

Polacy w San Antonio — polskie akcenty podczas *San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS*

W dniach 4–8 grudnia 2012 r. odbyła się w San Antonio Konferencja: *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)*. Konferencja ta organizowana jest corocznie od 35 lat i stanowi jedno z ważniejszych spotkań dotyczących epidemiologii, biologii, zapobiegania, diagnostyki i leczenia raka i stanów przedrakowych gruczołu piersiowego. Początkowo SABCS miało charakter jednodniowego regionalnego spotkania naukowego, by z czasem osiągnąć status kultowej, 5-dniowej konferencji, której uczestnicy pochodzą niemal ze 100 krajów. Celem spotkania jest prezentacja zarówno doniesień z zakresu kliniki, jak i nauk podstawowych, a przez to stworzenie platformy wymiany wiedzy pomiędzy różnymi specjalistami zajmującymi się rakiem piersi.

Lekarze i badacze z Polski są obecni na tych konferencjach nie tylko jako bierni uczestnicy. Od kilku lat corocznie podczas sesji plakatowych spotykamy doniesienia przygotowane przez naszych kolegów. Niektóre z prac powstają we współpracy z badaczami z renomowanych ośrodków zagranicznych, inne są badaniami w całości polskimi. W 2012 r. Polacy byli pierwszymi autorami 5 doniesień plakatowych.

Anna Żaczek z Zakładu Biologii Komórki Katedry Biotechnologii Medycznej Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku od lat zajmuje się molekularną diagnostyką chorób nowotworowych. Podczas SABCS 2012 zaprezentowała pracę porównującą ekspresję wybranych markerów (m.in. TWIST1, SNAIL, SLUG, E-kadherna, wimentyna) związanych z przemianą epitelialno-mezenchymalną (*epithelial-mesenchymal transition* — EMT) zarówno w guzach pierwotnych, jak i przerzutach do węzłów chłonnych u chorych na raka piersi. Zjawisko EMT nadaje komórkom nowotworowym fenotyp inwazyjny (związany ze zdolnością odłączenia się od guza pierwotnego, trawienia macierzy zewnątrzkomórkowej i przemieszczania), jak również prowadzi do powstania komórek o fenotypie macierzystym. Indukcja procesu EMT wiąże się z agresywnym przebiegiem choroby, opornością na leczenie i gorszym rokowaniem w wielu nowotworach, w tym w raku piersi. Wyniki prezentowane przez dr Żaczek wskazywały, że ekspresja wszystkich badanych czynników transkrypcyjnych była wyższa w przerzutach do węzłów chłonnych w porównaniu z guzami pierwotnymi. Wysoka

ekspresja TWIST1 i SNAIL, jak również zmiana statusu SNAIL z negatywnego w guzie pierwotnym na pozytywny w przerzucie, korelowała ze skróconym czasem przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz z całkowitym czasem przeżycia. Uzyskane wyniki wskazują, że przerzuty w węzłach chłonnych zawierają komórki nowotworowe o agresywnym fenotypie, co potwierdza związek EMT z niekorzystnym przebiegiem nowotworu. Wydaje się, że w przerzutach do węzłów chłonnych łatwiej niż w guzie pierwotnym można wychwycić subpopulacje komórek o fenotypie EMT, co mogłoby być wykorzystane do analizy agresywności guza pierwotnego.

Renata Duchnowska z Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie od kilku lat zajmuje się badaniem czynników klinicznych i molekularnych chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Współpraca wielu kolegów z kilku ośrodków onkologicznych w Polsce pozwoliła na zebranie danych klinicznych i materiału tkanowego pochodzącego od sporej grupy chorych i przeprowadzenie kilku ciekawych badań, część z nich powstała również przy współpracy z ośrodkami amerykańskimi. Praca prezentowana podczas SABCS 2012 dotyczy wpływu ekspresji p95HER2 („utrąconej” domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2) na wyniki leczenia trastuzumabem chorych na rozsialego HER2-dodatniego raka piersi. Ekspresja p95HER2 jest jednym z możliwych mechanizmów oporności na trastuzumab i wiąże się z gorszym rokowaniem. Potwierdzają to wyniki prezentowanej pracy; nadekspresja p95 (HERmark, Monogram Biosciences) wiązała się ze skróceniem czasu wolnego od progresji u chorych na rozsialego raka piersi leczonych trastuzumabem.

Katarzyna Sosińska-Mielcarek z Kliniki Onkologii i Radioterapii w Gdańsku zbadała w grupie chorych na zaawansowanego raka piersi wpływ wybranych markerów molekularnych na ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu. Analizie podlegał materiał tkankowy z guza pierwotnego oraz dane kliniczne 198 chorych na zaawansowanego raka piersi (96 chorych z przerzutami do mózgu, 102 chore bez przerzutów w tej lokalizacji) leczonych w latach 2007–2011 w 11 polskich ośrodkach onkologicznych (kolejny przykład świetnie zorganizowanej współpracy między-

ośrodkowej w naszym kraju). Autorka pracy oceniła metodą mikromacierzy ekspresję receptorów estrogenowych, progesteronowych, HER2, a także Ki67, cytokeratyny 5/6, EGFR, HER3, CXCR4, RAD51 i E-kadheryny w tkance z guza pierwotnego (archiwalne bloczki parafinowe). Wykazała, że ekspresja białek związanych z proliferacją i naprawą DNA, jak również brak ekspresji receptorów estrogenowych wiążą się ze znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów do mózgu.

