

Międzynarodowa współpraca w badaniach nad rakiem piersi

Ruben Orda*

International cooperation in breast cancer research

To dla mnie wielki zaszczyt znaleźć się znów w Warszawie, z okazji V Konferencji „Rozpoznawanie i leczenie raka piersi”. Serdecznie dziękuję organizatorom za zaproszenie do uczestniczenia w tej Konferencji o rosnącym znaczeniu i prestiżu.

Poproszono mnie o wypowiedź na temat międzynarodowej współpracy w badaniach nad rakiem piersi. Należy zatem najpierw odpowiedzieć na pytanie: czy rzeczywiście potrzebujemy międzynarodowej współpracy w tej dziedzinie? Innymi słowy: czy rak piersi jest problemem międzynarodowym?

Nie ulega wątpliwości, że rak nie zna granic i że tym samym jest zagadnieniem o charakterze globalnym. Przed siedmiu lat kraje Unii Europejskiej w Karcie Paryskiej stwierdziły: „Rak jest najczęstszą przyczyną zgonów, a zatem nieodzowne jest traktowanie go w wymiarze globalnym”. Karta Paryska, podpisana podczas światowego zgromadzenia przeciw rakowi 4 lutego 2000 r., uznaje walkę z nim za priorytet światowy. W czasie, kiedy cała medycyna przyjmuje wymiar globalny (co widać było m.in. przy międzynarodowych wysiłkach dla zwalczania SARS) również walka z rakiem piersi wymaga wspólnego działania.

Na ćwierć wieku przed podpisaniem Karty w Paryżu, zasadnicze elementy międzynarodowej kooperacji w dziedzinie raka piersi oraz kompleksywne podejście do tego zagadnienia były podstawowymi przesłankami założycieli SIS – Senologic International Society.

W 1960 r. Charles-Marie Gros zorganizował w Strasbourgu pierwszą klinikę poświęconą wyłącznie chorobom piersi. W 1976 r. założył SIS – Senologic International Society – które z definicji jest wielospecjalistyczną federacją narodowych towarzystw i grup badawczych.

Warto przypomnieć, że przez niemal 100 lat radykalna chirurgia była podstawowym sposobem leczenia raka piersi, a chirurg był wiodącą postacią tego procesu. Zasadnicza zmiana dokonała się w wyniku naukowych badań podstawowych i klinicznych. Obecnie niezbędna jest współpraca wielu specjalności. W tym kompleksywnym podejściu jest miejsce dla chirurgii, patologii,

radiologii, radioterapii, chirurgii rekonstrukcyjnej, medycyny nuklearnej, epidemiologii, psychoonkologii i badań podstawowych.

Radykalna mastektomia jako podstawowy sposób leczenia została zastąpiona przez chirurgię oszczędzającą gruczoł. Prospektywne badania kliniczne zainicjowane przez Bernarda Fishera i Umberto Veronesiego podkreśliły niezbędność wielospecjalistycznego podejścia, opartego na wiedzy.

Podejście globalne wymaga powszechnego stosowania standaryzowanych danych. W tym duchu najnowsza wersja systemu TNM w odniesieniu do raka piersi zawiera zasadnicze zmiany. Dzieje się tak również w wyniku rosnącego udziału metod molekularnych i immunohistochemicznych oraz standaryzacji gromadzenia danych. Zastosowanie nowych metod pozwala na wykrywanie mikroprzerzutów, czyli zmian przekraczających 0,2 mm średnicy, wobec 2 mm określanych w poprzedniej wersji systemu.

Nowa, szósta wersja systemu TNM odnotowuje nowy symbol (i) dla określenia zmian odnalezionych za pomocą badań immunohistochemicznych w przypadkach negatywnego wyniku barwienia hematoksyliną i eozyną.

Technika RT-PCR zrewolucjonizowała biologię molekularną i może wpływać na medycynę kliniczną. Przy jej pomocy można zidentyfikować markery nowotworowe w węzłach wartowniczych, w których barwienie H&E i immunohistochemiczne daje wynik ujemny. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest jeszcze ustalone, ale w systemie dodano symbol (mol) – molekularny, dla umożliwienia gromadzenia danych na ten temat.

