

Nowotwory

Journal of Oncology



WYDANIE SPECJALNE



III Kongres
Onkologii Polskiej
WROCLAW

10–13 października 2012 roku

Hala Ludowa oraz Regionalne Centrum Turystyki
Biznesowej, ul. Wystawowa 1

Szanowni Państwo, Drogie Koleżanki i Koledzy,

Mam ogromną przyjemność i zaszczyt powitać Państwa na III Kongresie Onkologii Polskiej we Wrocławiu.

Kongres Onkologii Polskiej jest największym wydarzeniem w polskiej onkologii od kilku lat. Obok czołowych polskich onkologów w kongresie weźmie udział kilkudziesięciu międzynarodowych ekspertów. Wykład Inauguracyjny wygłosi Laureat Nagrody Nobla: Profesor Harald zur Hausen z Niemiec, będziemy gościli również sir Richarda Peto, Petera Boyle, Jacka Cuzicka z Wielkiej Brytanii, Iana Tannocka z Kanady i wielu innych powszechnie znanych onkologów.

Najważniejsze wykłady zostaną przedstawione w sesjach plenarnych. Ponadto będą się odbywały poranne równoległe sesje edukacyjne oraz przedpołudniowe i popołudniowe sesje tematyczne. Będą również jak zwykle sesje satelitarne oraz duża wystawa plakatów. Na kongres wpłynęło ponad 300 prac, część z nich będzie przedstawiona w postaci ustnej, a część w formie plakatów. Zapraszamy też na sympatyczną sesję: „Nie samym chlebem”, podczas której znani polscy onkolodzy przedstawią swoje pozazawodowe zainteresowania. Jak zwykle podczas tego typu kongresów, obradom będą towarzyszyły wydarzenia towarzyskie, podczas których będą Państwo mogli spotkać swoich dobrych znajomych czy też nawiązać nowe kontakty. Mam nadzieję, że wszyscy z wielką przyjemnością spędzą kilka dni w pięknym Wrocławiu.

Zapraszam Państwa bardzo serdecznie

Prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
Przewodniczący Komitetu Naukowego
III Kongresu Onkologii Polskiej,
Prezes Zarządu Głównego PTO

Jedną z głównych bolączek naszego systemu rozpoznawania i leczenia nowotworów jest jego ekstensywny charakter, czego typowym przykładem jest dominacja szpitalnego modelu leczenia — generującego ogromne i niepotrzebne koszty, które można by przeznaczyć na innowacyjne technologie, nowe leki i poprawę infrastruktury. Sukces w onkologii zależy bowiem w największym stopniu od dostępu do specjalistycznych technologii służących diagnostyce i leczeniu nowotworów

Czas na onkologię

■ Jacek Jassem

Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny



Jakie są najważniejsze zadania Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego na najbliższe lata?

Obejmując w 2010 roku zaszczytną funkcję przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, obiecałem zainicjowanie działań służących poprawie funkcjonowania polskiej onkologii. Fakty są bowiem takie, że mimo dużego wysiłku państwa, w tym realizowanego od 2005 roku Narodowego Programu Zwalcza-

nia Chorób Nowotworowych, Polska nadal znajduje się w ogonie Europy w wynikach leczenia nowotworów. Inicjatywa PTO wpisuje się w postulat Europejskiego Partnerstwa Na Rzecz Walki z Rakiem, zobowiązujący państwa Unii Europejskiej do przedstawienia do 2013 roku narodowych programów, które do 2020 roku mają zwiększyć skuteczność walki z chorobami nowotworowymi o 15 procent.

Co już udało się osiągnąć?

Postanowiliśmy w gronie ekspertów zastanowić się nad przyczynami obecnego stanu rzeczy i zaproponować rozwiązania mieszczące się w granicach możliwości państwa. Efektem tych działań było przygotowanie i opublikowanie w ubiegłym roku dwutomowego opracowania — Białej Księgi Polskiej Onkologii (dostępnej w całości na stronie internetowej PTO: <http://www.pto.med.pl/>).

Co wynika z tego opracowania?

Pierwsza część naszego opracowania to oparta na bardzo rzetelnych danych analiza stanu polskiej onkologii na tle innych krajów europejskich, na przykładzie dwóch ważnych nowotworów: raka piersi i raka jelita grubego.

Skupiliśmy się na czynnikach, które można zmierzyć i które wpływają na wyniki leczenia. Pokazaliśmy, że tak zwana śmiertelność populacyjna w Polsce, oznaczająca w skrócie liczbę zgonów z powodu danego nowotworu w odniesieniu do liczby nowych zachorowań, należy do najwyższych w Europie. Wskaźnik ten co prawda obniża się, ale tempo tego spadku jest wolniejsze niż w innych krajach, a w ciągu ostatnich 10 lat nie zanotowano postępu. Ta sytuacja utrzymuje się, mimo znacznego wzrostu środków wydawanych na onkologię. Z drugiej strony środki te są w Polsce nadal dużo mniejsze niż w większości państw UE, w tym w państwach o zbliżonym rozwoju gospodarczym.

Wydaje się, że gorsze wyniki leczenia nowotworów w Polsce nie są spowodowane zbyt małą liczbą lekarzy zajmujących się onkologią — jest ich proporcjonalnie tylu, ilu w państwach o znacznie większej skuteczności leczenia. Na pewno wyniki leczenia nie wynikają też ze zbyt małej liczby łóżek szpitalnych w onkologii — tutaj istnieje wręcz odwrotna zależność. Na przykład w Finlandii, gdzie skuteczność leczenia należy do najwyższych w Europie, jest ich w przeliczeniu na liczbę mieszkańców o połowę mniej niż

w Polsce. Mówię o tym od lat — jedną z głównych bolączek naszego systemu rozpoznawania i leczenia nowotworów jest jego ekstensywny charakter, czego typowym przykładem jest właśnie dominacja szpitalnego modelu leczenia. W dzisiejszej onkologii większość procedur można bez większego ryzyka zrealizować w trybie ambulatoryjnym lub półambulatoryjnym. W Polsce nadal tysiące chorych leżą niepotrzebnie w szpitalu podczas wielotygodniowej radioterapii, ponieważ nie ma możliwości umieszczenia osób zamiejscowych w znacznie tańszych przyszpitalnych lub komunalnych hotelach. Na niektóre diagnostyczne badania czeka się miesiącami, a żeby je przyspieszyć, kładzie się chorych do szpitala, co ogromnie zwiększa koszty. To klasyczna sytuacja błędnego koła. Wiele leków onkologicznych, w tym stosowanych doustnie, wymaga przyjęcia chorego do szpitala. Przychodnie onkologiczne zapchane są chorymi prowadzonymi tam wiele lat po zakończeniu onkologicznego leczenia, bo lekarze POZ obawiają się ich przejścia i nie mają możliwości zlecenia niezbędnych obrazowych badań kontrolnych. To są ogromne i niepotrzebnie wydawane środki, które można by przeznaczyć na innowacyjne technologie, nowe leki i poprawę infrastruktury.

W naszym raporcie udowodniliśmy, że sukces w onkologii zależy w największym stopniu od dostępu do specjalistycznych urządzeń służących diagnostyce i leczeniu nowotworów, takich jak mammografy, tomografy komputerowe, aparaty rezonansu magnetycznego i przyspieszacz liniowy. Od siebie dodam, że sukces zależy także od właściwego wykorzystania tych urządzeń. W Polsce nadal są bardzo drogie aparaty, które pracują po kilka godzin dziennie, bo nie ma pieniędzy, aby zapłacić za ich pełne wykorzystanie. Łatwiej jest kupić nowe, drogie urządzenie niż wydłużyć o kilka godzin czas

pracy istniejących. Zmarą i przeżytkiem jest pięciogodzinny dzień pracy personelu zakładów radiologii i radioterapii oraz pracowni izotopowych, bardzo utrudniający racjonalne wykorzystanie aparatury.

W Białej księdze wykazaliśmy również, że złe wyniki leczenia nowotworów w Polsce są w dużym stopniu pochodną niewłaściwej organizacji systemu ochrony zdrowia, braku wyspecjalizowanych jednostek, np. na wzór coraz bardziej popularnych w Europie *Breast Cancer Units*. Zamiera w Polsce wielodyscyplinarność opieki onkologicznej i konsyliarny sposób podejmowania decyzji. Niepowodzeniem jest obecny stan badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy i raka piersi, a badania w kierunku nowotworów jelita grubego znajdują się nadal w pilotowej fazie. Osoby, u których wykrywa się w tych badaniach podejrzane zmiany, czekają zbyt długo na kolejne etapy diagnostyki i na leczenie, co zupełnie niweczy podjęty trud i zainwestowane środki. Nie ma żadnego systemu koordynacji opieki nad chorym nowotworowym – często jest on pozostawiony sam sobie i „gubi się” w systemie.

Co zawiera druga część Białej Księgi?

Opierając się na danych zawartych w pierwszej części Białej Księgi, w jej drugiej części zaproponowaliśmy działania zmierzające do poprawy obecnej sytuacji. W zaproponowanej strategii, określiliśmy cel główny (dla każdego z obu nowotworów), 6 celów szczegółowych i około 20 działań, które mają prowadzić do ich osiągnięcia.

Celem głównym jest zmniejszenie negatywnych następstw zachorowania na raka piersi i raka jelita grubego w Polsce. Za cele szczegółowe uznaliśmy ograniczenie występowania i wpływu czynników ryzyka (profilaktyka pierwotna), zwiększenie skuteczności wczesnego wykrywania (profilaktyka wtórna), poprawę skuteczności leczenia, poprawę jakości życia chorych, zarządzanie systemem wsparte wyczerpującą informacją oraz osiąganie wysokiej efektywności ekonomicznej prowadzonych działań. Chciałbym zwrócić uwagę, że nie kładziemy głównego nacisku na zwiększenie środków przeznaczanych na onkologię (choć to jest również konieczne), ale przede wszystkim na działania organizacyjne. »



» Natura raka piersi i raka jelita grubego sprawia, że możliwości profilaktyki pierwotnej są tu bardzo ograniczone. Można co prawda promować większą aktywność fizyczną czy zdrowszą dietę, ale działania te nie zmniejszą istotnie zachorowalności. Będzie ona nadal rosnąć, ponieważ średni wiek mieszkańców Polski wzrasta, a do tego dokładają się pewne czynniki ogólnocywilizacyjne, takie jak nieodpowiednia dieta czy brak ruchu. W tej sytuacji najważniejszą rolę przypisano wczesnemu wykrywaniu i sprawnemu prowadzeniu leczenia. Tego typu rozwiązania nie są niczym odkrywczym. Wiadomo bowiem, że nowotwory należy wcześniej wykrywać i sprawnie leczyć. Kluczowe jest jednak pytanie, jak do tego doprowadzić.

W naszej strategii wykorzystujemy często opartą na merytorycznych podstawach metodę *evidence-based health policy*, podobną do znanej wszystkim *evidence based medicine* (EBM). Wskazujemy na przykład, że poprawy wymaga działający obecnie program badań przesiewowych, choć nie podajemy prostych rozwiązań, jak to zrobić. Przygotowanie zmian w tej dziedzinie wymaga solidnej refleksji, odpowiedniej interpretacji efektów podobnych pro-

gramów realizowanych za granicą, być może także zasięgnięcia opinii tamtejszych ekspertów. Kładziemy duży nacisk na sprawny system informacyjny, dalszą poprawę działania Krajowego Rejestru Nowotworów czy jego wzmocnienia przez współpracę z NFZ.

W zakresie poprawy skuteczności leczenia prezentujemy ogólny kierunek oparty na kilku filarach:

- wielodyscyplinarnym planowaniu i prowadzeniu leczenia;
- koncentracji opieki w wyspecjalizowanych ośrodkach, które będą miały odpowiednią liczbę chorych oraz możliwość optymalnego rozpoznawania i leczenia nowotworów, zarówno pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym;
- koordynacji całości procesu diagnostyczno-terapeutycznego przez określone ośrodki odpowiedzialne za danego chorego;
- aktywnym promowaniu standardów postępowania, przy zachowaniu niezbędnego poziomu klinicznej niezależności poszczególnych lekarzy;
- monitorowaniu jakości procesu diagnostyczno-terapeutycznego oraz osiąganych wyników, zarówno w odniesieniu do poszczególnych populacji, jak i konkretnych jednostek.

