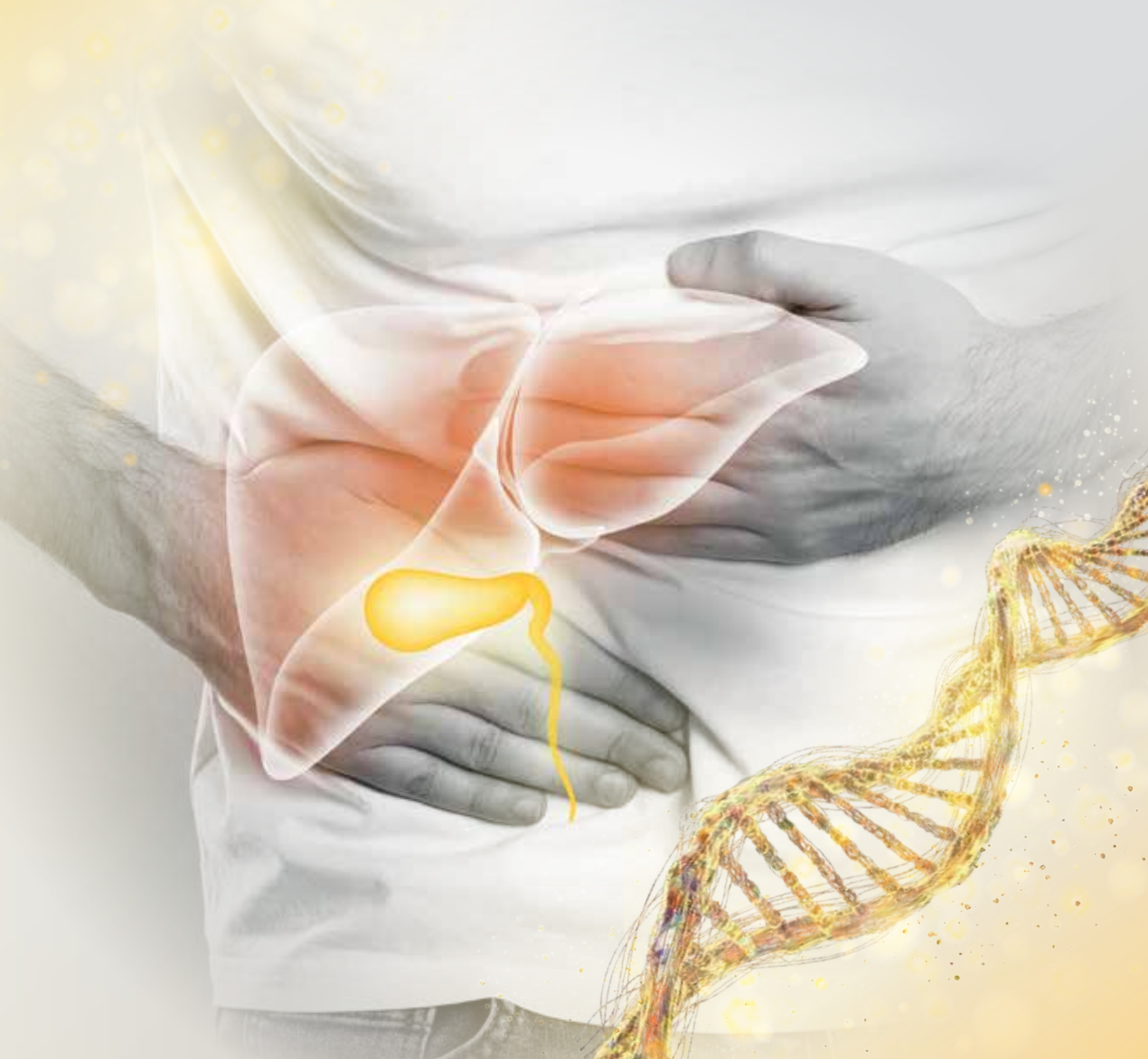




Znaczenie badań molekularnych w raku dróg żółciowych – przewodnik pacjenta

Wsparcie i wiedza, które pomagają zrozumieć
diagnozę i znaczenie badań molekularnych

