

Diagnostyka molekularna – pierwszy krok do skutecznej terapii nowotworów ginekologicznych

Prawie sześć tysięcy Polek umiera co roku z powodu trzech najczęstszych nowotworów ginekologicznych. To rak jajnika, rak endometrium i rak szyjki macicy. Choroby te nadal wykrywa się zbyt późno, kiedy rokowania są już gorsze. Dlatego szczególnego znaczenia nabiera dostęp do nowych terapii. Aby jednak stosować innowacyjne leki z pełną skutecznością, potrzeba diagnostyki molekularnej.

Nowotwory ginekologiczne wciąż są w Polsce przyczyną wysokiej śmiertelności kobiet. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), na trzy najczęstsze z nich, tj. raka szyjki macicy, raka endometrium oraz raka jajnika, zachorowało w 2021 r. blisko 13 tys. pań, a zmarło ok. 5,7 tys.^[1] Mimo lepszego dostępu do nowoczesnych terapii, rokowania pacjentek z tymi typami nowotworów pozostają w naszym kraju znacznie gorsze niż w innych państwach Europy^[2].

Dzięki postępowi medycyny pojawiają się nowe skuteczne leki, zdolne oddziaływać na konkretne molekularne zmiany, które przyczyniają się do rozwoju raka. Zastosowanie tych terapii wymaga jednak diagnostyki molekularnej, już od momentu wykrycia nowotworu^[3].

Rak endometrium (zwany też inaczej rakiem trzonu macicy) wywodzi się z błony śluzowej macicy (endometrium)^[4]. Z danych KRN wynika, że w 2021 r. w Polsce zdiagnozowano go u 6024 kobiet, a zmarło z jego powodu 1647 pań. Oznacza to **istotny wzrost w ciągu minionych dwóch dekad**^[1]. Jego przyczyną może być starzenie się społeczeństwa, ponieważ ryzyko raka endometrium rośnie wraz z wiekiem. Do czynników sprzyjających rozwojowi raka endometrium zalicza się ponadto: otyłość, cukrzycę, zespół policystycznych jajników, zaburzenia miesiączkowania, bezdzietność, wczesną pierwszą miesiączkę i późny wiek wystąpienia menopauzy, a także stosowanie estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej. Istnieją też genetyczne czynniki ryzyka^{[4][5][6]}.

Najbardziej typowymi objawami raka endometrium są nieprawidłowe krwawienia między miesiączkami i krwawienia z dróg rodnych po menopauzie^{[4][6]}. Jedynym z początkowych objawów może też być ból w podbrzuszu^[4].

Rozwój wiedzy pozwolił specjalistom wyszczególnić cztery podtypy molekularne raka endometrium, które różnią się m.in. pod względem prognoz oraz odpowiedzi na terapię. ^{[3][7][8][9]} Jedną z grup pacjentek – około 30 proc. chorych na raka endometrium – stanowią panie z tzw. niestabilnością mikrosatelitarną (występują u nich nowotwory z deficytem naprawy niesparowanych nukleotydów – dMMR)^[9].

W ostatnich latach dla pacjentek z tej grupy pojawiły się nowe możliwości skutecznej terapii. W kwietniu 2021 r. Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściła do obrotu lek immunokompetentny *dostarlimab*^[10]. Istotnie wydłuża on przeżycie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem trzonu macicy, które posiadają mutację w obrębie genów należących do systemu naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (dMMR)^[11].

Dlatego Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) w swoich zaleceniach dotyczących diagnostyki i leczenia raka endometrium z lutego 2023 r. zwróciło uwagę, że dla optymalizacji wyników leczenia kluczowe jest wprowadzenie diagnostyki molekularnej –

obejmującej między innymi testy dMMR – już przy planowaniu terapii dla każdej chorej na raka endometrium^[8].

