

## Trzeba poznać geny raka!

*Rozmowa z prof. dr hab. n. med. Pawłem Blecharzem, kierownikiem Kliniki Ginekologii Onkologicznej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie*

**Statystyki wskazują, że rak trzonu macicy, nazywany także rakiem endometrium, to najczęstszy nowotwór dróg rodnych kobiet. Tymczasem najbardziej koncentrujemy się na raku szyjki macicy i raku jajnika...**

To prawda. Mamy w Polsce ponad 6000 przypadków raka trzonu macicy rocznie. Oczywiście, to wciąż dużo mniej niż największa triada nowotworów złośliwych w Polsce, czyli rak piersi, rak płuca i rak jelita grubego. Niepokojąco jednak rośnie nam zarówno występowanie raka endometrium, jak i umieralność na tę chorobę. Przez lata propagowaliśmy znaczenie badań profilaktycznych w raku szyjki macicy, mówiliśmy o szczepionce, która diametralnie zmieni obraz tej choroby, miejmy nadzieję, że zamieni ją w chorobę rzadką. Sporo uwagi poświęciliśmy rakowi jajnika, ponieważ w tej materii także dużo się działo. Najwyższa pora, aby zacząć rozmawiać o raku endometrium, który do tej pory był traktowany jako nowotwór stosunkowo prosty w leczeniu i nieźle rokujący.

Niestety, choroba znajduje się aktualnie w centrum zainteresowania środowiska medycznego ze względu na coraz wyższą liczbę zachorowań i, niestety, także zgonów. Powinniśmy zatem o raku trzonu macicy mówić jak najczęściej.

### **Na ile własna czujność onkologiczna kobiet jest w wypadku tego nowotworu istotna?**

Świadomość własnego zdrowia, dbanie o nie, zwracanie uwagi na niepokojące objawy – to wszystko bez najmniejszego wątpienia pozwala zauważyć chorobę nowotworową na wczesnym, albo przynajmniej wcześniejszym etapie, niż w przypadku zaniedbania zdrowotnego. Rak endometrium to nowotwór, który rokował dobrze ze względu na wczesne i nietypowe objawy. Ta nietypowość objawów polegała na tym, że kobiety po zakończeniu menstruacji, czyli w menopauzie, zaczynały krwawić. To je dziwiło i zwykle niepokoiło na tyle, że decydowały się na wizytę u lekarza.

Niestety, w ostatnich latach zmienił się nieco profil pacjentek: na raka endometrium zaczyna chorować coraz więcej młodszych kobiet. Wiele z nich miesiączkuje nieregularnie i ten objaw, o którym mówiłem wcześniej, nie jest dla nich alarmujący. Pacjentki zwlekają z wizytą u specjalisty, i trafiają do niego z chorobą bardziej zaawansowaną.

Tak naprawdę jednak, za wzrost zachorowalności na raka trzonu macicy odpowiada przede wszystkim profil naszego społeczeństwa. Chodzi o to, że **kobiety w Polsce są coraz bardziej otyłe, mają też częściej cukrzycę i nadciśnienie**. To trzy najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia raka endometrium. Częstość występowania tej choroby rośnie w krajach wysoko rozwiniętych, dlatego prawdopodobnie nie unikniemy tej tendencji także u nas. Dlatego właśnie musimy się przyrzec rakowi endometrium bardziej starannie, aby móc pacjentki lepiej leczyć.

## Na czym polega diagnostyka raka trzonu macicy?

Diagnostyka endometrium jest stosunkowo prosta: to krótki zabieg polegający na pobraniu biopsji endometrium. To na ogół wystarcza do postawienia diagnozy. Ze względu na warunki anatomiczne i przebieg rozwoju tej choroby, objawy nietypowe pojawiają się już na bardzo wczesnym etapie, a co za tym idzie leczenie raka endometrium jest w większości przypadków skuteczne i często ograniczone wyłącznie do leczenia operacyjnego.

## Czy rak endometrium rozwija się szybko i w związku z tym trafiają do was, ginekologów i onkologów, pacjentki w zaawansowanym stadium choroby?