Wymienione kierunki są zgodne z diagnozą postawioną w pierwszej części Białej księgi a także z wynikami badań i studiów na temat czynników, które przyczyniły się do osiągnięcia sukcesu w onkologii, w innych krajach. Podobne kierunki zmian proponowane są np. przez Europejskie Towarzystwo Specjalistów w Dziedzinie Raka Piersi (EUSOMA). Obecnie należy podjąć wysiłek szczegółowego zaplanowania tego programu i jego implementacji.

Strategia działania w odniesieniu do raka piersi i raka jelita grubego jest zatem solidnie przemyślana i oparta na najlepszych wzorcach. Liczymy, że ułatwi ona przyszłe prace nad kolejnymi nowotworami. Obecnie PTO stara się pozyskać poparcie głównych sił sprawczych w polskim systemie ochrony zdrowia — Ministra Zdrowia, NFZ a także innych środowisk medycznych. Jak w każdym takim przedsięwzięciu, skutek jest niepewny. Ale dzięki optymizmowi i emocjonalnemu zaangażowaniu wielu osób, a także przychylności szerokich środowisk medycznych, szanse na sukces są duże. ■



Immunologia nowotworów



■ Marek Jakóbiś

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Jaka jest rola mechanizmów immunologicznych w kancerogenezie?

Proces powstawania nowotworu obejmuje wiele etapów, z których najważniejsze to inicjacja, promocja i progresja. Proces ten od pierwszych zmian zachodzących w genomie komórki do powstania w pełni rozwiniętego nowotworu może trwać nawet kilkadziesiąt lat. Na każdym jego etapie operują naturalne mechanizmy obronne. Dzięki nim tylko bardzo nieliczne komórki spośród wielu tysięcy, które weszły na drogę karcynogenezy, dają początek powstania nowotworu złośliwego. Mechanizmy immunologiczne włączają się do obrony przeciwnowotworowej pod koniec tego procesu.

Odpowiedź immunologiczna na rozwijający się nowotwór wymaga kooperacji wielu komórek. Bardzo ważnymi spośród nich wydają się być limfocyty T pomocnicze (Th). To one bowiem inicjują rozwój zarówno odpowiedzi humoralnej, czyli powstawania przeciwciał przeciwnowotworowych, a także odpowiedzi ko-

mórkowej, w której ważną rolę odgrywają cytotoksyczne limfocyty T (Tc) zdolne do zabijania komórek nowotworowych. W pełni rozwinięta odpowiedź immunologiczna prowadzi do bezpośredniego i pośredniego niszczenia komórek nowotworowych wieloma sposobami. Najważniejsze elementy odpowiedzi przeciwnowotworowej to:

- cytotoksyczność limfocytów Tc,
- cytotoksyczność naturalnych komórek cytotoksycznych, czyli komórek NK,
- cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC),
- cytotoksyczność zależna od przeciwciał i dopełniacza (CDC),
- aktywność niektórych cytokin, np. TNF, IFN- γ .

Jednak komórki nowotworowe, dzięki ciągłej zmienności, wymykają się spod kontroli immunologicznej, używając różnych sposobów. Komórki nowotworowe często tracą antygeny nowotworowe albo cząsteczki MHC prezentujące te antygeny limfocytom T. Na ogół nie mają one również odpowiednich cząsteczek ko-stymulujących. Komórki nowotworowe mogą również nabywać zdolność syntezy cytokin hamujących odpowiedź immunologiczną, takich jak np. interleukina 10 lub TGF- β . Dodatkowo, układ odpornościowy chorego na nowotwór zamiast rozwinąć odpowiedź niszczącą nowotwór, rozwija tolerancję immunologiczną na antygeny nowotworowe. Dlatego właśnie tak trudno pobudzić odpowiedź przeciwnowotworową, na przykład przy użyciu szczepionek. W rzadkich sytuacjach komórki nowotworowe mogą nabyć zdolność do zabijania atakujących je limfocytów Tc i, co ciekawe, używają tej samej „broni”, którą próbują zastosować limfocyty Tc przeciw komórkom nowotworowym.

Jakie są możliwości immunoterapii nowotworów?

Immunoterapia nowotworów obejmuje:

- pobudzenie odporności nieswoistej,
- podawanie przeciwciał monoklonalnych,
- podawanie określonych cytokin,
- podawanie limfocytów T cytotoksycznych
- szczepionki przeciwnowotworowe.

W celu pobudzenia odporności nieswoistej można, na przykład, podawać odpowiednie czynniki (ligandy) aktywujące receptory Toll-podobne lub szczepionkę BCG.

„Nieuzbrojone” przeciwciała mogą indukować zabijanie komórek nowotworach poprzez wiele mechanizmów. Jeszcze większą skuteczność terapeutyczną wykazały koniugaty przeciwciał z radioizotopami takimi jak jod I¹³¹ lub itr Y⁹⁰ emitującymi wysokoenergetyczne cząsteczki β lub koniugaty przeciwciał z lekiem przeciwnowotworowym. Zaprobowano je już w klinice do leczenia niektórych chłoniaków. W terapii nowotworów znajdują również zastosowanie przeciwciała blokujące sygnały hamujące rozwój odpowiedzi immunologicznej.

Spśród wielu cytokin wykazujących działanie przeciwnowotworowe, zastosowanie w leczeniu niektórych nowotworów znalazły dotychczas tylko: interleukina 2, interferon α i czynnik martwicy nowotworu. Niestety, podawanie ich jest połączone z wysoką toksycznością.

Coraz większe zainteresowanie w leczeniu nowotworów budzą szczepionki przeciwnowotworowe, a także podawanie limfocytów T cytotoksycznych. Choć pierwsza szczepionka została już zatwierdzona w Stanach Zjednoczonych do leczenia zaawansowanego raka prostaty, skuteczność terapeutyczną tej i innych testowanych szczepionek przeciwnowotworowych należy nadal uznać za mało zadawalającą. Natomiast coraz lepsze wyniki daje podawanie limfocytów T cytotoksycznych pacjenta, które najpierw pozaustrojowo nie tylko aktywuje się i namnaża, ale drogą manipulacji genetycznych wyposaża w receptory rozpoznające antygeny nowotworowe. ■

Rak płuca jest w ostatnim okresie przedmiotem bardzo intensywnych badań poznawczych, translacyjnych i klinicznych. Wrzesień 2012 roku można by wręcz nazwać miesiącem odkryć w dziedzinie tego nowotworu — w czołowych pismach medycznych ukazały się prace dotyczące sekwencjonowania genomu poszczególnych postaci histologicznych tego nowotworu, ze szczególną analizą zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu biologicznym, mogących być punktem uchwytu nowych leków ukierunkowanych molekularnie. Wszystko to stało się możliwe dzięki burzliwemu rozwojowi technik biologii molekularnej, przede wszystkim sekwencjonowania nowej generacji, umożliwiającym poznanie genomu nowotworu w stosunkowo krótkim czasie, przy względnie niewielkich środkach finansowych

Rak płuca — nowe odkrycia w biologii i klinice

■ Rafał Dziadziuszko

Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

W ostatnim czasie rak płuca jest przedmiotem wielu ważnych doniesień naukowych. Czy mógłbyś je krótko skomentować?

Rzeczywiście, rak płuca jest w ostatnim okresie przedmiotem bardzo intensywnych badań poznawczych, translacyjnych i klinicznych. Wrzesień tego roku można by wręcz nazwać miesiącem odkryć w dziedzinie tego nowotworu — w czołowych pismach medycznych, takich jak *Nature Genetics*, *Cell* czy *Proceedings of National Academy of Science* ukazały się prace dotyczące sekwencjonowania genomu poszczególnych postaci histologicznych tego nowotworu, ze szczególną analizą zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu biologicznym, mogących być punktem uchwytu nowych leków ukierunkowanych molekularnie. Wszystko to stało się możliwe dzięki burzliwemu rozwojowi technik biologii molekularnej,

przede wszystkim sekwencjonowania nowej generacji, umożliwiającym poznanie genomu nowotworu w stosunkowo krótkim czasie, przy względnie niewielkich środkach finansowych. Indywidualne określenie kilkuset „najważniejszych” somatycznych zaburzeń genetycznych nowotworu jest już dzisiaj możliwe w indywidualnych sytuacjach klinicznych. Oprócz stosunkowo dobrze poznanych mutacji genów takich jak *EGFR*, *HER2*, *KRAS* czy *BRAF*, w raku gruczołowym płuca odkryto niedawno obecność rearanżacji obejmujących ważne onkogeny, w tym *ALK*, *ROS1* i *RET*. Zaburzenia genomu raka płaskonabłonkowego płuca pozostają nieco mniej poznane, choć i w tym zakresie dzieje się bardzo wiele.

Wszystkie te odkrycia są fascynujące, ale wydają się bardzo odległe od codziennej praktyki.



Czy doczekamy czasu, kiedy określenie genomu raka płuca stanie się istotne przy podejmowaniu decyzji klinicznych?

Precedensem w tym zakresie jest leczenie inhibitorem EGFR chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją aktywującą *EGFR* w guzie. Bardzo obiecującą grupą leków są inhibitory ALK, aktywne u chorych z rearan-

zając genów *ALK* lub *ROS1*. Wiele innych zaburzeń jest przedmiotem intensywnie prowadzonych badań klinicznych, których wstępne wyniki są bardzo obiecujące. Większość „wiodących zaburzeń genetycznych” występuje rzadko lub bardzo rzadko — nie więcej niż u kilku procent ogółu raków płuca. Paradoksalnie, niedrobnokomórkowy rak płuca jest więc grupą biologicznie różnych „chorób sierocych”, dla których wykazanie poprawy czasu przeżycia w kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją będzie bardzo trudne.

Z terapeutycznego punktu widzenia, niektóre z zaburzeń genetycznych prowadzą do powstania nieprawidłowych białek stanowiących bardzo dobry punkt uchwytu leków i wykazanie skuteczności tych leków wydaje się tylko kwestią czasu. Należy do nich większość nieprawidłowych kinaz receptorowych. Inne — jak na przykład białko *RAS*, nieprawidłowe czynniki transkrypcyjne lub nieprawidłowe produkty genów supresorowych nowotworów, są nadal znacznym wyzwaniem. Tak więc, nie wszystkie informacje wynikające z określania zaburzeń genetycznych guza posiadają bezpośrednie implikacje terapeutyczne.

Określanie indywidualnych cech genetycznych nowotworów jest również wyzwaniem z punktu widzenia organizacji pracy laboratorium diagnostycznego i dostępności nowych leków w Polsce. Dzięki współpracy z prof. Januszem Limonem i jego Zespołem w Gdańskiej Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki już dziś mamy możliwość określania wielu tych zaburzeń w prowadzonych przez nas projektach badawczych. Wykazanie obecności tych zaburzeń rodzi jed-

nak wiele dylematów w przypadku ograniczonego dostępu do leków — dla niektórych raka płuca nie ma wśród wskazań rejestracyjnych, ich stosowanie jest więc obwarowane szczególnymi zasadami. Sytuacje utrudnia to, że w Polsce nie ma praktycznie możliwości stosowania nowych, jeszcze niezarejestrowanych leków w ramach programów rozszerzonego dostępu czy *compassionate use*. Koszt tych leków jest często bardzo wysoki, przekraczający możliwości kontraktu wielu placówek i możliwości finansowe leczonych chorych. Poza projektami badawczymi, szczegółowe określanie zaburzeń genomu nowotworu będzie miało praktyczne znaczenie po zebraniu dalszych dowodów skuteczności tych leków i ustaleniu zasad ich dostępności. Wymaga to skoordynowanego działania przemysłu farmaceutycznego, organów rejestracyjnych i wydających opinie dotyczące efektywności ekonomicznej, a także środowisk lekarskich.

Wiem, że osobiście uczestniczysz w wielu badaniach dotyczących predykcyjnych czynników dla nowych leków ukierunkowanych molekularnie w raku płuca — czy możesz krótko przedstawić wyniki tych prac?

