

Nr 5

Wiosna 2026

ISSN 3071-8945

Oli-onko

Onkologia i Hematologia dla Pacjenta

W NUMERZE

- Terapie celowane
- Czynniki predykcyjne a leczenie pacjentów z chorobami nowotworowymi
- Badania genetyczne – potężne narzędzie współczesnej medycyny
- Działania niepożądane terapii celowanych na przykładzie PBSz

BOHATERKA
NUMERU

Małgorzata Piekarska
pacjentka z przewlekłą
białaczką szpikowa
i nadciśnieniem
płucnym

PERSONALIZACJA LECZENIA, CZYNNIKI PREDYKCYJNE





Od Redakcji

Drodzy Czytelnicy,

W 2016 roku na I Międzynarodowym Forum Medycyny Personalizowanej w Warszawie dyskutowano na temat tego, jak powinna nazywać się ta nowa dziedzina medycyny – medycyna celowana, precyzyjna czy personalizowana? Lekarze biorący udział w konferencji podkreślali, że nie chodzi tylko leczenie pacjenta, które ograniczałoby się do celnie, precyzyjnie dobranego leku do rodzaju jego choroby, do mutacji w genach, ale o coś znacznie ważniejszego, o kompleksową opiekę medyczną, obejmującą szeroko rozumiane indywidualne potrzeby chorego, uwzględniającą jego osobiste preferencje, styl życia, a przede wszystkim aktualny stan kliniczny, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wielochorobowość, możliwość wystąpienia działań niepożądanych leczenia. Tym właśnie miałyby zajmować się medycyna personalizowana.

Ścisłe scjentyistyczny nurt współczesnej medycyny, odwołujący się tylko do faktów medycznych, znajdujących potwierdzenie statystyczne i istotnych epidemiologicznie, powoli zaczyna uwzględniać pojedynczego człowieka – pacjenta. Także chorego, wymykającego się naukowym opisom i zaleceniom, który wymaga indywidualnego podejścia. Zaczyna następować zwrot *ad personam* w kierunku postrzegania konkretnej ludzkiej osoby, jej osobistego doświadczenia i potrzeb. To właśnie jest humanistyczny aspekt medycyny, o którym współcześnie zapomnieliśmy.

Czy współczesna medycyna odzyska swój humanistyczny aspekt? Odpowiedź na to pytanie – jest moim zdaniem – kluczowa dla jej rozwoju. Nie pytam o poznawcze możliwości medycyny, ponieważ te, w świetle ostatnich dokonań, wydają się być prawie nieograniczone, ale o humanistyczną perspektywę opieki medycznej we współczesnym świecie skierowaną do indywidualnej osoby, będąc odpowiedzią nie tylko na jej medyczne, ale i ludzkie potrzeby.

Medycyna oparta na faktach (ang. *Evidence-based medicine*, EBM), w swoich zasadach działania zakłada także uwzględnianie przypadków pojedynczych chorych. Prawie każdy lekarz z dłuższą praktyką zna z własnego doświadczenia pacjentów, którzy zgodnie z aktualną wiedzą, według danych z rejestrów epidemiologicznych nie powinni już chodzić po tym świecie. Takie przypadki powinny być szczególnie dokładnie przebadane i przeanalizowane, a nie tylko wyjaśnione według znanej zasady, że wyjątek potwierdza regułę lub popularnego powiedzenia, że cuda się zdarzają. Pamiętajmy, że pacjent to nie statystyka. Chorzy ci są żywym dowodem na to, że każdy pacjent jest inny, że wymaga indywidualnego podejścia, bo jeśli nie odpowiedział na określone standardem leczenie, to być może trzeba spróbować innych metod. Jak pisał prof. Jan Zieliński, wybitny lekarz i humanista – *Aby uzyskać sukces w leczeniu nowotworu powinniśmy leczyć nie chorobę, ale chorego*.

Aby personalizacja leczenia była faktem, pacjent powinien być podmiotem systemu opieki zdrowotnej. Niestety, chorzy nie są przez świat medyczny i decydentów w wielu przypadkach traktowani jak partnerzy. Dzieje się tak, zarówno w indywidualnych kontaktach z lekarzami – np. nie uwzględnia się udziału pacjentów w konsyliach – ale też na szerszym, publicznym polu współpracy, kiedy często nie zaprasza się ich do udziału w spotkaniach dotyczących problemów opieki zdrowotnej. Pacjenci są traktowani przedmiotowo, a nie podmiotowo. Dyskutuje się o problemach chorych ponad ich głowami.

W personalizowanym leczeniu pacjenta do ściśle medycznych czynników predykcyjnych, takich jak biomarkery lub parametry kliniczne, wskazujące na prawdopodobieństwo odpowiedzi na konkretne leczenie, we współczesnej dobie konieczne jest uwzględnienie perspektywy pacjenta, indywidualnych czynników jego osobowości, potrzeb i preferencji. O tym jest ten numer, zapraszam do lektury.

Aleksandra Rudnicka

2 OD REDAKCJI

BOHATER NUMERU

- 4** Staram się żyć i edukować społeczeństwo o nadciśnieniu płucnym, aby nikt nie musiał przechodzić tego, co ja
pacjentka Małgorzata Piekarska

TEMAT NUMERU PERSONALIZACJA LECZENIA

- 6** Terapie celowane w nowotworach przewodu pokarmowego
dr n. med. Paweł Potocki
- 8** Czynniki predykcyjne w leczeniu raka piersi
dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld
- 10** Rak jajnika w erze medycyny spersonalizowanej – kiedy leczenie można dopasować do biologii nowotworu
red. Aleksandra Rudnicka
- 12** Personalizacja leczenia nowotworów urologicznych: nerki, pęcherza moczowego i gruczołu krokowego
dr hab. n. med. Jakub Żołnierek
- 14** Terapie celowane w leczeniu pacjentów z czerniakiem i rakiem płuca
lek. Kamil Kuć, specjalista onkologii klinicznej
- 16** Innowacyjna terapia w glejaku przykładem agnostycznego podejścia do leczenia guzów mózgu
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki

JAKOŚĆ ŻYCIA W CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

- 18** Terapia podciśnieniowa (NPWT) w leczeniu ran u pacjentów onkologicznych i w opiece paliatywnej
*mgr Edyta Wawrzyńczuk
dr hab. n. med. i n. o zdr. Tomasz Dzierżanowski*

HEMATOLOGIA

- 22** Leki celowane w hematologii
prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak

ONKOLOGIA I HEMATOLOGIA PEDIATRYCZNA

- 24** Terapie celowane w leczeniu pacjentów pediatrycznych z chorobami nowotworowymi
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE – NADCIŚNIENIE PŁUCNE

- 26** Nadciśnienie płucne
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopec
- 28** Nadciśnienie płucne u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową
prof. dr hab. n. med. Justyna Rybka

BADANIA GENETYCZNE

- 30** Badania genetyczne – potężne narzędzie współczesnej medycyny
dr Juliusz Unrug, koordynator kampanii edukacyjnej Genetyka Ratuje Życie

PRAWA PACJENTA

- 32** Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej
Prawo 6. Badania i innowacje
*dr n. med. Dawid Przystupski,
Łukasz Rokicki, prezes Fundacji Carita
im. Wiesławy Adamiec*

PARTNERZY NUMERU:



na ratunek dzieciom
z chorobą nowotworową FUNDACJA



Pierre Fabre
Médicament



Polskie Stowarzyszenie Osób
z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół

Wydawca ALEKSANDRIA

Redaktor naczelna Aleksandra Rudnicka

Adres wydawnictwa i redakcji: ul. Pełczyńskiego 20a/12, 01-471 Warszawa, oli-onko@oli-onko.pl

Staram się żyć i edukować społeczeństwo o nadciśnieniu płucnym, aby nikt nie musiał przechodzić tego, co ja

Małgorzata Piekarska (50 lat), bohaterka tego numeru, od prawie 20 lat choruje na przewlekłą białaczkę szpikową, a od 13 lat w wyniku działań niepożądanych terapii, na tętnicze nadciśnienie płucne. Małgosia opowiada swoją historię, historię osoby, której choroba odebrała możliwość niezależnego, aktywnego życia, uprawiania sportu, a która mimo tego znalazła nowy cel – edukowanie innych chorych, aby nie doświadczyli tego co Ona.

POCZĄTEK HISTORII – URODZIŁAM SIĘ ZDROWA

Urodziłam się zdrowa. Zawsze miałam za dużo energii. Uwielbiałam bawić się całymi dniami na dworze, jeździć na rowerze, skakać w gumę czy grać w klasy. Moje życie od początku było zwariowane, ale zawsze kochałam sport. W podstawówce ćwiczyłam latami gimnastykę artystyczną, w liceum grałam w siatkówkę. Nawet po porodzie, kiedy doszłam już do siebie, zaczęłam biegać, bo to zawsze sprawiało mi ogromną radość.

PIERWSZE OBJAWY I DIAGNOZA – NIE JESTEM W STANIE CHODZIĆ PO GÓRACH

W wieku 33 lat pojechałam z rodziną w góry i okazało się, że nie jestem w stanie chodzić po górach, tak jak to robiłam do tej pory. Wszyscy mówili, że jestem blada, a przecież to było słoneczne lato. Zauważyłam, że na moim ciele bardzo często pojawiają się siniaki. Zaczęłam krwawić, myjąc zęby.

Natychmiast udałam się do lekarza POZ, który zlecił badania krwi. Następnie skierowano mnie pilnie do szpitala hematologicznego. Wykonano szereg badań i okazało się, że mam przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz). Byłam przerażona. Syn miał wtedy 9 lat. Zaczęłam się zastanawiać, jak da sobie w życiu radę bez matki. To mnie jeszcze bardziej przerażało.

LECZENIE – TOTALNY BRAK SIŁ

Pierwsze miesiące chemioterapii doustnej były okropne. Wrzody w ustach, na narządach kobiecych, totalny brak sił, ogromna anemia. Pamiętam, że wrzody tak mnie bolały, że musiałam chleb rozmaczać w letniej wodzie i wypijać go przez słomkę. Tak wyglądała moja „dieta”. Po domu najczęściej chodziłam na czworakach, aby się nie przewrócić, bo miałam takie zawroty głowy.

BADANIE KLINICZNE I NOWE LEKI – RAK „ZASNAŁ”

Po kilku miesiącach trafiłam na badania kliniczne nowego leku i na szczęście rak „zasnął”. Powolutku zaczęłam wracać do

życia. Wróciłam do pracy, co było dla mnie bardzo ważne. Po kilku latach mogłam jeździć w góry, zdobywać kolejne szczyty, wrócić do jazdy na rowerze razem z synem.

Niestety moje szczęście nie trwało długo. Rak zaczął się „budzić” i zmieniono mi leki. Na początku nawet się ucieszyłam, bo była to terapia nowej generacji. Lżejsza dla żołądka. Rak „zasnął”, a ja skupiłam się na rodzinie.

OBJAWY KOLEJNEJ CHOROBY – TO NIE ASTMA, OTYŁOŚĆ ANI CIĄŻA

Pod koniec lata 2012 roku spacerując po pięknym wrocławskim parku pojawiły się problemy – zaczęłam się męczyć. Musiałam odpoczywać na ławce. Skróciliśmy spacer, ponieważ źle się czułam. Wieczorem dostałam duszności. Zbagatelizowałam to, bo miałam astmę, choć się zdziwiłam, ponieważ astma od lat nie dawała o sobie znać.

Niestety duszności narastały. Były silniejsze i częstsze. Alergolog przepisała mi silniejsze sterydy. Na chwilę mi to pomogło. Jednak pojawił się nowy problem – zaczęłam tyć. Wszystkie ubrania były na mnie za małe w pasie. Lekarze mówili, że to grudzień, że mało się ruszam i na pewno podjadam przed telewizorem. Jednak ja wiedziałam, że nie przejadałam się, bo jadłam jednego banana dziennie. Brzuch rósł, duszności narastały, a lekarze odsyłali mnie nadal twierdząc, że to otyłość i ostra astma, choć tłumaczyłam im, że prawie nic nie jadam.

To był luty 2013 roku, spałam już wtedy w dresie, w czapce na siedząco przy otwartym oknie. Nie mogłam oddychać. Nie byłam w stanie sama jechać do pracy – mąż mnie woził. Jednego razu w pracy schyliłam się i zamroczyło mnie. Koleżanki mnie podniosły i zadzwoniły po męża, który zawiózł mnie na SOR. Pamiętam, jak serce mi łomotało. Jakby młot pneumatyczny był we mnie. Kazano mi iść na oddział patologii ciąży, a już nie byłam w stanie mówić, zaprzeczyć i tylko kręciłam głową, że nie jestem w ciąży.



Foto: Monika Szatek

Zdjęcie RTG płuc niczego nie wykazało. Skierowano mnie na USG brzucha, podczas którego szukano ciąży. Z ogromnym wysiłkiem wystękałam, że to nie ciąża, że nic nie jadłam od tygodnia. USG wykazało, że mam bardzo dużo wody w brzuchu i w plecach oraz zapalenie płuc. Dostałam silne leki odwadniające, ale zemdlałam po nich, dlatego zdecydowano, że ściągną mi wodę z opłucnej wbijając igłę w plecy. To nie była astma, otyłość ani ciąża, tylko problemy z płucami.

TRUDNOŚCI Z POSTAWIENIEM DIAGNOZY – NA MOICH PIERSIACH CAŁY CZAS SIEDZIAŁ SŁOŃ

Miałam szczęście, ponieważ kierownikiem oddziału był hematolog, który mnie znał i kazał natychmiast odstawić chemioterapię (*dasatynib*). Mieliśmy nadzieję, że odstawienie chemii spowoduje, że woda przestanie się zbierać. Ale niestety woda nadal się zbierała i zbierała. Pamiętam, jaki wysiłek musiałam pokonać, aby zrobić jeden oddech. Na moich piersiach cały czas siedział słoń. Każdy oddech był, jak podnoszenie sztangi. Traciłam siły. Były chwile, gdy wstrzymywałam oddech, aby nie musieć podnosić tej sztangi. Byłam wycieńczona. Nie mogłam spać, bo gdy zasypiałam to „nie podnosiłam sztangi”, czyli po prostu się dusiłam. A woda nadal się gromadziła. Pragnęłam śmierci...

Lekarze nic mi nie mówili, przestałam jeść, przestałam się załatwiać. Wiedziałam, że nerki mi już nie pracują. To były straszne męki. Straszne. Patrzyłam na okno i zastanawiałam się, czy jak skoczę, to umrę. Ale nie dałam rady dojść do okna. Znowu wbili mi igłę w plecy, znowu woda schodziła, a lekarze kazali mężowi sprowadzić rodzinę, abyśmy się pożegnali. Nikt nie potrafił zdiagnozować choroby.

NADCIŚNIENIE PŁUCNE – NIE MIAŁAM KOMPLETNIIE POJĘCIA, CO TO ZA CHOROBA

USG serca miałam robione cztery razy, niczego nie wykryto. Ale nagle pojawił się młody docent, zrobił mi kolejny raz USG serca, które wykazało powiększoną prawą komorę. Powiedział, że mam nadciśnienie płucne. Nie miałam kompletnie pojęcia, co to za choroba.

Trafiłam do innego ośrodka, specjalizującego się w tej chorobie. Ponieważ już nie mówiłam, można było mi tylko zadawać pytania na TAK lub NIE. Mogłam tylko mrugać oczami. To był kolejny koszmar, bo słoń na moich piersiach był cięższy, a oddech bardzo płytki. I wciąż musiałam „dźwigać sztangę”, aby oddychać. Zaczęto mnie intensywnie odwadniać. W ciągu tygodnia wydalłam z moczem 15 kg wody.

Zrobiono mi cewnikowanie serca i okazało się, że mam nadciśnienie płucne w wyniku leczenia *dasatynibem* – lekiem na przewlekłą białaczkę szpikową.

ŻYCIE Z NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM – MUSIAŁAM WSZYSTKO PODPORZĄDKOWAĆ CHOROBI

Nadciśnienie płucne zabrało mi pracę, góry, taniec i jazdę na rowerze. Wywróciło moje życie do góry nogami. Czasami w nerwach krzyczę, że nadciśnienie płucne zrujnowało mi życie. Musiałam wszystko podporządkować chorobie. Zakupy, zapasy żywności, gotowanie. Są dni, kiedy zrobienie prostego śniadania powoduje zmęczenie. Czasami przez tydzień nie mogę wstać z łóżka. Straciłam niezależność.

CHOROBA POSTĘPUJE – STARAM SIĘ ŻYĆ I EDUKOWAĆ SPOŁECZEŃSTWO O NADCIŚNIENIU PŁUCNYM

Choroba cały czas postępuje, zażywam coraz więcej leków, mam wszczepioną do brzucha pompę, która podaje mi całodobowo leki, często korzystam z tlenoterapii. Mimo to staram się żyć i edukować społeczeństwo o nadciśnieniu płucnym, aby nikt nie musiał przechodzić tego, co ja. Zwłaszcza osoby leczone *dasatynibem* powinny na siebie uważać i nie dać sobie wmówić, że duży brzuch to otyłość czy astma.

Czy jestem bohaterką? Nie – jestem, chcę być przykładem dla innych, że mimo ciężkiej choroby, w życiu można znaleźć cel i pomagać innym.

TERAPIE CELOWANE W NOWOTWORACH PRZEWODU POKARMOWEGO



Dr n. med. Paweł Potocki, onkolog kliniczny z Katedry Onkologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie przedstawia zastosowanie terapii molekularnie ukierunkowanych w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego. Doktor Potocki wskazując na molekularne zróżnicowanie tego typu nowotworów, opisując szereg klas leków celowanych, podkreśla konieczność poprzedzenia ich leczenia diagnostyką molekularną.

TERAPIE MOLEKULARNIE UKIERUNKOWANE – PRZEŁOM W FARMAKOTERAPII

W ostatnich dekadach dokonał się przełom w sposobie, w jaki ludzkość rozwija nowe farmaceutyki. Przedtem, wśród związków chemicznych obecnych w naturze i ich pochodnych, żmudnie poszukiwano cząsteczek o pożądanym wpływie na organizm pacjenta. Jedyne bardzo niewielki procent przeszukiwanych substancji spełniał pokładane w nich nadzieje, proces ten więc był bardzo długotrwały. Ponadto często owocował terapiami, które – co prawda stosowano w praktyce klinicznej – jednak bez pełnego zrozumienia mechanizmu, w jakim przynoszą one pożądane efekty.