Powiedziałbym, że to jest często stan „mikroskopowo” zaawansowany. Zmiany są co prawda ograniczone do macicy, ale dają już przerzuty, na przykład do węzłów chłonnych. Pacjentka w żaden sposób nie może ich odczuwać. Postaci zaawansowanych przybywa również dlatego, że rozwija się diagnostyka. Coraz dokładniej diagnozujemy węzły chłonne, przed leczeniem wykonujemy badania obrazowe, np. tomografię, więc jesteśmy w stanie postaci zaawansowane rozpoznawać częściej.

W przypadku raka endometrium poważnym problemem jest nawrót choroby, a ten z kolei może wynikać z nieoptymalnego leczenia. Uważam, że dzięki odkryciom ostatnich lat powinniśmy zmienić definicję zaawansowania w raku endometrium. Trzeba przenieść punkt ciężkości z wyobrażenia klinicznego na molekularny. Mniej ważne jest to, który guz jest mniejszy, a który większy, czy ma tak zwany stopień zróżnicowania mniejszy albo większy. Powinniśmy przenieść uwagę z klasycznych, mikroskopowych czynników ryzyka opisujących rodzaj nowotworu na **czynniki genetyczne raka**. Określone zostały one stosunkowo niedawno, kilkanaście lat temu, ale ich znaczenie potwierdzono już w kolejnych badaniach.

Mówiąc krótko: to, jak rak wygląda pod mikroskopem niekoniecznie ma się do tego, na ile będzie agresywny i jak będzie przebiegał. O tym znacznie lepiej decydują **czynniki molekularne czyli geny samego raka**. Dlatego powinniśmy zacząć poznawać te geny jak najwcześniej. Może się bowiem okazać, że pacjentki, które wydają nam się cierpieć na agresywną postać raka, mogą wcale nie mieć złych rokowań. Może też być odwrotnie: odkrywamy, że u pacjentek ze stosunkowo łagodnym początkowo przebiegiem choroby, profil genetyczny raka będzie sugerował postać agresywną, z dużym ryzykiem nawrotu. A takie chore powinniśmy leczyć inaczej.

## Jak sytuacja wygląda w praktyce?

Jeżeli kobieta chodzi regularnie do ginekologa i wykonuje przezpochwowe badanie ultrasonograficzne, to raka endometrium możemy bardzo łatwo dostrzec. Cechy podejrzanie patologiczne w połączeniu z objawami sprawiają, że pacjentka będzie miała wykonaną diagnostykę, która potwierdzi bądź wykluczy chorobę nowotworową. Najbardziej zależy nam na tym, aby nie dopuścić do zaawansowania choroby. Choroba zaawansowana bowiem może objawiać się dysfunkcją każdego z organów w ciele człowieka: począwszy od zaburzeń pracy przewodu pokarmowego aż po uczucie duszności i kaszlu przy przerzutach do płuc. Myślę, że nawet sama świadomość istnienia takiej choroby jak rak trzonu macicy może pomóc kobietom, zwłaszcza tym otyłym, z cukrzycą i nadciśnieniem, uniknąć takiej sytuacji. Bardzo istotna jest właściwa diagnostyka na samym początku terapii, no i oczywiście, właściwie leczenie.

## Właściwe leczenie, czyli jakie?

Niestety, z tym właściwym leczeniem bywa różnie. Dobre zabiegi operacyjne dostosowane do konkretnej postaci choroby powinny uwzględniać diagnostykę węzłów chłonnych. Mówiąc krótko: wycięcie węzłów chłonnych nie jest procedurą powszechną wśród ginekologów i położników. Z drugiej jednak strony patrząc, przy tak wysokiej liczbie przypadków tej choroby w Polsce, trudno sobie wyobrazić, abyśmy mogli leczenie na tyle scentralizować by każda pacjentka trafiała do wyspecjalizowanej placówki. Na pewno jednak powinniśmy dążyć do stosowania najlepszych procedur i metod leczenia, na przykład poprzez upowszechnienie nowoczesnej diagnostyki. **A jest ona możliwa nawet w przeciętnym, podstawowym oddziale ginekologicznym.**

Jeśli pacjentka ma wykonaną biopsję endometrium i potwierdzony nowotwór, to pobrany **wycinek powinien zostać sprofilowany molekularnie**. Lekarz powinien wiedzieć, jak ten nowotwór ma być leczony. Jeśli nie ma pewności – chorą należy skierować do ośrodka specjalistycznego. Temu miałyby służyć **koordynowana opieka onkologiczna**, ale nie wiemy jeszcze, jak to będzie wyglądało w praktyce. Idealnie byłoby, aby każda chora z diagnozą nowotworu musiała być skonsultowana, nawet jeśli nie osobiście, to za pośrednictwem swojego lekarza prowadzącego, ze specjalistycznym ośrodkiem konsultacyjnym. Wtedy można by najlepiej zaplanować leczenie.

