

Czy onkologiczna diagnostyka molekularna jest potrzebna?

Piotr Pierchalski¹, Monika Zazula², Anastazja Stój², Piotr Wójcik², Anna Sińczak-Kuta², Agnieszka Klimkowska²

¹Zakład Fizjologii Medycznej, *Collegium Medicum*, UJ, Kraków

²Katedra Patomorfologii, *Collegium Medicum*, UJ, Kraków

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2009; 6 (1): 65–67

Odpowiedź na postawione w tytule pytanie wydaje się jasna. Tak, oczywiście jest potrzebna, wręcz niezbędna! Jednak nasz system opieki zdrowotnej działa tak, jakby tej konieczności nie zauważał. Dlaczego? Przyczyn z pewnością jest wiele i na pewno nie uda nam się w tym artykule wszystkich ich wyliczyć. Zresztą nie to jest naszym celem. Chcemy wykazać, że nawet przy obecnym stanie diagnostyki molekularnej w naszym kraju sytuacja nie jest beznadziejna i względnie łatwo można ją poprawić. Oczywiście najprościej byłoby podać rozwiązanie polegające na stworzeniu od podstaw regionalnych ośrodków diagnostyki molekularnej przypisanych, na przykład, do regionalnych centrów onkologii lub szpitali klinicznych, wyposażenie ich w oparciu o fundusze otrzymane z budżetu państwa, a następnie zapewnienie im finansowania w sposób zupełnie niezależny. Tak byłoby najprościej, ale wszyscy zdajemy sobie sprawę, że jest to zapewne niewykonalne przy obecnym stanie służby zdrowia. Zresztą nie tylko z punktu widzenia ekonomicznego rozwiązanie takie nie jest potrzebne.

Onkologiczna diagnostyka molekularna w najbliższym czasie nie będzie stosowana w Polsce do badań przesiewowych na szeroką skalę. Tylko nieliczne, bardzo bogate kraje stosują wysoko specjalistyczne procedury medyczne w badaniach profilaktycznych. Niewielki odsetek chorych na nowotwory wymaga wnikliwej analizy molekularnej ich stanu, a zatem ponoszenie olbrzymich nakładów w skali ogólnopolskiej nie przetożyłoby się na konkretne wyniki lecznicze.

Techniki diagnostyki molekularnej powinny być stosowane do monitorowania chorych obciążonych rodzinnie dziedzicznym uszkodzeniem genów (np. BRCA1, BRCA2, APC, TP53, MLH1, MSH2, CDH1). W przypadku pacjentów z obciążeniem rodzinnym testy genetyczne dają szansę na wczesne zastosowanie właściwego panelu diagnostycznego lub przeprowadzenie operacji profilaktycznej, a niekiedy przesądzają o podjęciu prawidłowego leczenia. Nowotwory dziedziczne stanowią kilka procent wszystkich diagnozowanych nowotworów. Jednakże w skali kraju takiego jak Polska ten niewielki odsetek chorych stanowi poważną liczbę. Przyjmuje się, że skłonnością do wystąpienia nowotwo-

rów dziedzicznych może być obciążonych kilkaset tysięcy Polaków.

Z użyciem technik molekularnych powinny być diagnozowane nie tylko nowotwory dziedziczne. Określenie „statusu genetycznego” danego nowotworu może wpływać na wybór prawidłowego typu chemioterapii, decydując o powodzeniu leczenia i szansach przeżycia pacjenta. Jednym z markerów w inwazyjnym raku piersi, standardowo diagnozowanym już w naszym kraju, jest receptor HER2. Stan ekspresji lub amplifikacji tego receptora jest czynnikiem predykcyjnym dla kilku terapii systemowych. Dodatni wynik HER2 jest związany ze względną opornością na hormonoterapię. Receptor ten okazał się wysoce obiecujący dla stosowania terapii celowanej: wykazano skuteczność humanizowanego przeciwciała monoklonalnego – trastuzumabu (Herceptyny) do leczenia pacjentek z pozytywnym wynikiem HER2 w inwazyjnym raku piersi. Stosowanie Herceptyny jest dość drogie – w Polsce koszt 3-miesięcznego leczenia to około 37 tysięcy złotych, a zaleca się taką terapię przynajmniej przez rok. Bardzo ważna jest więc dobra i dokładna diagnoza. Niepełna lub błędna analiza (koszt badania molekularnego wynosi około 1000 PLN) może skutkować brakiem odpowiedzi pacjentki na stosowane leczenie, nasilonymi działaniami niepożądanymi i niepotrzebnie wydanymi środkami finansowymi. Podobny problem dotyczy kolejnej terapii z zastosowaniem lapatynibu (Tyverb) – pierwszego doustnego, podwójnie celowanego leku drobnocząsteczkowego, podawanego w kombinacji z kapecytabiną. Jest on również wskazany w leczeniu pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których występuje nadekspresja HER2.

