

## Sprawozdania • Reports

## Sprawozdanie z pobytu w Brukseli na konferencji EGAM 2004

W dniach 21-23 kwietnia 2004 r. w Brukseli odbyło się coroczne wspólne spotkanie grup badawczych European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC Groups Annual Meeting – EGAM 2004). Łącznie spotkało się 18 grup badawczych. Poszczególne grupy odbyły swoje ogólne i robocze zebrania (*general and business meetings*). Jednocześnie zorganizowano dwie sesje plenarne, wspólne dla przedstawicieli wszystkich grup, w czasie których obecna była księżniczka Belgii Astrid, honorowa przewodnicząca EORTC.

Wszystkie spotkania w których uczestniczyliśmy, były bardzo interesujące, szczególnie w kontekście naszej akcesji do Unii Europejskiej. Polska, wśród krajów spoza Unii jest zdecydowanie na pierwszym miejscu w liczbie chorych zgłaszanych do badań klinicznych prowadzonych przez EORTC (Tab. I). Co więcej, z liczbą 215 chorych

Tab. I. Liczba chorych zgłaszanych do badań klinicznych EORTC w 2003 roku

Unia Europejska		inne kraje europejskie	
kraj	liczba chorych	kraj	liczba chorych
Austria	54	Bośnia	3
Belgia	657	Bułgaria	8
Dania	70	Chorwacja	27
Finlandia	3	Czechy	11
Francja	1065	Estonia	0
Grecja	1	Łotwa	1
Hiszpania	130	Macedonia	2
Holandia	1132	Malta	0
Irlandia	9	Norwegia	46
Luksemburg	3	Polska	215
Niemcy	390	Rosja	0
Portugalia	125	Rumunia	8
Szwecja	58	Słowacja	81
Wielka Brytania	665	Słowenia	39
Włochy	3	Szwajcaria	119
		Turcja	117
		Węgry	8
razem	4901 (88%)		684 (12%)

zgłoszonych w 2003 roku wyprzedzamy również 10 krajów z 15-u należących do Unii. Pod względem liczby zgłoszonych chorych w 2003 roku nasz instytut należy do czołowych ośrodków onkologicznych w Europie; wśród 53 afiliowanych przy EORTC instytutów onkologicznych zajmujemy 7 miejsce (Tab. II).

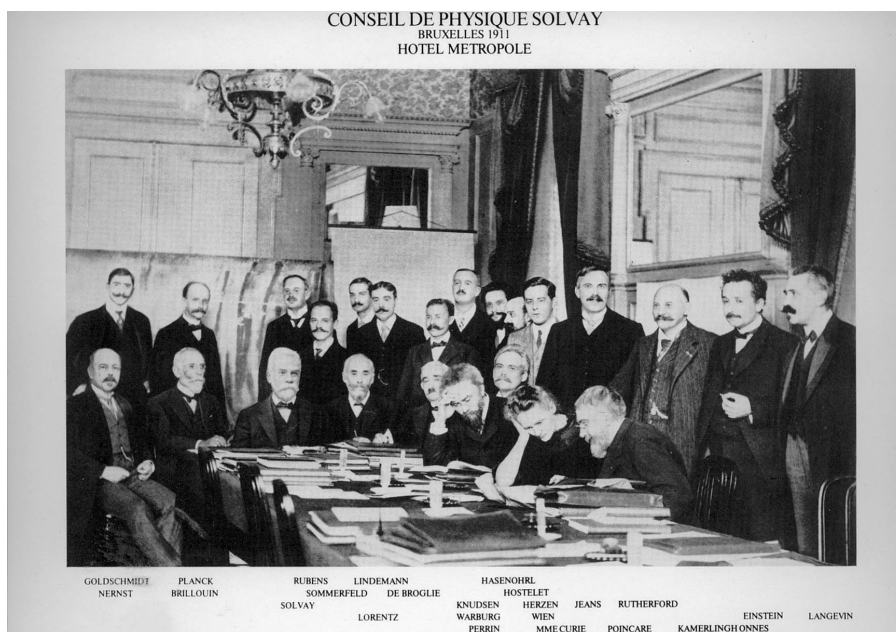
W czasie sesji plenarnych szczególnie interesujące było wystąpienie pani prof. C. Trouet pt. „Tissue research: practical issues”, która przedstawiała prawne problemy związane z badaniami każdego typu tkanek pobra-