## W przypadku raka piersi coraz częściej mówi się o mutacjach genetycznych. Czy to samo dotyczy raka endometrium?

Związany z predyspozycją rodzinną, czyli potocznie mówiąc: dziedziczny rak endometrium nie jest zbyt częsty. Występuje na pewno rzadziej niż dziedziczny rak piersi. Jednak w tym przypadku dziedziczenie może być o tyle trudne do zdiagnozowania, że rak endometrium wchodzi w skład spektrum nowotworów tak zwanego **zespołu Lynch**, czyli rodzinnego niepolipowatego raka jelita grubego. Paradoksalnie u kobiet w rodzinach obciążonych dziedzicznością tego zespołu, najczęstszym pierwszym nowotworem jest właśnie rak endometrium. Myślę więc, że przywiązywanie bardzo dużej wagi do predyspozycji rodzinnych w tej chorobie nie przyniesie znacznej zmiany obrazu epidemiologicznego. Zdecydowanie **ważniejsze jest diagnozowanie molekularne samej tkanki raka**, ponieważ te geny, które znajdziemy w tkance, mają ogromne znaczenie dla rokowania i leczenia. Mogą też pomóc w identyfikacji rodzin podejrzanych o zespół Lynch.

## Spotykamy się czasami z określeniem testy DMMR. Czy może Pan wytłumaczyć co to jest?

DMMR to zaburzenia naprawy niedopasowań par zasad, czyli utrwalające się, nienaprawiane defekty w niekodujących częściach kwasu dezoksyrybonukleinowego. Te zaburzenia mają bardzo silny wpływ na prezentację antygenów w komórce nowotworowej, co czyni ją lepiej widoczną dla układu odpornościowego.

Rak rozwija się dlatego, że komórki nowotworowe posiadają jednak mechanizm „oszukiwania” układu odpornościowego. Niezależnie od tego, czy komórka nowotworowa jest jedna, czy jest ich sto, czy tysiąc, nasz układ odpornościowy powinien je zidentyfikować i zlikwidować. Czasami się tak nie dzieje, ponieważ komórki nowotworowe mają specjalne białka i geny, które „zasłaniają oczy” komórkom układu odpornościowego. Co ważne, komórki nowotworowe posiadające dużo neoantygenów, czyli białek obcych dla organizmu, są lepiej rozpoznawane przez układ odpornościowy. Rola układu odpornościowego w zwalczaniu takiego raka jest wtedy dużo

większa, niż w innych przypadkach. Mówimy czasami, że są raki „gorące” i „zimne”. „Gorące” to takie, które układ odpornościowy próbuje zwalczać. „Zimne” z kolei układ odpornościowy omija i w ogóle ich nie widzi. Jeżeli zatem komórka nowotworowa posiada zaburzenia mechanizmu naprawy niedopasowań, czyli z angielskiego MMR, to z definicji jest lepiej widoczna dla układu odpornościowego. A jeżeli dodatkowo wykorzystamy nowe leki, które pozwolą jeszcze bardziej „odślepić” układ odpornościowy, by jego komórki zobaczyły wrogie komórki nowotworowe, to wtedy możemy się spodziewać ich bardzo dobrej aktywności w leczeniu raka.

### **To wszystko, o czym Pan mówi, to jest immuno-onkologia.**

Tak. Nowe leki immunologiczne nie niszczą komórki samej w sobie, jak to się dzieje w przypadku chemioterapii. One „zdejmują opaskę z oczu” limfocytom T, które nagle widzą, że znajdują się w sąsiedztwie obcej komórki w organizmie i starają się ją zniszczyć.