Polskie pacjentki z zaawansowanym nawrotowym rakiem trzonu macicy mają od 1 września 2023 r. dostęp do *dostarlimabu*^[12]. Refundacja jest przewidziana dla chorych, u których chemioterapia oparta na pochodnych platyny nie przyniosła rezultatu. Włączanie do tego programu postępuje jednak powoli: z danych NFZ wynika, że na koniec sierpnia, czyli po roku od uruchomienia, programem objęto zaledwie 70 kobiet.

1 sierpnia 2024 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała z kolei *dostarlimab* **w pierwszej linii leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem endometrium** i z mutacjami w genach systemu naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (dMMR)^[13]. Eksperci liczą na szybkie udostępnienie tej opcji terapii dla polskich chorych.

Rak jajnika jest rzadszy niż rak endometrium, jednak powoduje więcej zgonów. Zgodnie z danymi KRN w 2021 r. zdiagnozowano go w Polsce u 3624 kobiet, a zmarło z jego powodu 2639 pacjentek^[1]. Nowotwór ten nie daje bowiem specyficznych objawów we wczesnych etapach, dlatego przeważnie diagnozuje się go w stadiach zaawansowanych. Symptomy towarzyszące rakowi jajnika głównie dotyczą przewodu pokarmowego – mogą to być wzdęcia, uczucie pełności w brzuchu, odbijania, powiększenie się obwodu brzucha^[14].

Do czynników ryzyka zachorowania na raka jajnika zalicza się: czynniki genetyczne, bezdzietność, długotrwałą stymulację owulacji, nieskuteczne próby zapłodnienia in vitro oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej^[15].

Ze względu na późne rozpoznania, raka jajnika zazwyczaj trzeba leczyć systemowo^[14]. Oprócz chemioterapii istotną rolę odgrywają leki z grupy inhibitorów PARP. Przyniosły one przełom w terapii zaawansowanego raka jajnika.

Rak szyjki macicy stanowi zagrożenie, które można w pełni wyeliminować, stosując skuteczne metody prewencji pierwotnej i wtórnej, czyli szczepienia przeciwko wirusowi HPV, który przyczynia się do rozwoju raka szyjki, oraz przesiewowe populacyjne badania cytologiczne^[16].

W Polsce od 2006 r. prowadzony jest program badań przesiewowych, w ramach którego kobiety w wieku od 25 do 64 lat mogą raz na trzy lata zgłosić się na badanie cytologiczne^[17]. Niestety, z danych NFZ na 1 września 2024 r. wynika, że w populacji docelowej (ok. 10 mln kobiet) skriningiem objętych było tylko 11,4 proc.^[18]

Za podstawę profilaktyki raka szyjki macicy uważa się szczepienie przeciw HPV u dziewcząt przed inicjacją seksualną^[16]. Zmniejsza ono o ponad 90 proc. ryzyko wystąpienia zmian przedrakowych i zachorowania na raka szyjki macicy. Jednocześnie chroni też – i to nie tylko kobiety – przed innymi nowotworami narządów płciowych, m.in. rakiem sromu i pochwy oraz prącia i odbytu^[19].

Szczepić najlepiej w wieku nastoletnim, przed inicjacją płciową, ale młodzi dorośli również mogą odnieść korzyści ze szczepienia^[20].

Do funkcjonującego ponad rok powszechnego programu szczepień przeciwko HPV Ministerstwo Zdrowia wprowadziło ostatnio kilka zmian^[21]. Od 1 września 2024 **do programu kwalifikują się dziewczęta i chłopcy od ukończenia 9 lat do 14 lat**. Szczepienie można wykonać we wszystkich punktach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), które realizują szczepienia ochronne u dzieci, i nie potrzeba recepty^[21]. Co ważne, poradnie POZ mają też możliwość realizacji szczepienia przeciwko HPV w szkołach podstawowych, w trybie wyjazdowym^[22].

Dzieci, które z racji wieku nie kwalifikują się do powszechnego programu bezpłatnych szczepień przeciw HPV, mogą skorzystać z bezpłatnej szczepionki dostępnej w ramach refundacji

w aptekach^[21]. Ponadto, szczepienie jest też dostępne z **50-procentową refundacją dla osób dorosłych**.

