

Podstawy medycyny personalizowanej raka jelita grubego

Gabriela Janus-Szymańska^{1,2}, Anna Doraczyńska-Kowalik^{1,2}, Marek Bębenek²,
Emilia Cisarz², Justyna Gil¹

¹Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Leczenie personalizowane, jako dynamicznie rozwijająca się gałąź medycyny, opiera się na indywidualizacji postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego. Ma na celu optymalizowanie leczenia dzięki zwiększeniu skuteczności terapii, przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Przeznaczone jest zarówno dla pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznym zespołem predyspozycji do nowotworów, jak i pacjentów z nowotworami sporadycznymi. Założenia leczenia personalizowanego w przypadku rozpoznania raka jelita grubego wymagają selekcji chorych na podstawie czynników predykcyjnych. To oznacza, że należy określić status genetyczny w obrębie szlaku sygnałowego receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), w tym ocenić genotyp tkanki nowotworowej pod kątem mutacji genów *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) oraz genu *BRAF*. U pacjentów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą elementy anti-EGFR do leczenia wprowadza się chemioterapię, której celem jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). W medycynie personalizowanej istotne jest również wdrożenie działań profilaktyczno-terapeutycznych, zarówno u nosicieli mutacji germinalnych (dziedzicznych), jak i u członków rodzin, w których mutacja taka nie została zidentyfikowana, spełnione są natomiast kryteria rodowodowo-kliniczne, które pozwalają na rozpoznanie zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów.

Słowa kluczowe: medycyna personalizowana, rak jelita grubego, zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, mutacja germinalna, mutacja somatyczna, naskórkowy czynnik wzrostu EGFR, *RAS*, *BRAF*

Wprowadzenie

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Chorób Nowotworowych rak jelita grubego jest w Polsce trzecim najczęstszym nowotworem rozpoznawanym u mężczyzn (po raku prostaty oraz raku płuca) i drugim u kobiet (po raku piersi). Zachorowalność wzrasta stopniowo, a od 1980 roku zwiększyła się 4-krotnie u mężczyzn i 3-krotnie u kobiet [1].

Do czynników ryzyka, które sprzyjają zachorowaniom na nowotwory jelita grubego należy zaliczyć przede wszystkim wiek, dietę ubogą w błonnik, stany zapalne jelita grubego (takie jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna), zespoły metaboliczne (w tym przede wszystkim otyłość, hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę), jak również palenie tytoniu, obecność polipów

w obrębie jelita czy rozpoznanie powyższego nowotworu u innych członków rodziny pacjenta [2].

Podstawy genetyczne raka jelita grubego

Etiologia nowotworów jelita grubego jest złożona. Zdecydowana większość z nich, około 65–75%, to schorzenia sporadyczne (niedziedziczne), dla których największym czynnikiem ryzyka jest wiek. Kolejne 10–15% to raki jelita grubego występujące rodzinie. Podstawa rozwoju zarówno nowotworów sporadycznych jak i rodzinnych jest mieszana: genetyczna (uwarunkowana „tłem genetycznym” stanowiącym przez geny o „średniej i niskiej penetracji”, powodujące zwiększoną wrażliwość na rakotwórcze czynniki środowiskowe) oraz środowiskowa, wynikająca z narażenia na czynniki rakotwórcze (najczęściej

Jak cytować / How to cite:

Janus-Szymańska G, Doraczyńska-Kowalik A, Bębenek M, Cisarz E, Gil J. *Fundamentals of personalised medicine in colorectal cancer*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 52–61.

wspólne dla członków danej rodziny). W genach o „średniej penetracji” występują warianty, które modulują ryzyko rozwoju nowotworu w stosunku do ryzyka populacyjnego, natomiast w genach o „niskiej penetracji” – warianty, które mogą modulować indywidualną podatność na działanie czynników rakotwórczych [3].

Pozostałe 5–10% nowotworów jelita grubego związane jest z dziedziczną predyspozycją. Podejrzenie takich zespołów stawiane jest w rodzinach, w których spełnione są kryteria rodowodowo-kliniczne rozpoznania/postawienia podejrzenia dziedzicznej predyspozycji do nowotworów (liczba zachorowań, stopień pokrewieństwa pomiędzy chorymi, wiek, w jakim doszło do zachorowania, rozpoznanie histopatologiczne) [4].

Nowotwory jelita grubego, które rozwijają się wskutek dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, mogą powstawać zarówno na podłożu polipowatości, jak i bez stwierdzenia zwiększonej liczby polipów w obrębie jelita [4, 5].

Do zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w których spektrum występują zachorowania na raka jelita grubego, gdzie zmiany nowotworowe rozwijają się na bazie polipowatości, zaliczamy [3]:

1. Polipowatości gruczolakowate:
 - gruczolakowata polipowatość rodzinna (*familial adenomatous polyposis* – FAP) – spowodowana mutacjami w genie *APC*, dziedziczona autosomalnie dominująco (AD), w tym klasyczna oraz łagodna postać FAP, zespół Turcota i zespół Gardnera,
 - zespół MAP (*MUTYH-associated polyposis*) – wywołany mutacjami w genie *MUTYH*, dziedziczony autosomalnie recesywnie (AR).
2. Polipowatości hamartomatyczne – dziedziczone autosomalnie dominująco (AD):
 - zespół Peutza i Jeghersa – wywołany mutacjami w genie *STK11*,
 - zespół Cowdena – wywołany mutacjami w genie *PTEN*,
 - zespół dziedzicznej mieszanej polipowatości – wywołany mutacjami w genie *CRAC1*,
 - młodzieńcza polipowatość jelita grubego – wywołana mutacjami w genie *BMPR1A* oraz *SMAD4*.

Jedynym zespołem dziedzicznego, zwiększonego ryzyka raka jelita grubego bez polipowatości jest dziedziczny niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (zespół Lynch, *hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC) – wywołany przede wszystkim mutacjami w genach *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* oraz *EPCAM* [3, 4, 5].

Dziedziczny niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (HNPCC, zespół Lynch)

HNPCC rozpoznaje się u około 3–4% pacjentów chorujących na raka jelita grubego. Ryzyko zachorowania u nosicieli mutacji germinalnej (dziedzicznej, obecnej we wszystkich komórkach ciała) zwiększa się wraz z wiekiem i przyżyciowo sięga około

80% dla mężczyzn oraz 40% dla kobiet (średni wiek, w jakim dochodzi zachorowania wynosi 44 lata, w przeciwieństwie do nowotworów sporadycznych, dla których wynosi on 60–70 lat) [6, 7].