Przełom w rozwoju farmaceutyków miał 3 składowe:

- **postęp w rozumieniu biologii molekularnej komórki** umożliwił identyfikację konkretnych zaburzeń w biochemii komórki, leżących u podstawy chorób;
- **postęp w rozumieniu i komputerowej symulacji reakcji między złożonymi cząsteczkami organicznymi** umożliwił projektowanie leków, które zmieniają konkretny punkt biochemii komórki w pożądanym sposób;
- **postęp w syntezie chemicznej** umożliwił opracowanie procesów produkcyjnych dla tak zaprojektowanych cząsteczek.

Dziś już nie szuka się istniejącej cząsteczki o pożądanym właściwościach. Dziś identyfikuje się zaburzenie, które powtarzalnie występuje w komórkach dotkniętych chorobą, a następnie – od podstaw tworzy cząsteczkę, która potrafi dotrzeć do takich komórek i korzystnie wpłynąć na przebieg patologicznie zmienionej reakcji chemicznej. Terapie rozwinięte tym nowym sposobem, noszą nazwę „molekularnie ukierunkowanych” lub „celowanych”.

W onkologii leki molekularnie ukierunkowane przyniosły długo oczekiwaną zmianę, ponieważ terapie nie tylko stały się efektywniejsze, ale również bardziej przyjazne dla pacjenta, łatwiejsze w przyjmowaniu, z korzystniejszym profilem działań niepożądanych.

Oczywiście nie obyło się też bez trudności, ponieważ nowotwory są molekularnie zróżnicowane. Oznacza to, że zaburzenie molekularne, w które celuje dany lek, nie zawsze jest obecne w nowotworze u konkretnego pacjenta.

Zastosowanie leku trzeba poprzedzić odpowiednią diagnostyką molekularną, która jest skomplikowana, niekiedy wieloetapowa i wciąż nie należy do tanich.

Bez dobrej jakości diagnostyki molekularnej – wykonywanej na nowoczesnym sprzęcie, przez odpowiednio doświadczony personel, w certyfikowanym laboratorium, z wdrożonymi programami kontroli jakości – niemożliwe jest skorzystanie z dobrodziejstw terapii celowanej, gdyż niemożliwe jest dobranie odpowiedniego leku do odpowiedniego pacjenta.

TERAPIE CELOWANE W LECZENIU NOWOTWORÓW PRZEWODU POKARMOWEGO

Immunoterapia

Nasz układ odpornościowy posiada rozległy, złożony podsystem – tzw. swoistą odpowiedź komórkową – wyspecjalizowany w wyszukiwaniu i niszczeniu obcych tkanek. Aby nowotwór mógł zaistnieć w organizmie pacjenta – musi na wczesnym etapie swojego rozwoju nabyć zdolność ukrycia się przed układem odpornościowym lub upośledzeniem jego działania. W ostatnich dekadach ludzkość na tyle dobrze poznała nie-

które mechanizmy ucieczki spod nadzoru układu odpornościowego, wykorzystywane przez nowotwór, że udało się opracować terapie przywracające organizmowi naturalną zdolność obrony. Immunoterapia przecinowotworowa, reprezentowana przez leki, takie jak: *atezolizumab*, *durwalumab*, *ipilimumab*, *nivolumab*, *pemprolizumab* i inne, znalazła szerokie zastosowanie w onkologii. Z jej dobrodziejstw mogą skorzystać chorzy z różnymi nowotworami przewodu pokarmowego: rakiem przełyku, żołądka i połączeń przełykowo-żołądkowych, rakiem wątrobowokomórkowym, rakiem dróg żółciowych czy rakiem jelita grubego.

Odpowiedni immunoterapeutyk musi być dobrany do odpowiedniej sytuacji, często w oparciu o diagnostykę molekularną. Nie każdy chory z wymienionym wyżej nowotworem, skorzysta z immunoterapii. Na przykład w raku jelita grubego podatny jest jedynie podtyp raka związany z tzw. niestabilnością mikrosatelitarną (dMMR/MSI-H), która występuje jedynie w 5-10% przypadków tego nowotworu.

Ważne jest również zarządzanie działaniami niepożądanymi. U pacjentów otrzymujących immunoterapię mogą wystąpić wywołane przez terapie choroby autoimmunologiczne – związane z aktywnością układu odpornościowego przeciwko zdrowym tkankom organizmu. Najczęstsze to wysypki i zaburzenia gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Leki antyangiogenne

Kolejną ważną grupę terapii celowanych stanowią leki antyangiogenne – czyli hamujące tworzenie naczyń krwionośnych odżywiających guz.

W raku jelita grubego należą do nich m.in. *aflibercept*, *bewacyzumab*, *frukwitynib* czy *regorafenib*. W raku żołądka i raku wątrobowokomórkowym zastosowanie ma *ramucyryumab*. W raku wątrobowokomórkowym, poza wspomnianym wyżej *bewacyzumabem*, stosowany jest *lenwatynib*, *kabozantynib*, *regorafenib*, *sorafenib* i inne.

Uniwersalny mechanizm działania leków antyangiogennych skutkuje ich aktywnością w bardzo szerokim wachlarzu sytuacji klinicznych. Ważne jest, by pamiętać, że podczas leczenia antyangiogennego zawsze wystąpi nadciśnienie, mogą zaostrzyć się choroby sercowo-naczyniowe i zawsze występuje głębokie zaburzenie zdolności gojenia się ran. Jednocześnie więc z leczenie przeciwnowotworowym, prowadzone być musi adekwatne postępowanie wspomagające.

Inhibitory PARP

W raku trzustki szczególnie ważny jest *olaparyb* – lek z grupy inhibitorów PARP. Korzyść dotyczy chorych z germinálną

(dziedziczną) mutacją *BRCA1/2*, dlatego testowanie w kierunku *BRCA* nie jest dodatkiem, lecz elementem planowania leczenia. Ponieważ część takich zmian ma charakter dziedziczny, dodatni wynik może mieć znaczenie także dla krewnych, stąd rola poradnictwa genetycznego.

Leczenie celowane w raku dróg żółciowych

W raku dróg żółciowych medycyna precyzyjna zrobiła duży krok naprzód. Jeśli w guzie występuje mutacja *IDH1*, można rozważyć zastosowanie *ivosidenibu*. Gdy stwierdza się fuzję lub rearanżację *FGFR2*, dostępne są inhibitory FGFR, takie jak *pemigatynib* czy *futybatynib*. To dobre przykłady sytuacji, w której „rzadka zmiana” staje się realnym celem terapeutycznym, ale też dobry przykład na ważność adekwatnej diagnostyki molekularnej. Oba wymienione wyżej zaburzenia występują w niewielkim odsetku nowotworów, ale leki dla nich opracowane – są bardzo skuteczne.

Coraz większe znaczenie mają też leki anty-HER2. Ich pozycja jest dobrze ugruntowana w HER2-dodatnim raku żołądka, gdzie klasycznym przykładem jest *trastuzumab*, czy jego nowszej generacji następcy – *trastuzumab-derukstekan*. W raku dróg żółciowych pojawiła się już także zarejestrowana opcja – *zanidatamab* – dla wybranej populacji HER2-dodatniej. W raku jelita grubego HER2 staje się ważnym biomarkerem kwalifikującym do leczenia ukierunkowanego, szczególnie w ramach badań klinicznych.

Terapie agnostyczne

Szczególnością kategorii są tzw. **terapię agnostyczne – działające zawsze przy występowaniu w komórkach nowotworu konkretnego zaburzenia molekularnego, niezależne od narządu z którego nowotwór pochodzi.**

Najlepszym przykładem są inhibitory NTRK. Mogą być stosowane w różnych guzach litych, jeśli wykryje się fuzję genu *NTRK*, ale dotyczy to bardzo nielicznego odsetka pacjentów.

PODSUMOWANIE

Leczenie nowotworów przewodu pokarmowego coraz bardziej wymaga personalizacji. Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka pozwala dobrać terapię skuteczniej i bezpieczniej, a szybki postęp nauki daje realne powody do ostrożnego optymizmu. Aby jednak, jak najwięcej pacjentów mogło skorzystać ze zdobyczy nauki, potrzebne są także zmiany systemowe: lepszy dostęp do badań molekularnych, sprawna ścieżka kwalifikacji i realny dostęp do nowoczesnego leczenia.

CZYNNIKI PREDYKCYJNE W LECZENIU RAKA PIERSI

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska, onkolog kliniczny z Mazowieckiego Szpitala Onkologicznego w Warszawie, omawia czynniki predykcje raka piersi – receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PR), ekspresję białka HER i mutację BRCA oraz ich wpływ na dobór terapii celowanej w tym nowotworze.



Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet i jednocześnie jednym z najlepiej zbadanych pod względem biologii molekularnej. Obecnie decyzje o kwalifikacji do leczenia raka piersi opierają się w dużej mierze na ocenie czynników predykcyjnych, co pozwala na zwiększenie skuteczności terapii, ograniczenie działań niepożądanych oraz unikanie niepotrzebnego leczenia.

Czynniki predykcyjne to cechy biologiczne lub molekularne nowotworu, które wskazują, czy pacjentka może odnieść korzyść z konkretnej terapii. Należy odróżnić je od czynników prognostycznych, które informują o rokowaniu pacjenta, niezależnie od zastosowanego leczenia.

NAJWAŻNIEJSZE CZYNNIKI PREDYKCYJNE WYKORZYSTYWANE W LECZENIU WCZESNEGO RAKA PIERSI

Receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PR)

Obecność tych receptorów świadczy o potencjalnej skuteczności hormonoterapii. Testy molekularne analizujące ekspresję wielu genów jednocześnie pomagają ocenić ryzyko nawrotu choroby oraz potencjalną korzyść z chemioterapii uzupełniającej w przypadku hormonozależnych raków piersi. Najbardziej znane to: *Oncotype DX* i *MammaPrint*. Dzięki nim możliwa jest optymalizacja leczenia uzupełniającego w zakresie kwalifikacji do chemioterapii i hormonoterapii.

HER2

Zwiększona ekspresja receptora HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), dotyczy około 15-20% chorych i wiąże się z agresywnym przebiegiem choroby. Jednocześnie jest to jeden z najważniejszych markerów predykcyjnych, ponieważ umożliwia zastosowanie terapii celowanych, nakierowanych na receptor HER2. Status receptora HER2 ocenia się na materiale pobranym podczas biopsji lub operacji. Stosuje się dwie metody: immunohistochemię (IHC) – ocena ilości białka HER2 na powierzchni komórek nowotworowych oraz

hybrydyzację *in situ* (ISH/FISH) – ocena liczby kopii genu HER2, którą wykorzystuje się głównie w ocenie przypadków z wątpliwym wynikiem w badaniu IHC.

W leczeniu okołoperacyjnym wykorzystuje się obecnie przeciwciała monoklonalne (*pertuzumab*, *trastuzumab*) oraz konjugaty (*trastuzumab emtanzyna* oraz *trastuzumab derukstekan*). Wprowadzenie leczenia anty-HER2 znacząco poprawiło rokowania pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi.

Ki-67

Ki-67 jest markerem proliferacji komórek nowotworowych. Wysoki poziom wskazuje na szybki wzrost guza i może sugerować większą wrażliwość na chemioterapię. Marker ten bywa pomocny przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, zwłaszcza w rakach luminalnych (kwalifikacja do chemioterapii i leczenia inhibitorami CDK4/6).

BRCA1/2

Mutacje w genach *BRCA1* (*Breast Cancer 1*) oraz *BRCA2* (*Breast Cancer 2*) należą do najlepiej poznanych dziedzicznych czynników ryzyka rozwoju raka piersi i raka jajnika.

Geny te pełnią kluczową funkcję w naprawie uszkodzeń DNA, zwłaszcza pęknięć dwuniciowych, poprzez mechanizm rekombinacji homologicznej. Gdy dochodzi do ich uszkodzenia lub utraty funkcji, komórki stają się niestabilne genetycznie, co sprzyja zachorowaniu na niektóre nowotwory. U pacjentek z tymi mutacjami należy rozważyć leczenie uzupełniające *olaparibem*.

Mutacje *BRCA* mogą mieć również znaczenie przy planowaniu profilaktycznych zabiegów chirurgicznych. Mutacje *BRCA*

są dziedziczne autosomalnie dominująco, co oznacza, że odziedziczenie jednej nieprawidłowej kopii genu od jednego z rodziców zwiększa ryzyko zachorowania. Nie każda nosicielka zachoruje, jednak ryzyko jest istotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Szacuje się, że około 5-10% wszystkich raków piersi ma charakter dziedziczny. Choć oba geny uczestniczą w naprawie DNA, ich profile kliniczne istotnie się różnią. Nowotwory związane z *BRCA1* częściej cechują się: wysokim stopniem złośliwości, brakiem receptorów ER i PR, brakiem receptora HER2. Oznacza to częstsze występowanie mutacji *BRCA1* w rakach potrójnie ujemnych. Nowotwory związane z mutacją *BRCA2* częściej wykazują obecność receptorów hormonalnych.

Diagnostykę genetyczną w kierunku mutacji *BRCA* rozważa się szczególnie u kobiet, u których występuje:

- rak piersi w młodym wieku,
- obustronny rak piersi,
- potrójnie ujemny rak piersi,
- rak jajnika w wywiadzie osobistym lub rodzinnym,
- liczne zachorowania na raka piersi/jajnika w rodzinie,
- rak piersi u mężczyzny w rodzinie,
- znana mutacja *BRCA* u krewnego.

NAJWAŻNIEJSZE CZYNNIKI PREDYKCYJNE WYKORZYSTYWANE W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI

W leczeniu zaawansowanego, przerzutowego raka piersi wykorzystuje się ocenę poniższych czynników predykcyjnych.

ER, PR

Receptory estrogenowe i progesteronowe – obecność tych receptorów świadczy o potencjalnej skuteczności hormonoterapii. Obecnie wiadomo jednak, że w niektórych przypadkach dochodzi do powstania zjawiska hormonooporności, która zwykle wynika z mutacji receptora estrogenowego i badanie mutacji tego receptora może wpłynąć na decyzje o wyborze właściwej ścieżki postępowania leczniczego (zastosowanie leków z grupy SERD).

HER2

W chorobie zaawansowanej możliwe jest zastosowanie w przypadku raków HER2-dodatnich przeciwciał monoklonalnych (*trastuzumab*, *pertuzumab*), koniugatów (*trastuzumab derukstekan*, *trastuzumab emtanasyna*, *datopotomab derukstekan*), inhibitorów kinazy tyrozynowej (*tuckatynib*, *lapatynib*).

HER2-low

W ostatnich latach pojawiło się pojęcie HER2-low, oznacza ono nowotwory z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub 2+ bez amplifikacji genu). Dawniej były klasyfikowane jako HER2-ujemne, jednak nowoczesne koniugaty (*trastuzumab derukstekan*), wykazują skuteczność także w tej grupie chorych.

Mutacje *BRCA* w przypadku przerzutowego raka piersi są wykorzystywane jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na inhibitory PARP (*olaparyb* i *talazoparyb*).

Nowotwory z defektem *BRCA* mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość na chemioterapię opartą o pochodne platyny.

PD-L1

Receptor PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*), jest istotnym czynnikiem predykcyjnym ważnym w leczeniu chorych na uogólnionego trójjemnego raka piersi.

Jego obecność może wskazywać większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie inhibitorami punktów kontroli immunologicznej (*pembrolizumab*, *atezolizumab*). Leki te stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią.

PI3K/AKT/mTOR

Ostatnio coraz większe znaczenie kliniczne w raku piersi mają zaburzenia dotyczące szlaku sygnałowego PI3K/AKT/mTOR. Jest to jeden z najważniejszych wewnątrzkomórkowych układów regulujących wzrost komórek, proliferację, metabolizm, przeżycie oraz oporność na leczenie. Nieprawidłowa aktywacja tego szlaku należy do najczęstszych zmian molekularnych obserwowanych w raku piersi.

Do najistotniejszych zaburzeń należą mutacje lub utrata funkcji genów: *PIK3CA*, *AKT1* i *PTEN*. Ich wykrycie może mieć znaczenie predykcyjne, ponieważ wpływa na wybór leczenia celowanego, szczególnie w zaawansowanym hormonozależnym raku piersi. Obecność mutacji *PIK3CA* wiąże się z odpowiedzią na *alpelisib* oraz *kapiwasertyb*. Mutacja *PIK3CA*, *AKT1* oraz nieprawidłowe funkcjonowanie genu supreserowego *PTEN* to czynnik predykcyjny odpowiedzi na *kapiwasertyb*.

Mimo dużego postępu biologii molekularnej nadal istnieją ograniczenia. Nie wszystkie pacjentki reagują zgodnie z przewidywaniami, a część guzów rozwija oporność na leczenie. Trwają badania nad nowymi biomarkerami, które pozwolą na bardziej precyzyjne leczenie chorych na rak piersi.

RAK JAJNIKA W ERZE MEDYCZYNY SPERSONALIZOWANEJ – kiedy leczenie można dopasować do biologii nowotworu

RAKA JAJNIKA – CICHY ZABÓJCA

Rak jajnika jest jednym z najtrudniejszych do leczenia nowotworów ginekologicznych. Choroba często rozwija się skrycie, a objawy – takie jak wzdęcia, ból brzucha, szybkie uczucie sytości czy częste oddawanie moczu – bywają mylone z dolegliwościami gastrycznymi lub ginekologicznymi. W efekcie u wielu kobiet rak jajnika rozpoznawany jest dopiero w stadium zaawansowanym.

Postęp w onkologii sprawił jednak, że dziś leczenie raka jajnika coraz częściej jest leczeniem spersonalizowanym, opartym nie tylko na typie nowotworu, ale także na jego cechach biologicznych. Szczególną rolę odgrywają terapie celowane, a w wybranych przypadkach także immunoterapia.

JAK ROZPOZNAJE SIĘ RAKA JAJNIKA?

Rozpoznanie raka jajnika opiera się na badaniu ginekologicznym i USG przezpochwowym, oznaczeniu markerów nowotworowych (najczęściej CA-125), ocenie ryzyka zachorowania na nowotwór w teście ROMA, badaniach obrazowych (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny), badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego lub biopsji.