Publikacja powstała we współpracy z Fundacją
EuropaColon Polska

SERVIER 
moved by you

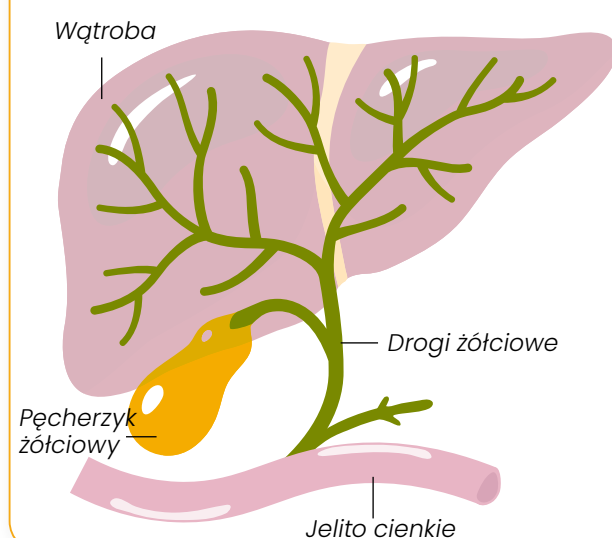
Co to jest rak dróg żółciowych?

Rak dróg żółciowych (łac. *cholangiocarcinoma*) to nowotwór złośliwy, który wywodzi się z komórek wyściełających drogi żółciowe, czyli przewodów odprowadzających żółć z wątroby do jelit. Żółć pomaga trawić tłuszcze, a drogi żółciowe tworzą rozgałęzioną sieć wewnątrz i na zewnątrz wątroby.

W zależności od miejsca, w którym rozwija się nowotwór, wyróżniamy trzy główne typy:

- rak wewnątrzwątrobowy (ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma*, iCCA) – powstaje w małych przewodach żółciowych wewnątrz wątroby,
- rak wnękowy/okołownękowy (ang. *perihilar cholangiocarcinoma*, pCCA) – rozwija się w okolicy połączenia przewodów żółciowych,
- rak pozawątrobowy (ang. *distal cholangiocarcinoma*, dCCA) – występuje w przewodzie żółciowym wspólnym, poza wątrobą.

Rak dróg żółciowych może występować w trzech głównych miejscach³:



Wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych występuje w mniejszych przewodach żółciowych wewnątrz wątroby

Okołownękowy (nazywany również wnękowym) rak dróg żółciowych występuje w większych przewodach żółciowych, w miejscu ich połączenia przed wyjściem z wątroby

Pozawątrobowy rak dróg żółciowych występuje w głównym przewodzie żółciowym, który biegnie z wątroby do jelita cienkiego

Rak dróg żółciowych jest chorobą rzadką, ale jego częstość w ostatnich latach powoli rośnie. W Polsce rozpoznaje się go u około 2000 osób rocznie¹. Częściej występuje u osób po 60. roku życia. Ponieważ objawy (np. żółtaczką, bóle brzucha, utrata apetytu, osłabienie) pojawiają się często dopiero w zaawansowanym stadium, w momencie rozpoznania większość pacjentów nie kwalifikuje się już do operacji. Dlatego tak ważne jest wykorzystanie nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia, które pozwalają lepiej dobrać terapię i poprawić jej skuteczność – w tym właśnie badań molekularnych, dających szansę na leczenie personalizowane¹.



Co to jest leczenie personalizowane?

Współczesna onkologia coraz częściej opiera się na tzw. leczeniu personalizowanym (inaczej: celowanym molekularnie). Oznacza to, że terapia dobierana jest nie tylko na podstawie miejsca, w którym rozwinął się nowotwór (np. drogi żółciowe), ale również na podstawie konkretnych zmian genetycznych/molekularnych w komórkach raka. Każdy nowotwór ma nieco inny „profil genetyczny”, czyli zestaw mutacji, które decydują o jego zachowaniu i wrażliwości na leki. Celem leczenia personalizowanego jest znalezienie tych zmian i dobranie leku działającego właśnie na nie. Dzięki temu terapia może być skuteczniejsza i mniej obciążająca dla organizmu.

Dlaczego wykonuje się badania molekularne?

Badania molekularne pomagają lekarzom:

- lepiej zrozumieć, jakiego typu jest nowotwór,
- dobrać leczenie celowane, które działa na określone mutacje,
- uniknąć nieskutecznych terapii,
- ocenić możliwość udziału pacjenta w badaniach klinicznych nowych leków.

Jakie badania wykonuje się w raku dróg żółciowych?

W raku dróg żółciowych wykonuje się badania genetyczne w poszukiwaniu mutacji somatycznych. Mutacje somatyczne to zmiany, które powstały tylko w komórkach nowotworowych, a nie są dziedziczne – co oznacza, że nie dotyczą one rodziny pacjenta ani jego dzieci.

