



Leczenie celowane u pacjentów z rakiem jelita grubego na podstawie wyników badania genetycznego

Prof. dr hab. n med. Maria Sęsiadek

lek. med. Anna Doraczyńska-Kowalik

lek. med. Gabriela Janus-Szymańska

Autorzy

Prof. dr hab. n med. Maria Sąsiadek

lek. med. Anna Doraczyńska-Kowalik

lek. med. Gabriela Janus-Szymańska

Pod redakcją

Iga Rawicka

Wydawnictwo

EuropaColon Polska

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie i wykorzystywanie części lub całości informacji, grafik i innych treści zawartych w publikacji w jakiegokolwiek formie bez zgody wydawcy zabronione. W przypadku zainteresowania prosimy o kontakt na adres: kontakt@europacolompolska.pl



EuropaColonPolska



EuColonPolska

www.europacolompolska.pl

ISBN 978-83-956413-0-5

Opracowanie powstało przy wsparciu finansowym:

AMGEN[®]

MERCK

Rak jelita grubego

– epidemiologia

Według danych Krajowego Rejestru Chorób Nowotworowych, rak jelita grubego jest trzecim najczęstszym nowotworem wśród mężczyzn i drugim wśród kobiet. Liczba zgonów u mężczyzn w latach 1980-2010 wzrosła ponad 6-krotnie, zaś u kobiet ponad 4-krotnie. Rak jelita grubego charakteryzuje się największą dynamiką wzrostu. Rocznie diagnozuje się 19 000 nowych zachorowań, z czego aż 12 000 osób umiera. Według prognoz, w 2025 roku na raka jelita grubego zachoruje ok. 15 000 mężczyzn i 9 000 kobiet. To łącznie 24 000 osób. W skuteczności leczenia raka jelita grubego mierzonej 5-letnimi przeżyciami zajmujemy jedno z ostatnich miejsc. Niestety w Polsce rak jelita grubego rozpoznawany jest najczęściej w późnym stadium rozwoju. Co 4 pacjent w momencie diagnozy ma od razu postać rozsianą. Im później rozpoznany jest nowotwór, tym mniejsze są szanse na 5-letnie przeżycia. W Polsce są one niższe o około 10% od średniej europejskiej. Dlatego tak ważne jest wykrycie raka jelita grubego na jak najwcześniejszym etapie choroby oraz precyzyjne zaplanowanie leczenia.

Leczenie personalizowane

Rozwój genetyki pozwolił na poznanie zmian w genach, które prowadzą do rozwoju raka. Okazało się, że dotychczas stosowane metody rozpoznawania nowotworu, czyli badania kliniczne, obrazowe i histopatologiczne nie pozwalają na precyzyjne zdefiniowanie tych chorób. Raki, które za pomocą dotychczas stosowanych metod były uważane za takie same, mogą różnić się zasadniczo pod względem występowania w nich zmian genetycznych. Ta różnorodność często prowadzi do sytuacji, w której pacjenci z nowotworami o tym samym rozpoznaniu histopatologicznym reagują różnie na to samo leczenie – u niektórych pacjentów jest to leczenie skuteczne, u niektórych tylko częściowo skuteczne, a u niektórych nieskuteczne.

Ponieważ już od lat było wiadomo, że od zmian genetycznych w nowotworach zależy ich przebieg, poszukiwano metod wykorzystania tej wiedzy w postępowaniu medycznym. Obecnie wiadomo już, że **zmiany genetyczne mogą być wykorzystane dla: postawienia dokładnego rozpoznania guza, ustalenia najlepszego dla danego pacjenta leczenia (terapia personalizowana), a także prognozowania przebiegu choroby.**

Terapia celowana molekularnie

Leczenie celowane molekularnie jest to leczenie personalizowane, ukierunkowane „przeciwko” zmianom genetycznym prowadzącym do rozwoju komórek nowotworowych. Zmiany te mogą prowadzić do takich modyfikacji, że komórki stają się niewrażliwe na leczenie celowane. Dlatego, żeby móc wykorzystać medycynę personalizowaną, musimy zbadać genetycznie komórki raka pacjenta, a w niektórych przypadkach również zbadać genetycznie komórki krwi. Na podstawie znalezionych zmian genetycznych, możemy zastosować jak najlepiej dobraną dla pacjenta terapię „celowaną molekularnie”.