Podstawą leczenia pozostaje operacja chirurgiczna, której celem jest możliwie całkowite usunięcie wszystkich widocznych ognisk nowotworu (tzw. cytoredukcja), a następnie chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

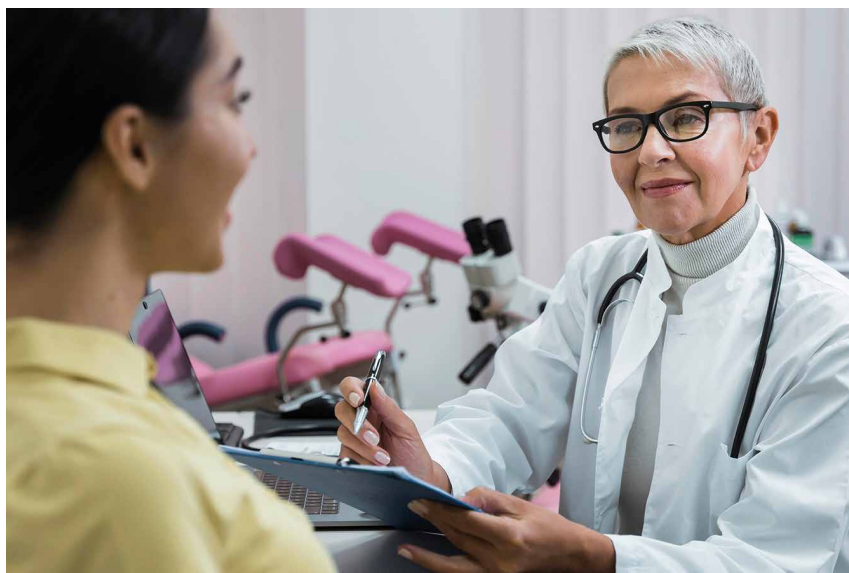
DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA – KLUCZ DO NOWOCZESNYCH TERAPII

Diagnostyka molekularna powinna być inicjowana już na etapie rozpoznania raka jajnika i prowadzona równoległe z pierwszymi etapami leczenia, tak aby jej wyniki były dostępne przed podejmowaniem kluczowych decyzji terapeutycznych. Badania te pozwalają ocenić możliwość zastosowania leczenia celowanego oraz dokładniej zaplanować dalszą strategię leczenia w sposób najbardziej dopasowany do biologii nowotworu i stanu klinicznego pacjentki.

Do najważniejszych badań molekularnych należą: badanie mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* (zarówno dziedzicznych, jak i somatycznych), które ma zasadnicze znaczenie dla kwalifikacji do leczenia inhibitorami PARP, ocena deficytu rekombinacji homologicznej (HRD), istotna zwłaszcza u pacjentek bez mutacji *BRCA*.

Od niedawna do badań diagnostycznych wprowadzono ocenę ekspresji receptora folianowego alfa (FRa), będąca badaniem biomarkera molekularnego wykonywanym metodą immunohistochemiczną. Informacja ta jest niezbędna do kwalifikacji do terapii w chorobie platynoo odpornej.

Wyniki badań molekularnych mają bezpośredni wpływ na wybór leczenia, jego kolejność oraz moment wdrożenia poszczególnych terapii, dlatego ich właściwe zaplanowanie jest jednym z kluczowych elementów nowoczesnej opie-



ki nad chorą z rakiem jajnika. A dobrze zaplanowana strategia terapeutyczna pozwala pacjentce odzyskać poczucie sprawczości.

LECZENIE CELOWANE RAKA JAJNIKA – JAKIE TERAPIE SĄ DOSTĘPNE?

Najlepiej ugruntowaną formą leczenia celowanego w raku jajnika są inhibitory PARP. Leki te blokują mechanizmy naprawy DNA w komórkach nowotworowych, prowadząc do ich obumierania. Stosuje się je jako leczenie podtrzymujące po zakończeniu chemioterapii opartej na platynie, u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie. Ich zastosowanie pozwala na wydłużenie czasu do nawrotu choroby.

Część z tych terapii jest przeznaczona dla kobiet z mutacją BRCA, inne mogą być stosowane także niezależnie od jej obecności. **Ważne jest to, że leczenie inhibitorami PARP może być zastosowane tylko raz w przebiegu choroby, dlatego moment jego wdrożenia wymaga starannego zaplanowania.** W Polsce, w ramach programu lekowego B.50, dostępne są następujące cząsteczki: *olaparyb*, *niraparyb*, *rukaparyb*.

U wybranych pacjentek możliwe jest zastosowanie leczenia skojarzonego, łączącego inhibitor PARP (*olaparyb*) z lekiem antyangiogennym – *bewacyzumabem*, który hamuje tworzenie naczyń krwionośnych odżywiających guz. Terapia ta jest przeznaczona dla kobiet z mutacją BRCA lub potwierdzonym HRD, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię platynową.

U pacjentek, u których choroba przestała reagować na leczenie oparte na platynie, możliwe jest zastosowanie nowoczesnej terapii ukierunkowanej na receptor folianowy alfa (FR α).

ŹRÓDŁA

[1]	Narodowy Portal Onkologiczny – onkologia.pacjent.gov.pl
[2]	Program lekowy B.50: Leczenie raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej
[3]	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
[4]	Europejskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne (ESMO, EMA)

Mirvetuksymab sorawtanzyna to lek będący połączeniem przeciwciała z substancją cytotoksyczną, który działa jak inteligentny nośnik – trafia bezpośrednio do komórek nowotworowych wykazujących wysoką ekspresję FR α . Terapia ta znajduje zastosowanie w leczeniu choroby platynoopornej.

Immunoterapia, czyli leczenie pobudzające układ odpornościowy do walki z nowotworem, nie jest standardowym elementem leczenia raka jajnika. Jej skuteczność dotyczy jedynie niewielkiej grupy pacjentek.

CO WARTO ZAPAMIĘTAĆ?

- Podstawą leczenia raka jajnika pozostają operacja i chemioterapia.
- Leczenie celowane jest realnie dostępne i odgrywa coraz większą rolę w kontrolowaniu choroby.
- Diagnostyka molekularna ma kluczowe znaczenie dla wyboru terapii.
- Immunoterapia nie jest standardem, ale w wyjątkowych sytuacjach może być rozważana.
- Rozmowa z zespołem leczących lekarzy o wszystkich możliwych opcjach jest niezwykle ważna.



Aleksandra Rudnicka, z wykształcenia polonistka i teatrolog. Absolwentka Wydziału Filologii Uniwersytetu Łódzkiego. Twórczyni i przez dekadę redaktor naczelna Głosu Pacjenta Onkologicznego oraz pierwszego w Polsce portalu dla chorych na nowotwory i ich bliskich *glospacjenta.pl*. Przez wiele lat rzeczniczka Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych. Członek Krajowej Rady ds. Onkologii przy Ministerstwie Zdrowia (2019-2022), 63. na liście „Pulsu Medycyny” 100 najbardziej wpływowych osób w polskim systemie ochrony zdrowia w 2020 r. Honorowa Amazonka. Nagrodzona w plebiscycie portalu *zwrotnikraka.pl* Onkologiczna Top Dziesiątka 2018 w kategorii Osobowość. Społeczny Rzecznik Osób Objętych Opieką Paliatywną oraz Stowarzyszenia Onkologicznego SANITAS. Członkini Rady Organizacji Pacjentów przy ministrze zdrowia. Członek Rady Polskiej Ligii Walki z Rakiem oraz przewodnicząca Prezydium All.Can Polska.



PERSONALIZACJA LECZENIA NOWOTWORÓW UROLOGICZNYCH: NERKI, PĘCHERZA MOCZOWEGO I GRUCZOŁU KROKOWEGO

Dr hab. nauk medycznych Jakub Żołnierek jest onkologiem klinicznym specjalizującym się w leczeniu nowotworów urologicznych, pełni funkcję prezesa Polskiej Grupy Raka Nerki. Docent Żołnierek przedstawia możliwość spersonalizowanego leczenia pacjentów z nowotworami urologicznymi, którzy mogą być kwalifikowani do terapii celowanych na podstawie molekularnych biomarkerów.

Nowotwory układu moczowo-płciowego stanowią współcześnie ok. 20-25% rozpoznań nowotworów złośliwych. Jesteśmy obecnie świadkami spektakularnego postępu, jaki dokonał się w tym obszarze. Jest on wynikiem stosowania nowoczesnych technik chirurgicznych i radioterapeutycznych oraz wprowadzenia do praktyki klinicznej szeregu leków ukierunkowanych molekularnie czy immunoterapii, wreszcie umiejętnej kojarzenia tych metod leczenia w strategii postępowania wielodyscyplinarnego. Wszystko razem przekłada się na zwielokrotnienie odsetków odpowiedzi na leczenie, zwielokrotnienia median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (czasu sprawowania kontroli nad procesem nowotworowym przy pomocy określonej formy leczenia) oraz mediany przeżyć całkowitych chorych – także z rozpoznaniem rozsiewu tych nowotworów. Leczenie poszczególnych przypadków chorych bywa znacznie zróżnicowane. O doborze terapii wciąż decydują jednak głównie czynniki kliniczne, bowiem po dziś dzień nie udało się, poza nielicznymi przypadkami, zidentyfikować molekularnych biomarkerów, które umożliwiłyby zoptymalizowany dobór postępowania.

RAK NERKI

To relatywnie rzadko stwierdzany nowotwór – w Polsce rozpoznawany u około 5,5 tys. przypadków rocznie. Jest jednak specyficznym problemem klinicznym ponieważ, poza nielicznymi przypadkami, jest oporny na klasyczne formy farmakoterapii – a dokładniej na chemioterapię – i wymaga stosowania leków ukierunkowanych molekularnie oraz nowoczesnych form immunoterapii. W tym kontekście nieco

rozczarującym może być fakt braku tzw. molekularnych predyktorów odpowiedzi – czyli testów molekularnych, których wykonanie umożliwiłoby dobór optymalnego leczenia, w oparciu o wykrycie określonych zmian molekularnych (np. mutacji genów uwrażliwiających go na określony lek) w guzie rozpoznanym u danego chorego.

Współcześnie o skuteczności leczenia wciąż decydują czynniki kliniczne, takie jak: wiek i stan sprawności chorego, typ histologiczny guza (rozdzielimy kilkanaście różnych form tego nowotworu), jego zaawansowanie (ocenione w oparciu o wykonane badania obrazowe – głównie tomografia komputerowa), kategoria rokownicza w oparciu o tzw. skalę IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*), dynamika wzrostu procesu nowotworowego czy lokalizacja zmian przerzutowych i uprzednio zastosowane leczenie. Choć wrażliwość guza na immunoterapię z wykorzystaniem tzw. inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. *Immune Check-Point Inhibitors*; ICI) lub np. *kabozantynibu* może być większa w przypadku stwierdzenia, odpowiednio: zwiększonej ekspresji na komórkach guza białek PD-1/PD-L1 (ang. *Programmed Cell Death 1 / Programmed Death 1 Ligand*) lub mutacji genu *cMET*, to nie są one w tej chorobie rzeczywistymi markerami wykorzystywanymi do doboru odpowiedniej terapii u konkretnego chorego.

Co prawda na horyzoncie pojawiają się takie biomarkery, jak KIM-1 (ang. *Kidney Injury Molecule 1*) czy liczba komórek nowotworowych lub ilość materiału genetycznego (DNA) guza krążących we krwi obwodowej, jako czynniki wspomagające decyzję o podjęciu leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny albo leczenia paliatywnego, czy umożliwiające monito-

rowanie skuteczności leczenia (wcześniej niż zmiany w obrazach tomografii komputerowej), ale ich przydatność kliniczna wymaga dalszych badań i weryfikacji.

RAK PĘCHERZA MOCZOWEGO

Jest nowotworem dużo częstszym niż rak nerki. Zachorowania w liczbie około 8 tys. nowych rozpoznań dominują wśród mężczyzn (80% przypadków), około 60-70 roku życia i związane są w dużej części z nałogiem palenia tytoniu lub ekspozycją na wielonienasycone związki aromatyczne i sole metali ciężkich (przemysł, wulkanizacja, petrochemia, przemysł farbiarski oraz rolnictwo). W 80% przypadków nowotwór rozpoznawany jest na wczesnych etapach rozwoju choroby (tzw. nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego), co z powodzeniem może być leczone relatywnie mało inwazyjnymi technikami miejscowymi. Niestety ze względu na biologię guza spora część chorych doświadcza nawrotów, które w pewnym momencie mogą wiązać się z progresją guza do postaci naciekającej mięśniówkę pęcherza moczowego, czy wręcz do rozsiewu. Opracowano testy krwi i moczu pacjentów, które mają wskazać osoby zagrożone takim niekorzystnym rozwojem choroby niemniej ze względu na pewne ograniczenia ich skuteczności oraz wysoką cenę nie są one refundowane w Polsce, a zatem nie są powszechnie stosowane.

W pierwszej sytuacji standardem jest rozległy zabieg z usunięciem pęcherza moczowego i regionalnych węzłów chłonnych lub radioterapia o założeniu radykalnym. Niemniej obie z tych opcji muszą zostać wsparte toksyczną chemioterapią w schematach zawierających *cisplatynę* – cytostatyk bardzo aktywny przeciwnowotworowo, ale generujący duże obciążenie dla organizmu chorego. Już sam ten fakt sprawia, że do leczenia takiego kwalifikuje się tylko część chorych z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego. Ponownie – selekcja następuje w oparciu o zaawansowanie procesu nowotworowego w badaniach obrazowych i raport histopatologiczny, wiek, stan sprawności ogólnej pacjenta – związane ze współchorobowością. U części chorych, u których wykonano zabieg operacyjny, ale efekty wcześniej zastosowanej chemioterapii nie dały satysfakcjonującego rezultatu, czyli zmniejszenia masy guza, po wykonaniu testu ekspresji PD-L1, w przypadku gdy obecna jest ona przynajmniej na 1% ocenionych komórek stosuje się immunoterapię uzupełniającą.

Ostatnio opublikowano dane mówiące o wysokiej aktywności w leczeniu okołoperacyjnym immunoterapii stosowanej łącznie z koniugatem terapeutycznym o nazwie *enfortumab wedotyny*, która to aktywność ma być nawet wyższa od stosowanej od lat, a opisanej wyżej chemioterapii, ale ta opcja postępowania nie jest w Polsce jeszcze dostępna.

W przypadku rozsiewu choroby nowotworowej stosujemy farmakoterapię wykorzystującą chemioterapię, immunoterapię i koniugat terapeutyczny (*enfortumab wedotyny*) sekwencyjnie, tzn. w kolejności udokumentowanej w badaniach klinicznych jako optymalnej.

Przy czym nie opieramy się tutaj na żadnych markerach molekularnych wrażliwości na leki (choć w badaniach klinicznych pewne zależności związane z obecnością markerów zaobserwowano), a raczej na odpowiedzi na leczenie uzyskanej dzięki zastosowaniu uprzednio stosowanej opcji.

Jedynym wyjątkiem jest lek ukierunkowany molekularnie o nazwie *erdafitinib*, który jest skuteczną formą farmakoterapii chorych z rozsiewem raka pęcherza, u których w guzie stwierdzono zmiany molekularnej w genie receptora czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *Fibroblast Growth Factor Receptor*; FGFR3) i u których guz rośnie pomimo uprzedniego zastosowania immunoterapii nowej generacji.

RAK PROSTATY (INACZEJ RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO CZY RAK STERCZA)

To najczęstszy złośliwy nowotwór lity rozpoznawany w populacji mężczyzn. W Polsce liczba nowych zachorowań osiągnęła wartość ok. 25 tys. rocznie, a ze względu na rozpowszechnienie i relatywnie dobre efekty leczenia, liczebność osób żyjących z tym rozpoznaniem w naszym kraju liczona jest w setkach tysięcy.

Nowotwór wykryty na wczesnym etapie zaawansowania u części mężczyzn wymaga tylko obserwacji, a tam gdzie działanie jest jednak konieczne – leczenia operacyjnego (dziś zwykle ze wsparciem robotycznym) lub radioterapii o założeniu radykalnym (w części przypadków wspartej kilkumiesięczną /kilkudziesięciomiesięczną hormonoterapią). U mężczyzn, u których dojdzie jednak do nawrotu choroby nowotworowej lub u których choroba rozpoznana jest już na etapie rozsiewu (poza mężczyznami, u których obserwacja w zupełności wystarczy), farmakoterapia jest standardem i często wspomagana jest różnymi formami radioterapii.

Trzonem farmakoterapii jest tak zwana deprywacja androgenowa lub kastacja farmakologiczna oparta o leki, których mechanizm działania polega na hamowaniu produkcji męskiego hormonu płciowego i jego pochodnych w jądrach.

Bowiem testosteron jest swoistym czynnikiem wzrostu komórek raka prostaty. Zastosowanie leków z tej grupy daje spektakularne, ale tylko czasowe odpowiedzi na leczenie.

O możliwości intensyfikacji leczenia o leki hormonalne o odmiennym mechanizmie działania oraz o chemioterapię decydują czynniki kliniczne, takie jak: agresywność guza określana stopniem złośliwości klinicznej w tzw. skali Gleason'a lub współcześnie coraz częściej przez system oceny ISUP (ang. *International Society for Urological Pathology*), liczba i lokalizacja przerzutów, dynamika wzrostu nowotworu i oczywiście wiek, stan sprawności ogólnej oraz współchorobowość stwierdzone u danego pacjenta.

W leczeniu rozsiewu stosujemy ponadto radionuklidy i leki ukierunkowane molekularnie. Te ostatnie są przykładem leków, dla których dysponujemy molekularnymi markerami predykcyjnymi wskazującymi na wrażliwość guza na leki z tej grupy terapeutycznej, a więc testem umożliwiającym rzeczywistą personalizację leczenia. Mowa tu o badaniach molekularnych tkanki guza (lub krwi) oceniających status genów naprawy materiału genetycznego (DNA) w mechanizmie tzw. homologicznej rekombinacji. Testy dotyczą przede wszystkim genów naprawy DNA takich jak *BRCA1* i *BRCA2* – do niedawna ko-

jarzonych wyłącznie z predyspozycją do zachorowania na takie nowotwory, jak: rak piersi lub rak jajnika u kobiet oraz kilku innych (tj. *ATM*, *CDK12*, *CHECK2*, *PALB2*, *RAD51C*).