Obecnie zapisywana jest dokładna liczba węzłów chłonnych. Do niedawna zarówno jeden, jak i 10 węzłów klasyfikowano jako cechę N1. Dla określenia węzła wartowniczego używa się symbolu (sn) – w tych przypadkach, w których nie wykonano klasycznej limfadenektomii. Zapisuje się też przerzuty do innych niż pachowe węzłów chłonnych, np. nadobojczykowych lub piersiowych wewnętrznych.

Jest oczywiste, że standaryzowanie danych jest niezbędne dla celów wielośrodkowych i międzynarodowych badań klinicznych.

* Past President, Senologic International Society

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet, rocznie w krajach Unii Europejskiej stwierdza się ok. 275 000 przypadków.

W celu zdefiniowania programów skutecznej międzynarodowej współpracy w zakresie badań i leczenia raka piersi musimy znać światowe dane odnośnie częstości występowania i wyników leczenia. Dwie podstawowe cechy to zachorowalność i umieralność; pozwalają one określić ryzyko zachorowania na raka piersi i zgonu. Dane dotyczące zachorowalności posiadamy dla ok. 16% populacji światowej, a umieralności – dla ok. 29%. Mamy zatem dane z niewielu krajów, co skutkuje koniecznością posługiwania się szacowaniem.

W ocenie GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer przygotowuje szacunkowe dane o zachorowalności i umieralności, korzystając z dostępnych informacji napływających z różnych krajów. Stopień dokładności szacunków zależy od ilości i jakości tych informacji.

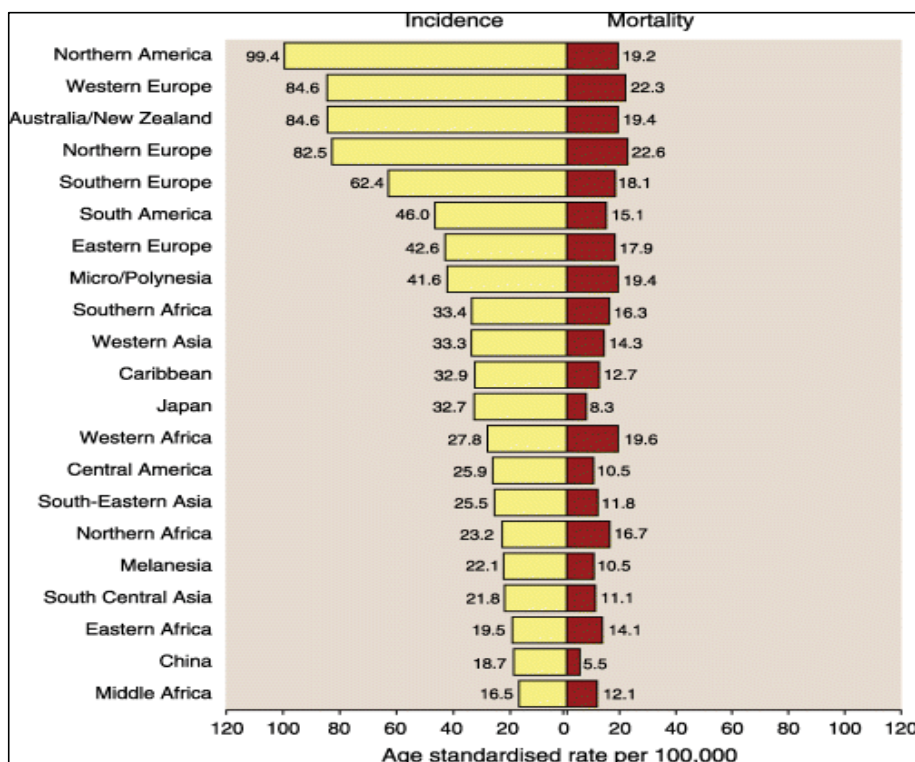
Zachorowalność i umieralność na raka piersi różni się znacznie w poszczególnych regionach świata. Ogólnie rzecz ujmując, częstość zachorowań jest wysoka (ponad 80 na 100 000 mieszkańców) w wysoko rozwiniętych krajach, a niska (poniżej 30 na 100 000), choć rosnąca – w krajach rozwijających się. Umieralność jest natomiast niska (ok. 6–23 na 100 000) z powodu znacznie dłuższych okresów przeżycia w krajach o dużej częstości zachorowań.