Kolejne doniesienie to również przykład dobrej współpracy badaczy z kilku ośrodków onkologicznych. Pierwszym autorem jest Piotr Winczura z Kliniki Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. W grupie 184 chorych na rozlanego raka piersi oceniono znaczenie wybranych markerów molekularnych dla ryzyka wystąpienia przerzutów do kości. Metodą immunohistochemiczną oznaczono ekspresję w guzie pierwotnym (archiwalne bloczki parafinowe) m.in. ER, PR, HER2, Ki67, cyklooksygenazę 2, osteopontynę (OPN, białko wiążące wapń i umożliwiające tworzenie struktury kostnej) i CK5/6. Wykazano, że ekspresja ER i OPN są niezależnymi czynnikami ryzyka przerzutów raka piersi do układu kostnego. Przerzuty do kości są częściej spotykane w przypadku raków luminalnych A i luminalnych B-HER2-dodatnich.

Czas, jaki upływa od wystąpienia objawów raka piersi do zgłoszenia się chorej do lekarza (*Patient Delay Time*, PDT), a następnie do rozpoczęcia leczenia (*System Delay Time*, SDT), ma istotne znaczenie dla wyników leczenia. W prezentowanym przez Jacka Jassem badania przeprowadzonym na grupie ponad 6,5 tys. chorych na raka piersi leczonych w 11 krajach przeanalizowano wpływ czynników zależnych od chorych i od systemu opieki zdrowotnej na szybkość rozpoznania i wdrożenia leczenia. Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia leczenia (*Total Delay Time* — TDT) wyniósł 14,3 tygodnia i wykazał znaczne różnice pomiędzy krajami (od 11,5 do 29,4 tygodnia). Wydłużenie PDT było spowodowane brakiem zaufania do lekarza i lekceważeniem objawów, natomiast skrócenie było związane z wyższym poziomem wykształcenia chorej, obawą kobiety o własne zdrowie, zamieszkiwaniem w dużym mieście oraz nawykiem samobadania. Wydłużenie SDT było zależne od wydłużenia PDT (> 4 tygodni), braku zaufania do lekarza i lekceważenia objawów, a także od braku wsparcia ze strony bliskich. Diagnostyka prowadzona w publicznych jednostkach służby zdrowia była związana z dłuższym SDT w porównaniu do jednostek niepublicznych. Znaczne zróżnicowanie wpływu poszczególnych czynników pomiędzy krajami wymaga dalszych analiz i powinno być wskazówką do wdrażania swoistych rozwiązań naprawczych.

Polacy byli również współautorami doniesień związanych z wieloośrodkowymi prospektywnymi badaniami klinicznymi II i III fazy, m.in. badania LUX-Breast 1 (porównanie afatinibu i trastuzumabu w skojarzeniu z winorelbina w leczeniu chorych na rozlanego raka piersi z progresją

po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem) oraz badania porównującego skojarzenie lapatynibu z winorelbina lub kapecytabiną w leczeniu chorych na rozlanego, HER2-dodatniego raka piersi.

Warto wspomnieć również o pracy dotyczącej niszowego zagadnienia — występowania raka piersi u kobiet w ciąży. Autorzy poddali analizie różne czynniki kliniczne i ich wpływ na długość życia 447 kobiet, u których rak piersi został rozpoznany w czasie ciąży. Wykazali, że chore, u których rak piersi rozpoznany jest w czasie ciąży, nie mają gorszego rokowania w porównaniu do pozostałych chorych. Współautorem tego międzynarodowego badania był Jerzy Giermek z Centrum Onkologii w Warszawie, który od lat zajmuje się tym trudnym z medycznego i etycznego punktu widzenia tematem.

Doniesienia

1. Żaczek A, Ahrends T, Markiewicz A i wsp. Expression of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related markers in primary tumors and matched lymph node metastases in breast cancer patients.
2. Duchnowska R, Sperinde J, Leitzel K i wsp. Correlation of quantitative p95HER2 and total HER2 levels with clinical outcomes in a combined analysis of two cohorts of trastuzumab-treated metastatic breast cancer patients.
3. Sosińska-Mielcarek K, Winczura P, Duchnowska R i wsp. The risk of brain metastases according to expression of selected molecular markers in primary breast cancers.
4. Winczura P, Sosińska-Mielcarek K, Duchnowska R i wsp. Molecular factors associated with bone metastases in breast cancer patient.
5. Jassem J, Ozmen V, Bacanu F i wsp. Factors influencing time to seeking medical advice and start of treatment in breast cancer (BC) patients — an international survey.

Alfabetyczny wykaz polskich autorów prac:

Adamowicz K, Arłukowicz-Czartoryska B, Badzio A, Biernat W, Błaszczuk P, Dębska S, Duchnowska R, Foszczyńska-Kłoda M, Giermek J, Jassem J, Jankowski T, Jaworska-Jankowska M, Jesień-Lewandowicz E, Karaszewska B, Kulma-Kreft M, Lakomy J, Lissowska J, Litwiniuk M, Majewska H, Markiewicz A, Pęksa R, Pieczyńska B, Pieńkowski T, Pikiel J, Potemski P, Radecka B, Rogowski W, Rutkowski T, Sarosiek T, Seroczyńska B, Sosińska-Mielcarek K, Starosławska E, Strzelecka M, Szade J, Szostakiewicz B, Weñnicka-Jaśkiewicz M, Winczura P, Wojtukiewicz M, Wysocki P, Żaczek A, Żok J.

Wszystkie prace są dostępne na stronie:

http://cancerres.aacrjournals.org/content/vol72/24_MeetingAbstracts

Dr n. med. Barbara Radecka
Opolskie Centrum Onkologii