Dziś wiemy, że zmiany w budowie (mutacje) tych genów wiążą się z ryzykiem wczesnego rozwoju agresywnych form raka gruczołu krokowego, tj. raków prostaty rozpoznawanych u mężczyzn często młodszych niż sugerowałyby to statystyki zachorowań na raka stercza i często diagnozowanych już w okresie znacznie wyższego zaawansowania regionalnego (z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych) czy w uogólnieniu procesu. W tych rzadkich przypadkach (www. mutacje stwierdzone są u ok. 10-25% mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego) choroba jest szczególnie wrażliwa na leki z grupy inhibitorów PARP (*olaparyb*, *talazoparyb*).

TERAPIE CELOWANE W LECZENIU PACJENTÓW Z CZERNIAKIEM I RAKIEM PŁUCA

Kamil Kuć – specjalista onkologii klinicznej, Kierownik Oddziału Onkologicznego z Pododdziałem Diennej Chemioterapii Wojewódzkiego Szpitala im. Św. Ojca Pio w Przemyślu oraz koordynator Medyk Onkologia Centrum Medycznego Medyk w Rzeszowie. Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, stypendysta Ministra Zdrowia dla wybitnych studentów. Posiada wieloletnie doświadczenie w leczeniu nowotworów litych. Główny badacz w licznych badaniach klinicznych oraz współautor publikacji naukowych z zakresu onkologii klinicznej. Aktywny członek Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Laureat tytułu „Lekarz Dziesięciolecia przyjazny pacjentom onkologicznym” przyznawanego przez Fundację Alivia. Doktor Kamil Kuć przedstawia przegląd terapii celowanych w leczeniu pacjentów z czerniakiem i rakiem płuca



WARTOŚĆ TERAPII CELOWANYCH W ONKOLOGII

Terapie celowane stanowią jeden z najważniejszych filarów współczesnej onkologii, wpisując się w koncepcję medycyny precyzyjnej. Ich działanie polega na selektywnym hamowaniu określonych zaburzeń molekularnych obecnych w komórkach

nowotworowych, co pozwala na uzyskanie wysokiej skuteczności przy relatywnie korzystnym profilu toksyczności. Szczególne znaczenie mają w leczeniu czerniaka oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), gdzie identyfikacja mutacji kierujących umożliwiła wdrożenie terapii spersonalizowanych.

TERAPIE CELOWANE W CZERNIAKU

W czerniaku kluczowe znaczenie mają mutacje w genie *BRAF*, obecne u około 40-50% chorych, najczęściej w wariantcie V600E. Mutacje te prowadzą do stałej aktywacji szlaku MAPK (*RAS-RAF-MEK-ERK*), odpowiedzialnego za proliferację komórek nowotworowych. Wprowadzenie inhibitorów *BRAF* (*wemurafenib*, *dabrafenib*) stanowiło przełom w leczeniu tej grupy pacjentów, jednak monoterapia wiązała się z szybkim rozwojem oporności.

Obecnie standardem leczenia celowanego pacjentów z mutacjami w genie *BRAF* jest leczenie skojarzone inhibitorami *BRAF* i *MEK* (np. ***dabrafenib + trametynib***, ***wemurafenib + kobimetynib***, ***enkoraftenib + binimetynib***).

Wspomniane terapie dwulekowe charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wysoką skutecznością, co potwierdzono w licznych badaniach klinicznych, wykazujących wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

W czerniaku analizowane są również inne cele molekularne, takie jak mutacje *NRAS* czy *KIT*, jednak ich znaczenie kliniczne pozostaje ograniczone. Istotnym wyzwaniem pozostaje rozwój oporności wtórnej, związanej m.in. z reaktywacją szlaku MAPK lub aktywacją alternatywnych szlaków sygnałowych.

LECZENIE CELOWANE U PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Rak płuca jest jednym z najlepiej poznanych molekularnie nowotworów. Kluczową rolę odgrywa identyfikacja mutacji driverowych, takich jak *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, *RET* czy *KRAS*. Mutacje *EGFR* występują u około 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej i stanowią wskazanie do stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). Leki kolejnych generacji, w tym *osymetyrynib*, wykazują wysoką skuteczność oraz zdolność penetracji do ośrodkowego układu nerwowego.

Pacjenci z rearanżacjami *ALK* i/lub *ROS1* mogą być skutecznie leczeni inhibitorami ukierunkowanymi molekularnie (np. *alecetinib*, *lorlatinib*, *entrectinib*), natomiast w przypadku mutacji *KRAS G12C* wprowadzono nowe opcje terapeutyczne, takie jak *sotorasib* i *adagrasib*.

W ostatnich latach istotnym uzupełnieniem terapii stał się *amiwantamab* – przeciwciało bispecyficzne skierowane przeciwko receptorom *EGFR* i *MET*, stosowane u pacjentów z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu *EGFR*. Dodatkowo, skojarzenie *amiwantamabu* z *lazertynibem*, inhibitorem kinazy tyrozynowej *EGFR*, stanowi nową strategię terapeutyczną, wykazującą wysoką skuteczność u pacjentów z mutacjami *EGFR*, w tym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Połączenie to umożliwia jednoczesne blokowanie sygnalizacji *EGFR* oraz mechanizmów oporności związanych z aktywacją *MET*, co przekłada się

na poprawę wyników leczenia w wybranych populacjach chorych.

Ważną informacją jest fakt, że od 1 kwietnia 2026 r. jest w programie lekowym dostępne leczenie celowane dla pacjentów z NDRP z mutacją *BRAF V600E*. Jest to kolejna grupa pacjentów, która może skorzystać z terapii celowanej.

TERAPIE SKOJARZONE Z IMMUNOTERAPIĄ

W ostatnich latach intensywnie rozwija się koncepcja łączenia terapii celowanych z immunoterapią, szczególnie inhibitorami punktów kontrolnych (PD-1, PD-L1, CTLA-4). Podejście to wynika z obserwacji, że terapie celowane mogą modulować mikrośrodowisko guza, zwiększając immunogenność nowotworu oraz nacieki limfocytarny.

W czerniaku próby łączenia inhibitorów *BRAF/MEK* z immunoterapią wykazały potencjalne korzyści, zwłaszcza w kontekście szybkiej odpowiedzi (charakterystycznej dla terapii celowanej) oraz jej trwałości (typowej dla immunoterapii). Jednakże strategie te wiążą się z większą toksycznością, co wymagałoby starannej selekcji pacjentów oraz optymalizacji schematów leczenia.

W raku płuca rola terapii skojarzonych jest bardziej złożona. Immunoterapia stanowi standard leczenia u pacjentów bez mutacji driverowych, natomiast w przypadku obecności mutacji (np. *EGFR*, *ALK*) jej skuteczność jest ograniczona. Badania nad jednoczesnym stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej z immunoterapią wykazały zwiększone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza toksyczności płucnej i wątrobowej. W związku z tym równoczesne stosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii, zarówno w czerniaku jak i niedrobnokomórkowym raku płuca, obecnie nie znajduje zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, a preferowane pozostają strategie sekwencyjne.

WNIOSKI

Terapie celowane stanowią podstawę leczenia wybranych grup pacjentów z czerniakiem i rakiem płuca, umożliwiając istotną poprawę wyników leczenia. Kluczowe znaczenie ma właściwa kwalifikacja chorych na podstawie badań molekularnych. Pomimo wysokiej skuteczności, ograniczeniem pozostaje rozwój oporności, co uzasadnia potrzebę dalszych badań nad terapiami skojarzonymi oraz nowymi celami molekularnymi. Integracja terapii celowanych z immunoterapią stanowi obiecujący kierunek badań, jednak w praktyce klinicznej obecnie stosuje się głównie strategie sekwencyjne.

INNOWACYJNA TERAPIA W GLEJAKU PRZYKŁADEM AGNOSTYCZNEGO PODEJŚCIA DO LECZENIA GUZÓW MÓZGU

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki – specjalista radioterapii onkologicznej, ekspert w dziedzinie neuroonkologii i radiochirurgii stereotaktycznej. Zajmuje się leczeniem guzów mózgu, w tym glejaków, oponiaków oraz przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Jego zainteresowania obejmują rozwój i wdrażanie nowoczesnych technik radiochirurgii, w tym systemów dedykowanych leczeniu zmian wewnątrzczaszkowych, takich jak ZAP-X. Aktywnie działa na rzecz poprawy dostępności radiochirurgii w Polsce oraz wdrażania innowacyjnych, precyzyjnych metod leczenia. Jest autorem krajowych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Autor ponad 130 publikacji naukowych oraz kilkudziesięciu wystąpień na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Profesor Nawrocki przedstawia przełomową terapię w leczeniu glejaka, która pozwala istotnie wydłużyć czas kontroli choroby.



- **Panie Profesorze, w leczeniu nowotworów w ostatnich dekadach nastąpił ogromny postęp. Większość nowotworów jest już chorobami przewlekłymi, dotyczy to nawet raka płuca, ale są takie typy nowotworów, w których rokowanie jest bardzo złe, czas przeżycia pacjenta od diagnozy bardzo krótki. Do tych nowotworów terminalnych należą guzy mózgu. Jaka jest epidemiologiczna skala występowania tych nowotworów i wyników ich leczenia w Polsce i na świecie?**

Guzy mózgu należą do stosunkowo rzadkich nowotworów, ale ich znaczenie kliniczne jest bardzo duże. Na świecie każdego roku rozpoznaje się około 300-330 tysięcy nowych przypadków guzów mózgu i ośrodkowego układu nerwowego, a liczba zgonów wynosi około 250 tysięcy rocznie (dane *International Agency for Research on Cancer*). W Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów, co roku diagnozuje się około 2,5 tysięcy nowych przypadków, liczba zgonów wynosi około 2,5 tysiąca rocznie. Choć stanowią one jedynie niewielki odsetek wszystkich nowotworów, odpowiadają za stosunkowo dużą liczbę zgonów. Oznacza to, że są to choroby o wysokiej śmiertelności w stosunku do częstości występowania. Nie wszystkie guzy mózgu są takie same. Warto podkreślić, że określenie „guz mózgu” obejmuje bardzo różne choroby. Część guzów ma charakter łagodny i rośnie powoli, np.: oponiaki, guzy przysadki, nerwiaki. W takich przypadkach rokowanie bywa dobre, a leczenie często skuteczne. Znacznie większym wyzwaniem są natomiast złośliwe nowotwory mózgu, zwłaszcza tzw. glejaki.

Najczęstszym i najbardziej agresywnym pierwotnym nowotworem mózgu u dorosłych jest glejak wielopostaciowy. Pomimo stosowania nowoczesnego leczenia, obejmującego operację neurochirurgiczną, radioterapię, chemioterapię (*temozolomid*), wyniki leczenia pozostają ograniczone. Średni czas przeżycia od rozpoznania wynosi: około 14-18 miesięcy, a 5-letnie przeżycie osiąga jedynie 5-7% pacjentów.

- **Jakie są objawy, które mogą wskazywać na guzy mózgu, które powinny nas zaniepokoić, a naszego lekarza rodzinnego skłonić do wystawienia karty szybkiej Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego, na podstawie tylko podejrzenia tej choroby?**

Najbardziej niepokojące są objawy, które sugerują wzrost ciśnienia śródczaszkowego albo ogniskowe uszkodzenie mózgu. Do takich objawów należą przede wszystkim: nowy napad padaczkowy u osoby, która wcześniej padaczki nie miała, nowy, narastający ból głowy, zwłaszcza jeśli z tygodnia na tydzień staje się silniejszy, budzi w nocy lub rano i towarzyszą mu nudności i wymioty, a także nudności i wymioty – szczególnie poranne – bez jasnego wytłumaczenia gastroenterologicznego. Mogą to być także postępujące zaburzenia neurologiczne ogniskowe: niedowład ręki lub nogi, opadanie kąćka ust, zaburzenia mowy, zaburzenia czucia, chwiejność

chodu, zaburzenia równowagi lub koordynacji, zaburzenia widzenia: podwójne widzenie, ubytki pola widzenia, niewyraźne widzenie, zmiana zachowania lub osobowości, spowolnienie, zaburzenia pamięci, koncentracji czy funkcji poznawczych, senność, narastające splątanie, apatia.

■ **Dlaczego guzy mózgu są tak odporne na różnego typu terapie, które sprawdzają się w nowotworach o innej lokalizacji? Co jest barierą w ich leczeniu?**

Wynika to nie z braku dostępnych metod leczenia, lecz z wyjątkowej specyfiki zarówno samego narządu, jak i biologii tych nowotworów. Podstawową trudnością jest fakt, że mózg jest strukturą niezwykle złożoną i wrażliwą. W wielu nowotworach możliwe jest chirurgiczne usunięcie guza wraz z marginesem zdrowej tkanki, co zwiększa szansę na trwałe wyleczenie. W mózgu takie postępowanie zwykle nie jest możliwe. Nawet niewielki guz może znajdować się w obszarze odpowiedzialnym za kluczowe funkcje, takie jak mowa, ruch, pamięć czy świadomość. W związku z tym leczenie operacyjne bardzo często musi być kompromisem pomiędzy maksymalnym usunięciem zmiany a zachowaniem sprawności pacjenta. Dodatkowym problemem jest sposób wzrostu wielu guzów mózgu, zwłaszcza glejaków.

W przeciwieństwie do wielu nowotworów innych narządów, które tworzą wyraźnie odgranicezoną masę, glejaki mają charakter wybitnie naciekający i rozproszony. Oznacza to, że komórki nowotworowe rozprzestrzeniają się pomiędzy prawidłowymi komórkami mózgu i mogą wnikać wzdłuż włókien nerwowych na znaczne odległości od głównego ogniska. W praktyce oznacza to, że nawet najbardziej precyzyjna operacja nie jest w stanie usunąć wszystkich komórek nowotworowych, a choroba ma skłonność do nawrotów.

Kolejną istotną barierą jest tzw. bariera krew–mózg. Jest to naturalny mechanizm ochronny, który zabezpiecza mózg przed szkodliwymi substancjami obecnymi we krwi. Niestety, ta sama bariera ogranicza również przenikanie wielu leków przeciwnowotworowych. W efekcie część terapii, które są skuteczne w innych lokalizacjach, nie osiąga w mózgu odpowiedniego stężenia, by działać efektywnie. Nie bez znaczenia jest także złożona biologia tych nowotworów.

Guzy mózgu, szczególnie glejaki, charakteryzują się dużą różnorodnością komórek. W obrębie jednego guza mogą współistnieć populacje komórek o różnej wrażliwości na leczenie.

Oznacza to, że nawet jeśli terapia skutecznie niszczy część komórek, inne mogą przetrwać i doprowadzić do ponownego wzrostu guza. Dodatkowo komórki te często posiadają zdolność naprawy uszkodzeń DNA, co zmniejsza skuteczność radioterapii.

Istotnym ograniczeniem pozostaje również mniejsza skuteczność immunoterapii, która zrewolucjonizowała leczenie wielu innych nowotworów. Mózg jest narządem o szczególnych właściwościach immunologicznych, a układ odpornościowy ma utrudniony dostęp do jego wnętrza. Ponadto same guzy mózgu potrafią aktywnie hamować odpowiedź immunologiczną, co dodatkowo osłabia działanie tego typu terapii. Wreszcie, nawet stosunkowo niewielkie zmiany w mózgu mogą szybko prowadzić do pogorszenia stanu chorego. Zaburzenia neurologiczne, problemy z poruszaniem się, mowa czy funkcjami poznawczymi mogą ograniczać możliwość zastosowania intensywnego leczenia, które w innych nowotworach bywa standardem.

■ **W diagnostyce i leczeniu guzów mózgu mamy bardzo nowoczesne podejście, które przekłada się na tzw. agnostyczną klasyfikację tych nowotworów, na czym ona polega?**

W diagnostyce i leczeniu guzów mózgu w ostatnich latach zaszła istotna zmiana. Coraz częściej o rozpoznaniu nie decyduje już tylko obraz guza pod mikroskopem, ale jego profil molekularny, czyli konkretne zmiany genetyczne napędzające rozwój choroby. Takie podejście określa się czasem jako „agnostyczne” lub precyzyjne – ponieważ kluczowe znaczenie ma nie tylko lokalizacja nowotworu, ale jego biologiczne „podłoże”. W praktyce oznacza to, że u części pacjentów można dobrać leczenie ukierunkowane na konkretną mutację.

■ **Czy w przypadku glejaka to nowoczesne, agnostyczne podejście, związane z wykryciem mutacji a następnie skutecznej terapii hamującej jej działanie sprawdziło się? Czy mamy taką terapię celowaną i dla jakiej grupy pacjentów z glejakiem jest ona wskazana, czy również dla dzieci?**

W glejakach takie podejście zaczęło przynosić pierwsze wymierne efekty, choć dotyczy to wybranej grupy chorych. Najlepszym przykładem są guzy z mutacją genu *IDH*. W tych nowotworach opracowano lek – *worasydenib*, który blokuje działanie zmutowanego enzymu odpowiedzialnego za rozwój choroby. Co istotne, jest to lek dobrze przenikający do mózgu, co w neuroonkologii ma kluczowe znaczenie.

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów z glejakiem o niższym stopniu złośliwości (tzw. stopień 2) i mutacją *IDH worasydenib* pozwala istotnie wydłużyć czas kontroli choroby oraz opóźnić konieczność zastosowania radioterapii i chemioterapii. Innymi słowy, choroba przez dłuższy czas pozostaje stabilna, a pacjent może uniknąć lub odsunąć w czasie bardziej obciążające leczenie. Terapia ta może być stosowana także u młodszych pacjentów (od 12. roku życia), choć – podobnie jak u dorosłych – dotyczy tylko ściśle określonej grupy chorych. Właśnie dlatego *worasydenib* określany jest mianem terapii przełomowej. Po raz pierwszy w glejakach udowodniono w dużym badaniu klinicznym, że leczenie celowane na konkretną mutację może realnie zmienić przebieg choroby. W odpowiedzi na te wyniki towarzystwa naukowe zaczęły włączać tę terapię do zaleceń, choć zaznaczają, że dotyczy ona wybranych pacjentów i nie zastępuje innych metod leczenia.