Przyczyny wyższych odsetków przeżyć w krajach o wysokim stopniu rozwoju ekonomicznego są wielorakie. Do podstawowych należą: wcześniejsze rozpoznawanie (również dzięki badaniom przesiewowym) oraz wie-

losp specjalistyczne, komprehensywne leczenie. Z powodu korzystnych wskaźników przeżyć w krajach o częstym występowaniu raka piersi różnice w umieralności pomiędzy krajami wysoko i nisko rozwiniętymi są znacznie mniejsze, niż różnice w zachorowalności. Przykładowo – przewidywane wskaźniki umieralności dla Afryki, Mikronezji i Polinezji są porównywalne ze wskaźnikami dla Europy.

Czynniki genetyczne (w tym mutacje genów *BRCA-1* i *BRCA-2*) mogą być odpowiedzialne za ok. 10% przypadków raka piersi w krajach rozwiniętych, ale ich występowanie w populacjach jest zbyt znikome, ażeby wytłumaczyć znaczne różnice w ryzyku zachorowania pomiędzy obszarami geograficznymi i grupami etnicznymi. Musi to zatem być też wpływ działania czynników środowiskowych. Wskazują na to wyniki badań migrantów; przykładowo: wzrost ryzyka zachorowania przedstawicieli populacji o mniejszym ryzyku (np. z Polski lub Włoch) po wyemigracji do Australii, szczególnie, jeżeli migracja odbywa się w dzieciństwie. Co więcej, badania porównujące ryzyko zachorowania u migrantów (szczególnie Azjatów migrujących do USA) i ich potomstwa wskazują, że zwiększa się ono znacząco w pierwszym, drugim i trzecim pokoleniu. Znaczący wpływ na ryzyko zachorowania mają też: mała liczba urodzonych dzieci, starszy wiek przy pierwszej ciąży, otyłość, dieta.

Spadek umieralności jest wynikiem zmian w postępowaniu leczniczym. Dotyczy to również postępu organizacyjnego – tworzenia specjalistycznych centrów i leczenia z udziałem wielu specjalistów. Kolejne czynniki to wcześniejsze wykrywanie choroby, ustanawianie protokołów leczniczych, postęp w leczeniu systemowym, wprowa-



Breast Cancer Incidence and Mortality Rates
Botha JL et al. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1718.



Breast Cancer Incidence Rates Worldwide
Age- Standardized Rates (per 100.000) Globocan 2002

dzanie ulepszonych rekomendacji postępowania. Istnieją dowody na korzystny wpływ rozmaitych form leczenia specjalistycznego. Są odpowiedzialne za wzrost przeżyć o 5-10%.

Europejska Komisja Zdrowia (Commission for Health and Consumer Protection) opublikowała 7 kwietnia 2006 r. czwarte z kolei wskazówki zapewnienia jakości (European Guidelines for Quality Assurance of Breast Cancer Screening and Diagnosis). Jest to podstawa dalszego rozwoju w tej dziedzinie, stworzona przez European Breast Cancer Network, z udziałem ponad 200 specjalistów z 18 krajów członkowskich (15 dawnych członków Unii oraz Cypru, Węgier i Polski) oraz Norwegii, Szwajcarii, Izraela, Kanady i USA. Nowe tematy w tej czwartej edycji to m.in. mammografia cyfrowa i tworzenie specjalistycznych ośrodków (Breast Units). Główne cele programu to m.in.:

- stworzenie najwyższej jakości bazy danych epidemiologicznych,
- stworzenie Europejskiego Kodeksu Walki z Rakiem: www.cancercode.org
- opracowanie zaleceń do wykonywania badań przesiewowych,
- opracowanie standardów nauczania dla pracowników ochrony zdrowia.