Tab. II. Liczba chorych zgłoszonych przez europejskie instytuty onkologiczne do badań klinicznych EORTC w 2003 roku

instytut (#EORTC)*	liczba chorych
UZ Leuven (107, 147), Leuven	179
Institute Gustave Roussy, Villejuif	164
UM Center Nijmegen,	131
UZ Rotterdam (302, 336, 4903)	123
The Netherlands Cancer Institute	110
A. van Leeuwenhoekzieke, Amsterdam	
Arnhem's Radiotherapeutisch	103
Instituut (350, 4863, 4866)	
M. Sklodowska-Curie Cancer	100
Center (550, 553), Warsaw	
Academisch Medisch Centrum,	96
Amsterdam	
Hopitaux Universitaires Bordet-	90
Erasmus (101, 131), Brussels	
Leiden University Medical	83
Center, Leiden	

\* w nawiasach podano numer rejestracyjny EORTC

nych kiedykolwiek od chorych na nowotwory. A więc jest to problem legalnego prawnie postępowania, jeżeli badamy tkanki pobrane w ramach jakiegokolwiek biopsji diagnostycznej, jak i usunięte podczas operacji leczniczej lub zwiadowczej. Obejmuje to zarówno naszą codzienną praktykę, jak i dotyczy zaplanowanych badań naukowych. Może odnosić się zarówno do tkanki nowotworowej, jak i tkanek prawidłowych, pobranych celem ich badania (np. krwi pobranej na badanie morfologii czy markerów nowotworowych). Dotyczy rutynowo gromadzonych tkanek w postaci np. blozków parafinowych, niezbędnych do bieżącej diagnostyki, jak i banków przechowujących świeże tkanki w celu ich wykorzystania do badań w przyszłości. Generalnie obowiązuje zasada posiadania świadomej zgody chorego na badania tkanek pobranych w czasie diagnostyki i leczenia. Świadoma oznacza, że chory podpisuje pisemną zgodę na wymienione dosłownie (*in extenso*) metody badań pobranych tkanek i postępowania z nimi. Nie jest akceptowana zgoda „*in blanco – na wszystko*”. W tym kontekście pojawiają się trudne do rozwiązania problemy, które jednak powinny być jednoznacznie rozstrzygnięte. Chory powinien podpisać zgodę nie tylko na wykonanie bieżących badań diagnostycznych, ale również przyszłych badań genetycznych, na przesłanie tkanek celem badań konsultacyjnych do innych zakładów na terenie Polski, jak i do innych krajów, wreszcie powinien być uprzedzony, że pobrane od niego tkanki nie będą używane do celów komercyjnych (tzn. sprzedane). Niebotyczne problemy prawne wiążą się z wykorzystaniem do badań tkanek chorych, którzy zmarli – z punktu widzenia prawnego legalne



**Ryc. 1.** Kopia zdjęcia z hollu Hotelu Metropole w Brukseli, na którym zostali uwiecznieni uczestnicy konferencji fizyków w 1911 roku. Zwraca uwagę obecność jedynej kobiety w tym gronie Marii Skłodowskiej-Curie (Mme Curie)

jest retrospektywne badanie np. białaczki parafinowej tylko po uzyskaniu zgody spadkobierców chorego. Ogólnie wydaje się, że jesteśmy dopiero na początku długiej drogi przestrzegania praw obywatelskich w rozumieniu dyrektyw Unii Europejskiej.

Uczestniczyliśmy w obradach dwóch grup: mięsakowej i czerniakowej. Z obrad w pierwszej z nich (EORTC Soft Tissue/Bone Sarcoma Cooperative Group) wynika, że nie notujemy w ostatnich latach postępu w leczeniu skojarzonym mięsaków tkanek miękkich. Nie ma nowych leków mogących uzupełnić krótką listę czynnych cytostatyków, obejmującą doxorubicynę i ifosfamid. W grupie nie ma również woli i środków finansowych dla wykonania perspektywnych badań dotyczących przedoperacyjnego leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich, tj. radiochemioterapii. Główny wysiłek koncentruje się na rozpoczęciu badań imatinibu, stosowanego jako leczenie uzupełniające po operacjach chorych na GIST (trial 62024) oraz na podjęciu próby zastosowania imatinibu u chorych na dermatofibrosarcoma protuberans (trial 62033), wykazujących ekspresję białka kałużowego COL1A1/PDGF-beta, powstałego w wyniku translokacji t(17;22)(q22;q13).

