

Sprawozdania • Reports

Sprawozdanie z szóstego spotkania europejskiej grupy COST ACTION B19 „Molecular Cytogenetics of Solid Tumors”

Grupa naukowa COST B19 „Molecular cytogenetics of solid tumors” skupia genetyków z 18 krajów europejskich, którzy prowadzą badania molekularne i cytogenetyczne guzów nowotworowych człowieka. Spotykają się raz do roku w celu prezentacji najnowszych, często nie opublikowanych wyników badań genetycznych różnych typów guzów nowotworowych człowieka. Celem spotkań jest także promocja najnowszych technik identyfikacji genów związanych z onkogenezą. Zespoły badawcze, zaangażowane w powyższą akcję, prowadzą często współpracę naukową oraz wymianę młodych pracowników naukowych.

W bieżącym roku, po raz pierwszy powierzono organizację spotkania grupy COST B19 w Europie Środkowej, a konkretnie w Gdańsku. Konferencję zorganizował w dniach 5-7 lipca 2003 r. zespół prof. Janusza Limona z Katedry Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku, który reprezentuje Polskę w Zarządzie Grupy B19. Zasadnicze koszty spotkania pokrywała Unia Europejska przy współudziale Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Wydziału Nauk Medycznych PAN. Przyjechało 32 naukowców z 13 państw europejskich, którzy obradowali w trzech grupach roboczych: WG2 z przewodniczącym dr P. Edwards'em z Cambridge, WG3 z przewodniczącą prof. A. Hagemeijer z Leuven oraz

WG4 z przewodniczącym prof. Ch. Buys'em z Groningen. Spotkanie Zarządu B19 prowadziła przewodnicząca prof. L. Larizza z Mediolanu. W obradach uczestniczył także przedstawiciel UE, prof. M. Pascu z Brukseli, który koordynuje ponad 20 różnych akcji COST.

Głównym przedmiotem obrad grup WG2 i 4 był postęp w badaniach genomu komórek nowotworowych. Każdy uczestnik przedstawiał swoje najnowsze protokoły badawcze i często „gorące” wyniki tych badań. Szczególną uwagę zwrócono na technikę mikromacierzy DNA oraz połączenie tej techniki z CGH (porównawcza hybrydacja genomowa) – BAC CGH – *microarrays*. Techniki te stosuje się szczególnie często w analizie genomu komórek raka piersi i jelita grubego. Na przykładach tych nowotworów dyskutowano nad wieloma szczegółami metodycznymi i właściwym doбором odczynników – tak ważnymi elementami w badaniach molekularnych. Z kolei spotkanie grupy WG3 miało nowy, nie stosowany dotychczas charakter. W części pierwszej zapoznano się z najnowszymi osiągnięciami z zakresu biologii, cytogenetyki i molekularnej genetyki *neuroblastoma* oraz określono zależności pomiędzy wynikami tych badań a odpowiedzią na leczenie i rokowanie. Nie ulega wątpliwości, że nowe procedury lecznicze wymagają monitorowania genetycznego. Nato-



Ryc. 1. Posiedzenie grupy WG-3 na temat genetyki, patologii i kliniki GIST. Od prawej strony: prowadzący prof. Jacek Jassem (Gdańsk), dr A. Dortok (Warszawa), prof. W. Ruka (Warszawa), prof. T. Van Oosterom (Leuven), prof. R. Sciot (Leuven), prof. M. Dębiec-Rychter (Leuven) i mgr B. Wasąg (Gdańsk).

miast druga część spotkania grupy, poświęcona stromalnym guzom nowotworowym przewodu pokarmowego (GIST), miała charakter otwarty, tzn. firma Novartis zaprosiła wykładowców oraz liczną grupę polskich patologów, onkologów i chirurgów onkologicznych. Wśród zaproszonych gości był prof. T. Van Oosterom (były prezydent EORTC) i prof. R. Sciot oraz prof. M. Dębiec-Rychter – wszyscy z Uniwersytetu w Leuven. Prof. W. Ruka z Centrum Onkologii w Warszawie oraz mgr B. Wasąg z Katedry Biologii i Genetyki AMG reprezentowali Polskę. Dr A. Dortok (Novartis) przedstawił opracowaną w Szwecji, jedyną do tej pory, wiarygodną epidemiologię nowotworów z grupy GIST (Ryc. 1). Było to niezwykle interesujące spotkanie, albowiem wykładowcy, reprezentujący różne dziedziny medycyny, przedstawiali najnowsze wyniki badań epidemiologicznych, morfologicznych, genetycznych oraz klinicznych efektów leczenia GIST w obecności lekarzy zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorych z tymi guzami. Ta twórcza konfrontacja doprowadziła do jednoznacznych wniosków – współczesne leczenie