Wiele lat zajęło mi zrozumienie wartości predykcyjnej wielu cech biologicznych i aberracji genetycznych guza w odniesieniu do leczenia chorych inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR*. Prace te prowadziliśmy wraz z Prof. Jackiem Jassemem i Zespołem w Gdańsku oraz podczas mojego pobytu na stypendium na Uniwersytecie w Kolorado w Denver. Kolejnym etapem była ocena wybranych zaburzeń szlaku insulinopodobne-

go czynnika wzrostu, dla którego leki ukierunkowane molekularnie niestety nie spełniły oczekiwań. Obecnie koncentrujemy się wokół kilku zagadnień: praktycznych aspektów diagnostyki mutacji *EGFR* w raku płuca (np. diagnostyki na podstawie wolnokrążącego DNA w krwi obwodowej) oraz oceny aberracji kilku innych ważnych onkogenów, w tym *MET*, *ALK*, *ROS1*, *FGFR1* i *PIK3CA*. Uczestniczymy też w kilku projektach międzynarodowych, między innymi kontynuujemy współpracę z Uniwersytetem w Kolorado i prowadzimy wspólne badania z Europejską Platformą do Badań Raka Płuca (ETOP). W Klinice toczy się kilka badań z lekami ukierunkowanymi molekularnie, co daje podstawę do własnych obserwacji wobec wiedzy wyniesionej z laboratorium. Dużym projektem badawczym prowadzonym przez Prof. Witolda Rzymana jest ocena markerów molekularnych w krwi obwodowej dla wczesnego wykrywania raka płuca — moim zadaniem jest tu ocena profili mikroRNA.

Wszystkie te projekty są olbrzymim wyzwaniem dla lekarza praktyka. Połączenie pracy badawczej z pracą kliniczną jest wyjątkowo trudne i możliwe jedynie przy współpracy wielu osób, z którymi mam przyjemność pracować w Gdańsku — zarówno w laboratorium kierowanym przez Prof. Janusza Limona, jak i mojej macierzystej Klinice. Nagrodą jest podziękowanie chorych, którym udało się znacząco pomóc, łącząc wiedzę laboratoryjną z możliwościami leczenia nowymi lekami, zarówno w ramach badań klinicznych, jak i poza nimi. ■

Programy lekowe w onkologii

Wyrazem odnajdywania miejsca nowych leków i metod leczenia przeciwnowotworowego w praktyce klinicznej są zmiany w programach lekowych i tworzenie nowych. Wzrasta liczba programów — w przeszłości terapeutycznych, a obecnie lekowych — a także przeznaczane na nie nakłady finansowe. Zwiększyły się również środki na finansowanie chemioterapii i metod wspomagającego leczenia w onkologii

■ Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Czy leki, które zostały wprowadzone do codziennego postępowania w ostatnim czasie, poprawiły wyniki leczenia chorych na nowotwory?

Poprzedni Kongres Polskiej Onkologii odbył się w okresie, gdy systemowe leczenie chorych na nowotwory polegało w praktyce klinicznej na chemioterapii i — w przypadku hormonozależnych nowotworów — hormonoterapii. Wybór metody leczenia był wówczas, niemal wyłącznie, oparty na demograficznych i klinicznych czynnikach predykcyjnych. Wyjątkiem była hormonoterapia — archetyp ukierunkowanego molekularnie leczenia — dzięki wcześniejszej identyfikacji znaczenia steroidowych receptorów hormonalnych. Wówczas zaczęły pojawiać się leki ukierunkowane (tzw. „celowane”), jednak jedynie do leczenia imatynibem, trastuzumabem i rytuksymabem potrafiłmy dobrać chorych odnoszących największe korzyści. Obecnie jest dostępnych więcej leków ukierunkowanych molekularnie, których stosowanie może być coraz

bardziej dostosowane do określonych profili chorych. Naturalnie, minione lata były okresem poszukiwań i prób z różnymi wynikami. Dzisiaj można z perspektywy czasu wskazać wiele osiągnięć — identyfikacji leków, które zostały wprowadzone do codziennego postępowania i przyczyniły się do uzyskania niekwestionowanych korzyści dla chorych na nowotwory.

Jakie konkretnie?

Przykładami są:

- nowotwory podścieliska układu pokarmowego — udokumentowanie wartości imatynibu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym i, następnie, wykazanie dodatkowych korzyści pod względem GIST czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz czasu przeżycia całkowitego w następstwie 3-letniego leczenia w porównaniu z 12-miesięcznym stosowaniem leku u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu;
- niedrobnokomórkowe raki płuca — wykrycie różnic pod względem



biologii z określeniem biomarkerów różnicujących grupę nowotworów pod względem prognostycznym i wprowadzenie, w konsekwencji, kilku leków ukierunkowanych molekularnie (gefitynib, erlotynib i kryzotynib) oraz możliwości dostosowania chemioterapii do rodzaju nowotworu (np. pemetreksed);

- rak gruczołu krokowego — zmiana określania stanu oporności na leczenie hormonalne (wprowadzenie pojęcia — raka opornego na kastrację) i wprowadzenie nowych możliwości postępowania w stadium oporności na kastrację (abirateron);
- rak nerkowo-komórkowy — poznanie udziału genetycznych i molekularnych mechanizmów w etiopatogenezie i wprowadzenie nowych leków ukierunkowanych na różne cele stosowanych sekwencyjnie

i umożliwiającą istotne wydłużenie czasu przeżycia chorych.

Wyrazem odnajdywania miejsca wymienionych oraz innych metod leczenia przeciwnowotworowego w praktyce klinicznej są zmiany w programach lekowych lub tworzenie nowych. Porównanie liczby programów — wówczas terapeutycznych, a obecnie lekowych — oraz wzrost finansowych nakładów przeznaczonych na programy jest przekonującym dowodem. Zwiększyły się również środki na finansowanie chemioterapii i metod wspomagającego leczenia w onkologii.

Jakie czynniki obecnie mają wpływ na jakość i skuteczność leczenia onkologicznego?

Jednocześnie światowa onkologia dzięki dokładniejszemu rejestrowaniu informacji epidemiologicznych i analizowaniu wyników badań klinicznych wypracowała podstawowe zasady

postępowania, które mają wpływ na jakość leczenia onkologicznego. Ujęto je w pięciu rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO *American Society of Clinical Oncology*), które zostały opracowane z uwzględnieniem zasad medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*), i mówią o tym, by:

- u chorych z nowotworami litymi nie stosować przeciwnowotworowego leczenia, jeżeli charakteryzują się:
 - niskim stanem sprawności (stopnie 3 lub 4 według klasyfikacji Zubroda);
 - brakiem korzyści w następstwie uprzedniego leczenia prowadzonego zgodnie z zaleceniami opartymi na naukowych dowodach;
 - niemożnością (niespełnienie kryteriów) włączenia do badań klinicznych;
 - nieobecnością dowodów klinicznej wartości kolejnych linii leczenia;
- u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego z niskim ryzykiem

wystąpienia przerzutów nie stosować diagnostyki z udziałem pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*) lub/i komputerowej tomografii (KT) oraz scyntygrafii kości w celu określenia stopnia zaawansowania;

- u chorych na wczesnego raka piersi z niskim ryzykiem uogólnienia choroby nie stosować diagnostyki z udziałem PET lub/i KT oraz scyntygrafii kości w celu określenia stopnia zaawansowania;
- u chorych na raka piersi bez objawów nie stosować oznaczania biomarkerów i diagnostyki z udziałem PET lub/i KT oraz scyntygrafii kości w celu monitorowania choroby;
- u chorych z ryzykiem wystąpienia neutropenii podczas chemioterapii, które jest niższe niż 20% nie stosować hematopoetycznych czynników wzrostu w pierwotnej profilaktyce.



Podsumowując wyniki ankiety przeprowadzonej w 2012 roku wśród 21 ośrodków działających w sieci placówek onkologicznych w Polsce, należy stwierdzić, że w naszym kraju rośnie długość życia, a więc wzrasta również zapadalność na nowotwory, a liczba zgonów przekracza już liczbę spowodowanych chorobami układu krążenia (zmiana w stosunku do lat 90. XX w.). Wskaźniki przeżycia względnego w chorobach nowotworowych sytuują Polskę w końcowej grupie krajów Europy. Plany na przyszłość dotyczą poprawy systemu nauczania studentów, rozwoju specjalizacji onkologicznych, wielospecjalistycznych centrów, podniesienia jakości usług i skrócenia czasu od diagnozy do terapii i rozwoju nowych leków i technik leczenia. Polska sieć onkologiczna powinna być częścią sieci europejskiej

Ośrodki działające w sieci placówek onkologicznych w Polsce — 2012

■ **Andrzej Kułakowski** ■ **Stanisław Gózdź**

Świętokrzyskie Centrum Onkologii

Jak dużo osób w Polsce choruje na raka?

W 2012 roku — 80 lat od początków rozwoju organizacji sieci placówek onkologicznych w Polsce, wysłano do 21 ośrodków ankiety i otrzymano odpowiedzi od 21 z nich.

Na około 38 milionów ludności stwierdzono około 143 000 nowych zachorowań na nowotwory, co w roku 2012 (biorąc pod uwagę niedorejestrowanie) może osiągnąć około 160 000. Społeczeństwo się starzeje, ponad 60% nowotworów występuje u osób powyżej 65. roku życia, a roczny przyrost zachorowań wynosi 1,5–2%. Obecnie w naszym kraju żyje ponad 320 000 osób z chorobą nowotworową.

Jakie nowotwory występują najczęściej?

Najczęściej u mężczyzn występuje rak płuca, gruczołu krokowego, jelita grubego i pęcherza moczowego, a u kobiet rak gruczołu piersiowego, jelita grubego, płuca i narządów rodnych. U mężczyzn uzyskuje się 35% wyleczeń

5-letnich, u kobiet 55% — średnia wynosi około 42%.

Jak można by podsumować działalność placówek sieci onkologicznej w Polsce?

W ośrodkach publicznej sieci onkologicznej jest zatrudnionych około 14 000 osób — z tego około 2500 lekarzy (160 profesorów i docentów, 600 dr. med.), około 4000 pielęgniarek i 1200 techników.

Wszystkie ośrodki onkologiczne posiadają podstawową aparaturę do diagnostyki obrazowej (USG, mamografy, tomografy komputerowe), 21 aparatów rezonansu magnetycznego oraz 7 skanerów pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). Posiadają laboratoria badań podstawowych, 5 ośrodków ma możliwość badań molekularnych, wszystkie prowadzą badania patomorfologiczne.

Obecnie są w Polsce cztery cyklotrony dla produkcji radiofarmaceutyków i 3 komercyjne skanery PET.



Baza terapeutyczna placówek sieci onkologicznej zawiera 5400 łóżek szpitalnych, 90 sal operacyjnych, 92 akceleratorów do teleradioterapii, 28 aparatów do brachyterapii i 77 urządzeń do planowania terapii w systemie 3 D. Rocznie w placówkach sieci leczy się około 400 000 chorych, z tego 65 000 jest operowanych, a około 55 000 napromieniowanych. W ambulatoriach przyjmuje się rocznie około 1 100 000 pacjentów.

Jeżeli uwzględnimy aparaturę działającą w ośrodkach prywatnych, moż-

na stwierdzić, że posiadamy obecnie w kraju 104 akceleratory do teleradioterapii i 38 urzędzeń do brachyterapii (wg W. Bulskiego, 2010).

Gdzie odbywa się leczenie chorych na raka poza siecią ośrodków onkologicznych?

Poza publiczną siecią ośrodków onkologicznych chorzy na nowotwory leczeni są w szpitalach klinicznych uczelni medycznych, klinikach onkologii, hematologii, onkologii dziecięcej oraz w niektórych szpitalach wojewódzkich. Powstają i działają już również niepubliczne zakłady onkologiczne (np. w Bytomiu, Gdańsku, Wieliszewie).

Z badań ogólnopolskich wynika, że ogromna większość pacjentów chorych na nowotwory jest leczona w wielospecjalistycznych centrach sieci onkologicznej. W takich centrach pacjent uzyskuje profesjonalną opiekę, a wyniki leczenia są o kilkanaście punktów procentowych lepsze niż leczonych poza siecią onkologiczną. Polski system opieki onkologicznej zgodny jest z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia i Unii Europejskiej.

Jakie są plany na przyszłość dotyczące działalności placówek sieci onkologicznej w Polsce?

Plany na przyszłość dotyczą poprawy systemu nauczania studentów, rozwoju specjalizacji onkologicznych, rozwoju wielospecjalistycznych centrów (C.C.C), podniesienia jakości usług i skrócenia czasu od diagnozy do terapii i rozwoju nowych leków i technik leczenia.