Najczęściej poszukiwane zmiany w komórkach nowotworowych to:

• Mutacje w genie **IDH1**

- Występują głównie w raku wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.
- Stwierdza się je u około 10–20% pacjentów z tym typem raka.
- W przypadku potwierdzenia mutacji **IDH1** można zastosować lek celowany – inhibitor IDH1 (np. iwosydenib).

• Fuzje (połączenia) genów **FGFR**

- Również typowe dla raka wewnątrzwątrobowego.
- Występują u około 10–15% pacjentów.
- W razie ich obecności możliwe jest leczenie inhibitorami FGFR (np. pemigatynib, futibatynib, infigratynib).

Przykłady zmian genetycznych stwierdzanych w wewnątrzwątrobowym raku dróg żółciowych³

Liczba osób, u których stwierdza się określone zmiany genetyczne, może się różnić w zależności od badanej populacji oraz zastosowanych metod. Poniższe dane pochodzą z dużego badania amerykańskiego.

Na 100 osób z wewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych:

	około 14 będzie miało zmiany w IDH1
	około 12 będzie miało fuzję lub rearanżację FGFR2
	około 7 będzie miało zmiany w PIK3CA
	około 5 będzie miało zmiany w ERBB2 (HER2) lub dodatkowe kopie
	około 5 będzie miało zmiany w BRAF
	około 4 będzie miało zmiany w MDM2
	około 3 będzie miało zmiany w BRCA1 lub BRCA2
	około 2 będzie miało zmiany w EGFR
	około 1 będzie miała cechy niesprawnego mechanizmu naprawy DNA (MSI-H)
	około 1 będzie miała fuzję NTRK1

Jak często udaje się znaleźć „cel molekularny” w raku dróg żółciowych?

Nie u wszystkich chorych udaje się znaleźć zmianę, na którą jest obecnie dostępny lek. Szacunkowo:

- w iCCA około 20–30% pacjentów wykazuje co najmniej jedną zmianę molekularną, dla której dostępny jest zarejestrowany lek celowany, taką jak mutacja *IDH1*, re-aranżacje *FGFR2*, fuzje genów *NTRK*, mutacja *BRAF V600E* lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H),
- w dCCA częstość występowania takich zmian jest istotnie mniejsza i dotyczy około 10–15% pacjentów.

Przykłady zmian genetycznych stwierdzanych w okołotnąkowym lub pozawątrobowym raku dróg żółciowych³

Liczba osób, u których stwierdza się określone zmiany genetyczne, może się różnić w zależności od badanej populacji oraz zastosowanych metod. Poniższe dane pochodzą głównie z małych badań.

Na 100 osób z okołotnąkowym lub pozawątrobowym rakiem dróg żółciowych:



około **4–10** będzie miało zmiany w **ERBB2 (HER2)** lub dodatkowe kopie



około **2–10** będzie miało zmiany w **BRAF**



około **2–8** będzie miało cechy niesprawnego mechanizmu naprawy DNA (MSI-H)



około **3–6** będzie miało zmiany w **BRCA1** lub **BRCA2**



około **2–5** będzie miało zmiany w **PIK3CA**



około **1–5** będzie miało zmiany w **MDM2**



około **1** będzie miała zmiany w **EGFR**



do **1** będzie miała fuzję **NTRK**

Oznacza to, że:

- u ⅓ pacjentów z rakiem wewnątrzwątrobowym
- i u większości pacjentów z rakiem pozawątrobowym

nie wykrywa się obecnie zaburzeń, dla których dostępne są zarejestrowane leki celowane.

Nie znaczy to jednak, że badania są niepotrzebne – przeciwnie: ich wyniki pomagają wybrać najlepsze leczenie i mogą otworzyć drogę do udziału w badaniach klinicznych nowych terapii.

W której fazie leczenia stosuje się leki celowane?

Obecnie w raku dróg żółciowych terapie molekularne są stosowane w kolejnych liniach leczenia, po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu (którą współcześnie stanowi połączenie gemcytabiny i cisplatyny, często – choć nie w każdym przypadku – uzupełnione o immunoterapię).

Oznacza to, że jeśli nowotwór przestanie reagować na standardową chemioterapię, a w badaniu molekularnym wykryto konkretną mutację (np. *IDH1* lub *FGFR2*, lub inną), to można zastosować lek celowany dopasowany do tej zmiany. Takie podejście pozwala zaplanować dalsze leczenie z wyprzedzeniem – dlatego warto wykonać badania molekularne jak najwcześniej, nawet w trakcie pierwszej linii leczenia.