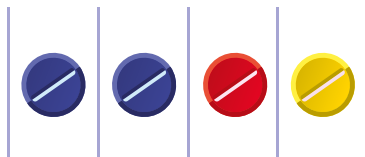
Medycyna personalizowana oparta na wynikach badań genetycznych



Rozpoznanie indywidualnych cech pacjenta i jego choroby



Dobranie właściwego leku



Rys. 1

Terapia celowana molekularnie może być stosowana jako jedyne leczenie lub też jako leczenie uzupełniające dla klasycznej chemioterapii.

Cele takiego leczenia są zawsze takie same – **zatrzymanie postępu choroby nowotworowej, wydłużenie czasu życia pacjenta oraz zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych.**

Informację o zmianach genetycznych w komórkach nowotworu możemy uzyskać na podstawie badania genetycznego komórek raka, wykonywanego przez biologów molekularnych, w laboratoriach genetycznych – onkologicznych.

Czy wszystkie raki są dziedziczne?

Wszystkie nowotwory rozwijają się na skutek błędu (mutacji) w DNA komórki. Około 5-10% spośród wszystkich nowotworów rozwija się na skutek dziedzicznej mutacji, która powoduje zwiększone ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową. Tak więc obecność mutacji odziedziczonej od jednego z rodziców nie oznacza rozpoznania choroby nowotworowej, ale rozpoznanie podwyższonego ryzyka zachorowania. Identyfikacja takiej mutacji pozwala na wczesne wprowadzenie odpowiedniego postępowania medycznego, mającego na celu zminimalizowanie ryzyka zachorowania na raka lub wykrycie raka w jak najwcześniejszym stadium rozwoju. Każda osoba, która jest nosicielem takiej zmiany ma 50% ryzyka przekazania jej potomstwu. Niezmiernie ważne jest więc, aby znaleźć te osoby, u których rak rozwinął się na podłożu zmiany dziedzicznej, gdyż otwiera to możliwość pomocy nie tylko nosicielowi, ale też jej/jego rodzinie. (powyższy opis dotyczy 5-10% chorych na nowotwory – Rys. 2a)

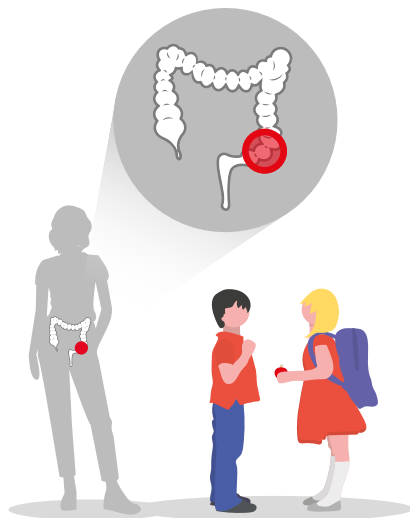
Większość nowotworów to choroby sporadyczne. Oznacza to, że zmiany genetyczne pojawiają się w komórkach różnych narządów, ale nie ma ich w komórkach rozrodczych i dzięki temu nie są dziedziczne. Nie ma, więc ryzyka przekazania ich potomstwu. (powyższy opis dotyczy 90% chorych na nowotwory – Rys. 2b)

Obecnie, kiedy dynamicznie rozwija się medycyna personalizowana, oparta na znajomości zmian genetycznych, badania genetyczne komórek nowotworowych są podstawą dla podjęcia decyzji o wprowadzeniu takiego postępowania w procesie leczenia.



5-10%
pacjentów

Rys. 2a



90%
pacjentów

Rys. 2b

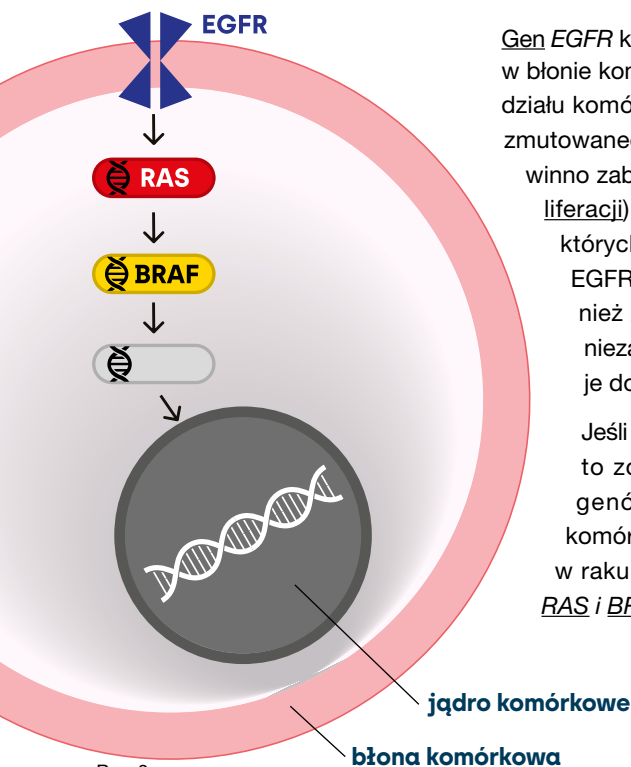
Rak jelita grubego a personalizowane leczenie