Znaczenie tej terapii zostało dostrzeżone także w Polsce. *Worasydenib* znalazł się na liście dziesięciu leków wskazanych przez ekspertów jako priorytetowe do refundacji w onkologii na 2026 rok. Oznacza to, że jest on uznawany za jedną z najważniejszych innowacji, które mogą poprawić wyniki leczenia pacjentów. Lek ten otrzymał także w kategorii Najlepszy innowacyjny lek na choroby rzadkie prestiżową Nagrodę Prix Galien Polska 2025, która uznawana jest za jedno z najważniejszych wyróżnień w obszarze nauk biomedycznych i jest nazywana „Noblem innowacji medycznych”.

Podsumowując, nowoczesne podejście molekularne w guzach mózgu zaczyna przekładać się na konkretne możliwości terapeutyczne. Choć nie dotyczy ono wszystkich pacjentów, stanowi ważny krok w kierunku bardziej precyzyjnej i skutecznej neuroonkologii.

TERAPIA PODCIŚNIENIOWA (NPWT) W LECZENIU RAN U PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH I W OPIECE PALIATYWNEJ

DLACZEGO RANY PRZEWLEKŁE SĄ WAŻNYM PROBLEMEM?

U części osób z chorobą nowotworową lub w opiece paliatywnej mogą pojawiać się rany, które goją się bardzo wolno (rany przewlekłe). Mogą one powodować ból, nieprzyjemny zapach, wysięk (sączenie się płynu), trudności w poruszaniu się oraz obniżyć komfort życia. Leczenie i pielęgnacja ran często wymagają czasu, odpowiednich opatrunków i wsparcia zespołu medycznego.



Ryc. 1. System terapii podciśnieniowej (NPWT) firmy Aspironix wspomagający gojenie ran. Widoczny aparat wraz z kanistrem na wydzielinę oraz przewód ssący.

W opiece paliatywnej nie zawsze dążymy do pełnego wygojenia rany. Najważniejsze bywa: zmniejszenie bólu, kontrola wysięku i zapachu, ochrona skóry wokół rany oraz ograniczenie ryzyka zakażenia. To element całościowej (holistycznej) opieki nad pacjentem – z uwzględnieniem potrzeb fizycznych, psychicznych i społecznych.

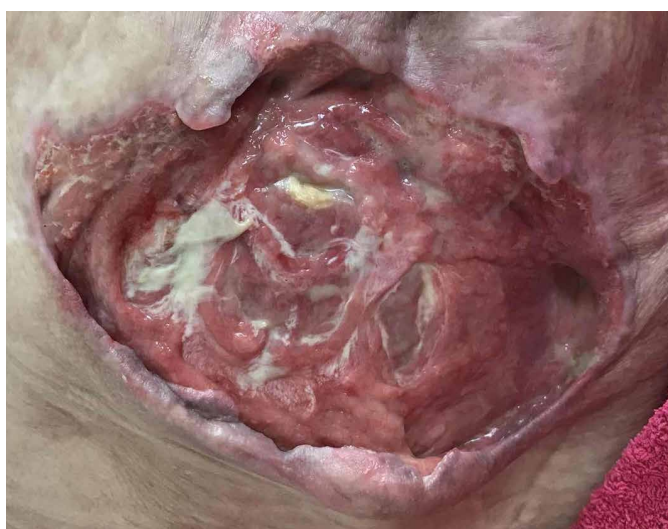
CZYM JEST TERAPIA PODCIŚNIENIOWA (NPWT)?

Terapia podciśnieniowa (ang. *Negative Pressure Wound Therapy*, NPWT) to metoda leczenia ran, w której do rany przykładana się specjalny opatrunek połączony z urządzeniem wytwarzającym delikatne ujemne ciśnienie (podciśnienie). W praktyce opatrunek jest szczelnie zaklejany, a urządzenie „odsysa” nadmiar płynu z rany do pojemnika lub specjalnego wkładu.

NPWT bywa stosowana w leczeniu ran trudno gojących się, ran pooperacyjnych i urazowych oraz w wybranych sytuacjach u pacjentów onkologicznych i w opiece paliatywnej – zawsze po ocenie lekarza i pielęgniarki zajmujących się ranami.



Ryc. 3. Widok po aplikacji opatrunku na powierzchnię rany. Widoczna jest czarna gąbka poliuretanowa wypełniająca ubytek rany, pokryta szczelnie folią. Na wierzchu założony jest port z drenem ssącym odprowadzającym wydzielinę do kanistra.



Ryc. 4. Rozległa rana odleżynowa w okolicy kości krzyżowej z odsłoniętymi strukturami kostnymi oraz obecnością tkanek martwiczych. Rana przed zastosowaniem terapii podciśnieniowej.



Ryc. 5. Stan rany po 2 tygodniowej terapii podciśnieniem, zużyto 4 opatrunki. Widoczne zmniejszenie ubytku rany, zamknęły się łoża drenujące w głąb struktur tkankowych. Struktury kostne w dalszym ciągu pozostały odsłonięte.



Ryc. 6. Rana odleżynowa w okolicy kości krzyżowej o średnicy ok 5 cm, penetrująca w głąb tkanek na ok 2,5 cm. Dno rany wypełnione jest nowopowstałą tkanką ziarninującą (zdjęcie po lewej). Do leczenia zastosowano terapię podciśnieniową V.A.C. z połączeniem opatrunków specjalistycznych. Na zdjęciu po prawej widoczna jest ta sama rana po ok. 5 miesiącach terapii.



JAK DZIAŁA NPWT?

Najważniejsze mechanizmy działania:

- usuwa nadmiar wysięku i zmniejsza obrzęk, co może poprawiać ukrwienie rany,
- pomaga utrzymać stabilne, wilgotne środowisko sprzyjające gojeniu,
- delikatnie „pobudza” tkanki w dnie rany, co może sprzyjać tworzeniu ziarniny (zdrowej, czerwonej tkanki gojącej),
- może ograniczać namnażanie drobnoustrojów i powstawanie biofilmu (warstwy bakterii utrudniającej leczenie),
- ułatwia kontrolę wysięku i nieprzyjemnego zapachu, co często poprawia komfort pacjenta i bliskich mu osób.



Ryc. 2. Zestaw opatrunkowy stosowany w terapii podciśnieniowej zakładany bezpośrednio na ranę, który umożliwi kontrolowane odsysanie wydzieliny z rany.

KIEDY ROZWAŻA SIĘ NPWT?

NPWT może być rozważana m.in. w przypadku:

- odleżyn 2.–4. stopnia EPUAP,
- owrzodzeń podudzi (np. żylnych) oraz wybranych ran niedokrwiennych po ocenie krążenia,
- stopy cukrzycowej – szczególnie przy dużym wysięku (po ocenie ukrwienia i leczeniu infekcji),
- ran po operacjach (np. w chirurgii naczyniowej, ortopedii) – także profilaktycznie na zamkniętej ranie u osób z dużym ryzykiem powikłań,
- ran rozległych lub głębokich, z ubytkiem tkanek (po odpowiednim przygotowaniu rany).

U pacjentów onkologicznych decyzja o NPWT zawsze jest indywidualna. Uwzględnia m.in. stan ogólny, cele opieki (np. paliatywne), krwawienie, ryzyko infekcji oraz oczekiwany wpływ na komfort życia.

KIEDY NIE STOSUJE SIĘ NPWT LUB WYMAGA ONA SZCZEGÓLNEJ OSTROŻNOŚCI?

NPWT zwykle nie jest stosowana, gdy występuje:

- nieusunięta martwica (twarda, czarna tkanka) – rana najpierw wymaga opracowania zgodnie z decyzją lekarza,
- aktywne, nieopanowane krwawienie lub bardzo wysokie ryzyko krwawienia,
- niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe (np. sepsa) – wymaga pilnego leczenia,
- niezabezpieczone, odsłonięte naczynia krwionośne, narządy lub przeszczepy bez warstwy ochronnej,
- przetoki do narządów jamistych (np. jelita) – decyzja zależy od sytuacji klinicznej.

W niektórych przypadkach w obrębie rany może znajdować się tkanka nowotworowa.

Wtedy NPWT zwykle nie jest leczeniem „na wygojenie”, ale czasem może być rozważona paliatywnie (np. dla kontroli wysięku i zapachu) – decyzję podejmuje zespół prowadzący.

JAK WYGLĄDA TERAPIA W PRAKTYCE?

- 1) Przygotowanie rany: rana jest oceniana, oczyszczana i zabezpieczana, a skóra wokół chroniona przed maceracją (rozmiękaniem).
- 2) Założenie opatrunku: do rany wkłada się piankę lub specjalny wkład, całość szczelnie zakleja folią i podłącza dren do urządzenia.
- 3) Praca urządzenia: pompa wytwarza podciśnienie. Może pracować ciągle lub z przerwami – w zależności od zaleceń.
- 4) Zmiana opatrunku: najczęściej co 48–72 godziny, a częściej przy dużym wysięku, infekcji lub gdy opatrunek traci szczelność. Częstotliwość zawsze ustala personel medyczny.

Niektóre systemy są większe (szpitalne), inne małe i przenośne (mobilne), co ułatwia leczenie w domu. Personel pokaże, jak bezpiecznie poruszać się z urządzeniem i jak dbać o szczelność opatrunku.

MOŻLIWE KORZYŚCI

Najczęściej oczekiwane efekty NPWT to: mniej wysięku i lepsza kontrola zapachu, mniejszy obrzęk i ochrona skóry wokół rany, ułatwienie tworzenia ziarniny i przygotowanie rany do dalszego leczenia (np. innych opatrunków lub zabiegu), rzadsze zmiany opatrunku w porównaniu z niektórymi metodami (zależnie od rany), poprawa komfortu i jakości życia – szczególnie wtedy, gdy problemem jest wysięk i zapach.

MOŻLIWE TRUDNOŚCI I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każda metoda, NPWT może wiązać się z trudnościami:

- ból lub dyskomfort przy zakładaniu albo zmianie opatrunku (zwykle można go ograniczyć odpowiednim leczeniem przeciwbólowym),
- podrażnienie lub uszkodzenie skóry wokół rany, zwłaszcza gdy opatrunek jest nieszczelny,
- problem z utrzymaniem szczelności (np. w okolicy fałdów skóry),
- nieprzyjemne odczucia związane z noszeniem urządzenia, hałasem pompy lub ograniczeniem ruchu,
- rzadziej – krwawienie, pogorszenie stanu rany lub nasilenie zakażenia (wymaga szybkiej oceny).

KIEDY TRZEBA PILNIE SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z PERSONELEM MEDYCZNYM?

Należy szybko zgłosić się do lekarza/pielęgniarki, jeśli:

- pojawia się świeże krwawienie do opatrunku lub pojemnika,
- narasta ból w ranie mimo leków przeciwbólowych,
- występuje gorączka, dreszcze, nagłe osłabienie lub inne objawy zakażenia ogólnego,
- opatrunek często się rozszczelnia, a rana zaczyna intensywnie sączyć,
- pojawia się nieprzyjemny, nagle nasilony zapach lub ropny wysięk,
- urządzenie alarmuje i nie udaje się przywrócić prawidłowej pracy zgodnie z instrukcją przekazaną przez personel.

PODSUMOWANIE

Terapia podciśnieniowa (NPWT) jest nowoczesną metodą leczenia wybranych ran trudno gojących się. W opiece paliatywnej i u pacjentów onkologicznych może być szczególnie pomocna, gdy celem jest zmniejszenie wysięku i nieprzyjemnego zapachu oraz poprawa komfortu życia. Zastosowanie tej metody zawsze wymaga indywidualnej oceny i regularnego nadzoru zespołu medycznego.



mgr Edyta Wawrzyńczuk,
pielęgniarka oddziałowa
Kliniki Medycyny Paliatywnej
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego



dr hab. n. med. i n. o zdr.
Tomasz Dzierżanowski,
kierownik Kliniki Medycyny
Paliatywnej Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

ŹRÓDŁA I DALSZA LEKTURA

[1]	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran. Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych (2020). DOI: 10.5114/lr.2020.96820.
[2]	EPUAP/NPIAP/PPPIA. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline (3rd ed., 2019).
[3]	NICE. Negative pressure wound therapy for the open abdomen (IPG467, 2013).
[4]	Przykładowe regionalne wytyczne praktyczne: CLWK. Negative Pressure Wound Therapy (reusable/disposable) guideline (aktualizacje 2024–2025).

LEKI CELOWANE W HEMATOLOGII

Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak – specjalista chorób wewnętrznych, hematolog, onkolog kliniczny, transplantolog, profesor w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM, wiceprezes Fundacji Dom Ronalda McDonalda Polska oraz Laureat Nagrody Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Jako pierwszy w Polsce przeprowadził allogeniczne przeszczepienie szpiku w 1984 roku, a także przeszczepienie autologiczne w 1985 roku. Profesor Jędrzejczak przedstawia historię rozwoju leków celowanych w hematoonkologii i wyjaśnia mechanizmy działania poszczególnych terapii.



CZY CHEMIOTERAPIA JEST LECZENIEM CELOWANYM?

Właściwie niemal każde leczenie jest celowane. Inaczej mówiąc, jest skierowane przeciwko jakiejś cząsteczce wewnątrz lub na zewnątrz komórki, z którą to cząsteczką związek leczniczy musi wejść w reakcję. Chemioterapia również.

Chemioterapią potocznie nazywamy leczenie, którego celem jest uszkodzenie zdolności rozrodczych komórki, czyli uderzenie w jakąś cząsteczkę biorącą udział w tym procesie, najczęściej cząsteczkę znajdującą się w jądrze komórkowym.

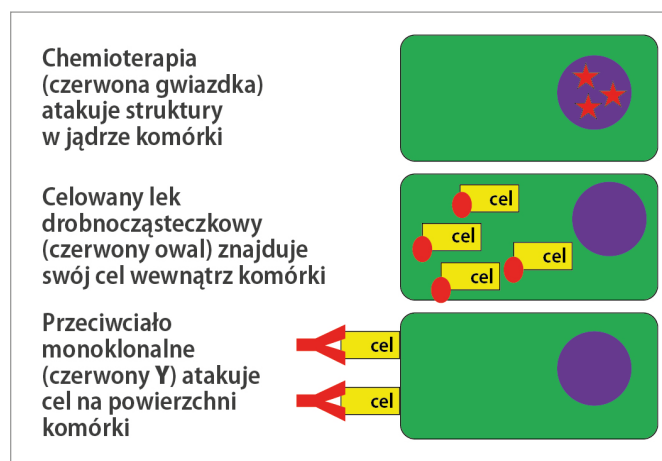
Ponieważ komórki nowotworowe cechują się większą zdolnością do podziałów, to uderzenie w tę akurat cechę, okazało swoją skuteczność jako pierwsze. Pierwotnie bowiem sądzono, że komórka nowotworowa tak różni się od komórki zdrowej, jak oko prawe od lewego. To wykluczałoby możliwość interwencji leczniczej za pomocą leku, ale okazało się nieprawdą i temu zawdzięczamy to, że mamy leki przeciwnowotworowe, które coraz bardziej wybiórczo niszczą komórki nowotworowe i oszczędzają zdrowe. Przez długi czas „maszyna podziałowa” komórki była głównym celem terapii przeciwnowotworowych.

PIERWSZE LEKI CELOWANE: W ZMIANY WEWNĄTRZCYTOPLAZMATYCZNE I W CZĄSTECZKI POWIERZCHNI KOMÓREK

Odkrycie w 1960 roku pierwszej nabytej zmiany genetycznej charakterystycznej dla komórek nowotworowych, tj. chromosomu Filadelfia w przewlekłej białaczce szpikowej, otworzyło drogę do poszukiwania celów w cytoplazmie komórki związanych z takimi zmianami, których wkrótce wykryto cały szereg.

Z kolei w 1976 roku opracowano pierwszą metodę wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko okre-

ślonej cząsteczce na powierzchni komórki tzw. przeciwciał monoklonalnych. To z kolei otworzyło drogę do wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko określonym nowotworom posiadającym daną cząsteczkę na swojej powierzchni (rycina).



Te dwa odkrycia uitorowały drogę do poszukiwania i wytwarzania dwóch kategorii leków celowanych: leków drobnocząsteczkowych będących zdolnymi do zahamowania i zniszczenia komórek nowotworowych przez wiązanie wewnątrzkomórkowych cząsteczek związanych z przemianą nowotworową i przeciwciał monoklonalnych niszczących komórki nowotworowe po rozpoznaniu i związaniu z charakterystyczną cząsteczką na ich powierzchni.

PIERWSZY INHIBITOR KINAZY TYROZYNOWEJ

Modelową sytuacją dla rozwoju terapii drobnocząsteczkowych stała się wspomniana już sprawa przewlekłej białaczki szpikowej, w której najpierw stwierdzono, że następstwem powsta-

nia wspomnianego chromosomu Filadelfia jest pojawienie się w komórce zmutowanego genu, a następnie w cytoplazmie komórki jego produktu tj. trwale pobudzonego enzymu: kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Następnie znaleziono substancję, która ten enzym dość wybiórczo blokuje. Taka była geneza pojawienia się *imatinibu*, który zrewolucjonizował leczenie tej choroby.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Z przeciwciałami monoklonalnymi sprawa wyglądała nieco inaczej. Po pierwsze, przez długi czas udawało się je wytwarzać jedynie u myszy, a mysie przeciwciała były rozpoznawane, jako obce przez układy odpornościowe chorych i szybko eliminowane, co w zasadniczy sposób ograniczało ich wykorzystanie. Dopiero kolejne technologie ich „uczłowieczania” pozwoliły na wytwarzanie z nich leków.

To uczłowieczenie polegało na zastąpieniu znacznej części mysiego przeciwciała częściami ludzkiego przeciwciała pozostawiając części mysiej jedynie rozpoznawanie cząsteczki docelowej. Tak zmodyfikowane przeciwciało nie było eliminowane przez układ odpornościowy chorego i mogło przejawiać swoje zdolności lecznicze.

Pierwszym lekiem tak przygotowanym było przeciwciało *rytuksymab* rozpoznające cząsteczkę CD20 (cząsteczki powierzchni komórek określane są jako CD z numerem, który odpowiada kolejności ich odkrycia) obecną na powierzchni chłoniaków z komórek B.