GIST wymaga monitorowania genetycznego tych guzów. Okazuje się, że odpowiedź na leczenie nowym lekiem – imatinibem, blokującym receptor kinazy tyrozynowej na powierzchni komórki nowotworowej, zależy od „konstytucji” genetycznej komórek guza, a konkretnie od obecności określonych mutacji genów *CKIT* czy *PDGFRA* w tych komórkach. Sesja była prowadzona przez prof. J. Jassemę z AM w Gdańsku, który w podsumowaniu stwierdził, że odkrycie przeciwnowotworowego działania imatinibu stanowi przełomowe osiągnięcie w dziedzinie praktycznego zastosowania osiągnięć biologii molekularnej w onkologii i otwiera nową erę w tzw. „terapii celowanej” nowotworów złośliwych.

Na posiedzeniu Zarządu B19 ustalono, że kolejne spotkanie kilku grup roboczych odbędzie się w Hinds-gavl Castle w Danii w 2004 roku.

Prof. dr hab. Janusz Limon
Katedra i Zakład Biologii i Genetyki AM w Gdańsku

Sprawozdanie z „Iressa clinical experience meeting”

W dniach 28-29 czerwca 2003 r. w Madrycie odbyło się spotkanie poświęcone zastosowaniu gefitinibu (Iressa; ZD 1839), inhibitora kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu, w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. W spotkaniu uczestniczyło około 200 lekarzy z 20 krajów świata. Jego celem była wymiana doświadczeń klinicznych, związanych ze stosowaniem gefitinibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których wykorzystano inne możliwości leczenia oraz ustalenie nowych wskazań do stosowania leku.

W pierwszym wykładzie Johan Vansteenkiste z Belgii przedstawił wyniki randomizowanych badań klinicznych II i III fazy, z zastosowaniem Iressy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. W badaniach II fazy (IDEAL 1, 2), chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii, leczono gefitinibem w dawce 250 lub 500 mg. Gefitinib stosowano do progresji choroby lub do wystąpienia zbyt dużej toksyczności leczenia. Oceniano odpowiedź na leczenie, stopień złagodzenia objawów choroby oraz występujące objawy niepożądane. Odpowiedź na leczenie uzyskano u około 15% chorych, a zmniejszenie objawów choroby – u około połowy chorych. Objawy niepożądane, związane ze stosowaniem leku w dawce 250 mg dziennie, wystąpiły u mniej niż 5% chorych. Podczas wykładu przedstawiono również dwa randomizowane badania III fazy z placebo w grupie kontrolnej (INTACT 1 i 2), w których gefitinib stosowano równocześnie z chemioterapią u chorych uprzednio nie leczonych systemowo. Nie wykazano korzyści z dodania gefitinibu do chemioterapii. Omówiono przypuszczalne przyczyny braku skuteczności leku w tym zastosowaniu.

W kolejnym wykładzie Bob Milsted z Wielkiej Brytanii przedstawił zasady stosowania rozszerzonego dostępu do leku (ang. *compassionate use*). EAP (*Expanded Access Programme*) umożliwia nieodpłatny dostęp do leku, poza badaniami klinicznymi. Na udostępnienie leku w ramach EAP zdecydowało się do tej pory kilka firm farmaceutycznych. W wyżej wymieniony sposób udostępniano m.in. 2 leki stosowane w leczeniu AIDS, trastuzumab w leczeniu raka piersi oraz imatinib chorym na przewlekłą białaczkę szpikową. Obecnie gefitinib jest zarejestrowany w Japonii, Australii i USA, natomiast w innych krajach dostęp do leku jest możliwy wyłącznie dzięki *Expanded Access Programme*. Do grudnia 2002 roku w ramach EAP leczono gefitinibem ponad 36 000 chorych w 73 krajach świata. Od czerwca 2002 r. w ramach tego programu lek dostępny jest również w trzech ośrodkach w Polsce (Klinika Nowotworów Klatki Piersiowej Centrum Onkologii w Warszawie, Klinika Ftizjopneumonologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze, Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku).