Rak jelita grubego może występować jako choroba sporadyczna, ale może też rozwijać się na podłożu dziedzicznej mutacji, która prowadzi do zespołu dziedzicznego zwiększonego ryzyka raka jelita grubego (ok. 8%-9% przypadków).

Leczenie personalizowane w raku jelita grubego, niezależnie czy sporadycznego, czy rozwijającego się na podłożu dziedzicznej mutacji, jest obecnie stosowane u pacjentów z przerzutami raka.

Leczenie to opiera się na znajomości mechanizmu działania genów, które ulegają mutacji. Okazało się, że jedną z ważniejszych przyczyn niepożądanego wzrostu guza jest „uzyskanie niezależności od sygnałów regulacyjnych” przez geny stymulujące mnożenie się komórek oraz uzyskanie przez nie „nieśmiertelności”. Okazało się również, że geny stymulujące mnożenie się komórek działają jakby w kaskadzie – każdy gen stymuluje funkcjonalnie gen położony czynnościowo „poniżej”.

Proces ten jest pokazany na schemacie:



Gen *EGFR* koduje białko EGFR, które znajduje się w błonie komórkowej i przekazuje sygnał do podziału komórki kolejnym genom. Zablokowanie zmutowanego „nadczynnego” białka EGFR powinno zablokować sygnały do mnożenia (proliferacji) komórki. Tak się dzieje, jeśli geny, których aktywność jest regulowana przez EGFR są prawidłowe. Jeśli natomiast również zostaną zmienione, to są aktywne, niezależnie od tego, czy EGFR stymuluje je do działania, czy też nie.

Jeśli popatrzymy uważnie na ten schemat, to zobaczymy, że do najważniejszych genów regulujących namnażanie się komórek nowotworowych, w tym również w raku jelita grubego należą geny: *EGFR*, *RAS* i *BRAF*.

Badania genetyczne

Na podstawie badań genetycznych podejmowana jest decyzja o leczeniu personalizowanym pacjentów z przerzutami raka jelita grubego.

Znaczenie mutacji genu EGFR

Pierwszym badaniem, wykonywanym celem doboru terapii celowanej molekularnie dla pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego, jest ocena aktywności (ekspresji) genu *EGFR*. Ocena ta zazwyczaj dokonywana była na podstawie ilości produktu genu na powierzchni komórki – białka EGFR, prowadzona najczęściej metodą immunohistochemiczną na uzyskanym pooperacyjnie fragmencie tkanki guza. Wykazanie aktywności (ekspresji) genu EGFR jest niezbędne, by móc rozważyć włączenie do terapii leków, których mechanizm działania polega na blokowaniu białka, które powstaje w wyniku działania genu. Z uwagi na fakt, że ekspresja genu *EGFR* występuje u aż ok. 80% pacjentów z rakiem jelita grubego, obecnie badanie to nie jest już wymagane przy doborze terapii celowanej dla pacjentów z rakiem jelita grubego.

Jak pokazaliśmy na rysunku 3. białko EGFR na powierzchni komórki stymuluje do działania geny leżące w obrębie komórki (*RAS* oraz *BRAF*) i w ten sposób przekazywany jest w komórce sygnał do proliferacji (mnożenia komórek).

Zaburzenie funkcji tych genów w wyniku mutacji któregośkolwiek z nich, prowadzi do uniezależnienia się komórki od sygnałów pochodzących z EGFR, czyli do niekontrolowanego namnażania się komórek (prolifracji) i tym samym do rozwoju nowotworu.

Oznacza to, że zablokowanie białka EGFR na powierzchni komórki nie będzie hamowało namnażania się komórek, a w związku z tym podawanie leków blokujących funkcję białka EGFR nie odniesie efektu leczniczego.