U osób, u których rozpoznano zespół Lynch, poza rakiem jelita grubego, obserwuje się również zwiększone ryzyko rozwoju innych nowotworów złośliwych o odmiennej lokalizacji niż jelito grube. Nowotwory te należą do tzw. spektrum zespołu Lynch, a wśród nich wyróżnia się nowotwory złośliwe następujących narządów [8, 9]:

- endometrium (ryzyko zachorowania 30–51%) oraz jajnika (4–15%) u kobiet,
- żołądka (do 18%) i jelita cienkiego (3–5%),
- układu zbiorczego nerki/ moczowodu/ pęcherza moczowego (2–20%),
- przewodów żółciowych/ pęcherzyka żółciowego,
- trzustki (4%),
- ośrodkowego układu nerwowego (typowo glioblastoma oraz astrocytoma),
- prostaty (u nosicieli mutacji w genie *MSH2*),
- piersi (u nosicieli mutacji w genie *MLH1*).

Nosiciele patogennych wariantów w genach *MLH1* i *MSH2* mają znacznie wyższe ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w młodszym wieku, w stosunku do nosicieli zmian patogennych w genach *MSH6* i *PMS2*. Zapadalność na raka endometrium oraz dróg moczowych jest wyższa u nosicieli mutacji w genie *MSH2* [10].

Klinicznie rozróżniamy następujące postacie zespołu Lynch [8, 11]:

1. zachorowania wyłącznie na raka jelita grubego,
2. zachorowania na raka jelita grubego oraz ww. nowotwory ze spektrum,
3. zespół Torrego i Muira – do nowotworów złośliwych jelita grubego oraz pozostałych zachorowań ze spektrum dołączają nowotwory skóry (m.in. rak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, jak również gruczolaki i cysty łojowe),
4. zespół Turcota – współistnienie nowotworów złośliwych jelita grubego wraz z pierwotnymi guzami mózgu.

Podłoże genetyczne zespołu Lynch

Podłoże genetyczne zespołu Lynch, dziedzicznego autosomalnie dominująco, stanowią mutacje w genach mutatorowych (*DNA mismatch repair genes*, geny MMR), przede wszystkim *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*, jak również zmiany patogene w genie *EPCAM* (około 1–3% przypadków HNPCC). Delecja w obrębie genu *EPCAM* jest przyczyną hipermetylacji przyległego genu *MSH2*, co skutkuje wyciszeniem jego funkcji [6, 10–12].

Rola genów mutatorowych polega na kodowaniu białek uczestniczących w procesie usuwania źle sparowanych zasad w łańcuchu DNA; utrata ich funkcji prowadzi do zaburzenia procesu naprawy nieprawidłowo sparowanych zasad, doprowadzając tym samym do akumulacji mutacji w komórce. Wyrazem utraty funkcji genów/białek MMR jest powstanie tzw.

fenotypu mutatorowego, który charakteryzuje się niestabilnością mikrosatelitarną (*microsatellite instability* – MSI), czyli zwiększoną liczbą błędów pojawiających się podczas replikacji łańcucha DNA – głównie w sekwencjach powtarzalnych, tzw. mikrosatelitach. Ponad 70% mutacji w guzach z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną jest identyfikowanych w genach *MLH1*, *MSH2* oraz *EPCAM* [6, 13].

Mutacje inaktywujące genów MMR prowadzą do braku ekspresji odpowiedniego białka MMR, co stwierdza się w badaniu immunohistochemicznym (*immunohistochemistry staining* – IHC). Testy MMR IHC wykonywane w guzach jelita grubego pozwalają na identyfikację statusu niestabilności mikrosatelitarnej i cechują się wysoką czułością (około 94%) oraz swoistością (około 88%) [6].

Około 15–20% sporadycznych raków jelita grubego wykazuje niestabilność mikrosatelitarną oraz utratę ekspresji *MLH1* w tkance guza, najczęściej spowodowaną somatyczną hipermetylacją promotora genu *MLH1*, której towarzyszy mutacja genu *BRAF* V600. Dlatego gdy obecna jest utrata ekspresji *MLH1* (samodzielnie, bądź też z utratą ekspresji *PMS2*), należy, w pierwszej kolejności, wykluczyć hipermetylację promotora *MLH1* w guzie lub ocenić obecność mutacji somatycznej V600 w genie *BRAF*. W przypadku, kiedy utrata ekspresji *MLH1* współistnieje z utratą ekspresji *MSH2*, *MSH6*, bądź izolowaną ekspresją genu *PMS2*, należy przeprowadzić analizę genetyczną w kierunku obecności mutacji germinalnych (dziedzicznych) w powyższych genach. Badanie MMR IHC oraz/lub MSI, z następową analizą hipermetylacji promotora genu *MLH1* (w przypadku utraty ekspresji genu *MLH1*) należy również wykonać u kobiet, u których rozpoznano raka trzonu macicy, ze względu na to, że 2–3% raków endometrium należy do spektrum nowotworów w zespole Lyncha [6, 11].

Obecność mutacji somatycznych protoonkogenu *BRAF* w guzach jelita grubego, z dużym prawdopodobieństwem, pozwala na wykluczenie zespołu Lyncha, wskazując na zachowanie sporadyczne. Niemniej jednak brak obecności mutacji V600 w obrębie genu *BRAF* nie jest jednoznaczne z rozpoznaniem raka jelita grubego związanego z zespołem Lyncha [5, 6].

U pacjentów, u których nie można wykonać badania molekularnego na tkance guza, stosuje się modele predykcyjne pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństwa znalezienia wariantu patogennego w jednym z genów mutatorowych (PREMM 5 MODEL). Kryteria kliniczne, które stosowane są dla identyfikacji osób z podejrzeniem zespołu Lyncha, to kryteria Amsterdamskie II oraz zmodyfikowane kryteria Bethesda [3, 6, 8].

Szczegółowy algorytm postępowania u pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego, w zależności od dostępu do tkanki guza bądź jej braku, dostępny jest w rekomendacjach ESMO [6].

Kryteria Amsterdamskie II (spełnienie wszystkich kryteriów pozwala na kliniczne rozpoznanie zespołu Lyncha, jest wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki genetycznej w tym kierunku oraz wskazaniem do zastosowania zaleceń

profilaktycznych, nawet w przypadku braku molekularnego potwierdzenia zespołu):

- co najmniej 3 członków rodziny z histopatologicznie potwierdzonym nowotworem złośliwym ze spektrum LS,
- przypadki zachorowań na raka jelita grubego bądź nowotwory ze spektrum LS w co najmniej 2 kolejnych pokoleniach,
- co najmniej jeden z chorujących na raka jelita grubego bądź nowotwór ze spektrum LS jest krewnym I stopnia w stosunku do pozostałych,
- co najmniej jedno zachorowanie na raka jelita grubego bądź nowotwór ze spektrum LS wystąpiło przez 50. r.ż.,
- w przypadku raków jelita grubego należy wykluczyć rodzinną polipowatość (FAP),
- zweryfikowane rozpoznanie histopatologiczne.