Rak endometrium jest jednym z najczęstszych nowotworów, które tę cechę zaburzeń w genach naprawy niedopasowań czyli dMMR, w tak zwanych mikrosatelitach posiadają. Szacuje się, że posiada ją 30% raków endometrium, i w związku z tym niemal co trzecia chora, zwłaszcza na zaawansowaną postać, odnosiłaby korzyść nie z powodu chemioterapii, ale właśnie dzięki leczeniu immunologicznemu. Potwierdziły to bardzo dobrze zaplanowane międzynarodowe badania kliniczne, których wyniki już opublikowano. Podsumowując, pacjentki, które mają tę cechę w komórce nowotworowej, powinny być docelowo leczone nie chemioterapią, tylko lekami immunologicznymi.

### **Najpierw jednak trzeba się tego dowiedzieć i ten test wykonać...**

Zgadza się. Bardzo ważne jest też to, aby ten test został wykonany na samym początku leczenia, czyli w momencie wycięcia guza, a nawet wcześniej, podczas biopsji. Te komórki można i trzeba badać, zwłaszcza, że są na to środki z Narodowego Funduszu Zdrowia. Jeżeli w późniejszym przebiegu choroby mamy wskazanie do leczenia immunologicznego, to wiemy, czy ta pacjentka odniesie z niego korzyść, albo że nie jest kandydatką do takiego leczenia lub wymaga bardziej skomplikowanej terapii.

### **Pozostając przy temacie immunologii, mamy dobre wieści dla pacjentek.**

Tak. Od 1 września refundowany jest *dostarlimab*. Powstał nowy program lekowy, który będzie pozwalał stosować ten lek immunologiczny w nawrotowych rakach endometrium, wykazujących wspomnianą wcześniej niestabilność mikrosatelitarną. Po spełnieniu odpowiednich kryteriów, leczenie będzie mogło być wdrożone. Na razie lek będzie dostępny tylko w nawrocie, a nie w pierwotnym leczeniu, ale z pewnością jest to krok w bardzo dobrym kierunku. To uzupełnienie spektrum immuno-onkologii, która stosowana jest już w innych nowotworach. Mamy nadzieję, że za tym pójdą kolejne programy, bo immuno-onkologia ma znaczenie w raku trzonu macicy zaawansowanym i nawrotowym, jest także rozszerzenie wskazań do leczenia w pierwszej linii. Tego sobie bardzo życzymy.

## **Wrzesień jest Miesiącem Świadomości Nowotworów Ginekologicznych. Co Pan Profesor chciałby powiedzieć kobietom, które leczą w tej chwili raka trzonu macicy?**

Drogie Panie! Jeśli są Panie dopiero po diagnozie, po biopsji, szukajcie ośrodka onkologicznego. Wbrew temu, co możecie myśleć i czuć, w leczeniu raka endometrium pośpiech nie jest wskazany. Warto poświęcić tydzień albo dwa na to, aby trafić do specjalistycznego ośrodka. Tam są lekarze z doświadczeniem, tam leczy się kompleksowo. To bardzo ważne, bo jeżeli leczenie pierwotne będzie przeprowadzone niewłaściwie, to żaden ośrodek, żaden lekarz i żaden lek nie naprawią tego, co zrobiono niedobrze na początku. Z kolei chore, które już się zmagają z chorobą, powinny porozmawiać z lekarzem prowadzącym na temat tego, jaki to nowotwór. Powinny zapytać, czy zostały wykonane u nich badania molekularne i co z nich wynika. Jeśli odpowiedź jest negatywna, warto dowiedzieć się dlaczego takich badań nie zlecono i czy można je jeszcze przeprowadzić. Te pacjentki, które otrzymują już chemioterapię, niech zapytają lekarza prowadzącego, czy jest u nich szansa na leczenie immunologiczne. Jeżeli lekarz nie potrafi takiej odpowiedzi udzielić, trzeba szukać ośrodka, w którym uzyskają wytłumaczenie, na czym polega takie leczenie i czy może być u nich wdrożone.

***Bardzo dziękujemy za rozmowę!***



Autoryzowany wywiad prasowy przygotowany przez *Stowarzyszenie Dziennikarze dla Zdrowia* w związku z debatą „Nowotwory ginekologiczne – CZAS DZIAŁAĆ! Edukacja i profilaktyka”, zorganizowaną w ramach cyklu *Quo Vadis Salus Feminae? Miesiąc Świadomości Nowotworów Ginekologicznych*. Wrzesień 2023