ROZWÓJ TERAPII INHIBITORAMI KINAZ W PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZCE SZPIKOWEJ I CHŁONIAKACH

W ciągu ostatnich lat do leczenia nowotworów krwi trafiły dziesiątki leków opracowanych w oparciu o te technologie i stale trafiają następne. Z jednej strony po odkryciu skuteczności jednego leku poszukuje się wśród związków o podobnej budowie leków bardziej skutecznych lub mniej toksycznych. Trzymając się przykładu przewlekłej białaczki szpikowej zsyntetyzowano i wprowadzono kolejne inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL: *nilotynib*, *dasatynib*, *bosutynib* i *ponatynib*.

Z drugiej strony korzystając z tego przykładu poszukuje się podobnych celów dla innych nowotworów. Przykładowo, za taki cel w przewlekłej białaczce limfocytowej można było uznać tzw. kinazę Brutona odpowiedzialną za wytwarzanie przeciwciał. I w ten sposób do jej leczenia wkroczył najpierw *ibrutynib*, a następnie *akalabrutynib* i *zanubrutynib*, czyli kolejne inhibitory tej kinazy. I tak to próbuje się robić także w innych nowotworach, a dopełnieniem jest tu technologia przeciwciał monoklonalnych.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE NOWEJ GENERACJI

Tutaj dzieje się podobnie. Z jednej strony usiłuje się wytworzyć przeciwciała lepiej atakujące cząsteczkę już zidentyfikowaną

jako dogodny cel leczniczy. Takim przykładem jest wprowadzenie do praktyki innego przeciwciała anty CD20: *obinutuzumabu*. A z drugiej strony poszukuje się innych dogodnych celów dla przeciwciał tj. takich cząsteczek docelowych, które w miarę wybiórczo występują na komórkach nowotworowych. Tutaj za przykład może służyć przeciwciało przeciwko cząsteczce CD38 znajdującej się na powierzchni komórek szpiczaka plazmocyto-owego czyli *daratumumab*.

Są to tzw. „nagie” przeciwciała, a więc przeciwciała wykorzystujące normalne działanie przeciwciał np. po dołączeniu do nich dopełniacza. Natomiast okazało się, że w wielu przypadkach takie przeciwciało niczego złego komórce nowotworowej nie robi. Dotyczy to na przykład przeciwciała anty-CD30 skierowanego przeciwko cząsteczce znajdującej się na powierzchni komórek chłoniaka Hodgkina. Konieczne stało się wzmocnienie jego aktywności.

KOŃ TROJAŃSKI – POŁĄCZENIE PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNEGO I CYTOSTATYKU

Polegało to na dołączeniu do przeciwciała cząsteczki cytostatyku *wedotyny*, która zresztą jest zbyt toksyczna, aby stosować ją samodzielnie. Tak powstały lek *brentuksymab wedotyny* stał się już podstawowym w leczeniu tego chłoniaka. W tym związku przeciwciało odgrywa rolę „Konia Trojańskiego”. Jest odpowiedzialne jedynie za celowane dostarczenie danego leku do właściwej komórki, a następnie cały kompleks jest przez komórkę wchłaniany i przeciwciało jest niszczone jako niepotrzebne. Uwolniony cytostatyk zabija komórkę.

PRZECIWCIAŁA DWUSWOISTE

Jeszcze innym celowanym pomysłem są tzw. przeciwciała dwuswoiste tzw. BITE. One z kolei są złożone z połączonych ze sobą dwóch przeciwciał. Jedno z nich rozpoznaje i wiąże określoną komórkę nowotworową, a drugie limfocyta T zdolnego zabić taką komórkę. Powoduje to zbliżenie się tych dwóch komórek i umożliwia to limfocytowi T precyzyjne wykonanie swojego działania. Pierwszym lekiem tego typu był *blinatumomab* wykorzystywany w ostrej białaczce limfoblastycznej. W tym leku jedno przeciwciało rozpoznaje i wiąże cząsteczkę CD19 obecną na komórkach tej białaczki, a drugie cząsteczkę CD3 obecną na powierzchni limfocytów T. Dostępne są już inne leki opracowane w oparciu o tę technologię np. *teclistamab* i *talkwetamab* wykorzystywane w leczeniu szpiczaka plazmocyto-owego.

TERAPIA CAR-T

Terapia CAR-T (ang. *Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*) to zaawansowana immunoterapia komórkowa, polegająca na genetycznej modyfikacji własnych limfocytów T pacjenta, aby rozpoznawały i niszczyły komórki nowotworowe. **Jest ona tematem 3 numeru Oli-onko Onkologia i Hematologia dla Pacjenta.**

TERAPIE CELOWANE W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z CHOROBYMI NOWOTWOROWYMI

Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński – konsultant krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, kierownik Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum w Bydgoszczy. Pełni funkcję Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego NFZ ds. terapii CAR-T pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Przewodniczący Zespołu Koordynacyjnego NFZ ds. terapii *selumetynibem* pacjentów z neurofibromatozą. Członek Krajowej Rady Transplantacyjnej i Rady ds. Chorób Rzadkich. Przewodniczący Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Zakażeń. Członek Zarządów Głównych: Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Polskiego Towarzystwa Pediatricznego. W latach 2019-2023 Redaktor Naczelny czasopisma „Acta Haematologica Polonica”, obecnie zastępca Redaktora Naczelnego. W latach 2016-2020 Przewodniczący *Infectious Diseases Working Party* (IDWP), obecnie zastępca Przewodniczącego IDWP członek Zarządu EBMT (Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Krwi i Szpiku). Członek *International Advisory Board* czasopisma *Lancet Haematology* (2014-2020). Autor ponad 700 recenzowanych prac naukowych i ponad 800 doniesień konferencyjnych i artykułów nierecenzowanych. **Zaliczany do 2% najczęściej cytowanych naukowców świata.**



ISTOTA TERAPII CELOWANEJ W ONKOLOGII

Terapia celowana to metoda leczenia nowotworów, która precyzyjnie niszczy komórki nowotworowe w oparciu o mechanizmy wynikające z wyników badań molekularnych nowotworu, blokując specyficzne białka lub mutacje odpowiedzialne za jego wzrost. Koncepcja terapii celowanej powoduje, że jest ona skuteczniejsza i mniej toksyczna niż klasyczna chemioterapia.

Terapia celowana to obecnie główny kierunek rozwoju strategii leczenia nowotworów. Leki celowane są ukierunkowane na konkretne zmiany molekularne. W celu zastosowania terapii celowanej konieczne jest wcześniejsze wykonanie badań molekularnych, aby stwierdzić obecności konkretnego białka (biomarkerów) lub mutacji.

Wykonywanie badań molekularnych jest obecnie standardem postępowania diagnostycznego w onkologii dziecięcej, co jednak nie znaczy, że jest standardem refundowania w Polsce.

Do najczęściej stosowanych aktualnie leków terapii celowanej należą przeciwciała monoklonalne (nazwa kończy się na *-mab*) skierowane przeciwko określonym strukturom w komórkach nowotworowych, którymi są najczęściej receptory powierzchniowe, zmutowane geny lub enzymy regulujące proliferację i przeżycie komórek oraz inhibitory kinaz tyrozynowych (nazwa kończy się na *-nib*).

RÓŻNICA POMIĘDZY TERAPIĄ CELOWANĄ I IMMUNOTERAPIĄ

Terapia celowana jest inną strategią terapii onkologicznej niż immunoterapia nowotworów. Terapia celowana działa bezpośrednio na komórki nowotworowe, wymaga stwierdzenia obecności specyficznego celu molekularnego i ukierunkowana jest na konkretne białko lub mutacje.

Immunoterapia jako strategia onkologiczna pobudza układ immunologiczny i działa na markery tego układu (np. PD-1), modulując odpowiedź układu odpornościowego i wzmacniając jego zdolność do niszczenia komórek nowotworowych, lecz nie wpływa na konkretne mutacje nowotworowe.

TERAPIE CELOWANE W ONKOLOGII DZIECIĘCEJ

W onkologii dziecięcej najczęściej stosowane terapie celowane to: *rytuksymab* w chłoniakach niezziarniczych B-komórkowych, *imatynib* i *dasatynib* w przewlekłej białaczce szpikowej, *blinatumomab* w ostrej białaczce limfoblastycznej i *dinutuksymab beta* w nerwiaku zarodkowym współczulnym.

Aktualnie dostępne programy lekowe dla dzieci i młodzieży z chorobami nowotworowymi obejmują następujące terapie celowane:

- **B.65.** Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (C91.0): *blinatumomab* (w postaciach opornych lub nawrotowych), *tisagenlecleucel* (CAR-T),
- **B.110.** Leczenie *dinutuksymabem beta* pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (C47),
- **B.114.** Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (C92.0): *gemtuzumab ozogamycyny* (powyżej 15 r. ż, w nowo rozpoznanej AML),
- **B.144.** Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK): *larotrektytib*, *entrektytib*,
- **B.155.** Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (Q85.0): *selumetytib*,
- **B.177.** Leczenie dzieci i młodzieży chorych na glejaka (C71): *dabrafenib*, *trametytib*.

Szybko postępujący rozwój wiedzy sprawia, że wskazania do terapii celowanej zmieniają się i rozszerzają na nowe grupy pacjentów, ponieważ pojawiają się dowody medyczne na wyższą skuteczność tych terapii niż stosowane dotychczas strategie terapeutyczne.

Przykładem tego jest glejak z mutacją genu *IDH*. W tym nowotworze opracowano lek – *worasycydenib*, na którego refundację u dzieci od 12 r. ż. pilnie czekamy.

BLINATUMOMAB: NAJWAŻNIEJSZA POTRZEBA ROZSZERZENIA TERAPII CELOWANEJ W ONKOLOGII DZIECIĘCEJ

Koniecznością jest zastosowanie *blinatumomabu* w pierwszej linii leczenia u pacjentów grupy wysokiego ryzyka z ostrą białaczką limfoblastyczną, dając im około 8-10% więcej szans na wyleczenie.

Taki postępek wykazano zarówno w badaniach amerykańskich, ale również we wstępnych wynikach badania klinicznego AIEOP-BFM-2017-Poland w Polsce, finansowanego przez Agencję Badań Medycznych (ABM).

Wstępne wyniki terapii z *blinatumomabem* w pierwszej linii terapii u dzieci wysokiego ryzyka, prowadzonej w ramach badania klinicznego, Konsorcjum CALL-POL Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej przedstawiło na ostatnim zjeździe ASH w grudniu 2025 r.: zastosowanie 3 bloków *blinatumomabu* w porównaniu z chemioterapią istotnie redukuje chorobę resztkową 97,3% vs. 64,9%, a ryzyko względne obecności MRD wynosi jedynie RR = 0,17. Ponieważ pacjenci z dodatnią chorobą resztkową mają 60% ryzyko nawrotu białaczki, to u części pacjentów zastosowanie *blinatumomabu*, usunęłoby konieczność zastosowania terapii CAR-T i/lub allotransplantacji komórek hematopoetycznych szpiku kostnego.

W ostatnich miesiącach w Polsce wprowadzono terapię *blinatumomabem* w programie lekowym w pierwszej linii leczenia u pacjentów dorosłych. Jednak jak dotąd, odmówiono tej terapii dzieciom grupy wysokiego ryzyka, których mamy około 30-40 rocznie.

INNE NAJWAŻNIEJSZE POTRZEBY ROZSZERZENIA TERAPII CELOWANYCH W ONKOLOGII DZIECIĘCEJ

Dinutuksymab beta w nerwiaku zarodkowym współczulnym (neuroblastoma) w postaciach opornych i nawrotowych.

Neuroblastoma to ciągle jeden z najtrudniejszy do leczenia nowotworów dziecięcych. Dzięki wprowadzeniu *dinutuksymabu beta* w pierwszej linii leczenia, po fazie megachemioterapii i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wyniki leczenia poprawiły się o około 20%. Jednak postacie odporne i nawrotowe mają bardzo złe rokowanie z szansą przeżycia 10-20%. Natomiast z licznych analiz wynika, że zastosowanie u nich tego leku, zwiększa te szanse do ponad 50%.

Nic dziwnego, że ta terapia jest rekomendowana w aktualnym protokole europejskiej grupy ds. neuroblastoma (SIOPEN) u wszystkich pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej pierwszej linii lub mają progresję lub nawrót choroby.

Gemtuzumab ozogamycyny jest lekiem zalecanym u wszystkich dzieci i młodzieży ze wznową ostrej białaczki szpikowej (AML). W pierwszej linii leczenia w Europie stosuje się chemioterapię wielolekową, która daje większe szanse na wyleczenie.

W AML również największym problemem jest wznowa lub postać oporna. *Gemtuzumab ozogamycyny* zwiększa szanse na wyleczenie pacjentów z postaciami opornymi lub nawrotowymi.

NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopec, kierownik Kliniki Chorób Serca i Naczyń UJ CM z Ośrodkiem Chorób Krążenia Płucnego w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Św. Jana Pawła II, Pełnomocnik Prorektora CM ds. dydaktyki. Zainteresowania naukowe i główne kierunki badań to: krążenie płucne, diagnostyka i leczenie nadciśnienia płucnego, zatorowość płucna, wady wrodzone serca, interwencyjne leczenie chorób serca i naczyń, prewencja i epidemiologia chorób układu krążenia. Prof. Grzegorz Kopec odpowiada na najważniejsze pytania, dotyczące nadciśnienia płucnego.



CO TO JEST KRĄŻENIE PŁUCNE?

Krążenie płucne, nazywane też krążeniem małym, odpowiedzialne jest wraz z płucami za wymianę gazową, tzn. pobieranie tlenu oraz wydalanie dwutlenku węgla z organizmu. Krew żyłą główną górną i dolną spływa z całego organizmu do prawego przedsionka serca. Stąd przez zastawkę trójdzielną przedostaje się do prawej komory, która kurcząc się rytmicznie, pompuje krew do tętnic płucnych. Prawa komora jest przez zastawkę płucną połączona z pniem płucnym, który rozgałęzia się na tętnice płucne – prawą i lewą – dostarczające krew odpowiednio do prawego i lewego płuca. Tętnice płucne dzielą się na mniejsze naczynia transportujące krew do poszczególnych części płuc (płatów i segmentów), następnie tworzą sieć naczyń włosowatych oplatających pęcherzyki płucne. W pęcherzykach płucnych następuje wymiana gazowa. Następnie utlenowana krew żyłami płucnymi jest odprowadzana do lewego przedsionka, stąd zaś do lewej komory. Lewa komora pompuje krew do aorty, która rozprowadza ją po całym organizmie, tworząc krążenie systemowe zwane też dużym.

JAKIE JEST PRAWDŁOWE CIŚNIENIE W TĘTNICY PŁUCNEJ?

Ciśnienie w tętnicy płucnej można opisać za pomocą trzech wartości: ciśnienia skurczowego, ciśnienia rozkurczowego i ciśnienia średniego. Ciśnienie w tętnicy płucnej powinno być znacznie mniejsze niż tzw. ciśnienie tętnicze, które mierzymy często na ramieniu. Prawidłowe ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej nie przekracza 32 mmHg, rozkurczowe – 13 mmHg, a ciśnienie średnie – 20 mmHg.

CO TO JEST NADCIŚNIENIE PŁUCNE?

Nadciśnienie płucne oznacza podwyższenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej do wartości powyżej 20 mmHg. Nadciśnienie płucne jest poważną chorobą. Aby rozpocząć leczenie, należy znaleźć jego przyczynę.

Aby dokonać rozpoznania, pomiar ciśnienia musi być wykonany bezpośrednio w tętnicy płucnej podczas cewnikowania prawostronnego.

Przyczyny nadciśnienia płucnego:

- wady wrodzone serca, np. ubytek w przegrodzie międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej,
- choroby tkanki łącznej, np. twardzina układowa, toczeń układowy,
- zakażenie HIV,
- marskość wątroby (nadciśnienie wrotne),
- leki i toksyny, np. niektóre leki zmniejszające apetyt, niektóre narkotyki, w tym amfetamina i metamfetamina,
- niewydolność lewej komory serca, wady zastawki mitralnej i aortalnej,
- ciężkie choroby płuc,
- przebyta zatorowość płucna,
- mutacje genetyczne.

Jeżeli przyczyna nadciśnienia płucnego nie zostanie ustalona, mówimy o idiopatycznym tętniczym nadciśnieniu płucnym.

JAKIE SĄ OBJAWY TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP)?

Różne postaci TNP mają podobne objawy i ze względu na niespecyficzne symptomy choroby, zazwyczaj upływa kilka lub kilkanaście miesięcy zanim pacjent otrzyma prawidłową diagnozę.

Pierwszym symptomem nadciśnienia płucnego jest duszność wysiłkowa, określana przez pacjentów jako męczliwość, brak tchu, zadyszka. Początkowo występuje ona tylko w przypadku większego wysiłku. Z czasem objawy narastają i utrudniają wykonywanie codziennych czynności.

Wystąpienie duszności przy niewielkim wysiłku np. przy schylaniu się świadczy o znacznym zaawansowaniu choroby i konieczna jest pilna konsultacja lekarska.

JAKIE BADANIA NALEŻY WYKONAĆ U PACJENTA Z PODEJRZENIEM TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP)?

