STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Leczenie chorych na raka jelita grubego w IV stadium zaawansowania klinicznego choroby przez wiele lat opierało się przede wszystkim na zastosowaniu chemioterapii systemowej. Lepsze poznanie biologii molekularnej raków jelita grubego doprowadziło do wprowadzenia terapii ukierunkowanej na cele molekularne. Aktualnie ocena obecności mutacji w genie *KRAS, NRAS i BRAF* jest standardowym postępowaniem przy kwalifikacji chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego do leczenia przeciwciałami przeciwko EGFR. W badaniach własnych w grupie badanej oceniono również obecność mutacji *PIK3CA*. Z danych literaturowych wynika, że mutacja w genach *RAS* występuje u ok. 45 – 50 % chorych, *BRAF* u około 10 % chorych, a *PIK3CA* u około 40 % chorych. W powszechnym dziś użyciu znajdują się m.in. przeciwciała przeciwko EGFR – cetuksymab i panitumumab, skuteczne niestety jedynie u części chorych na raka jelita grubego. Chorzy z mutacją w genach *KRAS, NRAS, BRAF* nie powinni być leczeni przeciwciałami monoklonalnymi anty - EGFR, ponieważ nie tylko nie przynosi im to korzyści, ale następstwem takiej terapii może być skrócenie czasu ich przeżycia przy jednoczesnym narażeniu na wystąpienie działań niepożądanych.

Zdefiniowanie czynników predykcyjnych a także prognostycznych dla terapii anty – EGFR jest ważne również ze względów medycznych i socjoekonomicznych.

Dokonano próby analizy wartości predykcyjnej i prognostycznej statusu genów *RAS (KRAS, NRAS), BRAF* oraz *PIK3CA* u chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego poddanych leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR. Analizowano wpływ powyższych parametrów na czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, na odsetek odpowiedzi obiektywnych u chorych, u których zastosowano powyższą terapię.

Analizą objęto 110 chorych poddanych terapii anty – EGFR w Białostockim Centrum Onkologii (BCO) w latach 2006 – 2014. Przeprowadzono oznaczenia statusu mutacji genów *RAS (KRAS, NRAS), BRAF* oraz mutacji genu *PIK3CA*, przeanalizowano dokumentację medyczną celem utworzenia bazy danych pod kątem parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Powyższe zmienne skorelowano z 1 – rocznym czasem przeżycia pacjentów. Analizowane czynniki o potencjalnej wartości predykcyjnej i prognostycznej, poszerzono o dodatkowe dane kliniczne i laboratoryjne, takie jak: lokalizacja zmiany pierwotnej (lewostronna vs prawostronna), stan sprawności ogólnej wg WHO, stopień zaawansowania cechy T wg klasyfikacji TNM, obecność oraz liczba przerzutów odległych, stopień nasilenia toksyczności skórnej w trakcie terapii anty – EGFR, wartość leukocytozy, neutrofili, limfocytozy, hemoglobiny, płytek krwi, NLR, PLR oraz CRP.

Stwierdzono, że występowanie mutacji w eksonach 3 i 4 genu *KRAS* oraz 2, 3, 4 genu *NRAS* , a także w eksonie 15 genu *BRAF* stanowią niekorzystny czynnik predykcyjny uzyskania odpowiedzi na leczenie przeciwciałami monoklonalnym anty – EGFR oraz niekorzystny czynnik prognostyczny wpływający na czas przeżycia chorych poddanych powyższej terapii.

Potwierdzono potrzebę rozważenia oceny statusu genu *PIK3CA* przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałami anty-EGFR.

Brak przerzutów odległych oraz niskie zaawansowanie guza nowotworowego (cecha T wg klasyfikacji TNM) wykazały cechy korzystnych czynników prognostycznych.

Występowanie nasilonej toksyczności skórnej u chorych na uRJG leczonych inhibitorami EGFR, stanowi przydatny marker kliniczny odpowiedzi na leczenie anty – EGFR.

Wykazano, że pacjenci z guzem występującym w lokalizacji lewostronnej mają lepsze odpowiedzi na leczenie anty – EGFR w porównaniu z pacjentami z prawostronną lokalizacją guza.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem w momencie uogólnienia choroby, płcią, stopniem sprawności ogólnej (WHO 0 – 1) przed rozpoczęciem leczenia a ich całkowitym czasem przeżycia.