Polska sieć onkologiczna powinna być częścią sieci europejskiej.

Podsumowując wyniki ankiety, należy stwierdzić, że w Polsce rośnie długość życia, a więc wzrasta również zapadalność na nowotwory, a liczba zgonów przekracza już liczbę spowodowanych chorobami układu krążenia (zmiana w stosunku do lat 90. XX w.). Wskaźniki przeżycia względnego w cho-

robach nowotworowych sytuują Polskę w końcowej grupie krajów Europy.

Mamy za mało lekarzy, specjalistów onkologów, urzędzeń diagnostycznych i terapeutycznych, a monopolistyczny system ubezpieczeniowy nie jest dość wydolny. Z analizy demograficznej jasno wynika, że zachorowalność na nowotwory w Polsce wzrasta tak jak w innych krajach Europy. Prognozy przewidują wzrost zachorowań na raka piersi i raka jelita grubego. Ocena finansowania wykazuje, że wydatki na ochronę zdrowia w Polsce są najniższe w krajach Unii Europejskiej. Również wydatki na leki są najniższe w Europie.

Posiadamy obecnie około 400 specjalistów onkologii klinicznej (chemioterapeutów) — specjalność ta występuje w połowie krajów UE. Posiadamy 450 chirurgów onkologów — specjalność ta występuje w 40% krajów UE. Chirurgi onkolodzy wykonują w Polsce około 2/3 wszystkich planowych operacji nowotworów. Posiadamy 437 specjalistów radioterapii (180 jest w toku kształcenia), a radioterapia jest specjalnością w 80% krajów UE. Ogromna większość polskich specjalistów pracuje w sieci krajowych centrów onkologicznych, gdzie wyniki leczenia, dzięki koordynacji i integracji opieki, właściwej diagnostyce i skojarzonym metodom leczenia, są co najmniej kilkanaście procent wyższe niż w szpitalach czy klinikach powszechnej ochrony zdrowia.

Jakie zmiany zaszły do tej pory i jakie cele osiągnięto w polskich ośrodkach onkologicznych w 2012 roku?

Walka z chorobami nowotworowymi trwa w Polsce już prawie sto lat, Komitet do Zwalczenia Raka powstał w latach 20. ubiegłego wieku i opracował pierwszy Program Walki z Rakiem. Po wojnie, w 1952 roku opracowano Drugi Program Walki z Rakiem, którego celem było utworzenie sieci ośrodków specjalistycznych rozpoznawania i leczenia nowotworów. Powołano Centralny Rejestr Nowotworów (jeden z pierwszych na świecie). W ciągu

10 lat wyszkolono 220 specjalistów onkologów, utworzono ponad 2500 łóżek specjalistycznych i zainstalowano 12 aparatów megawoltowych. W 1975 roku powstał trzeci program — Program Rządowy (jedyne w medycynie) PR6, a następnie w 1985 roku Centralny Program Badawczo-Rozwojowy (CPBR), który realizowano w latach 1976–1990. Zorganizowano 11 pełnoprofilowych specjalistycznych placówek onkologicznych, utworzono 6000 łóżek onkologicznych, wybudowano Centrum Onkologii na Ursynowie w Warszawie i w Gliwicach, przygotowano 600 specjalistów onkologów.

Po transformacji ustrojowej w latach 90. mimo usilnych starań nie pozyskano funduszy na dalsze prowadzenie programu. Udało się jednak za czasów Ministra Zdrowia Jacka Żochowskiego zakupić dla sieci onkologicznej nowoczesną aparaturę radioterapeutyczną za 40 milionów dolarów z tak zwanego Funduszu 200K. Uchroniło to polską radioterapię od totalnej zapaści (obecnie posiadamy ok. 60% potrzebnej aparatury). Na początku XXI wieku powstał Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych w Polsce na lata 2006–2015 (którego finanse wynoszą 3 miliardy złotych).

Trzy pokolenia polskich onkologów stworzyły w kraju sieć wielozadaniowych (komprehensywnych) centrów onkologii (obecnie 22) z kadrą specjalistów (obecnie ok. 1500), które osiągnęły najwyższe (wyższe o kilkanaście procent od średniej krajowej) odsetki wyleczeń i długości przeżycia chorych. Organizacja krajowych sieci *Comprehensive Cancer Centers*, zatrudniających specjalistów realizujących Narodowe Programy Walki z Rakiem, jest zalecana przez UE. Jesteśmy świadkami powstawania europejskiej sieci centrów onkologii (OEI, *Organization of European Cancer Institutes*). Konieczny jest dalszy rozwój metod szkolenia, specjalizacji i rozwoju centrów diagnostyki i leczenia oraz współpracy z krajowym systemem opieki zdrowotnej i uniwersytetami medycznymi oraz krajami Unii Europejskiej. ■

Zasady podejmowania decyzji refundacyjnych w innych krajach

Na podstawie wykładu dr. Macieja Niewady wygłoszonego podczas XV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej — opracowała Renata Słarska

Opowiadanie o refundacji w innych krajach bywa trochę trudne, po pierwsze dlatego, że może być po prostu nudne, po drugie na dobrą sprawę w innych krajach mamy do czynienia z zupełnie inną sytuacją, zupełnie innymi ograniczeniami budżetowymi, zupełnie inaczej zorganizowaną opieką medyczną. W związku z tym, może lepiej jest potraktować ten problem trochę bardziej uniwersalnie, tzn. spróbować przyjrzeć się uniwersalnym problemom refundacyjnym. Bez względu na to, o jakim kraju mówimy i o jakim systemie refundacyjnym, to każdy z tych systemów refundacyjnych będzie miał do czynienia z pewnymi podobnymi wyzwaniami. Najważniejszym z nich są ograniczenia budżetowe. Dysponując nieograniczonym budżetem stać byłoby nas na wszystko, a ocena technologii medycznych w gruncie rzeczy byłaby zbędną aktywnością.

Warto się przyjrzeć, jak problem kosztowo efektywnych terapii jest adresowany przez systemy refundacyjne poza Polską. Ograniczony budżet wymusza na nas podejmowanie decyzji, co chcemy a czego nie chcemy refundować. Żeby to robić w sposób efektywny, tzn. alokować budżet w sposób maksymalnie efektywny, czyli taki, aby maksymalizować efekt terapeutyczny, musimy odpowiedzieć na pytanie: która terapia jest kosztowo efektywna? a która nie jest? Oczywiście, żeby odpowiedzieć na to pytanie, musimy odwołać się do kilku pojęć, takich jak dodatkowy

rok życia skorygowany o jakość (QALY, *quality-adjusted life year*), z którym jest związany próg opłacalności. To koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość różnicuje terapie kosztowo efektywne od terapii kosztownie nieefektywnych. Jest to istotne również dlatego, że nowa rzeczywistość refundacyjna podyktowana ustawą z maja zeszłego roku w gruncie rzeczy wprowadza *explicite* do decyzji refundacyjnych właśnie próg opłacalności. Wśród wielu kryteriów, które Minister właściwy do spraw zdrowia bierze pod uwagę, podejmując decyzję refundacyjną, jest wartość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonej w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto *per capita* — na jednego mieszkańca. Warto zastanowić się, dlaczego QALY zrobił taką piorunującą karierę i jest tak często wykorzystywany w analizach farmakoekonomicznych. Po pierwsze dlatego, że jest bardzo czytelny — kompiluje informacje w dwóch wymiarach: o przedłużeniu życia oraz o tym jak ewentualnie sposób terapii wpływa na jakość życia. Oczywiście jakość życia jest dość skomplikowanym pojęciem i nie będziemy go w tej chwili analizować, ale dla ułatwienia założmy, że na dobrą sprawę może ono być opisane odsetkiem albo liczbą od 1 do 0, gdzie 0 to najgorsza wyobrażalna jakość życia, a 1 najlepsza. Oczywiście dana interwencja może powodować dwa efekty, może wydłużać życie i może po-



prawiać jego jakość. Są to dwa wymiary tworzące QALY. Każda interwencja medyczna mająca przynieść efekt musi powodować pojawienie się określonej wartości QALY. Różnica między interwencjami to właśnie dodatkowe QALY generowane przez inną, alternatywną terapię. Mając do czynienia z brakiem poprawy jakości życia, ale wydłużeniem życia, uzyskujemy dodatkowe QALY. Co się dzieje w takim przypadku, kiedy nie mamy do czynienia z wydłużeniem życia, lecz uzyskujemy poprawę jego jakości? Możemy uzyskać dokładnie tę samą wartość uzyskania dodatkowych QALY, mimo że tak naprawdę nie ma dodatkowego efektu w postaci wydłużenia życia, jest tylko efekt zmiany jego jakości. I ten dualizm oceny efektu terapeutycznego spowodował, że QALY jest tak bardzo popularnym wskaźnikiem. Bez względu na to, o jakiej terapii mówimy, o jakim postępowaniu diagnostycznym czy terapeutycznym, wszystko albo prawie wszystko można

wyrazić w postaci QALY. Dzieje się tak dlatego, że każde działanie medyczne powinno wpływać albo na wydłużenie życia, albo na poprawę jego jakości, albo na jedno i drugie. To powód, dla którego ta jednostka robi taką wielką karierę.

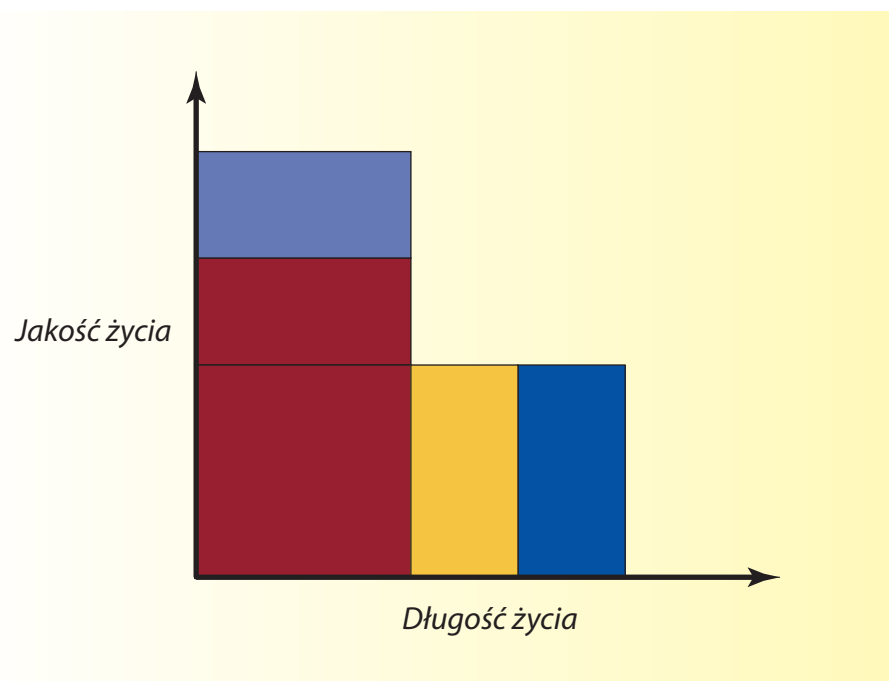
Wartość QALY jest bardzo precyzyjnie opisana w ustawie, tak jak i to, jak powinna być obliczana. Odnosi się wprost do propozycji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), która określa, że takim progiem powinna być trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita*. Nawiasem mówiąc, jest jeszcze wiele innych możliwości, ale w Polsce zaadoptowano akurat tę propozycję. Zgodnie z informacjami podanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznej na początku tego roku, za graniczną wielkość QALY, którą należy w Polsce przyjmować jako próg opłacalności procedur medycznych oszacowanych na podstawie produktu krajowego brutto trzy lata wstecz, więc niezupełnie aktualnego, należy przyjmować kwotę 99 543 zł. Agencja określiła kwotę prawidłowo, tak jak jest zapisane w ustawie, lecz czy precyzja nie jest uderzająca? Jeśli mówimy o granicach opłacalności, to takim często stosowanym wyznacznikiem jest *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) z Wielkiej Brytanii, który też ma określoną granicę. Wynosi ona po pierwsze około 30 tysięcy funtów, po drugie nie ma żadnego dokumentu, który tłumaczy, jak została obliczona. W NICE nie ma informacji, nie ma żadnego dokumentu prawnego, który sankcjonuje 30 tysięcy funtów. To nie jest jedyna słuszna granica, poza tym prawdopodobnie nikt nie wie, jak została wyznaczona, najczęściej podaje się, że wartością, która wyznaczyła granice opłacalności w Wielkiej Brytanii jest dwukrotność średnich zarobków netto. Jak widać, próg opłacalności może odnosić się do czegoś zupełnie innego niż w zaleceniach WHO. W Polsce produktu

krajowego *per capita* brutto, a być może w Wielkiej Brytanii — do dwukrotności średnich zarobków netto, czyli już po odjęciu podatku.