Dla ułatwienia wprowadzenia w życie tych celów Parlament Europejski przyjął szereg istotnych rezolucji:

- wzywającą Komisję Europejską do przedstawienia bez zwłoki raportu o postępie działań na rzecz zmniejszenia umieralności na raka piersi w krajach członkowskich,

- wzywającą Komisję do przedstawienia w 2007 roku raportu o wprowadzaniu programów badań przesiewowych,
- powtórnie wzywającą kraje członkowskie, aby wprowadzić powszechne badania przesiewowe, w których każda kobieta pomiędzy 50 i 69 rokiem życia będzie miała wykonywaną mammografię w odstępach 2-letnich,
- wzywającą kraje członkowskie do stworzenia wielospecjalistycznych Breast Centers, zgodnie z zaleceniami unijnymi do roku 2016, ponieważ udowodniono, że leczenie w takich centrach wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia,
- apel o zwiększenie nakładów na badania nad prewencją raka piersi,
- apel o promowanie rozwoju metod leczenia obciążonych minimalnymi działaniami ubocznymi, o prowadzenie wielowątkowych i niezależnych badań na przyczynami powstawania raka piersi,
- wzywającą Komisję do kontynuowania badań nad metodami diagnostycznymi, takimi, jak mammografia cyfrowa,
- wzywającą kraje członkowskie do upowszechniania informacji i tworzenia ośrodków doradztwa w zakresie dziedzicznego raka piersi.

Należy jednak pamiętać, że – jak to podkreśla Światowa Organizacja Zdrowia -wskazówki dla krajów bogatych mają ograniczone zastosowanie w krajach biednych. Dlatego poszukiwanie są metody wymagające niższych nakładów dla krajów, które nie mogą udźwignąć kosztów, np. masowych badań mammograficznych.

Przykładowo – przed kilku laty Fred Hutchinson Research Center z Seattle przeprowadził w Szanghaju randomizowane badanie oceniające efektywność samobadania jako alternatywy dla mammografii: 222 000 kobiet z 519 fabryk podzielono na dwie grupy. W jednej z grup przeprowadzono szkolenie w zakresie samobadania, druga stanowiła grupę kontrolną. Liczba zgonów z powodu raka piersi była w obu grupach podobna. Oceniono, że samobadanie bez możliwości wykonywania mammografii nie zmniejszy umieralności.

W podobnym badaniu Stephen W. Duffy i wsp. oceniali skuteczność samego badania klinicznego piersi na terenach, na których względy ekonomiczne wykluczały wykonywanie wysokiej jakości mammografii. Uzyskane przez nich wyniki wskazują, że stosowanie innych metod jest w połowie tak skuteczne, jak mammografia

Możliwości opieki zdrowotnej różnią się zasadniczo w różnych regionach świata ze względu na różne czynniki socjoekonomiczne, systemowe, polityczne i geograficzne. Czynniki te mają bezpośredni wpływ na wyniki leczenia raka piersi.

Badania porównawcze wykazały, że w Nigerii 53% raków diagnozowanych jest w III i IV stopniu zaawansowania, w porównaniu do 7% – w Finlandii oraz, że 2-letnie przeżycie obserwowane jest w Nigerii w 73%, a w Finlandii – w 96%.

W Południowej Afryce raka w I i II stopniu zaawansowania rozpoznaje się u 69% białych i u 22% czarnych kobiet, a raka w III i IV – u 31% białych i 78% czarnych. W Indiach 70% raków piersi jest w chwili rozpoznania lokalnie zaawansowanych i nadal najczęściej filozofią leczenia jest paradygmat Halsteda.

Takie dane wskazują, że los milionów kobiet na świecie zależy od postępu w dziedzinie zwalczania raka piersi. Intensywna współpraca może wpłynąć na zmianę tego negatywnego obrazu. Międzynarodowa Sieć Naukowa (Scientific International Network) Światowego Towarzystwa Senologicznego (SIS) oferuje właściwe ramy tej współpracy. Należą do niej prestiżowe ośrodki i wybitni lekarze z niemal wszystkich krajów i kontynentów.

Postęp w badaniach i leczeniu raka piersi powinien dotrzeć i znaleźć zastosowanie we wszystkich krajach, pamiętając, że pacjent jako istota ludzka jest celem wszystkich naszych działań. W tym rozumieniu senologia pozostanie połączeniem nauki, filozofii i sztuki.

Prof. Ruben Orda

Department of Surgery A
Assaf Harofeh Medical Center
Sackler Faculty of Medicine
Tel-Aviv University, Zerifin, Israel