Zmodyfikowane kryteria Bethesda (spełnienie co najmniej jednego z nich jest wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki molekularnej w kierunku zespołu Lyncha):

- rak jelita grubego rozpoznany poniżej 50. r.ż.,
- wieloogniskowy rak jelita grubego niezależnie od wieku rozpoznania (dotyczy zarówno ognisk synchronicznych, jak i metachronicznych),
- rak jelita grubego z dużą niestabilnością mikrosatelitarną, rozpoznany przed 60. r.ż.,
- rak jelita grubego u pacjenta oraz co najmniej jeden nowotwór ze spektrum LS u krewnych I/II stopnia, w tym przynajmniej jedno zachorowanie poniżej 50. r.ż.,
- rak jelita grubego u pacjenta oraz co najmniej 2 nowotwory złośliwe ze spektrum LS u krewnych I/II stopnia, niezależnie od wieku.

Diagnostyka genetyczna w zespole Lyncha

Badania w kierunku mutacji dziedzicznych wykonywane są z DNA wyizolowanego z komórek somatycznych (limfocyty, komórki błony śluzowej) pacjenta. Ze względu na złożone podłoże molekularne (różnorodność genów zaangażowanych w etiologię zespołu) oraz mnogość występujących w ich obrębie zmian patogennych (mutacje nonsensowne, zmiany sensu [*missense*], zmiany ramki odczytu, mutacje splicingowe, jak również duże rearanżacje, czyli delecje/duplikacje lub inwersje), diagnostyka genetyczna zespołu Lyncha powinna obejmować, w pierwszej kolejności (ze względu na znaczną przewagę mutacji punktowych) sekwencjonowanie (metodą *next generation sequencing* – NGS) panelu genów *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* oraz *EPCAM*. W przypadku braku wykrycia mutacji w sekwencjonowaniu powyższych genów, należy zastosować metodę MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), aby przeanalizować obecność dużych rearanżacji w obrębie badanych genów [3, 14].

Postępowanie profilaktyczne w przypadku zespołu Lyncha

Opieka profilaktyczna powinna obejmować osoby z rodziną z predyspozycją rozpoznaną na podstawie analizy kryteriów

rodowodowo-klinicznych oraz osoby ze stwierdzoną mutacją krytyczną (nawet w przypadku braku spełnienia kryteriów rodowodowo-klinicznych w rodzinie pacjenta). Ma ona na celu wczesne wykrycie nowotworu poprzez aktywny nadzór nad osobami znajdującymi się w grupie zwiększonego ryzyka, a tym samym wydłużenie czasu ich przeżycia oraz poprawę jakości życia. Dzięki postępom onkogenetyki nadzór taki może być dostosowany do zidentyfikowanej zmiany genetycznej oraz rodzinnej historii chorobowej [12].

Ponadto, pacjentom z grupy ryzyka, zaleca się unikanie czynników rakotwórczych, w tym w szczególności palenia papierosów, oraz przestrzeganie zdrowego stylu życia, z uwzględnieniem utrzymania prawidłowej masy ciała. Szczegółowe zasady postępowania profilaktycznego przedstawiono w tabeli I.

Rodzinną polipowatość gruczolakowata (*familial adenomatous polyposis – FAP*)

Dziedziczny zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej stanowi poniżej 1% wszystkich przypadków nowotworów

złośliwych jelita grubego, równocześnie będąc najczęstszą przyczyną polipowatości o znanym podłożu genetycznym. FAP jest dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący i wywołana mutacjami germinacyjnymi w genie supresorowym APC [6, 7, 11].

Rozpoznanie kliniczne rodzinnej polipowatości gruczolakowatej opiera się na następujących fenotypach [3, 4, 17]:

1. Postać klasyczna FAP:
 - obecność ponad 100 polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego (polipy mogą pojawiać się już w wieku wczesnodziecięcym, a od 40. do 50. r.ż. penetracja wynosi 98%),
 - poniżej 100 polipów w obrębie jelita grubego oraz co najmniej 1 krewny z rozpoznaniem FAP.
2. Atypowy zespół FAP (*attenuated FAP – AFAP*):
 - mniej niż 100 polipów w obrębie jelita grubego przed 30. r.ż. lub/i
 - krewny z potwierdzoną AFAP, lub/i
 - więcej niż 100 polipów w obrębie jelita grubego powyżej 40. r.ż.

Tabela I. Zasady postępowania profilaktycznego dla pacjentów z grupy ryzyka HNPCC na podstawie wytycznych NCCN, ESMO oraz NPZChN MZ. [4, 6, 8, 10, 15, 16]

Narząd	Rodzaj badania	Wiek	Częstotliwość
jelito grube	<ul style="list-style-type: none"> • kolonoskopia^{*1} • u pacjentów, u których rozpoznano raka – kolektomia^{*2} 	<ul style="list-style-type: none"> • MSH1/MSH2 25. r.ż. • MSH6/PMS2 35. r.ż. • lub 5 lat wcześniej od najwcześniejszego zachorowania w rodzinie, jeżeli diagnoza <25. r.ż. 	co 12–24 miesiące
trzon macicy	<ul style="list-style-type: none"> • USG przezpochwowe • biopsja trzonu macicy^{*3} • profilaktyczna histerektomia i/lub obustronna adnektomia^{*4} 	30.–35. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> • co 12 miesięcy • w każdym przypadku nietypowego krwawienia z dróg rodnych (poza terminem spodziewanej miesiączki lub po zakończeniu miesiączkowania)
jajnik	<ul style="list-style-type: none"> • USG przezpochwowe • oznaczanie markera CA-12 • profilaktyczna histerektomia i/lub obustronna adnektomia^{*4} 	30.–35. r.ż.	co 12 miesięcy
żołądek	<ul style="list-style-type: none"> • endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego • do rozważenia badanie w kierunku <i>Helicobacter pylori</i> u wszystkich nosicieli mutacji 	30.–35. r.ż.	co 24–36 miesięcy
trzustka	<ul style="list-style-type: none"> • do rozważenia MRI i/lub USG^{*5} 	50. r.ż. lub 10 lat wcześniej od najwcześniejszego zachorowania w rodzinie	
drogi moczowe	brak potwierdzenia o skuteczności badania ze względu na zbyt duży odsetek wyników fałszywie dodatnich		
OUN	badanie neurologiczne		co 12 miesięcy

^{*1} Wykazano, że chromoendoskopia z dodatkiem indygo-karminy jest znacznie bardziej skuteczna u osób z LS w porównaniu ze standardową kolonoskopią. Zaleca się wykonywanie badania w ośrodkach referencyjnych.