W nowotworach przewodu pokarmowego zakres badań diagnostycznych jest nieco szerszy. W nowotworach tych bardzo często nie tylko określenie uszkodzeń konkretnego genu (KRAS, TP53) może ułatwić podjęcie decyzji o typie leczenia. W rakach jelita grubego analiza mutacji w genie KRAS pozwala na dobór leczenia celowanego. Prosta technicznie i tania analiza mutacji w genie KRAS (koszt w zależności od stosowanych technik 300–700 PLN) pozwala na

Adres do korespondencji: dr n. med. Piotr Pierchalski, Zakład Fizjologii Medycznej, *Collegium Medicum*, UJ, ul. Grzegorzewska 16, 31-531 Kraków, tel. +48 12 421 10 06, e-mail: ppierchalski@poczta.fm

określenie oporności na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR – panitumumabem (Vectibix) czy cetuksymabem (Erbix) i zastosowanie drogiego (12–16 tysięcy złotych miesięcznie) leczenia wyłącznie u tych chorych, którzy na to leczenie mają szansę odpowiedzieć.

Analiza stanu niestabilności mikrosatelitarnej DNA w sposób jednoznaczny kwalifikuje dany nowotwór do konkretnej grupy, której bardzo często przypisany jest specyficzny dla niej schemat postępowania terapeutycznego. Bez tej analizy precyzyjny dobór sposobu leczenia przypomina obstawianie wygranej w ruletce. Raki jelita grubego w tym samym stadium zaawansowania, leczone w identyczny sposób, w różnym stopniu poddają się terapii, a różnice te wynikają z ich cech molekularnych. Jedną z takich cech jest właśnie niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability* – MSI), która może służyć jako marker molekularny mający znaczenie prognostyczne i predykcyjne dla odpowiedzi na chemioterapię opartą o podawanie fluorouracylu. Raki jelita grubego wykazujące MSI dzieli się na raki o niestabilności mikrosatelitarnej niskiej częstości (MSI-L) oraz raki o niestabilności mikrosatelitarnej wysokiej częstości (MSI-H). Gradacja intensywności niestabilności wśród raków jelita grubego jest istotna z punktu widzenia kliniczno-patologicznego. Sporadyczne raki o typie MSI-H częściej zlokalizowane są po stronie prawej, proksymalnie do zgięcia śledzionowego, cechują się niższym stopniem zróżnicowania, intensywną produkcją śluzu, częstym naciekiem zapalnym guza oraz lepszym rokowaniem mimo gorszej odpowiedzi na chemioterapię. Grupa raków MSI-L cechuje się lewostronną lokalizacją, gorszym rokowaniem i wyższym stopniem zróżnicowania. Nowotwory te w momencie rozpoznania są mniejsze w porównaniu z pozostałymi grupami, ale wykazują bardziej agresywną, wertykalną formę wzrostu. Chorzy z tej grupy odnoszą największą korzyść z chemioterapii uzupełniającej w porównaniu z grupami MSI-H i guzami stabilnymi mikrosatelitarnie.

Podobnie jest w przypadku odpowiedzi guzów stromalnych przewodu pokarmowego (GIST) na leczenie inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych, imatinibem (Glivec), gdzie o rodzaju odpowiedzi na niezwykle kosztowne leczenie (około 20 tysięcy złotych miesięcznie) decydują mutacje dwóch genów KIT i PDGFRA.

Diagnostyka hematologiczna jest domeną, w której techniki molekularne stosowane są najczęściej. Także w tym przypadku stosunkowo niedrogiemu badaniu molekularnemu w zasadniczy sposób rozstrzyga o schemacie leczenia. Badania molekularne związane z diagnostyką, monitorowaniem i leczeniem białaczek prowadzone są rutynowo w wielu laboratoriach klinik hematologii. Ważnym aspektem w diagnostyce chłoniaków jest genetyczne oznaczenie klonalności limfocytów B i T, co ma szczególne zastosowanie przy niejednoznacznym obrazie histologicznym i immunohistochemicznym nowotworu, czyli w około 5–10% przypadków. Na bieżąco aktualizowana jest także klasyfikacja innych nowotworów hematologicznych, która opiera się na włączeniu do kryteriów diagnostycznych charakterystycznych zmian genetycznych. Przykładem są tu nowotwory mieloprolifera-

cyjne (MPN), takie jak: czerwienica prawdziwa (PV), pierwotna mielofibroza (PMF) i nadpłytkowowość samoistna (ET), dla których istotną zmianą klonalną jest pewna szczególna mutacja w genie kinazy tyrozynowej JAK2 oznaczona JAK2 V617F. Mutacja ta, zidentyfikowana w roku 2005, została od 2008 roku zakwalifikowana jako jedno z głównych kryteriów diagnostycznych w MPN według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Badanie mutacji JAK2 V617F pozwala na odróżnienie MPN od wtórnej erytrocytozy, ale także od wtórnej trombocytozy i wtórnego zwłóknienia szpiku. Mutację tę stwierdza się w ponad 90% przypadków PV i około 50% przypadków PMF i ET, a także w innych, rzadziej występujących MPN i w niektórych nowotworach o typie mielodysplazji i mieloprolifracji (MDS/MPN). Obecność mutacji może służyć jako marker do monitorowania odpowiedzi na leczenie, np. u pacjentów z PMF po przeszczepie komórek hematopoetycznych. Aktualnie trwają także badania kliniczne z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy JAK2 w terapii celowanej.