Brak, natomiast mutacji w tych genach oznacza, że komórki raka mnożą się pod wpływem sygnału pochodzącego z białka EGFR i tym samym stosowanie leków blokujących białko EGFR będzie skuteczne.

Mutacje genu RAS

Mutacje genu *RAS* występują u ok. 50% pacjentów z rakiem jelita grubego. Uważa się, że nabycie mutacji genu *RAS* jest częstym zjawiskiem w rakach jelita grubego, rozwijających się na podłożu polipów o typie gruczolaków (adenoma). Zgodnie z tym co wyjaśniliśmy powyżej, mutacje *RAS* są negatywnymi czynnikami prognostycznymi oraz negatywnymi czynnikami predykcijnymi, zwiastującymi oporność na terapię lekami blokującymi EGFR (anty-EGFR).

Mutacje genu BRAF

Mutacje genu *BRAF* występują u mniej niż 15% pacjentów z rakiem jelita grubego, a 90% z nich stanowi mutacja, którą nazywamy V600E. Zazwyczaj, mutacja *BRAF* występuje w rakach jelita grubego, w których nie występują mutacje *RAS*.

Raki zawierające mutacje w tym genie występują głównie sporadycznie (nieziedzicznie) i pojawiają się najczęściej u kobiet powyżej 70 r.ż., u których guzy zlokalizowane są w bliższej części fragmentu jelita grubego, zwanego okreźnicą.

Mutacje w genie *BRAF* wiążą się z niekorzystnym przebiegiem choroby, natomiast jej znaczenie predykcyjne pozostaje nadal kwestią badań. Według analiz, wykazanie mutacji w genie *BRAF* może być wartościowym czynnikiem predykcyjnym złej odpowiedzi na terapię anty-EGFR.

Podsumowanie

Zastosowanie terapii celowanej molekularnie u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego, u których na podstawie badań immunohistochemicznych i molekularnych prognozuje się potencjalnie dobrą odpowiedź na tego typu leki, poprawia wyniki leczenia.

Słownik pojęć

Genetyka

Nauka o przekazywaniu cech z pokolenia na pokolenie oraz o zmienności organizmów.

Badanie histopatologiczne

Badanie materiału pobranego od pacjenta w celu określenia charakteru procesu chorobowego (czy jest to zmiana nowotworowa – łagodna bądź złośliwa, czy jest to proces zapalny lub choroba zwyrodnieniowa, itd.) Badanie wykonuje się na usuniętych chirurgicznie narządach/ich częściach, bądź na fragmentach tkanek pobranych podczas biopsji. Otrzymany materiał jest w odpowiedni sposób przetwarzany i oglądany pod mikroskopem przez specjalistę patomorfologa, który stawia ostateczne rozpoznanie.

Rak

Rodzaj nowotworu złośliwego wywodzący się z tkanki nabłonkowej, ale też często określenie używane zamiennie z określeniem „nowotwór złośliwy”. Tak też jest używane w niniejszym opracowaniu.

Terapia personalizowana

Terapia celowana dopasowana do danego pacjenta. Polega na zastosowaniu odpowiedniego leczenia dla określonego pacjenta. Wynik badania genetycznego w przypadkach niektórych nowotworów pozwala przewidzieć, czy określona terapia okaże się dla pacjenta skuteczna.

Nowotwór

Nieprawidłowa tkanka powstająca z „chorej/zmienionej” komórki organizmu. Rozwija się ona na skutek niekontrolowanych podziałów początkowo jednej (a następnie wielu) zmienionej komórki połączonej z równoczesnym zaburzeniem dojrzewania i różnicowania się powstających komórek oraz nabyciem przez te komórki nieśmiertelności. Około 5-10% wszystkich nowotworów rozwija się na podłożu dziedzicznej predyspozycji.

Nowotwory dzieli się na:

- łagodne (niezłośliwe) – rosące lokalnie i nie mające zdolności do tworzenia przerzutów
- złośliwe (potocznie zwane „rakami”), które mają zdolność do naciekania okolicznych tkanek oraz tworzenia odległych przerzutów
- nowotwory miejscowo złośliwe – guzy wykazujące zdolność do naciekania okolicznych tkanek, ale nie mające zdolności tworzenia odległych przerzutów.

Biolog molekularny

W genetyce onkologicznej jest to specjalista, który bada geny komórek raka lub komórek pacjenta chorego na raka.

Choroba sporadyczna

Choroba występująca przypadkowo.