^{*2} Wykazano, że istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia metachronicznego raka jelita grubego po kolektomii częściowej oraz, że jakość życia pacjentów była podobna po częściowej oraz całkowitej kolektomii. Dlatego też rozszerzona kolektomia powinna być opcją dla pacjentów z zespołem Lyncha poddawanych pierwotnej operacji z powodu raka jelita grubego, w szczególności jeżeli zachorowanie wystąpiło w młodym wieku.

^{*3} Zalecane dla identyfikacji pacjentek z przednowotworowymi zmianami w obrębie endometrium lub bezobjawowym rakiem endometrium.

^{*4} W przypadku nosicieli mutacji, które zakończyły plany prokreacyjne (optymalnie w 35.–40. r.ż.); po zabiegu do rozważenia stosowanie HTZ w najmniejszej skutecznej dawce.

^{*5} Zalecane u pacjenta z nowotworem trzustki posiadającego krewnego I stopnia z tym samym nowotworem.

3. Gruczolakorak żołądka i proksymalne polipy żołądka (*gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach* – GAPPS):
 - obecność polipów ograniczonych do trzonu i dna żołądka,
 - więcej niż 100 (niejednokrotnie tysiące) polipów w proksymalnej części żołądka lub więcej niż 30 polipów u krewnego I stopnia osoby z GAPPS,
 - polipy najczęściej wywodzące się z gruczołów dna żołądka (*fundic glands polyps* – FGPs), z których niektóre mogą posiadać regiony dysplazji lub członek rodziny z FGPs z cechami dysplazji lub gruczolakorakiem żołądka,
 - brak polipów w jelicie grubym i dwunastnicy.

Objawy pozajelitowe FAP

Dziedziczna rodzinna polipowatość gruczolakowata jest schorzeniem, któremu towarzyszą objawy pozajelitowe, a ryzyko ich pojawienia się rośnie wraz z wiekiem [3, 18, 17]. Wśród nich występują:

- wrodzony przerost barwnikowy siatkówki (*congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium* – CHRPE) – ryzyko rozwoju sięga 70–80%,
- guzy epidermoidalne – 50%,
- kostniaki żuchwy – 50–90%,
- guzy desmoidalne – 10–15%,
- zmiany w uzębieniu, m.in. dodatkowe zęby – 11–27%,
- polipy zlokalizowane w wyższych odcinkach przewodu pokarmowego (dno żołądka oraz dwunastnicy),
- zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym m.in. tarczycy (rak brodawkowaty, ryzyko wynoszące 2–3%), żołądka, dwunastnicy, mózgu (zazwyczaj rdzenia zarodkowego, ryzyko <1%) oraz wątrobiaka zarodkowego (około 1%).

Liczba polipów jest ściśle związana z ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego oraz z lokalizacją mutacji w genie *APC*. Mutacje typu *nonsense* (pojawienie się kodonu stop) zlokalizowane pomiędzy kodonem 169 a 1600 łączą się z fenotypem klasycznego zespołu FAP z setkami polipów. Zmiany patogene w okolicy kodonu 1300 powodują wystąpienie tysięcy polipów oraz korelują z najwyższym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Mutacje obecne w kierunku 5' od kodonu 160 oraz 3' od kodonu 1600 łączone są z łagodną postacią dziedzicznej rodzinnej polipowatości gruczolakowatej.

Liczba polipów ma znaczący wpływ na ryzyko oraz wiek, w którym nastąpi zezłośliwienie polipa. U pacjentów z potwierdzoną molekularnie mutacją w genie *APC* oraz obecnością tysięcy polipów, bez wprowadzenia działań profilaktycznych, rak jelita grubego rozpoznawany jest średnio w 28. r.ż., podczas gdy średni wiek zachorowania u pacjentów z setkami polipów wynosi 44 lata, natomiast u osób z łagodną postacią polipowatości – około 55 lat. Ponadto, mutacje w regionie 3' od kodonu 1400 powodują zwiększone ryzyko wystąpienia guzów desmoidalnych, natomiast zmiany patogene zlokalizowane w kierunku 5' od eksonu 9 (kodony 312–438) nie

powodują wystąpienia CHRPE (z wyjątkiem pojedynczych zmian w eksonie 6) [19].

Diagnostyka genetyczna FAP

W przypadku dziedzicznej gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, aż 20–25% mutacji powstaje *de novo*, co oznacza, iż w rodzinie brak jest obciążonego wywiadu (nie są spełnione kryteria rodowodowo-kliniczne podejrzenia/rozpoznania zespołu). Za około 90% przypadków klasycznego FAP odpowiadają mutacje germinalne w genie *APC*. Diagnostyka molekularna powinna obejmować sekwencjonowanie tego genu (badania można rozpocząć od analizy obecności 4 najczęstszych mutacji w eksonie 11, tj. c.1500T>A (p.Tyr500X), c.3183_3187delACAAA, c.3202_3205delTCAA, c.3927_3931delAAAGA), a jeśli u pacjenta nie zostanie zidentyfikowana mutacja, należy przeprowadzić analizę dużych rearanżacji w obrębie genu *APC*, bądź region, w którym się on znajduje. Dzięki dostępności paneli wielogenowych możliwa jest również jednoczesowa analiza genów związanych z polipowatością jelita grubego, w tym *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *NTHL1*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A* [3, 19].

W przypadku stwierdzenia polipowatości jelita grubego bądź zidentyfikowania mutacji w rodzinie, diagnostykę genetyczną należy wykonać u wszystkich członków rodziny wytypowanych na podstawie rodowodu, nawet przed ukończeniem przez nich 18. r.ż. (ze względu na możliwość pojawienia się objawów FAP we wczesnym dzieciństwie) [17].

Postępowanie profilaktyczne w przypadku FAP

Wzmocnionym nadzorem należy objąć wszystkich nosicieli mutacji, a także członków danej rodziny, w której nie można zidentyfikować mutacji germinalnej. Zasady postępowania profilaktycznego dla pacjentów z grupy ryzyka FAP przedstawia tabela II.

Możliwości diagnostyczne dostępne w finansowanym programie Ministerstwa Zdrowia

W Polsce, zgodnie z założeniami Modułu II Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia (NPZChN MZ) na lata 2018–2021, dostępna jest diagnostyka genetyczna oraz profilaktyczna dla rodzin z podejrzeniem dziedzicznego zespołu predyspozycji do nowotworów złośliwych, w których dominuje predyspozycja do rozwoju raka jelita grubego, w tym:

- zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP),
- zespół Lyncha (HNPCC),
- zespół Peutza i Jegersa (PJS),
- polipowatość młodzieńcza (JPS),
- zespół polipowatości recesywnej, który uwarunkowany jest mutacjami w genie *MUTYH*.

