

Biomarkery molekularne w onkologii - przewodnik 2026

HER2, EGFR, BRCA1/2 i PD-L1: co mówią geny o wyborze leczenia raka

Marta Kowalczyk · 08.09.2026

W 2019 roku przez polskie media przeszła historia kobiety z Gdanska, u której rak piersi nawrócił po dwóch latach remisji. Standardowa chemioterapia przestała działać. Dopiero wynik testu na amplifikację genu HER2 zmienił wszystko - okazało się, że guz wykazuje nadekspresję receptora HER2, co otworzyło drogę do trastuzumabu. Dzisiaj, siedem lat później, kobieta żyje i pracuje. To nie jest przypadek wyjątkowy. To jest to, co robi precyzyjna diagnostyka molekularna.

Biomarkery molekularne stały się fundamentem nowoczesnej onkologii. Nie chodzi już o to, gdzie rośnie guz, ale o to, jakim językiem molekularnym mówi. Rak płuc u dwóch różnych pacjentów może mieć zupełnie inny profil mutacji - i wymagać zupełnie innego leczenia. Ten przewodnik wyjaśnia, co wiemy o czterech najważniejszych klasach biomarkerów stosowanych klinicznie w Polsce i na świecie w 2026 roku.

Czym jest biomarker molekularny w onkologii?

Biomarker to mierzalna cecha biologiczna - może to być sekwencja DNA, poziom ekspresji mRNA, białko lub nawet wzorzec metylacji - która dostarcza informacji o stanie choroby, rokowaniu lub odpowiedzi na leczenie. W onkologii biomarkery dzielimy na kilka kategorii funkcjonalnych.

Klasyfikacja biomarkerów

- Diagnostyczne - pomagają potwierdzić lub wykluczyć obecność nowotworu (np. PSA w raku prostaty, CA-125 w raku jajnika)
- Prognostyczne - informują o naturalnym przebiegu choroby niezależnie od zastosowanego leczenia (np. mutacja TP53 jako czynnik złego rokowania)
- Predykcyjne - wskazują, które leczenie będzie skuteczne u danego pacjenta (np. mutacja EGFR jako wskazanie do inhibitorów EGFR)
- Farmakodynamiczne - pozwalają monitorować odpowiedź na terapię w czasie rzeczywistym

Kluczowe jest rozróżnienie między biomarkerem prognostycznym a predykcyjnym, bo w praktyce klinicznej są to zupełnie różne narzędzia decyzyjne. Amplifikacja ERBB2 (HER2) jest jednocześnie markerem złego rokowania i predyktorem odpowiedzi na trastuzumab - rzadki przypadek, gdy jeden biomarker pełni obie funkcje.

Skąd pobieramy materiał do badań?

Tradycyjnie biomarkery oznaczano z tkanki pobranej podczas biopsji lub operacji - tak zwana biopsja tkankowa. Blok parafinowy z guza trafia do laboratorium patologii molekularnej, gdzie po ekstrakcji kwasów nukleinowych przeprowadza się analizę. W Polsce procedury te wykonuje kilkadziesiąt ośrodków referencyjnych, w tym Centrum Onkologii w Warszawie przy ul. Roentgena 5, Instytut Onkologii w Gliwicach oraz

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdansk.

Od okolo 2018 roku rosnie znaczenie biopsji plynnej - analizy krazacego DNA nowotworowego (ctDNA) z probki krwi. To nieinwazyjna metoda, ktora pozwala sledzic ewolucje guza bez powtarzania biopsji. W 2026 roku biopsja plynna weszla do standardow monitorowania leczenia w raku pluca i jelita grubego w kilku europejskich wytycznych.

HER2 - receptor, ktory zmienil onkologie piersi

HER2 (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2), kodowany przez gen ERBB2 zlokalizowany na chromosomie 17q12, jest receptorowa kinaza tyrozynowa nalezaca do rodziny ErbB. Gdy gen ulega amplifikacji lub bialko - nadekspresji, komorka nowotworowa otrzymuje silny sygnal proliferacyjny, ktory napedza wzrost guza.

Epidemiologia i znaczenie kliniczne

Nadekspresja HER2 dotyczy 15-20% rakow piersi i okolo 10-15% rakow zoladka/zlacz zoladkowo-przelykowego. Historycznie rak HER2-dodatni wiazal sie ze zlym rokowaniem - agresywnym wzrostem, wysokim ryzykiem nawrotu i krotszym przezyciem. Wprowadzenie trastuzumabu (Herceptin) w 1998 roku dosloownie odwrocilo te statystyki. Dzis pacjentki z rakiem piersi HER2+ leczone trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem osiagaja mediane przezycia wolnego od progresji przekraczajaca 56 miesiecy w stadium rozszanym - dane z badania CLEOPATRA.

Metody wykrywania HER2

Standardowe postepowanie diagnostyczne obejmuje dwa etapy. Pierwszym jest immunohistochemia (IHC) - barwienie przeciwcialami przeciwko bialku HER2 w skali 0/1+/2+/3+. Wynik 3+ oznacza silna nadekspresje i kwalifikuje pacjenta do leczenia celowanego. Wynik 2+ jest graniczny i wymaga potwierdzenia.