W Stamtach Zjednoczonych, w federalnym akcie prawnym *The Patient Protection and Affordable Care Act* z 2010 roku wskazuje się, że QALY nie powinno być wykorzystywane do podejmowania decyzji refundacyjnych albo do rekomendowania danego sposobu leczenia. Trudno oceniać, kto ma rację: my, Anglicy, czy Amerykanie, widać jedynie, jak różne są tego typu podejścia. Zdaje się, że Amerykanie trochę przesadzili, zresztą sami panowie Peter J. Neuman i Milton C. Weinstein piszą, że takie podejście, wykluczające kalkulację kosztów QALY i wykorzystywanie kosztów QALY jako proggu opłacalności procedur medycznych, tak naprawdę powoduje, że Stany Zjednoczone mają mniejsze szanse na efektywne alokowanie dostępnych zasobów.

W kontekście precyzji oszacowania kosztu QALY, zanim będziemy mówili o kosztach, oszacujmy samo QALY. Co wpływa na QALY? Dwa czynniki: długość życia i jego jakość. Z badań klinicznych w onkologii wiemy, jak trudno jest oszacować oczekiwaną średnią długość życia. Po pierwsze, dlatego że najczęściej w badaniach są na przykład różne

komparatory, bardzo często mamy do czynienia z badaniami o krótkim okresie obserwacji, w związku z czym badamy tylko pewien wycinek czasowy. Bardzo często w badaniach klinicznych nie jest podawana średnia długość przeżycia, ale mediana tego przeżycia, co też wpływa na oszacowanie ewentualnie średniej oczekiwanej długości życia. Czasem w wynikach badań podaje się zastępcze punkty końcowe, konieczność modelowania. Znany jest problem zmiany grup w badaniu klinicznym w trakcie jego trwania, pacjenci, u których następuje progresja, bardzo często mają możliwość przejścia do grupy kontrolnej, w której stosowane jest alternatywne leczenie, co bardzo komplikuje analizę statystyczną. Co do jakości życia, to nawet nie wchodząc w szczegóły, każdy z nas inaczej ją definiuje, albo trochę inaczej postrzega. Na pewno jednak ocena jakości życia będzie zależna od wieku. My sami, mając więcej lub mniej lat, będziemy inaczej oceniać jakość życia, będzie zależna od nasilenia objawów choroby, czasu jej trwania, aż w końcu od oczekiwanej długości przeżycia. Inna będzie jakość przeżycia w momencie, kiedy mamy długą perspektywę i krótką perspektywę przeżycia. To wszystko powoduje, że w pomiarze QALY trudno jest mówić



QUALY

» o precyzyjnej kalkulacji, mówimy raczej o pewnym przybliżeniu i oszacowaniu. Ponadto trzeba wspomnieć o trzech istotnych ograniczeniach wykorzystania QALY w onkologii. Pierwszym takim elementem jest wykorzystanie kwestionariusza EQ-5D. To bardzo prosty kwestionariusz, o pięciu domenach. W jego wyniku można liczbowo przedstawić jakość życia między 0 a 1. Ten kwestionariusz jest podstawowym zalecanym przez NICE do tego, aby szacować dokładnie użyteczność stanu zdrowia, a więc szacować jakość życia w postaci liczby między 0 a 1. Są autorzy, którzy wskazują, że ten kwestionariusz jest bardzo mało wrażliwy, nie został opracowany pod kątem pacjentów onkologicznych, brakuje mu perspektywy pacjenta onkologicznego.

Kolejna kwestia w oszacowaniu użyteczności stanu zdrowia to odwoływanie się do metody handlowania czasem. Pytamy respondentów w ten sposób, że przy stanie zdrowia określonym takim to a takim wynikiem w skali EQ-5D z ilu lat życia przy założeniu, że w tym stanie zdrowia żyliby przez 10 lat, byłiby w stanie zrezygnować, żeby pomniejszone lata przeżyć w pełnym zdrowiu. Zadając to pytanie, tak naprawdę sprowadzamy zagadnienie do pewnej perspektywy. Mówimy, co by było gdyby żyło się 10 lat w tym zdrowiu. Bardzo często nie jest to perspektywa pacjentów onkologicznych. Już w 1988 roku Miyamoto i Eraker donosili o tzw. paradoksie niewrażliwości na zmianę jakości życia w krótkiej perspektywie czasowej. Innymi słowy, model handlowania czasem dla pacjenta onkologicznego, który ma przed sobą krótki horyzont czasowy, zupełnie nie ma zastosowania.

I w końcu ostatni element, tak naprawdę preferencje badamy w populacji ogólnej, nie wśród pacjentów, ogólna populacja nie do końca odzwierciedla, nie zdaje sobie sprawy, co jest ważne, jakie aspekty życia pacjenta z chorobą

nowotworową są istotne. Oczywiście to wszystko powoduje, że precyzyjne oszacowanie koszu QALY jako granicy opłacalności jest, delikatnie mówiąc, bardzo trudne. Na podstawie wieloletnich doświadczeń wspomniany NICE stwierdza, że próba podejścia do terapii onkologicznych albo do terapii końca życia jest trudna i w tej ocenie nie powinny być stosowane kryteria takie same jak dla innych terapii. Stąd też w 2009 roku NICE zaproponował specyficzne kryteria dotyczące terapii końca życia, a wśród nich przede wszystkim terapii onkologicznych. Kryteria odnoszą się do takich sytuacji, w których oczekiwana długość życia pacjentów nie przekracza 24 miesięcy, kiedy leczenie wydłuża życie o co najmniej 3 miesiące. W tym dokumencie dla pacjentów w końcowej fazie życia NICE po raz pierwszy określił, co to jest istotna klinicznie zmiana efektu terapeutycznego, w tym przypadku 3 miesiące wydłużenia życia. To dotyczy także tych sytuacji i tych leków, dla których brakuje leczenia przynoszącego porównywalne korzyści oraz dotyczy to małej liczby pacjentów, bez specyficznego definiowania, co znaczy mała, a co znaczy duża liczba pacjentów. Przykładem pierwszej analizy, która uwzględniła nowe kryteria, była analiza dla lenalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego. Koszt QALY oszacowany dla tego leku wyniósł 41–44 tysięcy funtów, a więc 1,5 raza wyżej niż granica opłacalności. Oczekiwana długość życia pacjentów w tym stadium choroby to 9 miesięcy, a szacowana w Wielkiej Brytanii liczba pacjentów wynosi około 2100. Stosując już nowe kryteria, lek został oceniony pozytywnie mimo wysokiego kosztu QALY. Istotny jest fakt, że wraz z tą regulacją nie został wprowadzony nowy próg opłacalności, tzn. nie powiedziano, że nie będzie to już 30 tysięcy tylko inna kwota. W NICE nie wprowadzono nowego progu opłacalności dla terapii onkologicznej czy też dla terapii dla końca życia, ale jakaś nowa zależność kształtuje się w praktyce tej instytucji.

NICE w swoim podejściu do wykorzystania kosztów QALY jako granicy opłacalności procedur medycznych zdaje sobie sprawę z tego, że to nie jest najlepsza jednostka albo przynajmniej jednostka wymagająca bardzo indywidualnego podejścia, tzn. wykorzystania w sposób świadomy dla różnych, ocenianych technologii medycznych. Jeśli mamy w Polsce w tej chwili jeden koszt QALY = 99 543 zł, to staramy się wszystko sprowadzać absolutnie do jednego mianownika. Najpewniej będziemy mieć z tym duży problem. *National Institute for Clinical Excellence* po wielu latach doświadczeń twierdzi, że tego się nie da zrobić, trzeba tak naprawdę zróżnicować próg opłacalności, czyli koszt QALY; NICE pracuje nad nowym podejściem, które gotowe w 2014 roku prawdopodobnie będzie proponowało podstawową kwotę, obniżoną w stosunku do 30 tys. funtów jednego QALY jako granicę opłacalności dla większości procedur. Natomiast należy się spodziewać, że będziemy mieć podwyższoną granicę w przypadku ciężkich, obecnie praktycznie nieleczonych chorób, dla których nie ma opcji terapeutycznych. W przypadku leków wykazujących innowacyjność i korzyść terapeutyczną w porównaniu z innymi lekami, spodziewamy się, że NICE bardziej doprecyzuje to, co oba pojęcia oznaczają. Granica także będzie podwyższona w przypadku leków wykazujących korzyści dla społeczeństwa, co oznacza, że NICE odchodzi na naszych oczach od jednej wspólnej bardzo precyzyjnej granicy opłacalności procedur medycznych, bo tego nie da się po prostu skonstruować.

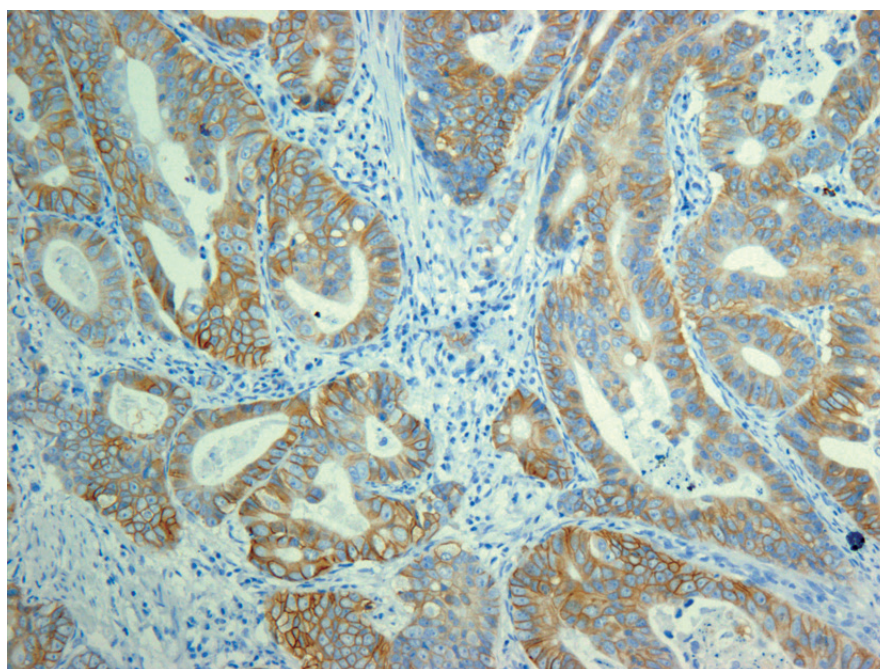
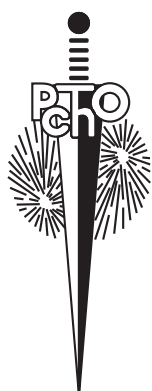
Dr n. med. Maciej Niewada obok różnych aktywności przygotowuje również raporty oceny technologii medycznych w ramach prowadzonej działalności przez firmę konsultingową HealtQuest

I Konferencja Naukowa Czasopisma

Nowotwory

Journal of Oncology

Debaty Onkologiczne



Warszawa, 5–6 kwietnia 2013 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego: prof. Jacek Jassem

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.nowotworykonf.viamedica.pl

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY



tvmed



■ Radziław Kordek

Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dwugłos na temat

Badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego — w poszukiwaniu optymalnej metody

Rak jelita grubego należy do nielicznej grupy nowotworów złośliwych, do walki z którymi istnieją skuteczne testy pozwalające na wczesne wykrycie i eliminację stanów przedrakowych i wczesnych raków, co skutkuje obniżeniem umieralności. Problemem jest raczej nadmiar tych posiadających różne wady i zalety testów, który powoduje dyskusje dotyczące właściwego wyboru do programu przesiewowego.