Diagnostyka ta ma na celu zidentyfikowanie mutacji (w pierwszej kolejności) u osoby chorującej, bądź – w przypadku braku takiej możliwości (m.in. zgon, brak zgody na wykonanie badania genetycznego) – u krewnego I stopnia. Pozwala to

Tabela II. Zasady postępowania profilaktycznego dla pacjentów z grupy ryzyka FAP, na podstawie wytycznych NCCN, ESMO oraz NPZChN MZ [4, 6, 10, 15–17]

Narząd	Rodzaj badania	Wiek	Częstotliwość
jelito grube	<ul style="list-style-type: none"> giętka sigmoidoskopia i kolonoskopia (w przypadku obecności gruczolaków i w zależności od wieku) profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia w wieku 16–20 lat 	od 10.–15. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> co 12–24 miesiące, stopniowo wydłużając okres pomiędzy badaniami do 36 miesięcy u pacjentów po wykonaniu kolektomii – kolonoskopia co 6–12 miesięcy (w zależności od obecności polipów)
dwunastnica	<ul style="list-style-type: none"> endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (widok z przodu i z boku) 	<ul style="list-style-type: none"> od 25.–30. r.ż. (wg ESMO) od 20.–25. r.ż. (wg NCCN) w zależności od obciążenia rodzinnego 	co 1–5 lat ^{*1}
żołądek	<ul style="list-style-type: none"> endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (widok z przodu i z boku) 	od 25.–30. r.ż.	
tarczycza	<ul style="list-style-type: none"> USG tarczycy badanie palpacyjne 	od 25.–30. r.ż.	co 12 miesięcy
wątroba	<ul style="list-style-type: none"> oznaczanie alfa-fetoproteiny w surowicy krwi USG jamy brzusznej badanie palpacyjne wątroby 	do 7. r.ż.	co 3–6 miesięcy
guzy desmoidalne	<ul style="list-style-type: none"> TK MRI 		
trzustka	<ul style="list-style-type: none"> USG jamy brzusznej 	w zależności od historii rodzinnej	
nowotwory OUN	<ul style="list-style-type: none"> badanie fizykalne (ze względu na ograniczone dane, bez wskazań do badań obrazowych) 		co 12 miesięcy

*1 częstość badań powinna być określana na podstawie wytycznych Spiegelmana

wprowadzić optymalny schemat opieki nad nosicielem mutacji oraz nad jego rodziną, co (w dalszej perspektywie) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia u nosiciela mutacji w genie *APC* o około 10–12 lat oraz sprzyja wydłużeniu czasu przeżycia nosicieli mutacji w genach *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *EPCAM* i *MUTYH*.

Pacjentów do programu kwalifikuje specjalista genetyki klinicznej na podstawie danych rodowodowo-klinicznych, które uwzględniają typ/umiejscowienie nowotworu oraz wiek, w jakim zachorował zarówno probant, jak i jego krewni I oraz II stopnia, ewentualnie dalszych członków rodziny. W ramach Modułu II dostępne jest:

- wykrycie nosiciela/ki mutacji w genach *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *EPCAM* i *MUTYH* (w tym badanie molekularne, immunohistochemiczne oraz ocena niestabilności mikrosatelitarnej),
- ocena ekspresji genów mutatorowych w rakach jelita grubego rozpoznanych przed 60. r.ż.,
- okresowe badania kolonoskopowe, gastrokopowe, USG ginekologiczne oraz oznaczanie markera Ca-125 w surowicy krwi [15].

Leczenie personalizowane w raku jelita grubego

Medycyna personalizowana, która obecnie znajduje zastosowanie w onkologii, przeznaczona jest zarówno dla pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznym zespołem predyspozycji do nowotworów, jak i pacjentów z nowotworami sporadycznymi. Koncepcja leczenia „indywidualnego” (personalizowanego) wymaga selekcji chorych na podstawie molekularnych czynni-

ków predykcyjnych (niezbędnych w oszacowaniu odpowiedzi na leczenie), aby zwiększyć efektywność terapii oraz zminimalizować ekspozycję na działania niepożądane [20].

Punktem wyjścia dla personalizowanego leczenia w raku jelita grubego, opartego o charakterystykę molekularną tkanki guza, było stwierdzenie, że nieprawidłowości w genach szlaków sygnałowych EGFR (*epidermal growth factor receptor*, receptor naskórkowego czynnika wzrostu) leżących poniżej (*downstream*), przyczyniają się do rozwoju tego nowotworu. Prawidłowo funkcjonujące komórki dzielą się w odpowiedzi na sygnały pochodzące od czynnika wzrostu, które oddziałują z receptorami na powierzchni komórek. W przypadku zwiększenia liczby receptorów czynnika wzrostu lub nadmiernej ich wrażliwości, jak ma to miejsce w przypadku raka jelita grubego, do wnętrza komórki wysyłane są sygnały prowadzące do jej nadmiernej i niekontrolowanej proliferacji. Dlatego od kilkunastu lat w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego stosuje się cetuksymab i panitumumab (przeciwciała monoklonalne blokujące receptor EGFR). Mechanizm działania obu przeciwciał jest taki sam i polega na ich przyłączeniu się do zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand, hamując tym samym aktywność ścieżek przekazywania sygnałów związanych z EGFR. Są to przede wszystkim dwa szlaki wewnątrzkomórkowe: RAS-RAF-MEK-ERK (odpowiedzialny za proliferację komórek guza) oraz PI3K-PTEN-AKT (odpowiedzialny za przeżycie, wzrost i zdolność inwazji guza) [21].

Wyniki wielu badań z ostatnich dziesięcioleci wykazały, że zarówno cetuksymab, jak i panitumumab stają się nieskuteczne, jeżeli obecne są mutacje genów regulujących kolejne etapy

sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. W związku z tym nieodzowną częścią leczenia celowanego u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego jest ocena genotypu tkanki nowotworowej pod kątem mutacji genów *RAS* (w szczególności *KRAS* i *NRAS* – mutacje obecne u 30–50% pacjentów z RJG), jak również genu *BRAF* (mutacje obecne u około 8–12% pacjentów). Pionierskie obserwacje pozwoliły na sformułowanie wniosku, że korzyści z leczenia przeciwciałami anti-EGFR odnoszą pacjenci z prawidłową postacią genu *KRAS* (typ dziki, *wild type* – WT) natomiast kolejne analizy udowodniły, że obecność mutacji w obrębie tego genu jest negatywnym wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie anti-EGFR. Wiele, przeprowadzonych do tej pory analiz, wskazuje również na to, że gen *KRAS* powinien być oceniany wraz z innymi biomarkerami szlaków RAS-RAF-MEK-ERK oraz PI3K-PTEN-AKT, ponieważ oczekiwana odpowiedź na leczenie jest również uwarunkowana stanem pozostałych składowych szlaków sygnałowych [21, 22].