Pacjent, u którego podejrzewa się tętnicze nadciśnienie płucne wymaga bardzo szczegółowej diagnostyki. Często trzeba wykonać kilka lub kilkanaście badań:

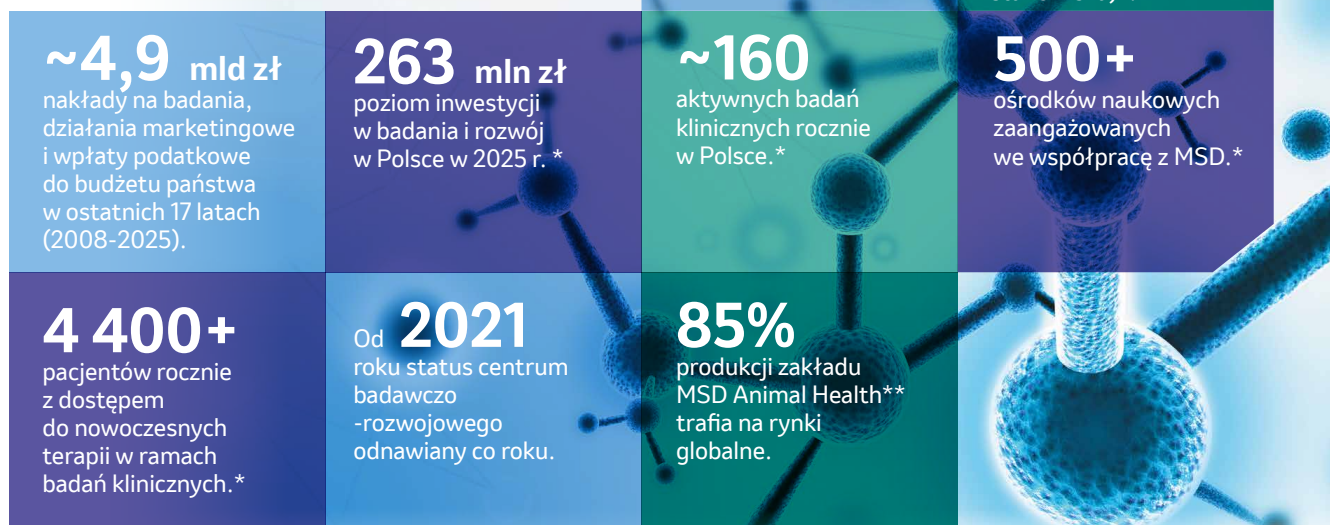
- **ocena klasy czynnościowej** – określenie, w jaki sposób choroba ogranicza aktywność fizyczną pacjenta,
- **echo serca przezklatkowe i przezprzełykowe** – określenie prawdopodobieństwa wystąpienia TNP, zdiagnozowanie wad wrodzonych serca jako przyczyny TNP, ocena rokowania,
- **scyntygrafia płuc** – zdiagnozowanie lub wykluczenie zmian zakrzepowo-zatorowych w tętnicach płucnych jako przyczyny TNP,

- **spirometria** – zdiagnozowanie lub wykluczenie chorób płuc jako przyczyny TNP,
- **tomografia komputerowa klatki piersiowej** – zdiagnozowanie lub wykluczenie zmian zakrzepowo-zatorowych w tętnicach płucnych oraz chorób płuc jako przyczyny TNP,
- **USG jamy brzusznej** – zdiagnozowanie lub wykluczenie choroby wątroby (nadciśnienia wrotnego) jako przyczyny TNP,
- **cewnikowanie serca** – potwierdzenie lub wykluczenie rozpoznania TNP, diagnostyka przyczyn TNP,
- **test 6-minutowego marszu** (test korytarzowy) – ocena wydolności fizycznej,
- **wysiłkowy test spiroergometryczny** – ocena wydolności fizycznej,
- **test na HIV** – diagnoza TNP związana z zakażeniem HIV,
- **peptyd natriuretyczny** (BNP, NT-proBNP) – ocena przeciążenia prawej komory serca w wyniku nadciśnienia płucnego.

35 lat MSD w Polsce. Innowacje, które mają znaczenie.



MSD, jako wiodąca firma z branży biofarmaceutycznej, jest istotnym partnerem systemu ochrony zdrowia i ważną częścią polskiej gospodarki. Od lat inwestujemy w badania kliniczne, rozwój kompetencji pracowników oraz poprawę dostępu do nowoczesnych terapii dla polskich pacjentów.



* Dane MSD w Polsce: styczeń 2026 r.
** Lider w produkcji i sprzedaży systemów identyfikacji zwierząt w Polsce. - Allflex Polska Sp. z o.o.
Niniejszy materiał został dostarczony przez MSD Polska Sp. z o.o. jako ogólna informacja kierowana do publicznej wiadomości



NADCIŚNIENIE PŁUCNE U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

Prof. dr hab. n. med. Justyna Rybka z Kliniki Hematologii, Terapii Komórkowych i Chorób Wewnętrznych USK we Wrocławiu, zwraca uwagę na działania niepożądane związane z leczeniem pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT), a zwłaszcza *dazatynibem*, którym jest nadciśnienie płucne.

GDY POJAWIA SIĘ DUSZNOŚĆ: NADCIŚNIENIE PŁUCNE U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych stanowiąc ok. 15% nowo zdiagnozowanych białaczek u osób dorosłych. W 2000 r. do terapii u pacjentów z PBSz wprowadzono *imatynib* – pierwszy inhibitor kinazy tyrozynowej, który rozpoczął erę leczenia celowanego w tej populacji chorych. Dzięki temu znacząco poprawiła się skuteczność terapii, zmniejszyła jej toksyczność, a także zredukowała liczba koniecznych do wykonania allotransplantacji.

Aktualnie w leczeniu PBSz stosowanych jest 6 różnych inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT): *imatynib*, *dazatynib*, *nilotynib*, *bosutynib*, *ponatynib* oraz *asciminib*. Cząsteczki te różnią się skutecznością i profilem bezpieczeństwa.

W przypadku terapii przewlekłej, jaką jest leczenie PBSz pacjenci narażeni są na działania niepożądane, które mogą wystąpić zarówno na początku leczenia, jak również po dłuższym czasie stosowania IKT.

Dlatego też zarówno pacjent, jak i lekarz prowadzący chorego z PBSz, powinien zachować czujność i zwracać uwagę na nowe, czasami bardzo dyskretne zmiany.

Działania niepożądane, które występują w trakcie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej wpływają na jakość życia pacjentów z PBSz, a także na skuteczność stosowanego leczenia. **Nietolerancja terapii powoduje jej zmianę na inny IKT u jednego na 5 pacjentów w ciągu 3 pierwszych lat leczenia.**

NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Nadciśnienie płucne (NP) to choroba naczyń płucnych, która prowadzi do przeciążenia prawej komory serca i jej przerostu, a w konsekwencji do rozwoju niewydolności

serca, jeżeli nie zostanie szybko rozpoznana i leczona.

U pacjentów z PBSz nadciśnienie płucne może być związane z chorobą podstawową, ale znacznie częściej stanowi działanie niepożądane występujące w trakcie terapii IKT zwłaszcza *dazatynibem*.

Choroba może rozwijać się po wielu miesiącach, a nawet latach terapii. A pacjenci początkowo nie zwracają uwagi na pojawiające się objawy, dlatego tak ważna jest edukacja dotycząca tego problemu.

CZYNNIKI RYZYKA I OBJAWY NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Do czynników ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia NP należą: starszy wiek, choroby serca lub płuc w wywiadzie, wcześniejsze leczenie kardiologiczne, przewlekła obturacyjna choroba płuc, wysięk opłucnowy lub osierdziowy w czasie leczenia, zastosowanie *dazatynibu* w późniejszych liniach leczenia. Dlatego też przy wyborze terapii, a także w przypadku jej zmiany należy podejść indywidualnie do każdego chorego.

Najczęstszymi objawami NP są: duszność, nietolerancja wysiłku fizycznego, omdlenia, kołatanie serca, zawroty głowy, obrzęki kończyn dolnych oraz ból w klatce piersiowej.

W przypadku pojawienia się jednego z takich objawów pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza prowadzącego oraz kardiologa.

DIAGNOSTYKA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Podstawowymi badaniami, które należy wykonać u pacjentów z podejrzeniem NP są: echokardiografia, EKG, RTG klatki piersiowej oraz badania laboratoryjne w tym pro BNP. **Ostateczne rozpoznanie ustala się po wykonaniu cewnikowania prawej części serca oraz tętnicy płucnej.**

Badania diagnostyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego powinny zostać wykonane przez doświadczonego kardiologa, który musi być również poinformowany o lekach, jakie stosuje pacjent w związku z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU ROZPOZNANIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO U PACJENTA Z PBSz

W przypadku wystąpienia NP u pacjenta z PBSz leczonego IKT konieczne jest natychmiastowe odstawienie leków. Samo zmniejszenie dawki jest niewystarczające, ponieważ NP może nadal postępować. Pacjenci mogą także nie reagować na leki rozszerzające naczynia płucne, jeśli nadal stosuje się IKT. Po unormowaniu parametrów ciśnienia płucnego nie należy ponownie włączać terapii IKT, po którym rozwinęło się NP.

Leczenie NP powinno odbywać się w doświadczonym ośrodku kardiologicznym. **Najczęściej stosowanymi lekami w NP są:** inhibitory fosfodiesterazy-5 np. *sildenafil*, antagoniści receptora endotelinowego, prostacykliny oraz diuretyki. Potrzebna może być również tlenoterapia i rehabilitacja oddechowa pod opieką doświadczonego fizjoterapeuty.

Skuteczność terapii w dużej mierze zależy od współpracy pomiędzy kardiologiem, który zajmuje się leczeniem NP, a hematologiem, który prowadzi pacjenta z NP. Po stabilizacji stanu kardiologicznego można wrócić do leczenia IKT.

ZAPAMIĘTAJ!

Najważniejsze informacje dla pacjentów:

- Nadciśnienie płucne jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem leczenia PBSz.
- Najczęściej związane jest ze stosowaniem *dazatynibu*.
- Występuje u około 0,5–5% pacjentów z PBSz leczonych IKT.
- Najważniejszym objawem jest narastająca duszność.
- Wczesna diagnostyka i zmiana leczenia często pozwalają na poprawę stanu pacjenta.
- Zawsze poinformuj swojego lekarza prowadzącego o niepokojących objawach.

Należy zastosować inny inhibitor, którego profil bezpieczeństwa będzie uwzględniał częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W czasie przerwy w leczeniu PBSz pacjent powinien mieć regularnie wykonywane badania molekularne oceniające status PBSz. Po ponownym włączeniu IKT chorzy nadal powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kardiologiczną. Najczęstsze powikłania sercowo-naczyniowe u pacjentów z PBSz leczonych IKT przedstawiono w tabeli nr 1.

Tabela 1: Najczęstsze powikłania sercowo-naczyniowe u pacjentów z PBSz leczonych IKT.

Inhibitor kinazy tyrozynowej	Najczęstsze powikłania sercowo-naczyniowe
<i>Imatynib</i>	Zazwyczaj dobrze tolerowany; rzadko niewydolność serca, retencja płynów, obrzęki
<i>Dazatynib</i>	Nadciśnienie płucne, wysięk opłucnowy, zaburzenia rytmu serca
<i>Nilotynib</i>	Choroba niedokrwienna serca, zawał serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych, wydłużenie QT w EKG
<i>Bosutynib</i>	Stosunkowo niewielkie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych; sporadycznie nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu
<i>Ponatynib</i>	Wysokie ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zawał serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn), nadciśnienie tętnicze
<i>Asciminib</i>	Stosunkowo niskie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych; sporadycznie nadciśnienie tętnicze, rzadko zdarzenia niedokrwienne

PIŚMIENNICTWO:

[1]	Kantarjian H, Jabbour E, Cortes J. Chronic myeloid leukemia. In: J Loscalzo, A Fauci, D Kasper, S Hauser, D Longo, JL Jameson, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. McGraw-Hill Education; 2022.
[2]	Sasaki K, Haddad FG, Short NJ, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the United States since the introduction of imatinib therapy – the surveillance, epidemiology, and end results database, 2000–2019. <i>Cancer</i> . 2023; 129: 3805-3814.
[3]	Jiang Q, Wang HB, Yu L, Gale RP (2017) Variables associated with patient-reported outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase-inhibitor therapy. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 143:1013–1022.
[4]	Gibek K (2023) Side effects of treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia and the occurrence of depressive symptoms. <i>Współczesna Onkologia</i> 27(4):277–283.
[5]	Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013; 62: D34–D41.
[6]	Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. <i>Eur Respir J</i> 2019; 53(1).
[7]	Task Force M, Galie N, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). <i>Eur Heart J</i> 2015; 37(1): 67–119.

BADANIA GENETYCZNE – POTĘŻNE NARZĘDZIE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNY

CO TO SĄ BADANIA GENETYCZNE

Badania genetyczne coraz częściej pojawiają się w rozmowach o zdrowiu – nie tylko w kontekście rzadkich chorób, ale także profilaktyki, diagnostyki i planowania leczenia oraz jego monitorowania. Choć termin ten brzmi skomplikowanie, to **podstawowe działanie badań genetycznych jest proste – sprowadza się do analizy naszego materiału genetycznego (DNA)**, aby znaleźć zmiany, które mogą wpływać na funkcjonowanie organizmu.

Każdy z nas ma w swoich komórkach DNA swoisty „instruktaż obsługi” organizmu. Zawiera on geny, czyli fragmenty odpowiedzialne za różne cechy i procesy biologiczne. Czasami w genach pojawiają się zmiany (mutacje), które mogą prowadzić do chorób lub zwiększać ryzyko ich wystąpienia (predyspozycje). Badania genetyczne pomagają takie zmiany wykryć.

RODZAJE BADAŃ/TESTÓW GENETYCZNYCH

Warto wiedzieć, że nie wszystkie badania genetyczne są takie same. Różnią się zakresem, dokładnością i zastosowaniem. **Najprostsze testy skupiają się na jednym lub kilku konkretnych genach.** Są one często wykorzystywane wtedy, gdy lekarz podejrzewa określoną chorobę lub gdy w rodzinie występowały konkretne schorzenia. Przykładem mogą być testy w kierunku mutacji (*BRCA*) związanych z dziedzicznym rakiem piersi lub jajnika. Takie badania są szybkie, stosunkowo tanie i bardzo przydatne, gdy mamy jasno określony cel diagnostyczny.

Istnieją też **testy genetyczne o charakterze „przesiewowym”**, które analizują wybrane, najczęściej spotykane zmiany genetyczne. **Mogą one dostarczyć ogólnych informacji o predyspozycjach zdrowotnych lub pomóc w ocenie ryzyka chorób.** Trzeba jednak pamiętać, że ich zakres jest ograniczony – nie wykrywają wszystkich możliwych mutacji, a wynik negatywny nie zawsze oznacza brak ryzyka.

Kolejnym poziomem są **badania wielogenowe, zwane panelami genetycznymi.** Analizują one jednocześnie kilkadziesiąt, a nawet kilkaset genów związanych z określoną grupą chorób, np. chorobami serca, nowotworami czy zaburzeniami neurologicznymi. To rozwiązanie szczególnie przydatne, gdy objawy pacjenta mogą mieć różne przyczyny lub gdy wcześniejsze testy nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi. Dzięki szerszemu zakresowi zwiększa się szansa na znalezienie przyczyny problemu zdrowotnego.

Najbardziej zaawansowane badania genetyczne WES (*Whole Exome Sequencing*) obejmują analizę dużej części lub nawet całego materiału genetycznego (nie tylko geny, ale także pozostałe fragmenty DNA). Polegają one na badaniu wszystkich genów kodujących białka, czyli tych fragmentów DNA, które mają bezpośredni wpływ na funkcjonowanie organizmu. To właśnie w nich najczęściej znajdują się zmiany odpowiedzialne za choroby genetyczne.

Najszerszym badaniem genetycznym jest WGS (*Whole Genome Sequencing*), czyli sekwencjonowanie całego genomu. Dostarcza ono najbardziej kompletnych informacji, ale jest też najbardziej złożone i kosztowne. Zwykle stosuje się je w trudnych przypadkach diagnostycznych, gdy inne metody nie przyniosły odpowiedzi.

ROLA BADAŃ GENETYCZNYCH

Rola badań genetycznych nie ogranicza się tylko do postawienia diagnozy. Mogą one pomóc w doborze odpowiedniego leczenia (np. w onkologii), przewidywaniu przebiegu choroby czy ocenie ryzyka u innych członków rodziny, a także w monitorowaniu leczenia. W niektórych przypadkach pozwalają również na wdrożenie działań profilaktycznych jeszcze przed pojawieniem się objawów.

Kluczową rolę w całym procesie odgrywa genetyk kliniczny. To specjalista, który nie tylko zleca odpowiednie badanie, ale przede wszystkim pomaga dobrać jego zakres do konkretnej sytuacji pacjenta oraz właściwie zinterpretować wynik.

Wynik badania genetycznego rzadko jest „czarno-biały” – często wymaga uwzględnienia objawów, wywiadu rodzinnego i innych badań. Bez tej wiedzy łatwo o nadinterpretację lub błędne wnioski.

INTERPRETACJA TESTÓW GENETYCZNYCH

Szczególne ostrożność warto zachować w przypadku tzw. testów genetycznych „lifestylowych”, oferowanych bez konsultacji lekarskiej. Często obiecują one informacje o predyspozycjach do różnych cech, takich jak dieta, sport czy ogólne ryzyko chorób. W rzeczywistości ich wartość medyczna bywa ograniczona. Wykazywane „predyspozycje” opierają się zwykle na niewielkiej liczbie wariantów genetycznych i nie



uwzględniają wielu innych czynników, które mogą być istotne z punktu widzenia interpretacji otrzymanego wyniku. Co więcej, wyniki takich testów mogą być mylące. Mogą sugerować podwyższone ryzyko choroby, które w praktyce jest niewielkie, lub przeciwnie – dawać fałszywe poczucie bezpieczeństwa. Nawet dla specjalisty interpretacja takich danych bywa trudna, ponieważ często brakuje jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających ich znaczenie kliniczne.

Decyzję o wykonaniu badania genetycznego trzeba podejmować świadomie i najlepiej po konsultacji ze specjalistą. Dobrze dobrane badanie, właściwie zinterpretowane, może dostarczyć cennych informacji i realnie wpłynąć na zdrowie. Natomiast przypadkowe lub źle zrozumiane wyniki mogą prowadzić do niepotrzebnego stresu lub niewłaściwych decyzji.



dr Juliusz Unrug, koordynator kampanii edukacyjnej Genetyka Ratuje Życie, podkreśla: „Pamiętajmy, że badania genetyczne to potężne narzędzie współczesnej medycyny, ale wymagają odpowiedzialnego podejścia. Od prostych testów ukierunkowanych, przez panele wielogenowe, aż po zaawansowane analizy WES i WGS – każdy z tych poziomów ma swoje miejsce. Kluczem jest jednak nie tylko technologia, ale także wiedza i doświadczenie specjalisty, który pomaga przełożyć wynik na realne korzyści zdrowotne”.

EUROPEJSKI KODEKS OPIEKI ONKOLOGICZNEJ

6. Prawo EK00 – badania i innowacje

Kontynuujemy nasz cykl artykułów o prawach chorych na nowotwory zawartych w Europejskim Kodeksie Opieki Onkologicznej. W tym numerze omawiamy 6. prawo dotyczące informacji o istotnych dla pacjenta toczących się badaniach klinicznych i czy chory może w nich uczestniczyć. O wypowiedzi na ten temat poprosiliśmy lekarza Dawida Przystupskiego z Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz pacjenta Łukasza Rokickiego, prezesa Fundacji CARITA im. Wiesławy Adamiec. Przytaczamy także dane z ankiet o EKKO przeprowadzonych wśród pacjentów i ekspertów.