Dwie główne grupy tych testów to badania kału na obecność krwi i badania endoskopowe. Wśród testów do badania kału również panuje różnorodność: podstawowy test gwajakolowy (Hemoccult), jego bardziej czułe wersje (SENSA, Hemoccult II) oraz testy immunochemiczne (FlexSure/Hemoccult ICT). Badania kału wykazują w próbach randomizowanych skuteczność w redukcji umieralności na raka jelita grubego w przedziale 13–21% w obserwacji 8–18-letniej. Według analizy *Cochrane Review*, po uwzględnieniu uczestnictwa w programie, względna redukcja wynosi 25%.

Badanie kału ma istotne zalety: nie trzeba czyścić jelita, koszt jest niski, test można wykonać w domu, nie ma bezpośrednich powikłań. Wady to: niska swoistość i czułość, konieczność diety i wykonywania dodatkowych procedur w przypadku pozytywnego wyniku.

Badania endoskopowe stosowane w skriningu raka jelita grubego to kolonoskopia i „giętka” sigmoidoskopia. Sigmoidoskopię można robić co 10 lat, w przypadku raka wykazuje 58–75-procentową czułość i umożliwia redukcję umieralności na raka jelita grubego na poziomie 22–43%. Test jest dość prosty, szybki, z niewielkim dyskomfortem, a czyszczenie jelita mniej uciążliwe niż do kolonoskopii. Wadę tego testu stanowi brak bezpośredniego wpływu na dalszą część jelita, jednak zazwyczaj

w przypadku dodatniej sigmoidoskopii (gruczolaki) wykonuje się kolonoskopię.

Kolonoskopię można chyba (?) wykonać tylko raz w życiu i skutkuje to bardzo istotnym obniżeniem umieralności na raka jelita grubego, nawet do 88% (brak badań randomizowanych!). Zalety są oczywiste, natomiast wady to dyskomfort i powikłania — poważne występują z częstością 3,1 na 1000 badań, podczas gdy dla sigmoidoskopii są 10 x rzadsze (3,4 na 10 000 badań).

Problemem jest także brak skuteczności kolonoskopii w mniej wprawnych rękach — według badań brytyjskich, czułość jest bardzo wysoka w dobrych ośrodkach, jednak spada nawet do 50% w mniej doświadczonych jednostkach.

Istotne są liczby. Można szacować w Polsce liczbę jednego rocznika w przedziale 50–60 lat na 550 000. Przy założeniu 30-procentowego uczestnictwa trzeba wykonać rocznie ponad 160 000 przesiewowych kolonoskopii. Kto ma to zrobić, gdzie i kiedy? Badania kału też niosą za sobą olbrzymie liczby: przy badaniu co dwa lata trzeba w Polsce wysłać rocznie 4 miliony zestawów....

Poważnym problemem jest brak bezwzględnych dowodów z badaniami randomizowanych, że którakolwiek z tych metod obniża ogólną umieralność, co może się wiązać ze wzrostem innych przyczyn zgonów w grupach stosujących skrining. Podobna sytuacja jest w przypadku raka prostaty i testu PSA (*prostate specific antigen*), gdzie jednak mimo wykazania wpływu skriningu na obniżenie umieralności na raka stercza, masowe badania nie są zalecane z powodu innych rodzajów ryzyka. Trzeba pamiętać, że redukcja umieralności na raka jelita grubego o 20% odpowiada zmianie ogólnej umieralności na poziomie około 0,5%.

Odpowiedź na to pytanie jest bardzo ważna i może decydować o rzeczywistej wartości skriningu, w piśmiennictwie panuje jednak zgodny konsensus, że badania

przesiewowe w kierunku raka jelita grubego mają sens. Dyskusje dotyczą metody. Jako że kluczowym elementem skringów jest uczestnictwo, porównywano je dla różnych metod. W części badań stwierdzono podobne uczestnictwo dla badań kału, sigmoidoskopii i kolonoskopii, podczas gdy w innych różnice były istotne (34,2% dla badania kału i 24,6% dla kolonoskopii). Co jednak istotne, kolonoskopia wykrywa znacznie więcej gruczolaków — a to może mieć większy wpływ na długoterminowe obniżenie umieralności.

Co zatem wybrać?

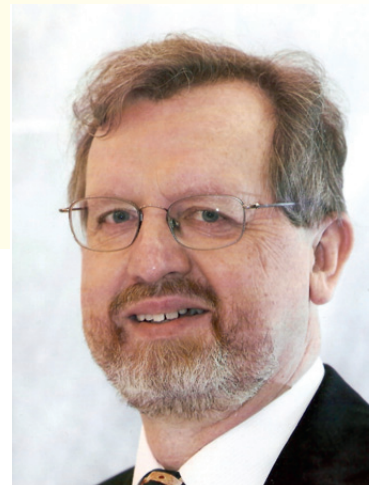
Ewidentnie skuteczniejszą metodą jest kolonoskopia, dająca największe obniżenie umieralności. Problemem jest już wstępne założenie, że nie da się tym skriningiem objąć całej (a przynajmniej istotnej części) populacji. Niestety, obecne dane ze skriningów opartych na badaniu kału, również nie mają wysokich wskaźników uczestnictwa. Są dane wskazujące, że ludzie o niższym poziomie socjoekonomicznym chętniej uczestniczą w badaniu kału, natomiast ludzie o lepszym statusie — coraz częściej korzystają z kolonoskopii. Zatem, jak każdy dobry skrining, powinien być „szyty na miarę” dla danej populacji i jej różnorodności, bez prób poszukiwania jednoznacznych rozwiązań. Kolonoskopia może być skuteczna w Szwecji, a nieskuteczna w innym kraju. Wprowadzanie w niektórych krajach badania kału było przede wszystkim uzasadnione „twardymi” wynikami randomizowanych badań, których brak dla kolonoskopii. Wydaje się, że odpowiedź na pytanie, która opcję wybrać, nie powinna zależeć tylko od lekarzy, ale także od wyników badań epidemiologicznych, socjologicznych, studiów pilotowych, oceny jakości testu w dużej skali badań, analiz biznesowych i zasobności obszaru. ■

badan̄ przesiewowych

■ **Jarosław Reguła**

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Warszawie

W Polsce powinien być kontynuowany i rozwijany skrining kolonoskopowy w kierunku raka jelita grubego — argumenty



Do 2010 roku istniały randomizowane badania dokumentujące redukcję umieralności na raka jelita grubego jedynie z zastosowaniem klasycznego gwajakolowego testu na krew utajoną jako testu skringowego. Za pomocą tej metody uzyskuje się średnio (zaledwie!) 15-procentową redukcję umieralności na raka jelita grubego w skali populacji i to przy bardzo wysokim odsetku zgłaszających się (ponad 65%). Od dwóch lat dysponujemy jednak dwoma randomizowanymi badaniami wysokiej jakości dokumentującymi wyższą populacyjną redukcję umieralności (sięgającą 31%) przy zastosowaniu JEDNORAZOWEGO badania endoskopowego — sigmoidoskopii [1, 2]. Najważniejsze w tych badaniach jest to, że testu przesiewowego nie trzeba powtarzać w ogóle — efekt jednorazowego badania utrzymuje się przez co najmniej 11–13 lat. Kolonoskopia, jako badanie oceniające całe jelito grube — ma najpewniej jeszcze lepszy utrzymujący się dłużej efekt. Czekamy na w tym względzie wyniki badań, które już się rozpoczęły [3, 4].

Aktualnie postuluje się [5] wykonywanie jednorazowej kolonoskopii jako jednostopniowego testu przesiewowego. Przeciwnicy takiego podejścia podkreślają, że kolonoskopia jest badaniem inwazyjnym, nieprzyjemnym i akceptowanym przez niewiele ludzi. Odpowiedzią na te argumenty jest stwierdzenie, że przy zapewnieniu odpowiedniego szkolenia i jakości badania wymienione problemy znikają. Znaczenie jakości kolonoskopii opisaliśmy w publikacji w NEJM [6].

Polska to kraj szczególny — organizacja skomplikowanych programów nie jest naszą mocną stroną. Dlatego wybór jednostopniowego, jednorazowego testu skringowego, który jest dobrze

wypromowany, wydaje się optymalnym rozwiązaniem. Testowanie dwustopniowe (test na krew utajoną co 2 lata i kolonoskopia w przypadku dodatniego wyniku) jest naszym zdaniem skazane na niepowodzenie organizacyjne — uczestnictwo w nim jest dalekie od oczekiwanego, żadna z metod nie spełnia więc kryterium masowości.

Dodatkowe argumenty za skriningiem kolonoskopowym w Polsce:

— w odróżnieniu od większości krajów europejskich Polska jest przygotowana organizacyjnie do podjęcia programu skringowego na szeroką skalę — w latach 2000–2011 prowadzony był kolonoskopowy skrining oportunistyczny, który doprowadził do powstania świetnie wyszkolonych, wysokiej jakości około 100 kolonoskopowych ośrodków skringowych [7];

— dotychczas wykonywano około 40 000 kolonoskopii przesiewowych rocznie — możliwości uczestniczących ośrodków są 3–4 razy większe i pozwalają na pokrycie całej populacji docelowej Polski w wieku 55–64 lat, przy założeniu 30-procentowej zgłaszalności; dotychczas barierą w wykonywaniu większej liczby badań był brak dostatecznego finansowania;

— powstał już dokument — program realizacji skriningu kolonoskopowego zaplanowany do 2021 roku, umożliwiający równy dostęp całej populacji Polski do kolonoskopii przesiewowej; w programie tym zadbano przede wszystkim o mechanizmy kontroli jakości oraz monitorowanie efektów w trakcie implementacji;

— efekt populacyjny przy zastosowaniu metody wysokiej skuteczności (60%) i dość niskiej zgłaszalności (30%), jaką jest kolonoskopia, jest praktycznie

taki sam jak przy zastosowaniu metody słabej skuteczności (30%) i wyższej zgłaszalności (60%) jaką jest test na krew utajoną;

— przy założeniu jednakowego efektu populacyjnego jednorazowa kolonoskopia kosztuje w warunkach polskich tyle samo co 5 rund testu na krew utajoną (powtarzanego co dwa lata).

Literatura

1. Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I. i wsp. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1624.
2. Schoen R.E., Pinsky P.F., Weissfeld J.L. i wsp. Colorectal cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2345.
3. Kaminski M.F., Bretthauer M., Zauber A.G. i wsp. The NordICC study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2012; 44: 695.
4. Quintero E., Castells A., Bujanda L. i wsp. Colonoscopy vs. fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 697.
5. Bretthauer M., Kalager M. Colonoscopy as a triage screening test. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 759.
6. Kaminski M.F., Reguła J., Kraszewska E. i wsp. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1795.
7. Reguła J., Rupinski M., Kraszewska E. i wsp. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1863. ■

W trakcie nieformalnej współpracy naukowej w gronie kilku osób zaintrygowało nas zjawisko względnie dużej częstości przerzutów do mózgu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi leczonych monoklonalnym przeciwciałem — trastuzumabem. Było to w roku 2005 i od tego czasu poszukujemy patomorfologiczno-klinicznych i molekularnych czynników związanych z wysokim ryzykiem przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi

Sukcesy polskiej onkologii

■ Renata Duchnowska

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Proszę przybliżyć ideę powstania Polskiej Grupy do Badań nad Biologią i Kliniką Przerzutów do Mózgu, jej strukturę i rolę, jaką powinna odgrywać w polskiej nauce i praktyce klinicznej