Potencjalnym zagrożeniem dla powodzenia terapii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego jest możliwość pojawienia się mutacji w genach *RAS* w trakcie leczenia, co może prowadzić do rozwoju oporności na leki anti-EGFR. Aby uniknąć kolejnej biopsji tkanki guza, możliwe jest wykrycie pojawienia się tych mutacji poprzez analizę DNA tkanki guza krążącego we krwi pacjenta, ale tej techniki nie stosuje się rutynowo.

U pacjentów z guzami niewrażliwymi na chemioterapię zawierającą elementy anti-EGFR możliwe jest zastosowanie innej klasy leków, których celem jest nie naskórkowy czynnik wzrostu, lecz czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Czynnik ten sprzyja wzrostowi naczyń krwionośnych, w tym również tych, które dostarczają krew do tkanki nowotworowej, a jego zablokowanie uniemożliwia dostateczne ukrwienie guza i tym samym powoduje jego kurczenie się. Najczęściej stosowanym lekiem anti-VEGF jest przeciwciało monoklonalne bewacyzumab. Zastosowanie znalazły także aflibercept i ramucyrumab [22, 23].

Istotną kwestią jest wybór tkanki do badania biomarkerów, jak również wzbogacenie próbek przez makrosekcję w celu zmaksymalizowania zawartości komórek nowotworowych (>50%) przed izolacją DNA. Do badania mutacji *RAS* zaleca się wykorzystanie tkanki guza pierwotnego lub przerzutów do wątroby. Pozostałe miejsca przerzutów (węzły chłonne, płuca) bierze się pod uwagę jedynie wówczas, gdy nie są dostępne próbki guza pierwotnego, bądź przerzuty do wątroby. Równolegle, w każdym przypadku, powinien być oceniany status mutacji *BRAF* w celu oceny prognostycznej oraz, w mniejszym stopniu, predykcyjnej [22].

Mutacje *RAS*

Obecność mutacji w obrębie rodziny protoonkogenów *RAS* (w tym *KRAS* – około 40 %, *NRAS* – 3–8% i *HRAS* – 3–4%) jest negatywnym biomarkerem predykcyjnym dla terapii przeciwciałami anti-EGFR u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Dzieje się tak ze względu na to, że pomimo

zahamowania aktywności EGFR dochodzi do niezależnego od EGFR przekazania sygnału szlakiem RAS-RAF-MEK-ERK do jądra komórkowego. To prowadzi do wzmożonej/niekontrolowanej proliferacji. Dlatego też (zgodnie z obowiązującymi standardami) badanie tej mutacji powinno być wykonane u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania nowotworu; jest natomiast obowiązkowe przed zastosowaniem leczenia przeciwciałami monoklonalnymi cetuksymabem i panitumumabem, skierowanymi przeciwko EGFR. Obecne standardy, zatwierdzone przez ESMO oraz NCCN, wymagają potwierdzenia *KRAS* typu dzikiego (bez mutacji) przed wdrożeniem leczenia cetuksymabem i panitumumabem. Co więcej, pacjenci ze stwierdzoną mutacją w genie *KRAS* nie są leczeni przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR, ponieważ terapia taka nie przynosi korzyści, a dodatkowo może doprowadzić do skrócenia przeżycia przy równoczesnym narażeniu na wystąpienie licznych objawów ubocznych [21, 24].

Mutacje *BRAF*

Mutacje protoonkogeny *BRAF* obecne są w tkance guza u około 8–12% chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i wykluczają się z mutacjami *KRAS*. W ponad 90% mutacje te dotyczą kodonu 600 (V600), gdzie walina zostaje zastąpiona innym aminokwasem, najczęściej kwasem glutaminowym (V600E). Dlatego też, zgodnie z rekomendacjami NCCN oraz ESMO, zaleca się analizę mutacji *BRAF* w przypadku nowotworów z *KRAS* typu dzikiego przed wdrożeniem terapii anti-EGFR (obecnie status mutacji *BRAF* jest oceniany równoległe ze statusem mutacji *RAS*).

Analiza pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego ze stwierdzoną obecnością mutacji genu *BRAF* wykazała, że u dwóch trzecich z nich pierwotny guz zlokalizowany był po prawej stronie okrężnicy i wiązał się ze zwiększonym ryzykiem przerzutów do otrzewnej i odległych węzłów chłonnych, przy równoczesnej zmniejszonej częstotliwości wystąpienia przerzutów do płuc. Obecność mutacji genu *BRAF* okazała się również negatywnym markerem prognostycznym, z 10,4-miesięcznym przeżyciem u pacjentów z obecną mutacją, w porównaniu z 34,7-miesięcznym przeżyciem pacjentów z guzami *BRAF* typu dzikiego. W prawie jednej trzeciej guzów z mutacją *BRAF* wykazano również obecność niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), a taki sam odsetek guzów z MSI zawierał mutacje *BRAF* [22, 25, 27].

W przeciwieństwie do statusu predykcyjnego *KRAS*, wartość mutacji *BRAF* nadal pozostaje w sferze badań. Wydaje się, że wartość predykcyjna *BRAF* zależy od tego, czy chorzy otrzymują preparaty anti-EGFR w leczeniu I linii (guzy najczęściej chemioterapijnie), czy też w leczeniu linii II i III (guzy chemiooporne) [25].

Testy genetyczne/diagnostyczne stosowane w ocenie statusu mutacji genów *RAS* oraz *BRAF*

Ocena statusu mutacyjnego genów *RAS* i *BRAF* w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego stała się w ostatnich latach

standardem postępowania diagnostycznego, które wspomaga wybór najlepszej terapii dla danego pacjenta.

Najczęściej DNA jest izolowane z uprzednio przygotowanych bloczków parafinowych. Ważną rolę w wyborze odpowiedniego bloczka pełni wykwalifikowany patomorfolog oceniający odsetek komórek nowotworowych w takim preparacie. W związku z tym niezbędna jest ścisła współpraca pomiędzy patomorfologami i biologami molekularnymi. Ponadto technika wykonania bloczka, w tym zastosowane bufory, mają ogromne znaczenie dla jakości izolowanych z nich kwasów nukleinowych.

Laboratorium, w którym wykonywane są testy genetyczne, poza odpowiednim sprzętem i wysoko wykwalifikowanym personelem, powinno również m.in. uczestniczyć w międzynarodowych testach kontroli jakości, które tym samym potwierdzają jakość wykonywanych badań. W odniesieniu do genów *RAS* i *BRAF* testy organizowane są m.in. przez European Society of Pathology: Colon External Quality Assessment Scheme.