Innym przykładem charakterystycznej zmiany genetycznej jest mutacja D816V w genie KIT występująca w mastocytozie, zaliczanej obecnie również do MPN. Wykrycie mutacji wiąże się tu również ściśle z terapią, ponieważ zmiana ta powoduje oporność na kosztowne leczenie wzmiankowanym wcześniej w przypadku GIST imatinibem. Oba wyżej wymienione typy mutacji mogą być oznaczane techniką PCR, a koszt ich badania jakościowego, rzędu 150–200 zł, jest stosunkowo nieduży w porównaniu z możliwościami diagnozowania i leczenia chorób zgodnie z przyjętymi na świecie standardami.

Jak widać z przedstawionych przykładów, diagnostyka molekularna ma sens. Żle wybrana terapia onkologiczna może nie pomóc, a zaszkodzić pacjentowi. Korzyści płynące z prawidłowej diagnozy mają nie tylko wymiar moralno-etyczny. Każda źle dobrana terapia to nie tylko szkody wyrządzone pacjentowi, to również konkretne wydatki poniesione niepotrzebnie przez Narodowy Fundusz Zdrowia, które mogą sięgać w skali kraju wielu milionów złotych rocznie.

Poza nielicznymi przykładami Centrów Onkologii, większość laboratoriów zdolnych do przeprowadzenia diagnostyki molekularnej w naszym kraju znajduje się w ośrodkach akademickich. Ich działalnością statutową jest praca badawcza. Diagnostyka molekularna prowadzona jest w nich „przy okazji” i dotyczy głównie lokalnych szpitali i poradni specjalistycznych. Działalność taka nie jest dodatkowo sprecyzowana na gruncie prawa. Najczęstszym powodem zaniechania działalności diagnostycznej „na zewnątrz” jest niepełna regulacja prawna kwestii finansowych i rozliczeń pomiędzy laboratorium i zewnętrznym zleceniodawcą. W ten sposób dostęp do mogących ratować życie pacjenta metod jest ograniczony po pierwsze poprzez brak struktur organizacyjnych, a po drugie poprzez brak przekonania większości specjalistów do takich analiz.

W systemie kształcenia naszych lekarzy na poziomie podstawowym informacja o technikach i możliwościach diagnostyki molekularnej jest nieobecna. Skutkiem tego większość lekarzy nie ma ugruntowanej wiedzy i co ważniej-

sze przekonania o skuteczności takich metod. Oczywiście lekarze specjaliści zdobywają w trakcie kursów specjalizacyjnych bardzo dokładną wiedzę o metodach diagnostyki molekularnej w zakresie ich specjalności. Niestety często wciąż nie idzie ona w parze z przekonaniem o potrzebie ich stosowania. A nawet gdyby lekarze w pełni świadomie próbowali skierować swoich pacjentów na takie badania, dotarcie do specjalistycznych laboratoriów diagnostycznych nie jest łatwe. Ponadto, znowu powraca problem kosztów. W świadomości społecznej metody diagnostyki molekularnej są drogie i czasochłonne, ponieważ wszystkie koszty badania (praca wykwalifikowanego personelu, amortyzacja urządzeń, koszty odczynników i sprzętu zużywanego) przenoszone są w całości na pacjenta. Tylko nieliczne analizy tego typu objęte są refundacją z Narodowego Funduszu Zdrowia. Co ciekawe, w niektórych województwach NFZ refunduje niekiedy testy przesiewowe na oddziałach onkologicznych (np. BRCA1), ale na przykład oddziały NFZ w południowej części kraju od lat konsekwentnie odmawiają finansowania takich świadczeń.

System onkologicznej diagnostyki molekularnej nie powstanie z dnia na dzień i jego funkcjonowanie nie będzie od razu idealne. Dobrym początkiem mogłoby być stworzenie internetowego katalogu usług w zakresie diagnostyki molekularnej z przypisanymi im konkretnymi, istniejącymi ośrodkami wyspecjalizowanymi w danej dziedzinie, a także stworzenie jednej nadzorującej organizacji, która w oparciu o dostępną, interaktywną internetową ankietę mogłaby udzielać informacji i kierować specjalistów do wybranych laboratoriów, z którymi oczywiście wcześniej ustalono by warunki współpracy. Problematycznym pozostaje sposób rozliczania się w ramach tej współpracy. W naszym odczuciu, pierwszym i podstawowym krokiem na drodze do stworzenia systemu diagnostyki molekularnej w Polsce jest przekazanie informacji i koordynacja połączenia: lekarz specjalista – wyspecjalizowane laboratorium diagnostyki molekularnej. Tylko w ten sposób będziemy w stanie wykorzystać istniejące w naszym kraju, a prawie całkowicie niezauważane możliwości onkologicznej diagnostyki molekularnej.