Początki były nietypowe. Młodzieńczy entuzjazm, wzajemna sympatia i więzy koleżeństwa pozwoliły nam nawiązać nieformalną współpracę naukową w gronie kilku osób. Zaintrygowało nas nowe zjawisko, a mianowicie względnie duża częstość przerzutów do mózgu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych monoklonalnym przeciwciałem — trastuzumabem. Było to w roku 2005, kiedy lek ten stosowano już od kilku lat w zaawansowanym raku piersi, a podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w Orlando ogłoszono właśnie niezwykle ekscytujące wyniki kilku dużych badań z jego zastosowaniem w leczeniu pooperacyjnym. Profesor George Sledge, późniejszy prezydent ASCO, podsumowując specjalną sesję poświęconą temu zagadnieniu, przytoczył łacińską sentencję: *novus ordo*

seclorum tj. „nowy porządek wieków”. W tym „nowym porządku wieków”, początkowo w niedużym gronie: Bogusia Czartoryska-Arlukowicz z Białegostoku, Basia Radecka z Opola, Basia Szostakiewicz z Gdańska, Agnieszka Karpińska ze Szczecina i Tomek Kubiowski z Lublina, rozpoczęliśmy poszukiwania patomorfologiczno-klinicznych czynników związanych z wysokim ryzykiem przerzutów do mózgu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Nie przypuszczałam nawet wówczas, że już rok później będę miała możliwość podjęcia współpracy z kierowaną przez Prof. Sledge’a grupą badawczą Uniwersytetu Stanu Indiana. Nastąpiło to podczas mojej wizyty studyjnej w Stanach Zjednoczonych, w ramach przyznanego mi przez ASCO grantu *International Development and Education Award*. W tym czasie poznałam także Prof. Patrycję Steeg z Narodowego Instytutu Raka (NCI, *National Cancer Institute*) w Bethesda, której grupa stała się trzecim partnerem w tej współpracy. Krótko potem podjęliśmy wspólnie realizację bardziej zaawansowanych projektów badawczych z wykorzystaniem niedostępnych



wówczas w Polsce technik analiz molekularnych i bioinformatycznych. Później nawiązaliśmy także ciekawą współpracę z kalifornijską firmą diagnostyki molekularnej — *Monogram Biosciences*. W 2008 roku patronat nad badaniami Polskiej Grupy do Badań nad Biologią i Kliniką Przerzutów do Mózgu objęła kierowana przez Prof. Jacka Jassemę Grupa Onkologiczna Krajów Europy Środkowej i Wschodniej (CEEORG, *European Cancer Organization*). Uporządkowało to sytuację prawno-finansową naszego badawczego konsorcjum oraz

pozwoili wzmocnić jego pozycjê jako wiarygodnego partnera w duzych naukowych projektach. Podjeliśmy takze nowe tematy, na przyklad znaczenie ilosciowej ekspresji bialka HER2, jako czynnika ryzyka przerzutów do mózgu, czy tez porównanie fenotypowych cech raka piersi w ognisku pierwotnym i w przerzutach do mózgu. Obecnie w naszych pracach uczestniczy okolo 30 polskich i zagranicznych instytucji, reprezentujacych rózne dziedziny medycyny i biologii, zwiázanymi z rozpoznawaniem i leczeniem przerzutów do mózgu. Z uwagi na ograniczone ramy tego materiału nie sposób wymienić naszych wszystkich Wspópracowników, dlatego odsyłam Państwa do naszej strony www.ceeog.org.

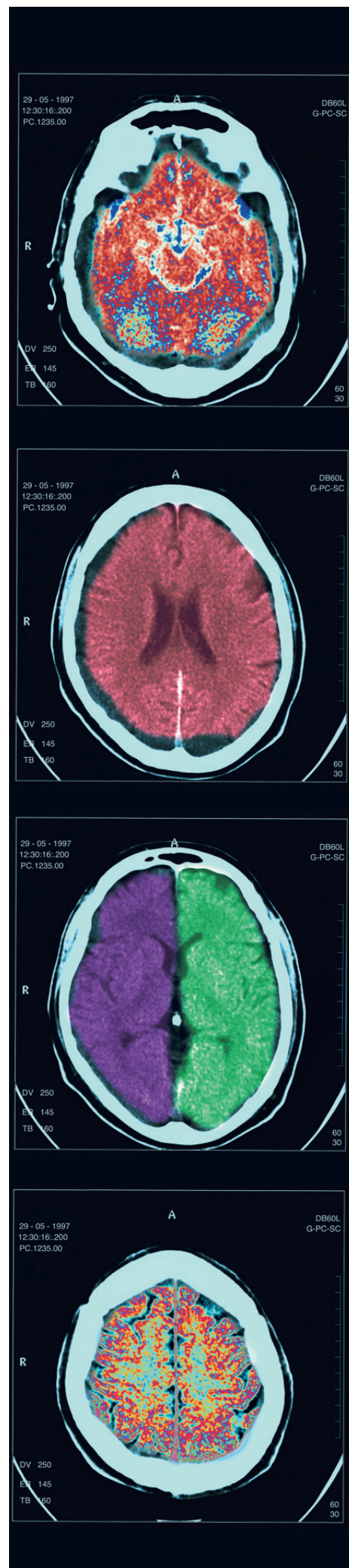
Jakie cele w tej działalności stawia sobie Grupa i Pani Doktor osobiście?

W nauce i odkrywaniu tajemnic natury trudno postawić sobie konkretny cel, pozwalający uniknąć gorzkich rozczarowań. Obecnie Grupa realizuje kilka duzych projektów translacyjnych, które mam nadzieję przybliżą nas do „celu”, jakim jest wprowadzenie skutecznej profilaktyki i skutecznego leczenia przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi, a w przyszłości — także innych nowotworów. Osobiście, jak każdy badacz, chciałabym w wyniku prowadzonych prac uzyskać odpowiedź na niektóre nurtujące mnie pytania. W jedności siła, dlatego tez moim celem jest dalszy rozwój Grupy, zwłaszcza w obrębie naszego kraju.

Czy można powiedzieć o pierwszych osiągnięciach Grupy?

Naszym niewątpliwym sukcesem jest stworzenie ogólnopolskiej międzyośrodkowej platformy współpracy, co pozwoliło nam stać się rozpoznawalnym i cenionym w świecie partnerem. Wyniki naszej współpra-

cy z amerykańskimi ośrodkami były prezentowane podczas największych konferencji onkologicznych na świecie, w tym dwukrotnie — w formie ustnych doniesień — podczas dorocznych kongresów ASCO. Kilka naszych prac ukazało się w znaczących, naukowych czasopiśmie z listy filadelfijskiej: *Cancer Treatment Reviews*, *Breast Cancer Research and Treatment*, *The Oncologist* i *Breast Cancer Research*. Obecnie Grupa bierze udział w badawczych projektach *Brain Metastasis Working Group* (agencji *North American Breast Cancer Group*) oraz współpracuje z NCI i z Europejską Organizacją do Badań nad Leczeniem Raka (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). Udało się nam uzyskać kilka grantów badawczych pozwalających na podjęcie nowych tematów. Obecnie realizujemy duży projekt oceniający molekularne czynniki ryzyka przerzutów do mózgu u chorych na „potrójnie ujemnego” raka piersi, a w najbliższych miesiącach rozpoczynamy prace nad wybranymi parametrami odpowiedzi immunologicznej mikrośrodowiska mózgu u chorych na raka piersi z przerzutami do tego narządu. Chciałabym podkreślić, że sukcesy nie przyszły łatwo i nie udałoby się ich zrealizować bez nieocenionego wsparcia i mentorskiej opieki Prof. Jacka Jassemę. Myślę, że lata współpracy jednoczą nas, a co najważniejsze, nadal mamy duży zapał do podejmowania kolejnych wyzwań. Dla wielu z nas udział w pracach Grupy był pierwszą prawdziwą naukową przygodą, a jednocześnie nasze prezentacje i publikacje pozwoliły zaistnieć w międzynarodowym świecie nauki. Nie da się również przecenić osobistych doświadczeń zebranych podczas realizacji naszych projektów — z pewnością znajdą one przełożenie także w codziennej praktyce klinicznej. ■



Polska bliżej EORTC

Współpraca przy projektach EORTC może dostarczyć Państwu licznych satysfakcji zawodowych wynikających z udziału w akademickich badaniach naukowych i aktywności w międzynarodowych grupach ekspertów. Polskie Biuro EORTC deklaruje pomoc organizacyjną i wsparcie logistyczne w procedurach administracyjnych

■ Iwona Skoneczna

Polskie Biuro ds. Współpracy z EORTC przy Centrum Onkologii
— Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie



Proszę nam przybliżyć EORTC

Europejska Organizacja do Badania nad Leczeniem Nowotworów (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), która w marcu 2012 roku świętowała 50-lecie istnienia, jest unikalną paneuropejską strukturą naukową o statusie organizacji *non-profit*, zrzeszającą ponad 2500 naukowców i lekarzy z ponad 300 szpitali uniwersyteckich i wielodyscyplinarnych ośrodków onkologicznych. Do około 100 badań klinicznych prowadzonych

przez EORTC włączanych jest co roku ponad 6500 nowych chorych.

Misją EORTC jest poprawa standardów leczenia nowotworów oraz ułatwianie wykorzystania eksperymentalnych odkryć w praktyce klinicznej, a jej specjalnością — tak zwane badania translacyjne łączące biologię i klinikę nowotworów. Badania EORTC doprowadziły do zmiany standardu leczenia wielu nowotworów i do istotnej poprawy wyników leczenia. Europejska Organizacja do Badania nad Leczeniem Nowotworów stawia bardzo wysokie wymagania w zakresie wszystkich procedur, co gwarantuje najwyższą jakość uzyskiwanych wyników oraz bezpieczeństwo chorych.

Oprócz prowadzenia własnej działalności EORTC współpracuje z wieloma międzynarodowymi ośrodkami, między innymi z Amerykańskim Narodowym Instytutem Onkologii (NCI, *National Cancer Institute*), Amerykańską Agencją do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencją Leków (EMA, *European Medicines Evaluation Agency*) oraz Amerykańskim Towarzystwem Onkologii

Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*).

Jak jest udział Polski w badaniach EORTC?

Polscy badacze, od początku lat 80. ubiegłego wieku aktywnie uczestniczą w projektach realizowanych przez EORTC i włączyli do badań w latach 2000–2010 ponad 1000 chorych (w załączeniu mapka państw uczestniczących w badaniach EORTC). Najbardziej aktywnymi polskimi ośrodkami współpracującymi z EORTC są Gdański Uniwersytet Medyczny (głównie grupa Raka Piersi, Raka Płuca, Ginekologii Onkologicznej i Radioterapii Onkologicznej) oraz Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie (głównie Grupa Mięsaków Tkanki Miękkiej i Kości, Czerniaka, Chłoniaków, Urologiczna, Ginekologiczna i Raka Płuca). Obie te instytucje, dzięki działalności w kilku specjalistycznych grupach narządowych, uzyskały prestiżowy status ośrodków afiliowanych przy EORTC. Przedstawiciele tych ośrodków byli w ostatnich latach współautorami kilkudziesięciu publikacji w najbardziej prestiżowych czasopiśmie naukowych o światowym zasięgu — *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Journal of Clinical Oncology*, *Lancet Oncology*, *Journal of The National Cancer Institute*, *Nature Medicine* i wielu innych. Wielokrotnie inicjowali oni poszczególne badania i pełnili w nich funkcję koordynatorów. Aktywność polskich badaczy została również uhonorowana ich udziałem we władzach EORTC. Profesor Jassem, jako pierwszy przedstawiciel krajów Europy Środkowo-Wschodniej, przewodniczył jednej z grup narządowych (Grupie Raka Piersi), był przez dwie kadencje członkiem Zarządu EORTC, a ostatnio skarbnikiem

Organizacji. Obecnie członkiem Zarządu EORTC i przewodniczącym Komisji Członkowskiej jest Prof. Piotr Rutkowski.

Niedawno powstało w Polsce Biuro ds. Współpracy z EORTC

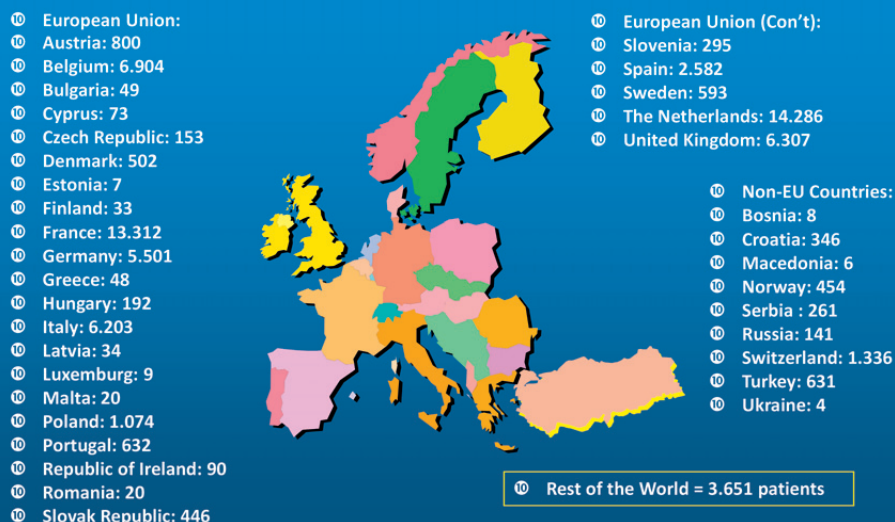
Tak, z radością informuję, że Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie stało się w październiku 2011 roku siedzibą Polskiego Biura ds. Współpracy z EORTC. Jest to trzecia tego typu agencja EORTC w Europie i wyraz zainteresowania tej Organizacji udziałem polskich ośrodków w jej badaniach.