Aby zwiększyć wykrywalność nowotworów ginekologicznych na wczesnym etapie, kiedy rokowania i efekty leczenia są lepsze, potrzebna jest skuteczniejsza profilaktyka. Z kolei, dla poprawienia w Polsce statystyk przeżywalności chorych, konieczne są zmiany systemowe i organizacyjne – **nowotwory ginekologiczne powinny być leczone w ośrodkach referencyjnych**, w których dostępna jest szeroka diagnostyka, w tym **diagnostyka molekularna**, i które mogą zapewnić pacjentkom kompleksową opiekę, również w zakresie najnowszych metod terapii.



Komunikat prasowy opracowany przez Stowarzyszenie Dziennikarzy dla Zdrowia w związku z warsztatami z cyklu *Quo Vadis Salus Feminae*, zorganizowanymi pod hasłem *Nowoczesne leczenie nowotworów ginekologicznych a polski system ochrony zdrowia*, wrzesień 2024.



Referencje:

- ¹ Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raporty: Liczby i współczynniki według lat, Zgony – rak szyjki macicy, rak jajnika, rak trzonu macicy, rak sromu, rak in situ błony śluzowej szyjki macicy; rok 2021*. Dane dostępne online: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 10.09.2024].
- ² B. Manxhuka, T. Hofmarcher, *Dashboard dotyczący kobiecych nowotworów złośliwych w Polsce*, Szwedzki Instytut Ekonomiki Zdrowia (IHE), styczeń 2024. Dostępny online: <https://ihe.se/app/uploads/2024/04/IHE - Cancer Dashboard Poland - polish-version .pdf> [dostęp: 10.09.2024].
- ³ J. J. Sznurkowski i in. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium*, PTGO, luty 2023. Dostępne także online: https://www.researchgate.net/publication/368789939_Zalecenia_Polskiego_Towarzystwa_Ginekologii_Onkologicznej_dotyczące_diagnostyki_i_leczenia_raka_endometrium_2023_polska_wersja_-_httpswwwmdpcom2133078 [dostęp: 10.09.2024].
- ⁴ Portal Edukacyjny Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej – sekcje *Pacjentka; Wiedza o nowotworach ginekologicznych i Rak trzonu macicy*: <https://ptgo.edu.pl/pacjentka/wiedza-o-nowotworach-kobiecych/> [dostęp: 10.09.2024].
- ⁵ *Rak trzonu macicy (endometrium)* – z serii poradników dla pacjentów przygotowanych przez ESMO i ACF i dotyczących praktyki klinicznej, 2012, dostępny online: <https://www.esmo.org/content/download/88303/1617930/file/ESMO-ACF-Rak-Trzonu-Macicy-Endometrium-Poradnik-dla-PacjenteK.pdf> [dostęp: 10.09.2024].
- ⁶ *Endometrial cancer*, Mayo Clinic, 11.08.2023: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometrial-cancer/symptoms-causes/syc-20352461> [dostęp: 10.09.2024].
- ⁷ O. Adamczyk-Gruszka, *A new approach to endometrial cancer subtyping – a hope for a milestone in correct patient triaging (Nowe podejście do subtypowania raka endometrium – nadzieja na kamień milowy w prawidłowej segregacji pacjentów)*, „Studia Medyczne” 2032, 3/39, s. 267–271, DOI: <https://doi.org/10.5114/ms.2023.130882>. Dostępny online: <https://www.termedia.pl/A-new-approach-to-endometrial-cancer-subtyping-a-hope-for-a-milestone-in-correct-patient-triaging.67,51330,1,1.html> [dostęp: 10.09.2024].
- ⁸ K. Krejczy i in., *Molecular characteristics of endometrial cancer and their potential effect on clinical management*, „Current Gynecologic Oncology” 2018, 16(4), s. 245–250. Dostępny także online: https://www.researchgate.net/publication/331323232_Molecular_characteristics_of_endometrial_cancer_and_their_potential_effect_on_clinical_management [dostęp: 10.09.2024].
- ⁹ S. Szubert i in., *Klasyfikacja molekularna raka endometrium a oceny ryzyka wznowy*, „Ginekologia po Dyplomie” 2022, nr 3. Publikacja online: <https://podyplomie.pl/ginekologia/37559.klasyfikacja-molekularna-raka-endometrium-a-oceny-ryzyka-wznowy?srsltid=AfmBOooBmNS4TACp3Uh3TjeLrSmYM6TU08h3iyj960DNQs1q2HSaM6Q8> [dostęp: 10.09.2024].
- ¹⁰ Jemperli we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów [...]. Opracowanie analityczne, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 03.02.2022. Publikacja online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Jemperli_12_2022_BIP.pdf [dostęp: 10.09.2024].
- ¹¹ M. Mirza i in, *Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer*, „New England Journal of Medicine” 2023, 388/2, s. 2145–2158. Dostępny także online: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2216334> [dostęp: 10.09.2024].
- ¹² *Od 1 września nowy lek dla pacjentek z tym schorzeniem*, RynekZdrowia.pl, 04.09.2024:

<https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Od-1-wrzesnia-nowy-lek-dla-pacjentek-z-tym-schorzeniem-To-bardzo-dobra-wiadomosc.249427.1013.html> [dostęp: 10.09.2024].

¹³ *FDA expands Jemperli (dostarlimab) plus chemotherapy approval to all adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer as the first and only immuno-oncology-based treatment to show an overall survival benefit*, informacja prasowa firmy GSK, 01.08.2024, publikacja online: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/us-fda-expands-jemperli-dostarlimab-plus-chemotherapy-approval-to-all-adult-patients-with-primary-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer/> [dostęp: 10.09.2024].

¹⁴ *Wiedza o nowotworach kobiecych – Rak jajnika*, Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, publikacja online: <https://ptgo.edu.pl/pacjentka/wiedza-o-nowotworach-kobiecych/> [dostęp: 10.09.2024].

¹⁵ A. Basta i in., *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika*, PTGO, wrzesień 2017. Publikacja dostępna online: <https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/zalecenia-polskiego-towarzystwa-ginekologii-onkologicznej-dotycza%cc%a8ce-diagnostyki-i-leczenia-raka-jajnika> [dostęp: 10.09.2024].

¹⁶ *Wiedza o nowotworach kobiecych – Rak szyjki macicy*, Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, publikacja online: <https://ptgo.edu.pl/pacjentka/wiedza-o-nowotworach-kobiecych/> [dostęp: 10.09.2024].

¹⁷ Program profilaktyki raka szyjki macicy (cytologia), 14.11.2023, Ministerstwo Zdrowia. Publikacja online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-cytologia-> [dostęp: 10.09.2024].

¹⁸ Dane o realizacji programów profilaktycznych. Według stanu na dzień 1 września 2024, Narodowy Fundusz Zdrowia. Publikacja online: <https://www.nfz.gov.pl/dla-pacienta/programy-profilaktyczne/dane-o-realizacji-programow/> [dostęp: 10.09.2024].

¹⁹ *Szczepionka przeciw HPV. Jakie rodzaje szczepionek są dostępne w Polsce?* 03.09.2024, PZH-NIZP. Publikacja online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hpv/?strona=4#dlaczego-warto-sie-szczepic-przeciw-hpv> [dostęp: 10.09.2024].

²⁰ *Szczepionka przeciw HPV – Podsumowanie*, 03.09.2024, PZH-NIZP, publikacja online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hpv/?strona=1> [dostęp: 10.09.2024].

²¹ *Jakie szczepionki przeciw HPV są zarejestrowane w Polsce?* 03.09.2024, PZH-NIZP. Publikacja online: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hpv/?strona=6#komu-przysluguja-bezplatne-szczepionki-przeciw-hpv> [dostęp: 10.09.2024].

²² *Szczepienia przeciw HPV*, materiały informacyjne Ministerstwa Zdrowia. Dostępne online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/hpv> [dostęp: 10.09.2024].