6. PRAWO EK00 – BADANIA I INNOWACJE: Masz prawo do informacji o istotnych dla Ciebie toczących się badaniach klinicznych oraz o tym, czy możesz w nich uczestniczyć.

Trzy najważniejsze pytania, które może zadać pacjent:

- Czy mój ośrodek onkologiczny prowadzi badania kliniczne nad nowotworami, włącza do nich pacjentów i wspiera innowacyjność?
- Czy w moim ośrodku prowadzone jest badanie kliniczne, w którym mogę uczestniczyć, jeśli się kwalifikuję i podejmę taką decyzję?
- Czy mogę udać się do innego szpitala lub ośrodka, jeśli chcę wziąć udział w konkretnym badaniu klinicznym, którego mój ośrodek nie prowadzi?

WYNIKI ANKIETY WDRAŻALNOŚCI EUROPEJSKIEGO KODEKSU OPIEKI ONKOLOGICZNEJ PRZEPROWADZONEJ WŚRÓD EKSPERTÓW DOTYCZĄCE 6 PUNKTU – PRAWA DO INFORMACJI O ISTOTNYCH DLA PACJENTA TOCZĄCYCH SIĘ BADANIACH KLINICZNYCH I MOŻLIWOŚCI UCZESTNICZENIA W NICH

W ankiecie przeprowadzonej przez Polską Ligę Wali z Rakiem wzięło 222 respondentów, członków medycznych towarzystw. Uczestnicy ankiety oceniając to prawo w skali od 1 do 5 uznali je za średnio trudne do wdrożenia przyznając średnią ocenę 3,21.

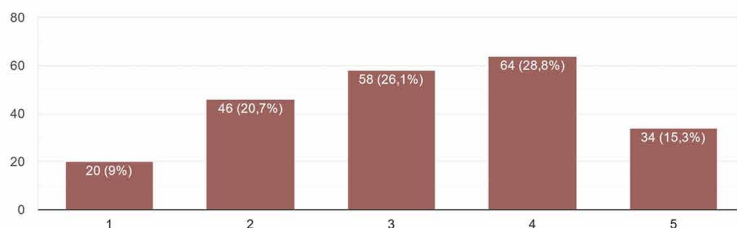
20 z pośród ankietowanych osób (9%) uznało to prawo za bardzo trudne do wdrożenia, **46 (20,7%)** za trudne, **58 (26,1%)** za średnio trudne, **64 (28,8%)** za łatwe, a **34 (15,3%)** za bardzo łatwe do wprowadzenia.

Respondenci podzielili się też swoimi refleksjami na temat wdrażalności 6, prawa do informacji o istotnych dla pacjenta toczących się badaniach klinicznych i możliwości uczestniczenia w nich.

- *Łatwo to osiągnąć tworząc portal dla pacjentów zbierający dane o trwających badaniach z otwartą rekrutacją i z adresami ośrodków.*
- *To jest w gestii rozwiązań administracyjnych - tj. zobligowania ośrodków do publikowania toczących się badań klinicznych ich zaawansowania.*
- *Zależy od wiedzy lekarza prowadzącego, brak ogólnodostępnego źródła wiedzy NT badań klinicznych dla chorych.*
- *Teoretycznie łatwe, ale nie wtedy, kiedy przyjmujesz jednego dnia 20-40 pacjentów. Czasami trudno być na bieżąco z ciągłymi zmianami w zakresie leczenia refundowanego, nie ma szans być na bieżąco z badaniami klinicznymi prowadzonymi w innych, czasem odległych ośrodkach. Praca być może dla koordynatora badań klinicznych, w niewielu ośrodkach ktoś taki jest zatrudniony.*

6. Prawo do informacji o istotnych dla Ciebie toczących się badaniach klinicznych oraz o tym, czy możesz w nich uczestniczyć.

222 odpowiedzi



Ocena stopnia trudności wdrożenia prawa do polskiego systemu opieki onkologicznej:
1 - bardzo trudne
5 - bardzo łatwe

Średnia ocena: 3,21

Brak aktualnej bazy danych badań toczących się w Polsce.

Łatwo to osiągnąć tworząc portal dla pacjentów zbierający dane o trwających badaniach z otwartą rekrutacją i z adresami ośrodków.

To jest w gestii rozwiązań administracyjnych - tj. zobligowania ośrodków do publikowania toczących się badań klinicznych ich zaawansowania.

Zależy od wiedzy lekarza prowadzącego, brak ogólnodostępnego źródła wiedzy NT badań klinicznych dla chorych.

Teoretycznie łatwe, ale nie wtedy, kiedy przyjmujesz jednego dnia 20 -40 pacjentów. Czasami trudno być na bieżąco z ciągłymi zmianami w zakresie leczenia refundowanego, nie ma szans być na bieżąco z badaniami klinicznymi prowadzonymi w innych, czasem odległych ośrodkach. Praca być może dla koordynatora badań klinicznych, w niewielu ośrodkach ktoś taki jest zatrudniony.

WYNIKI ANKIETY NA TEMAT EUROPEJSKIEGO KODEKSU OPIEKI ONKOLOGICZNEJ PRZEPROWADZONEJ WŚRÓD PACJENTÓW, DOTYCZĄCE 6. PUNKTU – PRAWA PACJENTA DO INFORMACJI O BADANIACH KLINICZNYCH

Niespełna połowa respondentów (**47%**) leczy/leczyła się w szpitalu, który prowadzi badania kliniczne, podczas gdy **39%** badanych nie wie, czy ich szpital prowadzi takie badania.

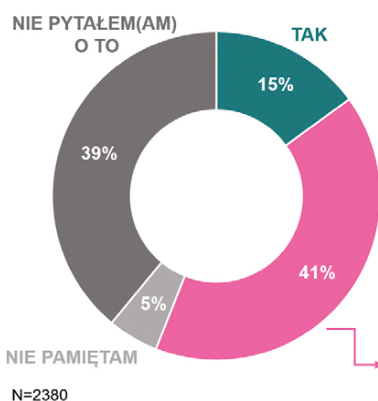
Największy odsetek respondentów (**41%**) nie miał możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym, a **39%** ankietowanych nie pytało o taką możliwość. **Tylko 15% badanych miało szansę uczestniczyć w badaniu klinicznym.**

Dwie trzecie badanych pacjentów (**67%**) stwierdziło, że nie przedstawiono im możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym w innym szpitalu.

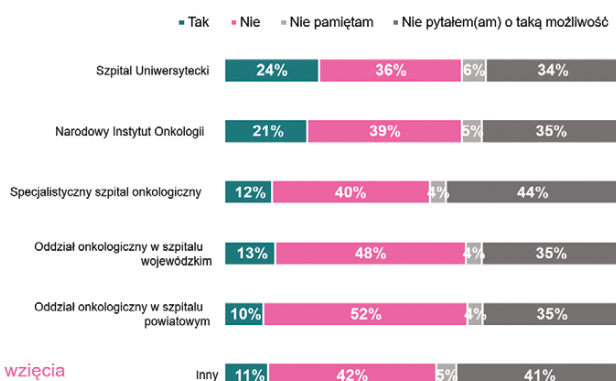
Możliwość wzięcia udziału w badaniu klinicznym

Czy ma/miał/a Pan/Pani możliwość wzięcia udziału w badaniu klinicznym?

Badani, którzy leczy/leczyli się w Szpitalu Uniwersyteckim (24%) oraz w Narodowym Instytucie Onkologii (21%) częściej niż pozostali stwierdzali, że mieli możliwość wzięcia udziału w badaniu klinicznym.

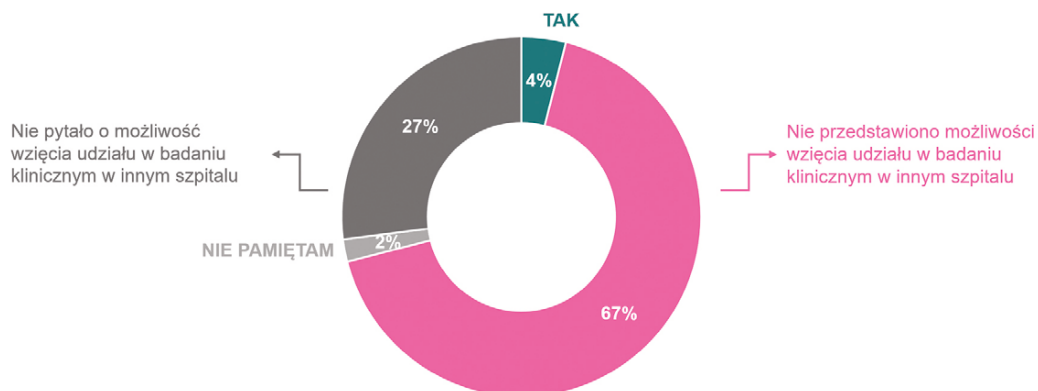


Nie mieli możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym



Przedstawienie możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym w innym szpitalu

Czy przedstawiono Panu/Pani możliwość wzięcia udziału w badaniu klinicznym w innym szpitalu?

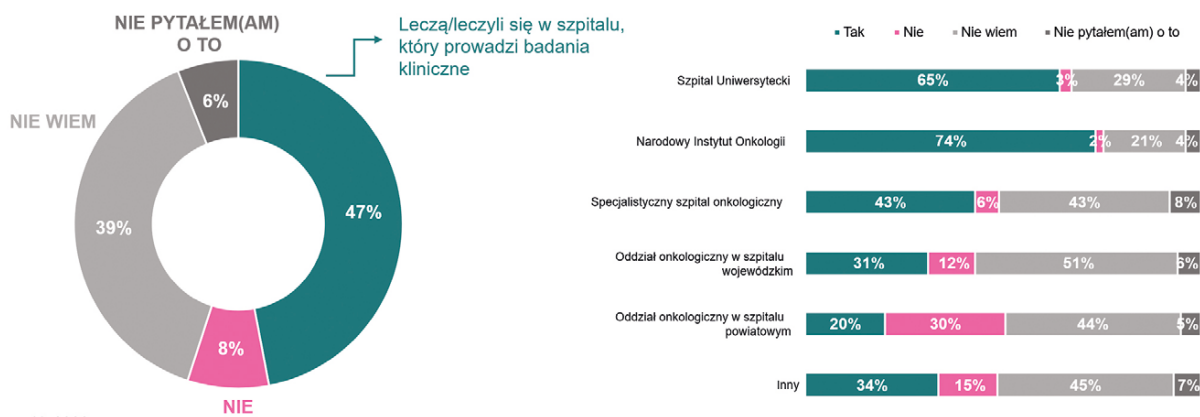


N=2380

Prowadzenie badań klinicznych przez szpital, w którym pacjent się leczy/leczy

Czy szpital, w którym Pan/Pani się leczy/leczył/a prowadzi badania kliniczne?

Badani, którzy leczą/leczyli się w Szpitalu Uniwersyteckim (65%) oraz w Narodowym Instytucie Onkologii (74%) częściej niż pozostali stwierdzali, że ich placówka prowadzi badania kliniczne.



N=2380



Dr. n. med. DAWID PRYZSTUPSKI
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Jako lekarz pracujący w onkologii i hematologii dziecięcej oraz osoba zaangażowana w badania naukowe, często spotykam się z pytaniami rodziców dotyczącymi badań klinicznych. Dla wielu z nich jest to temat nieznan, budzący jednocześnie

nadzieję i niepokój. Tymczasem dostęp do badań klinicznych jest jednym z kluczowych elementów nowoczesnej opieki onkologicznej i jednym z praw zapisanych w Europejskim Kodeksie Opieki Onkologicznej.

Badania kliniczne to ściśle kontrolowane programy, które pozwalają ocenić skuteczność i bezpieczeństwo nowych terapii lub nowych sposobów stosowania już znanych leków. W onkologii dziecięcej ogromna część postępów terapeutycznych, które obserwujemy dziś, jest właśnie wynikiem udziału pacjentów w badaniach klinicznych prowadzonych w poprzednich latach. W praktyce funkcjonowania nowoczesnych ośrodków onkologii dziecięcej, badania kliniczne stanowią integralną część codziennej pracy. Większość referencyjnych jednostek akty-

wnie uczestniczy w międzynarodowych protokołach projektów badawczych, co oznacza, że terapia pacjentów opiera się na najnowszych, stale aktualizowanych standardach. Z perspektywy rodzica ważne jest, aby mieć świadomość, że możliwość udziału w badaniu nie jest czymś wyjątkowym czy „ostatnią deską ratunku”, ale często elementem nowoczesnej, dobrze zaplanowanej opieki.

Decyzja o ewentualnym włączeniu do badania zawsze poprzedzona jest dokładną oceną, czy dany pacjent spełnia określone kryteria. Każde badanie ma jasno zdefiniowane zasady kwalifikacji, które mają na celu zapewnienie bezpieczeństwa oraz wiarygodności wyników. Jeśli taka możliwość istnieje, lekarz prowadzący powinien szczegółowo omówić z rodzicami wszystkie aspekty udziału – zarówno potencjalne korzyści, jak i ryzyko oraz dostępne alternatywy terapeutyczne. Kluczowe pozostaje to, że decyzja o udziale jest w pełni dobrowolna i podejmowana świadomie, po uzyskaniu wszystkich niezbędnych informacji.

Istotnym elementem systemu opieki onkologicznej jest również współpraca między ośrodkami. W sytuacji, gdy konkretne badanie nie jest dostępne w miejscu prowadzenia le-

czenia, istnieje możliwość uzyskania informacji o innych ośrodkach – w kraju lub za granicą, które takie badania realizują. Coraz częściej dotyczy to szczególnie rzadkich nowotworów lub sytuacji nawrotu choroby, gdzie dostęp do innowacyjnych terapii może mieć szczególne znaczenie. W takich przypadkach rola lekarza polega także na wsparciu rodziny w uzyskaniu odpowiednich informacji i, jeśli to możliwe, umożliwieniu udziału w badaniu klinicznym.

Warto podkreślić, że udział w badaniu klinicznym nie oznacza „eksperymentu bez kontroli”. Każde badanie jest szczegółowo zaplanowane, zatwierdzone przez komisje bioetyczne i podlega ścisłemu nadzorowi. Pacjent pozostaje pod bardzo uważną opieką zespołu medycznego, a monitorowanie jego stanu często jest bardziej intensywne niż w standardowym leczeniu. Z perspektywy lekarza badania kliniczne są nie tylko szansą dla konkretnego pacjenta, ale również fundamentem postępu w medycynie. Dzięki nim możliwe jest wprowadzanie coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii. Dlatego tak ważne jest, aby rodzice mieli dostęp do rzetelnej informacji i czuli, że mogą zadawać pytania – ponieważ jest to nie tylko ich potrzeba, ale także jedno z ich podstawowych praw.



ŁUKASZ ROKICKI
prezes Fundacji Carita
im. Wiesławy Adamiec

Dostęp do badań klinicznych oraz innowacyjnych terapii jest jednym z kluczowych elementów nowoczesnej opieki onkologicznej. Z perspektywy pacjenta oznacza on nie tylko szansę na dostęp do najnowszych metod leczenia (jeśli lek nie jest w Polsce refundowany, a jest w badaniu klinicznym), ale często także nadzieję tam, gdzie standardowe opcje terapeutyczne zostały już wyczerpane.

Pacjent powinien mieć realny dostęp do rzetelnej informacji – zarówno o prowadzonych badaniach klinicznych, jak i o możliwości kwalifikacji do nich. Niestety, w praktyce nadal zbyt często zdarza się, że wiedza o dostępnych badaniach zależy od konkretnego ośrodka lub lekarza, a nie od systemowego rozwiązania. Dlatego tak istotne jest, aby każdy ośrodek onkologiczny aktywnie informował pacjentów o prowadzonych projektach badawczych oraz wspierał rozwój innowacyjnych terapii.

Pierwsze pytanie, jakie powinien zadać pacjent, dotyczy tego, czy jego ośrodek prowadzi badania kliniczne i czy rzeczywiście włącza do nich pacjentów? To nie jest jedynie kwestia prestiżu

placówki – to realny wskaźnik jakości opieki i otwartości na nowoczesne leczenie. Ośrodki zaangażowane w badania kliniczne zazwyczaj oferują wyższy standard diagnostyki, dostęp do ekspertów oraz większą elastyczność terapeutyczną.

Drugim kluczowym elementem jest indywidualna kwalifikacja. Pacjent ma prawo zapytać, czy istnieje konkretne badanie, do którego może zostać zakwalifikowany. W tym procesie niezwykle ważna jest przejrzystość kryteriów oraz partnerska komunikacja z lekarzem. Decyzja o udziale w badaniu klinicznym powinna być świadoma i oparta na pełnym zrozumieniu potencjalnych korzyści oraz ryzyk.

Trzecie pytanie – dotyczące możliwości leczenia w innym ośrodku – dotyczy jednego z najważniejszych wyzwań systemowych. Pacjent nie powinien być ograniczony geograficznie w dostępie do terapii. Jeśli dane badanie kliniczne nie jest prowadzone w jego ośrodku, powinien mieć możliwość uzyskania informacji i wsparcia w skierowaniu do innej placówki. W praktyce oznacza to konieczność lepszej koordynacji opieki oraz budowania sieci współpracy pomiędzy ośrodkami.

Z perspektywy organizacji pacjentów widzimy wyraźnie, że świadomość pacjentów w zakresie badań klinicznych rośnie, ale nadal istnieje potrzeba edukacji i systemowego wsparcia. Pacjent powinien być aktywnym uczestnikiem procesu leczenia – zadawać pytania, szukać informacji i podejmować świadome decyzje. Badania kliniczne nie są „ostatnią szansą” – są integralną częścią współczesnej medycyny i jednym z filarów postępu w onkologii.



Zmieniamy życie pacjentów dzięki nauce™

Naszą misją jest odkrywanie, opracowywanie oraz dostarczanie innowacyjnych leków, które pomagają pacjentom przezwyciężyć poważne choroby.



Dowiedz się więcej na [bms.com](https://www.bms.com)