Hernan Cortes-Funes z Madrytu przedstawił wyniki leczenia w ramach programu EAP na podstawie 21 doniesień, nadesłanych m. in. z Holandii, Włoch, Brazylii, Australii, Grecji, Niemiec i Polski. Gefitinib w dawce 250 mg stosowano u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniach leczenia. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u około 10% chorych, natomiast zahamowanie postępu choroby – u około połowy chorych. Zmniejszenie dolegliwości towarzyszących chorobie uzyskano u około 30% chorych.

Hektor Soto Parra z Włoch przedstawił obecny stan wiedzy na temat receptora EGFR (*Epidermal Growth*

Factor Receptor) oraz innych potencjalnych markerów odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź na leczenie gefitinibem częściej uzyskiwano u chorych z postacią gruczołową raka płuca i u osób nie palących. Na podstawie istniejących doniesień nie stwierdzono zależności pomiędzy ekspresją EGFR, ocenianą immunohistochemicznie, a odpowiedzią na leczenie. Niezbędne jest przeprowadzenie badań oceniających wartość predykcyjną innych markerów molekularnych, biorących udział w przekazywaniu sygnału komórkowego poprzez EGFR.

Nico van Zandwijk z Amsterdamu przedstawił wyniki badań oceniających tolerancję leczenia gefitinibem. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały wysypki skórne i biegunki. Śródmiąższowe zapalenie płuc wystąpiło u około 1% ogółu leczonych chorych.

Nick Botwood z Wielkiej Brytanii przedstawił badania dotyczące doboru optymalnej dawki leku. Rekomendowana dawka gefitinibu to 250 mg dziennie. Stosowanie wyższych dawek nie poprawia wyników leczenia, natomiast powoduje więcej objawów niepożądanych. Wbrew wstępnym obserwacjom, występowanie wysypki skórnej nie jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie.

Po południu odbywały się spotkania w małych grupach, gdzie dyskutowano zagadnienia dotyczące zastosowania gefitinibu u chorych wcześniej nie leczonych chemicznie, sekwencji stosowanego leczenia, zastosowania gefitinibu u chorych z przerzutami do mózgu, u chorych w złym stanie ogólnym oraz w podeszłym wieku.

Po zakończeniu popołudniowych sesji Judith Ochs ze Stanów Zjednoczonych przedstawiła realizowane obecnie badania, dotyczące zastosowania gefitinibu w leczeniu

niedrobnokomórkowego raka płuca oraz projekty planowanych badań. Jak dotąd, nie ustalono optymalnego połączenia gefitinibu z konwencjonalnymi metodami leczenia przeciwnowotworowego oraz sekwencji leczenia. Planowane jest przeprowadzenie badania porównującego gefitinib z docetakselem u chorych z progresją po chemioterapii, zawierającej pochodne platyny oraz badania porównującego gefitinib z placebo u chorych z progresją po chemioterapii, zawierającej docetaksel i pochodne platyny. W trakcie realizacji są badania oceniające zastosowanie gefitinibu w leczeniu uzupełniającym. Chorzy, u których uzyskano stabilizację lub remisję choroby po leczeniu docetakselem z karboplatiną lub po napromienianiu, otrzymują przez 2 lata gefitinib lub placebo. Podobnie zaprojektowane jest również badanie obejmujące chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym w stopniu IB-IIIa. Oceniany jest czas przeżycia chorych oraz przydatność markerów tkankowych, takich jak HER, p27 i β -tubulina. Planowane są badania oceniające kojarzenie gefitinibu z innymi inhibitorami przekazywania sygnału komórkowego oraz zastosowanie w leczeniu innych nowotworów.

Iressa jest aktywnym i dobrze tolerowanym lekiem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Poszukiwane są kliniczne i molekularne czynniki predykcyjne, które umożliwiłyby optymalizację stosowania tego preparatu.

Dr Anna Kowalczyk
Dr Ewa Szutowicz-Zielińska
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii AM
w Gdańsku