Aktualnie do rutynowej oceny statusu genów *RAS/BRAF* stosuje się dostępne na rynku gotowe zestawy. Dzięki nim oceniane są najczęstsze mutacje, a analiza zmian patogennych *RAS* powinna obejmować co najmniej eksony 2, 3 i 4 genu *KRAS* (kodony 12, 13, 59, 61, 117 i 146) oraz eksony 2, 3 i 4 genu *NRAS* (kodony 12, 13, 59, 61 i 117) [22]. Przewagą gotowych testów nad testami tworzonymi samodzielnie przez laboratorium jest przeprowadzona walidacja jak również dopuszczenie/certyfikacja do diagnostyki *in vitro* (CE-IVD). To z kolei wiąże się z wysoką wiarygodnością uzyskanych wyników. Obecnie dostępnych jest również kilka zestawów komercyjnych zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA). Testy wykrywające mutacje *RAS/BRAF* w głównej mierze opierają się na metodzie *real-time* PCR. Jednocześnie ocenianych jest kilkanaście mutacji w genach *KRAS/NRAS* oraz mutacje genu *BRAF* V600. Komercyjnie dostępny jest również zestaw posiadający akredytację FDA, który służy do sekwencjonowania następnej generacji i pozwala na ocenę 56 mutacji w genach *KRAS/NRAS*. Zakres badań wariantów jest na bieżąco aktualizowany według najnowszej wiedzy oraz rekomendacji.

Oś PI3K/PTEN/AKT

Prawidłowa postać genu *RAS* (w szczególności *KRAS*) nie daje gwarancji pozytywnej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem anty-EGFR. Oznacza to, że terapia u chorych z rakiem jelita grubego zależy także od innych mechanizmów, stąd konieczność analizy pozostałych markerów. Ze szlakiem sygnałowym *KRAS/BRAF* powiązany jest również szlak PI3K/PTEN/AKT. Mutacje w genie *PIK3CA* (kodującym podjednostkę katalityczną p110α enzymu PI3K) są obecne w około 10–20% raków jelita grubego i współistnieją zarówno z mutacjami *KRAS*, jak i niestabilnością mikrosatelitarną guza [26]. Zmutowana forma *PIK3CA* powoduje stałe przekazywanie sygnału do szlaku AKT, co pociąga za sobą wzrost i proliferację

komórek guza. Z kolei produkt białkowy genu supresorowego *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*; będący składową szlaku) odpowiada za hamowanie szlaku kinazy AKT. Utrata aktywności *PTEN* (najczęściej powodowana mutacjami genu, jego delecją lub metylacją promotora) doprowadza więc do hiperaktywacji szlaku *PIK3/AKT*. W pojedynczych przypadkach stwierdza się współistnienie mutacji *PIK3CA* oraz inaktywacji *PTEN*. Dane dotyczące wpływu tych zaburzeń na odpowiedź na leczenie preparatami anty-EGFR są sprzeczne, co utrudnia ocenę ich wartości jako wskaźników predykcyjnych. Przyczyną jest najprawdopodobniej różnorodność mutacji, jakie mogą się pojawiać w obrębie *PIK3CA*. Najczęściej stwierdzanymi i analizowanymi mutacjami (*hotspots*), są warianty obecne w eksonach 9 i 20 genu *PIK3CA*. Na podstawie wyników badań eksperymentalnych oraz epidemiologicznych wydaje się, że istotne znaczenie w leczeniu odgrywają mutacje obecne w eksonie 20 w przeciwieństwie do mutacji obecnych w eksonie 9. W chwili obecnej wartość predykcyjna mutacji genu *PIK3CA*, w odniesieniu do terapii anty-EGFR u chorych z prawidłowym (dzikim) typem genów *RAS*, jest niewielka i wymaga dalszych badań [21].

Określenie strategii terapeutycznej

Optymalna strategia terapeutyczna dla każdego pacjenta ustalana jest na podstawie badania klinicznego, morfologii krwi, określenia parametrów czynności nerek i wątroby, pomiaru poziomu markerów nowotworowych, badań obrazowych (w tym m.in. TK oraz MRI jamy brzusznej i klatki piersiowej) oraz oceny jego ogólnego stanu klinicznego. Ogólny stan i sprawność chorego są ważnymi czynnikami zarówno prognostycznymi, jak i predykcyjnymi dla wprowadzanej chemioterapii (tab. III) [22, 23].

1. Pierwsza linia leczenia

- FOLFIRI (leukoworyna + fluorouracyl + irynotekan) + cetuksymab (przy nieobecnych mutacjach *RAS* i *BRAF*),
- FOLFOX (leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna) + panitumumab (przy nieobecnych mutacjach *RAS* i *BRAF*),
- FOLFIRI + panitumumab (przy nieobecności mutacji *RAS* i *BRAF*),
- FOLFIRI + bewacyzumab (przy obecności mutacji *RAS*), połączony z wcześniejszą uzupełniającą chemioterapią, która zawiera oksaliplatynę, oraz resekcją zmiany pierwotnej,
- FOLFOXIRI (leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna + irynotekan) + bewacyzumab (przy obecności mutacji *BRAF*) i usunięcie zmiany pierwotnej [29],
- monoterapia fluoropirydyną u pacjentów, którzy nie tolerują agresywnego leczenia [22, 23, 27, 28].

2. Druga linia leczenia

- FOLFOX + bewacyzumab (zakładając brak stosowania uzupełniającej chemioterapii, która zawiera oksaliplatynę, oraz resekcji zmiany pierwotnej),
- FOLFIRI + aflibercept (przy braku stosowania chemioterapii z irynotekaniem, w przypadku nieskuteczności chemioterapia-

pii z oksaliplatyną i fluoropirymidyną oraz resekcji zmiany pierwotnej) [22, 23, 27].

Terapia drugiej linii rozpoczyna się od czasu zmiany strategii terapii pierwszej linii, przede wszystkim z powodu niepowodzenia założeń przyjętych pierwotnie. Jest zazwyczaj proponowana pacjentom w dobrym stanie ogólnym, prawidłową wydolnością narządów wewnętrznych i zależy od wyboru terapii pierwszej linii.

3. Trzecia linia leczenia

- cetuksymab lub panitumumab (przy braku obecności mutacji *RAS* i *BRAF* oraz bez wcześniejszego leczenia anty-EGFR),
- regorafenib (zalecany u chorych uprzednio leczonych fluoropirymidyną, oksaliplatyną, irynotekaniem, u których

nie rozważa się leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR),

- triflurydyna z typiracylem (Lonsurf) przy niewrażliwości na wcześniejsze leczenie systemowe oparte na fluoropirydynie, oksaliplatynie i irynotekanie,
- w przypadku stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej (6–8% guzów) i oporności na chemioterapię do rozważenia pozostaje terapia immunologiczna anty-PD-1 [22, 23, 27].