Potwierdzenie uzyskuje sie metoda FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) lub CISH/SISH, ktore bezposrednio mierza liczbe kopii genu ERBB2 w stosunku do chromosomu 17. Stosunek HER2/CEP17 powyzej 2,0 lub srednia liczba sygnalow HER2 powyzej 6,0 na jadro komorkowe stanowi kryterium amplifikacji.

Od 2023 roku wytyczne ASCO/CAP i europejskiego ESMO uwzgledniaja kategorie HER2-low (IHC 1+ lub IHC 2+/FISH-ujemny), ktora otwiera dostep do koniugatu przeciwcialo-lek trastuzumab derukstekan (T-DXd). To istotna zmiana - szacuje sie, ze 45-55% rakow piersi miesci sie wlasnie w tej kategorii.

EGFR - mutacje w raku pluca

Receptor naskorkowego czynnika wzrostu (EGFR, kodowany przez gen EGFR na chromosomie 7p11.2) to kolejna kinaza tyrozynowa z rodziny ErbB. Mutacje aktywujace EGFR - przede wszystkim delecje w eksonie 19 i substytucja L858R w eksonie 21 - napedzaja niekontrolowana proliferacje w 10-15% europejskich i az 30-50% azjatyckich przypadkow niedrobnokomorkowego raka pluca (NSCLC).

Inhibitory EGFR pierwszej, drugiej i trzeciej generacji

Odkrycie mutacji EGFR zapoczatkowalo ere inhibitorow kinaz tyrozynowych (TKI) w NSCLC.

Gefitynib i erlotynib (pierwsza generacja) były przełomem, ale po 9-14 miesiącach u większości pacjentów rozwijała się oporność, najczęściej wskutek pojawienia się mutacji T790M w eksonie 20. Afatynib (druga generacja) działał nieodwracalnie, ale nadal nie pokonywał T790M. Dopiero ozymertynib (trzecia generacja, Tagrisso) - inhibitor selektywnie celujący w T790M - zmienił rokowanie chorych po progresji na TKI pierwszej i drugiej generacji.

Dzisiaj ozymertynib stosowany w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NSCLC z mutacją EGFR wydłuża medianę przeżycia całkowitego do ponad 38 miesięcy (dane FLAURA). W Polsce ozymertynib jest refundowany od 2021 roku w ramach programu lekowego B.6.

Wykrywanie mutacji EGFR

Złotym standardem pozostaje sekwencjonowanie tkanki guza metoda PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR) lub sekwencjonowania nowej generacji (NGS). NGS ma tę przewagę, że w jednym przebiegu analizuje dziesiątki lub setki genów jednocześnie - co jest szczególnie cenne, gdy chcemy wykluczyć inne mutacje wykluczające stosowanie TKI (np. amplifikacje MET, mutacje KRAS). Czulosc wykrywania mutacji EGFR z biopsji płynnej metoda ddPCR (droplet digital PCR) sięga 0,01% - co pozwala wykryć jedną zmutowaną cząsteczkę DNA na 10 000 kopii.

BRCA1 i BRCA2 - strażnicy genomu i cele terapeutyczne

Geny BRCA1 (chromosom 17q21) i BRCA2 (chromosom 13q12.3) kodują białka zaangażowane w naprawę dwuniciowych pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej (HR). Gdy funkcja tych białek jest upośledzona - wskutek mutacji germinalnej lub somatycznej - komórka traci zdolność do precyzyjnej naprawy DNA i staje się genomowo niestabilna.

BRCA w kontekście ryzyka i dziedziczenia

Germinalna mutacja BRCA1 lub BRCA2 nosi około 1 na 400 osób w populacji ogólnej, ale w grupach o określonym pochodzeniu etnicznym odsetek ten jest wyższy - wśród Żydów aszkenazyjskich sięga 1 na 40. Nosicielki mutacji BRCA1 mają skumulowane ryzyko zachorowania na raka piersi do 72% i na raka jajnika do 44% w ciągu życia. Dla BRCA2 liczby te wynoszą odpowiednio ok. 69% i 17%.

W Polsce badania mutacji BRCA są refundowane dla pacjentek z rakiem piersi lub jajnika spełniających kryteria kliniczne (np. wiek zachorowania poniżej 50 lat, obciążony wywiad rodzinny, rak piersi potrójnie ujemny). Poradnie genetyki onkologicznej prowadzi m.in. Instytut Matki i Dziecka w Warszawie oraz Zakład Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

BRCA a inhibitory PARP - syntetyczna letalność

To jeden z najpiękniejszych przykładów translacji biologii molekularnej do kliniki. Komórki z niedoborem BRCA są uzależnione od alternatywnych szlaków naprawy DNA, w tym od enzymu PARP (polimeraza poli-ADP-rybozy). Zahamowanie PARP w komórkach BRCA-defektywnych prowadzi do kumulacji nienaprawialnych uszkodzeń DNA i śmierci komórki - zjawisko to nazywamy syntetyczną letalnością.

"Syntetyczna letalność to sytuacja, w której żadna z dwóch mutacji sama w sobie nie

zabija komórki, ale ich kombinacja jest dla niej śmiertelna.