Jak wygląda badanie molekularne/genetyczne?

Badanie molekularne wykonuje się najczęściej z fragmentu guza, pobranego wcześniej podczas biopsji lub operacji. Materiał jest przesyłany do specjalistycznego laboratorium, gdzie izoluje się i analizuje materiał genetyczny (DNA) nowotworu. Wynik badania otrzymuje się zwykle po kilku tygodniach (4–8 tygodni).

W niektórych przypadkach możliwe jest także wykonanie badania z krwi (tzw. biopsja płynna), gdy nie można uzyskać materiału z guza.

Jak interpretować wynik badania?

- Jeśli wykryto określoną mutację (np. *IDH1* lub *FGFR2*), lekarz może zaproponować leczenie celowane.
- Jeśli nie wykryto żadnej znanej zmiany, oznacza to, że na tym etapie standardowe leczenie (np. chemioterapia) pozostaje właściwą metodą terapii.
- Warto pamiętać, że zakres badań i liczba dostępnych leków stale się zwiększają – w przyszłości może pojawić się nowe leczenie dla danego typu zmian.

Dlaczego warto porozmawiać z lekarzem o badaniach molekularnych?

Nie każdy pacjent z rakiem dróg żółciowych ma automatycznie wykonywane badania genetyczne guza.

Warto zapytać swojego onkologa:

- czy badanie molekularne zostało zlecone,
- czy istnieje możliwość leczenia celowanego lub udziału w badaniu klinicznym.



Jeśli leczenie celowane nie jest dla Ciebie opcją

Jeśli badania molekularne nie wykażą zmian genetycznych, które można leczyć terapią celowaną, to naturalne, że możesz poczuć rozczarowanie czy niepokój – zwłaszcza jeśli wiązałeś(-łaś) duże nadzieje z takim leczeniem. Warto pamiętać, że taka informacja też jest bardzo ważna. Dzięki niej Ty i Twój lekarz wiecie, które metody leczenia nie przyniosą oczekiwanych korzyści, i możecie skupić się na innych, bardziej dopasowanych opcjach.

Dobrze jest również zapytać lekarza prowadzącego o możliwość udziału w badaniu klinicznym.

Dlaczego warto brać udział w badaniach klinicznych?

Udział w badaniach klinicznych to szansa na dostęp do nowoczesnych metod leczenia, które nie są jeszcze powszechnie dostępne. Badania te prowadzone są z najwyższą dbałością o bezpieczeństwo pacjentów i pozwalają lekarzom sprawdzić skuteczność nowych terapii.

Dzięki uczestnictwu możesz:

- otrzymać innowacyjne leczenie już dziś,
- mieć stały kontakt ze specjalistami i ich opiekę,
- przyczynić się do rozwoju medycyny i pomóc innym pacjentom w przyszłości.

Twój udział jest zawsze dobrowolny, a na każdym etapie możesz zrezygnować.

Badania kliniczne nie tylko dają nadzieję na poprawę zdrowia, ale także budują wiedzę, z której skorzystają kolejne pokolenia.

Podsumowanie

Diagnostyka molekularna to kluczowy element nowoczesnego leczenia raka dróg żółciowych. Dzięki niej można wykryć specyficzne mutacje (np. *IDH1* czy *FGFR2*) i dobrać leczenie celowane, które działa bezpośrednio na przyczynę wzrostu guza. Badania te dotyczą tylko komórek nowotworowych, które nie są dziedziczne i nie oznaczają ryzyka dla rodziny. Obecnie leczenie celowane stosuje się po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu. Warto jednak wykonać badania molekularne już podczas trwania pierwszej linii leczenia, aby w razie potrzeby mieć gotowy wynik i możliwość szybkiego rozpoczęcia leczenia dopasowanego do swojego nowotworu.

Piśmiennictwo:

1. <https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/raport.pdf>
2. Krzakowski M, Potemski P, Grąt M i wsp. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych. *Gastroenterol Klin* 2024; 16(1): 24–49.
3. Incyte Biosciences, AMMF. Molecular testing in cholangiocarcinoma, Londyn 2024; dostęp online: https://ammf.org.uk/wp-content/uploads/2024/10/Molecular-Testing-Brochure_FINAL_2024.pdf (data dostępu: styczeń 2026 r.).

Konsultacja merytoryczna:

dr n. med. Leszek Kraj

Onkolog kliniczny z Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Publikacja powstała we współpracy z Fundacją
EuropaColon Polska