Dzięki powstaniu naszego biura polscy badacze uzyskują obecnie wsparcie logistyczne w zakresie procedur administracyjnych. W konsekwencji powinno to doprowadzić do zwiększenia naszego udziału w zintegrowanych innowacyjnych projektach międzynarodowych oraz do propagowania w Polsce idei akademickich badań naukowych. Polskie Biuro EORTC może wspierać krajowych koordynatorów badań, a także przygotowywać i składać do komisji biometrycznej oraz Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych dokumentację związaną z otwarciem badania. Biuro to, wspólnie z krajowym koordynatorem, sprawdza zgodność z polskim prawodawstwem tłumaczenia Informacji dla Pacjenta i Formularza Świadomej Zgody na Udział w Badaniu Klinicznym, może wspierać negocjacje kontraktów z ośrodkami badawczymi, na podstawie wzoru umowy EORTC. Biuro może także pomagać młodym badaczom w procedurach związanych z otwarciem badań. Onkologom, którzy chcieliby włączyć się w pracę specjalistycznych grup badawczych EORTC, Polskie Biuro EORTC może służyć radą i wsparciem. Członkostwo w EORTC umożliwia dostęp do bazy EORTC oraz udział w badaniach klinicznych o najwyższej randze naukowej, prowadzonych przez różne grupy EORTC.

Z mojej osobistej perspektywy, jako wieloletniego członka Grupy Urologicznej EORTC, chciałabym zachęcić Koleżanki



Łączna liczba chorych uczestniczących w badaniach klinicznych przeprowadzonych przez EORTC w latach 2000-2010: 67 003



i Kolegów do aktywności w specjalistycznych grupach narządowych. Spotkania i wspólne projekty dają wyjątkową szansę na nawiązanie znajomości z czołowymi onkologami europejskimi, wymianę doświadczeń oraz podnoszenie standardów działania w naszych ośrodkach. Udział w prowadzonych badaniach upoważnia nas także do udziału w tworzeniu standardów postępowania w wielu nowotworach. Mam nadzieję, że inicjatywa powołania Biura EORTC w Polsce doprowadzi w szybkim czasie do zwiększenia udziału polskich ośrodków w badaniach akademickich organizowanych pod patronatem EORTC.

Serdecznie zapraszam Państwa do współpracy przy projektach EORTC!

Mam nadzieję, że działalność ta może dostarczyć Państwu satysfakcji zawodowej, wynikającej z udziału w nowatorskich akademickich badaniach naukowych i aktywności w międzynarodowych grupach ekspertów. Jednocześnie Polskie Biuro ds. Współpracy z EORTC deklaruje pomoc organizacyjną i wsparcie logistyczne w procedurach administracyjnych.

Dane kontaktowe:

dr n. med. Iwona Skoneczna
Polskie Biuro ds. Współpracy z EORTC
przy Centrum Onkologii — Instytucie

im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgenowa 5, 02-781 Warszawa
tel.: +48 (22) 546 21 03; +48 (22) 546 28 95, faks: +48 (22) 643 39 19; e-mail: eortc@coi.waw.pl

Interesujące strony i adresy internetowe

- Strona główna EORTC: <http://www.eortc.org/>
- Informacje o obchodach 50-lecia EORTC: Film: <http://www.eortc.org/news/energy-hope>
- Prezentacje: <http://www.eortc.org/news/view-presentations-given-eortc-50th-anniversary-conference>
- Plakaty: <http://www.eortc.org/news/significant-achievements-eortc>
- Informacje o członkostwie EORTC: <http://www.eortc.be/about/Directory2009-2010/20EORTCmembership.htm>
- Staże specjalizacyjne w EORTC: <http://www.eortc.org/career-opportunities>
- Dodatkowe informacje dotyczące członkostwa w EORTC (w języku angielskim): membership@eortc.be
- Kontakt z Polskim Biurem ds. Współpracy z EORTC w Polsce (języku polskim): eortc@coi.waw.pl

Udział ośrodków onkologicznych z Polski w pracach Europejskiej Organizacji do Badań nad Leczeniem Raka — EORTC

Współpraca polskich ośrodków onkologicznych ze środowiska akademickiego, towarzystw naukowych, instytutów naukowo-badawczych i grup badawczych z EORTC może przynieść w krótkim czasie zwiększenie rangi naukowej Polski w dziedzinie nauk medycznych

■ Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Czym zajmuje się organizacja EORTC i jakie może mieć znaczenie dla naszego kraju ?

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), czyli Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka to największa międzynarodowa organizacja naukowa typu *non-profit* zajmująca się już od 50 lat (w tym roku obchodziła okrągłą rocznicę swojego działania) wielośrodkowymi i wielospecjalistycznymi badaniami klinicznymi typu akademickiego w różnych rodzajach nowotworów i określająca nowe standardy terapeutyczne. Szczególnie istotne są osiągnięcia EORTC w leczeniu rzadkich nowotworów, jak GIST (gdzie przeprowadzono największe jak dotąd w mięsakach badanie z losowym doborem chorych określające standard dawkowania imatynibu), chłoniaki, czerniaki (badania nad leczeniem uzupełniającym), nowotworach mózgu (skojarzenie

temozolomidu i radioterapii w leczeniu glejaków), leczenie oszczędzające krtań w nowotworach tego narządu. Powszechnie stosowane są również skale oceny jakości życia (QLQ) i oceny odpowiedzi na leczenie (RECIST) opracowane przez EORTC. Współpraca w grupach narządowych zapewnia możliwość spotkań i współpracy z najlepszymi specjalistami różnych dziedzin onkologii, wsparcie dla młodych adeptów w dziedzinie onkologii (przez różnego rodzaju stypendia i kursy czy warsztaty, np. FLIMS). Wysokiej jakości próby kliniczne prowadzone przez EORTC zawsze opierają się na badaniach translacyjnych, co jest niezbędnym elementem postępu w onkologii.

Jaka jest rola Pana Profesora w Zarządzie EORTC?

W bieżącym roku zostałem wybrany do Zarządu EORTC jako Przewodniczący



Membership Committee, jednak z EORTC współpracuję jako badacz i naukowiec od ponad 10 lat, aktywnie uczestnicząc w pracach Grupy Czerniakowej (*EORTC Melanoma Group*) i Mięsakowej (*EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*), a także będąc przedstawicielem Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w *Network of Core Institutions EORTC*.

Jakie cele stawia sobie Pan Profesor?

Moim celem jest stymulacja współpracy z EORTC ośrodków onko-

logicznych z krajów Europy Środkowo-Wschodniej, ze szczególnym naciskiem na Polskę, której udział w pracach EORTC (i w ogóle badaniach akademickich) zmniejsza się, co prowadzi do zbyt małej reprezentacji Polski w badaniach naukowych w Europie. Akademickie badania kliniczne stanowią podstawowy czynnik postępu wiedzy w naukach medycznych (w tym onkologii). W krajach Europy Zachodniej około 40% prób klinicznych jest realizowanych w formie niekomercyjnych badań akademickich, które obejmują akademickie projekty naukowo-badawcze w medycynie lub badania inicjowane przez badaczy (*investigator initiated study*) realizowane przez uniwersytety, towarzystwa

naukowe, naukowe grupy badawcze lub instytuty naukowo-badawcze. Badania EORTC są najlepszym przykładem tego typu prób w onkologii. W Polsce próby kliniczne są kojarzone jedynie z badaniami komercyjnymi firm farmaceutycznych, a badania akademickie są pojedyncze (stanowią około 2% ogółu badań klinicznych) i brakuje w zasadzie takich, których celem jest poszukiwanie biomarkerów. Badania akademickie — ukierunkowane na poszukiwanie czynników predykcyjnych — stanowią w praktyce jedyną możliwość określenia grupy chorych odnoszących korzyści z konkretnych rodzajów leczenia. Badania prowadzone przez EORTC prowadzą także do optymalizacji i wprowadzania

nowych zastosowań nefarmakologicznych form leczenia (radioterapia, chirurgia), a także leczenia skojarzonego z udziałem kilku metod (np. radiochemioterapia, okołoooperacyjna chemioterapia, itp.). Badania akademickie są szansą dla młodych lekarzy-naukowców w wielu krajach na zwiększenie dorobku naukowego i poprawę jakości pracy badawczej.

Współpraca polskich ośrodków onkologicznych ze środowiska akademickiego, towarzystw naukowych, instytutów naukowo-badawczych i grup badawczych z EORTC może przynieść w krótkim czasie zwiększenie rangi naukowej Polski w dziedzinie nauk medycznych. ■

Nowotwory

Journal of Oncology

Nowotwory
Journal of Oncology

Redaktor naczelny: Edward Towpik

Redaktorzy techniczni:

Danuta Sadowska-Osmycka,
Izabela Siemaszko

Adres redakcji:

Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

www.nowotwory.viamedica.pl

Archiwum czasopisma dostępne:
www.nowotwory.edu.pl

ISSN 0029-540X

Nowotwory
Journal of Oncology
Wydanie specjalne

Redaktor wydania: Jacek Jassem

Redaktor prowadzący: Kamila Reclaw

Adres wydawcy:



VM Media Sp. z o.o., VM Group Sp.k
ul. Świętokrzyska 73
80-180 Gdańsk
tel.: +48 58 320 94 94
faks: +48 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl

Kalendarz konferencji onkologicznych 2012

Listopad	
09.11.2012	Postępy Onkologii, Warszawa
17.11.2012	Postępy Onkologii, Gdańsk
30.11.2012	VI Mazowieckie Spotkania Onkologiczne poświęcone 80-leciu otwarcia Instytutu Radowego w Warszawie
30.11–01.12.2012	VI Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca, Warszawa
Grudzień	
01.12.2012	I Konferencja Naukowa Nowotwory Jelita Grubego 2012, Warszawa
04–08.12.2012	35 th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio
14–15.12.2012	IV Konferencja Biologia Molekularna Nowotworów w Praktyce Klinicznej

2013

Styczeń	
19.01.2013	Postępy Onkologii, Katowice
Luty	
02.02.2013	Postępy Onkologii, Łódź
16–19.02.2013	Scripps Cancer Center's 33 rd Annual Conference: Clinical Hematology and Oncology 2013, San Diego
Marzec	
01–03.03.2013	VIII Konferencja Edukacyjna Czasopisma „Onkologia w Praktyce Klinicznej”
13–16.03.2013	13 th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013 Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus
21–22.03.2013	Kongres Współczesnej Onkologii, Poznań
Kwiecień	
05–06.04.2013	I Konferencja Naukowa Pisma „Nowotwory” Debaty onkologiczne, Warszawa
11–13.04.2013	Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi, Falenty, Józefów
19–20.04.2013	II Konferencja Kontrowersje w Onkologii, Józefów
Maj	
2013	Konstelacje, Kraków (termin nieustalony)
09–11.05.2013	European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology (EMCTO), Lugano
10–11.05.2013	V Konferencja Clinical Oncology Update, Kraków
23–25.05.2013	XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Gdańsk
Czerwiec	
01–04.06.2013	ASCO Annual Meeting, Chicago
15.06.2013	Postępy Onkologii, Olsztyn
28–29.06.2013	XII Spotkanie „Po ASCO”, Gdańsk
Sierpień	
16–17.08.2013	Best of ASCO, Boston
Wrzesień	
12–14.09.2013	VIII Konferencja Rak Płuca, Gdańsk
27–09-01.10.2013	17 th ECCO — 38 th ESMO — 32 nd ESTRO European Cancer Congress, Amsterdam
Październik	
12.10.2013	Postępy Onkologii, Rzeszów
25–27.10.2013	15 th World Conference on Lung Cancer, Sydney
Listopad	
16.11.2013	Postępy Onkologii, Wrocław
29–30.11.2013	V Konferencja Biologia Molekularna Nowotworów w Praktyce Klinicznej, Warszawa
Grudzień	
10–14.12.2013	CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium CTRC/Breast Cancer Symposium