest istotna, gdyż wpływa na dawkowanie imatynibu (leku z wyboru w przypadku rozpoznania GIST). W przypadku mutacji w eksonie 9. potrzebna jest wyższa dawka leku, czyli 800 mg/d.

Onkofundacja Alivia

Organizacja została powołana do życia w kwietniu 2010 roku. Jej założycielem jest Bartosz Poliński – starszy brat Agaty, u której 3 lata wcześniej, w wieku 28 lat, został zdiagnozowany zaawansowany nowotwór. Na szczęście Agata odzyskała zdrowie. Trudne przeżycia stały się inspiracją do powołania organizacji, która pomaga pacjentom onkologicznym. Dziś Onkofundacja Alivia jest jedną z najprężniej rozwijających się pozarządowych organizacji onkologicznych.

O nas

Naszym celem jest walka z rakiem. Działamy, aby zapewnić wszystkim równy dostęp do skutecznej opieki onkologicznej. Bronimy godności chorych na nowotwory złośliwe oraz tworzymy narzędzia, dzięki którym mogą podejmować świadome decyzje dotyczące zdrowia. Dodajemy odwagi!

Stanowimy część międzynarodowej organizacji, która kompleksowo wspiera osoby chore na raka.

Skutecznie mobilizujemy społeczeństwo do pomocy i solidarności z chorymi. Jesteśmy najchętniej wybieraną fundacją onkologiczna, zarówno przez pacjentów, jak i darczyńców. Efekty naszych działań realnie wpływają na kształt polskiego systemu opieki onkologicznej, a nasz głos jest wyraźnie słyszany w debacie publicznej.

Jesteśmy niezależni finansowo i politycznie dzięki zróżnicowanym działaniom fundraisingowym oraz budowaniu z darczyńcami długofalowych relacji. Nasi

Chcesz wesprzeć działania Onkofundacji Alivia i pomóc nam w walce z rakiem?

Przekaż nam 1,5% podatku.
W zeznaniu podatkowym wskaż nasz **KRS 0000358654**.

Pomóc możesz również, **wpłacając darowiznę** na konto Fundacji:
Onkofundacja Alivia Nr konta: 93 2490 0005 0000 4520 1698 1881

Jesteśmy wdzięczni za każdą formę Twojego wsparcia!

pracownicy są zaangażowani, zmotywowani i kompetentni. Dbamy o ich rozwój oraz satysfakcję. Działamy profesjonalnie, współpracujemy z ekspertami i potrafimy efektywnie wykorzystywać swoje zasoby, doświadczenie, umiejętności oraz wiedzę. Jesteśmy silni naszymi wartościami oraz misją.

Nasze działania

Fundacja wspiera podopiecznych w gromadzeniu środków pieniężnych i finansowaniu leczenia, udziela obywatelskich porad dotyczących poruszania się w systemie opieki zdrowotnej, praw pacjenta, pomaga rozwiązywać problemy, które napotykają pacjenci w procesie leczenia, a także udostępnia narzędzia internetowe umożliwiające im samodzielny wybór przyjaznego ośrodka onkologicznego i lekarza, jak również zapisanie się na badanie dostępne w ramach NFZ w najkrótszym czasie. Fundacja stworzyła też ONKOINDEX - to pierwszy w Polsce portal wskazujący poziom dostępności w Polsce terapii onkologicznych zgodnych z aktualną wiedzą medyczną. Alivia reprezentuje interesy pacjentów onkologicznych i monitoruje działania administracji rządowej oraz samorządowej.

Organizacja należy do Polskiej Koalicji na rzecz Medycyny Personalizowanej, która prowadzi działania na rzecz poprawy dostępu, podwyższenia standardów i zapewnienia finansowania diagnostyki molekularnej (pkmp.org.pl).

Aktualne informacje o Fundacji i jej działaniach na stronie alivia.org.pl.

Autorzy poradnika:
lek. med. Olga Kuczkiewicz-Siemion
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
Bartosz Poliński
Agata Polińska

Konsultacje merytoryczne:
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
prof. dr hab. n. med. Barbara Pieńkowska-Grela
dr hab. n. med. Anna Wójcicka
Magdalena Puniach

Patron merytoryczny:

Patroni:

FUNDACJA WIEDZIEĆ WIĘCEJ
FUNDACJA RAZEM W CHOROBIE
FUNDACJA OnkoCafe RAZEM LEPIEJ
Stowarzyszenie PBS
Sanitas
FUNDACJA MY PACJENCI
AMAZONKI
RUCH SPOŁECZNY

ALIVIA – Fundacja Onkologiczna
www.alivia.org.pl | info@alivia.org.pl
tel. +48 22 266 03 40

KRS:
0000358654
NR KONTA:
93 2490 0005 0000 4520 1698 1881

WERSJA 01/2024