Mutacja

Trwała zmiana w materiale genetycznym komórki, która prowadzi do zmiany w funkcjonowaniu organizmu.

Mutacje dzielimy na:

- dziedziczne – występujące w każdej komórce organizmu (łącznie z komórkami jajowymi i plemnikami), które są przekazywane z pokolenia na pokolenie
- mutacje somatyczne (nabyte, niedziedziczne) – występujące jedynie w określonych komórkach organizmu

Gen

Fragment DNA, który zawiera zakodowaną informację dotyczącą zazwyczaj budowy i funkcjonowania danego białka.

Proliferacja

Namnażanie komórek poprzez następujące po sobie podziały komórkowe.

EGFR

Gen kodujący receptor dla nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor), czyli białka w błonie komórkowej, które odbiera z zewnątrz komórki sygnały pobudzające komórkę do dzielenia się i przekazuje ten sygnał do wnętrza komórki.

RAS

Grupa genów kodująca białka zaangażowane w wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe regulujące wzrost i obumieranie komórek.

BRAF

Gen kodujący białko B-Raf będące elementem drogi w komórce, po której przekazywany jest sygnał do podziałów komórki.

Ekspresja genu

Aktywność funkcji genu w komórce.

Metoda immunohistochemiczna

Metoda mikroskopowej analizy tkanek których składowe są barwione za pomocą specyficznych barwników i oznakowanych przeciwciał.

Polip

Rozrośnięta tkanka wyrastająca z błony śluzowej i przyjmująca kształt wyrośla.

Gruzołak (łac. adenoma)

Nowotwór niezłośliwy wywodzący się z tkanki gruczołowej. Obecność gruczołaków w jelicie grubym uznawana jest za stan przednowotworowy, dlatego są one usuwane w trakcie kolonoskopii.

Okreźnica

Najdłuższa część jelita grubego.

Składa się z: wstępnicy, poprzecznicy, zstępnicy oraz esicy.

Czynnik prognostyczny

Czynnik pomocny w oszacowaniu rokowania i dalszego przebiegu choroby nowotworowej.

Czynnik predykcyjny

Czynnik pomocny w oszacowaniu odpowiedzi na dane leczenie.

Czynniki ryzyka wystąpienia raka jelita grubego:

- wiek (ryzyko rośnie wraz z wiekiem chorego, głównie powyżej 50 roku życia). Zachorowania zdarzają się jednak coraz częściej również u znacznie młodszych pacjentów.
- obciążenie genetyczne
 - 5%-10% nowotworów złośliwych jest dziedziczna z pokolenia na pokolenie (spowodowane jest to obecnością mutacji w określonym genie, która znacznie zwiększa ryzyko zachorowania – w niektórych przypadkach nawet do 100%)
 - obecność raka jelita grubego u innych członków rodziny
 - polipowatość rodzinna
 - choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- palenie papierosów
- nadwaga i otyłość
- nieprawidłowe nawyki żywieniowe
 - dieta uboga w błonnik
 - dieta uboga w warzywa i owoce
 - nadmierne spożycie czerwonego mięsa
 - spożywanie przetworzonej żywności typu „fast food”
 - spożywanie alkoholu
- brak aktywności fizycznej

O wielkości zagrożenia decyduje w znacznej mierze stopień ekspozycji na dany czynnik ryzyka.

Objawy raka jelita grubego:

Choroba zazwyczaj nie daje objawów na wczesnym etapie jej rozwoju (nawet przez 7-12 lat).

Objawy pojawiają się najczęściej w zaawansowanym stadium rozwoju raka, dlatego tak ważne są badania profilaktyczne oraz nielekceważenie nawet najdrobniejszych objawów, takich jak:

- zmiana rytmu wypróżnień, np. naprzemienne biegunka i zaparcia
- potrzeba wypróżnienia, bez odczucia ulgi po wypróżnieniu
- krwawienie z odbytu (krew jaskrawoczerwona) lub krew w kale (krew brunatna)
- bóle i skurcze brzucha
- przewlekłe osłabienie i zmęczenie
- niedokrwistość (bez innej uchwytnej przyczyny)
- niezamierzona utrata masy ciała (często znaczna)

Wiele z tych objawów może być spowodowanych również stanami innymi niż rak jelita grubego, takimi jak np. infekcja, hemoroidy czy zespół jelita drażliwego. Dlatego też, zawsze i niezwłocznie należy ustalić ich przyczynę zgłaszając się do lekarza.