Podsumowanie

Z roku na rok medycyna personalizowana znajduje coraz większe zastosowanie w leczeniu nowotworów, w tym raka jelita grubego. Wykorzystanie terapii celowanej, opartej na molekularnych wskaźnikach predykcyjnych ma na celu za-

Tabela III. Wybór terapii systemowej zgodnie z algorytmem leczenia dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (z wyłączeniem chorych z oligoprzerzutami) – na podstawie rekomendacji ESMO

Cel leczenia	Cyto redukcja (zanik guza)			Kontrola choroby (kontrola progresji)		
	<i>RAS wt</i>	<i>RAS mt</i>	<i>BRAF mt</i>	<i>RAS wt</i>	<i>RAS mt</i>	<i>BRAF mt</i>
profil molekularny						
pierwsza linia						
preferowany wybór	podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	FOLFOXIRI + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab lub podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	FOLFOXIRI +/- bewacyzumab
drugi wybór	FOLFOXIRI +/- bewacyzumab	FOLFOXIRI + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	FP + bewacyzumab		podwójna chemioterapia + bewacyzumab
trzeci wybór	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI			
obserwacja						
preferowany wybór	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab
drugi wybór	przerwa	przerwa	przerwa	przerwa	przerwa	przerwa
druga linia						
preferowany wybór	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab lub podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab
drugi wybór	podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR lub FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab
trzecia linia						
preferowany wybór	podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR lub irynotekan +cetuksymab	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl	podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR lub irynotekan + cetuksymab	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl
drugi wybór	monoterapia przeciwciałami EGFR			monoterapia przeciwciałami EGFR		
trzeci wybór	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl			regorafenib lub triflurydyna/typiracyl		

FP – fluoropirymidyna; mt – mutacja; wt – typ dziki; przeciwciała EGFR – cetuksymab i panitumumab [22]

stosowanie leczenia, które pozwala wydłużyć czas przeżycia oraz poprawia jego komfort poprzez zminimalizowanie działań niepożądanych zastosowanej terapii. Dodatkowo, identyfikacja pacjentów z dziedziczną predyspozycją do określonych nowotworów pozwala wdrożyć działania profilaktyczne oraz objąć procesem diagnostyczno-profilaktycznym członków rodziny chorego wytypowanych na podstawie rodowodu. Wdrożenie takiego postępowania w przypadku raka jelita grubego oraz nowotworów z jego spektrum wymaga współpracy wielu specjalistów, m.in. genetyka klinicznego, chirurga, onkologa, patomorfologa oraz diagnosty laboratoryjnego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Gabriela Janus-Szymańska

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra i Zakład Genetyki
ul. Marcinkowskiego 1
50-368 Wrocław
e-mail: gjanus3101@gmail.com

Otrzymano i zaakceptowano: 12 grudnia 2020

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Chorób Nowotworowych. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>.
2. Gil J, Stembalska A, Łączmańska I, et al. Sporadic colorectal cancer – factors modulating individual susceptibility to cancer. *Współczesna Onkologia*. 2010; 3: 123–128, doi: 10.5114/wo.2010.14132.
3. Stembalska A, Pesz K, Sąsiadek M. Onkogenetyka. Teoria i praktyka kliniczna. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław 2015: 36–45.
4. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2): 223–62; quiz 263, doi: 10.1038/ajg.2014.435, indexed in Pubmed: 25645574.
5. Hegde M, Ferber M, Mao R, et al. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med*. 2014; 16(1): 101–116, doi: 24310308, indexed in Pubmed: 10.1038/gim.2013.166.
6. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1558–1571, doi: 10.1093/annonc/mdz233.
7. Soravia C, Bapat B, Cohen Z. Familial adenomatous polyposis (FAP) and hFamilial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC): a review of clinical, genetic and therapeutic aspects. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997; 127(16): 682–690, indexed in Pubmed: 9140167.
8. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
9. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008; 123(2): 444–449, doi: 10.1002/ijc.23508, indexed in Pubmed: 18398828.
10. Firth H, Hurst J. *Clinical Genetics and Genomics* (Oxford Desk Reference). 2017, doi: 10.1093/med/9780199557509.001.0001.
11. Hegde M, Ferber M, Mao R, et al. Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med*. 2014; 16(1): 101–116, doi: 10.1038/gim.2013.166, indexed in Pubmed: 24310308.
12. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013; 62(6): 812–823, doi: 10.1136/gutjnl-2012-304356, indexed in Pubmed: 23408351.
13. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16(6): 405–417, doi: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6bdc, indexed in Pubmed: 19851131.
14. van der Klift H, Wijnen J, Wagner A, et al. Molecular characterization of the spectrum of genomic deletions in the mismatch repair genes MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2 responsible for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Genes Chromosomes Cancer*. 2005; 44(2): 123–138, doi: 10.1002/gcc.20219, indexed in Pubmed: 15942939.
15. Załącznik 2a. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-ii-wczesne-wykrywanie-i-prewencja-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-wysokiego-dziedzicznie-uwarunkowanego-ryzyka-zachorowania-na-raka-jelita-grubego-i-blony-sluzowej-trzonu-macicy-na-lata-2019-2021>.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal; 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
17. Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
18. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (FAP and HNPCC). Available online. 2003. (08.06.2020).
19. Lubiński J. et al. *Genetyka kliniczna nowotworów*. Print Group Sp. z o.o., Szczecin 2015: 135–154.
20. Sąsiadek M, Łączmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory J Oncol*. 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
21. Łacko A, Ekiert M, Soter K. Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkol Prakt Klin*. 2011; 7(4): 224–229.
22. Cutsem EV, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(8): 1386–1422, doi: 10.1093/annonc/mdw235.
23. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3: iii1–iii9, doi: 10.1093/annonc/mdu260, indexed in Pubmed: 25190710.
24. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(7): 692–700, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812, indexed in Pubmed: 25605843.
25. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiro A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51(5): 587–594, doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054, indexed in Pubmed: 25673558.
26. Hamada T, Nowak JA, Ogino S. PIK3CA mutation and colorectal cancer precision medicine. *Oncotarget*. 2017; 8(14): 22305–22306, doi: 10.18632/oncotarget.15724, indexed in Pubmed: 28423591.
27. Krakowska M, Potemski P. New treatment options for patients with metastatic colorectal cancer in Poland. *Oncol Clin Prakt*. 2017; 13(4): 156–160, doi: 10.5603/OCP.2017.0014.
28. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006; 94(6): 798–805, doi: 10.1038/sj.bjc.6603011, indexed in Pubmed: 16508637.