W grupie czerniakowej sytuacja jest bardziej uregulowana. Trwa oczekiwanie na ostateczne wyniki badania (trial 18952) dotyczącego roli interferonu alfa-2b w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaki skóry w stopniu TNM IIB i III. Z analiz etapowych (*an interim analyses*) wynika, że możemy spodziewać się istotnej poprawy przeżyć bezobjawowych u chorych po wycięciu grubych czerniaków i bez przerzutów do węzłów chłonnych regionalnego spływu, leczonych przez dwa lata dawką 5 mln jednostek IFN-2b co drugi dzień, w porównaniu z grupą w tym samym stopniu zaawansowania leczonych przez rok dawką 10 mln jednostek IFN-2b co drugi dzień. Jeże-

li te wyniki potwierdzą się w analizie końcowej badania, to można podejrzewać, że mechanizm działania interferonu u tych chorych jest bliższy działaniu antyangiogennemu niż modulacji układu immunologicznego i/lub działaniu cytotoksycznemu. Obecna uwaga grupy koncentruje się na prawidłowym wykonaniu badania oceniającego skuteczność terapeutyczną szczepionki gangliozydowej, w porównaniu z nieleczoną grupą kontrolną oraz na szybkim otwarciu badania III fazy, porównującego skuteczność terapeutyczną doustnego temozolomidu w porównaniu z dożylnym podawaniem DTIC.

Wyjazd do Brukseli miał również sympatyczny, polski akcent. W głównym holu Hotelu Metropole, w którym się zatrzymałem, natknąłem się przypadkowo na zdjęcie uczestników naukowej konferencji fizyków, zorganizowanej w tym hotelu w 1911 roku (Ryc. 1). Jediną kobietą uczestniczącą w tej konferencji i uwiecznioną na zdjęciu jest Mme Curie. Wśród sfotografowanych uczestników brak jest męża, Pierra Curie, też wybitnego fizyka, który zginął tragicznie pięć lat wcześniej, w 1906 roku, w trzy lata po otrzymaniu z Marią nagrody Nobla w dziedzinie fizyki w 1903 r. Spotkanie uwidocznione na fotografii miało miejsce w tym samym roku, w którym wybitna polska uczona otrzymała po raz drugi Nagrodę Nobla, tym razem w dziedzinie chemii. Wydaje mi się, że w polskiej faktografii ten epizod z życia Marii Skłodowskiej-Curie jest mało znany. Natomiast obecność Einstein'a i Langevin'a, wśród uwidoczniionych na zdjęciu wielu innych wybitnych fizyków z początków XX-tego wieku, dodatkowo pobudzała wyobraźnię podczas samotnego pobytu w tym pięknym, secesyjnym hotelu.

**Doc. dr hab. med. Włodzimierz Ruka**

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie

## Sprawozdanie z kursu „Anaemia and cancer therapy”

W dniach 2–3 kwietnia 2004 r. odbył się w Rzymie, zorganizowany przez EORTC w ramach *Continuous Medical Education* (CME), kurs zatytułowany „Anaemia and cancer therapy”. Wzięło w nim m. in. udział 8 lekarzy z ośrodków onkologicznych w Warszawie i Gdańsku. Kursowi przewodniczyli prof. Carsten Bokemeyer i prof. Heinz Ludwig, a całość koordynował dr Matti Aapro. Celem spotkania było przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej.

Spotkanie miało formę wykładów połączonych z sesjami interaktywnymi, podczas których omawiano skalę problemu, patomechanizm rozwoju niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej, jej wpływ na przebieg leczenia, jakość życia chorych oraz nowe leki pobudzające erytropoezę, z omówieniem wyników dotychczasowych badań klinicznych. Podsumowaniem kursu, poza egzaminem końcowym, było wspólne przeanalizowanie propozycji ekspertów EORTC odnośnie leczenia niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej.

Na różnych etapach rozwoju choroby i stosowanego leczenia niedokrwistość występuje u około 60% chorych na nowotwory złośliwe. Dane te znalazły potwierdzenie m.in. w przedstawionych przez prof. Bokemeyera wynikach badania *European Cancer Anemia Survey* (ECAS), którym objęto 15367 chorych z 40 ośrodków onkologicznych w Europie. Badania ostatniej dekady przybliżyły zrozumienie patomechanizmu rozwoju niedokrwistości chorób przewlekłych (ang. *anaemia of chronic disorders/diseases*, ACD), do których zalicza się niedokrwistość towarzyszącą chorobie nowotworowej (ang. *cancer related anaemia*, CRA). Zagadnienie to omówił prof. Noworusian. Kluczową rolę w rozwoju CRA odgrywają cytokiny prozapalne, zwłaszcza TNF (ang. *tumor necrosis factor*), INF (interferon) i IL-1 (interleukina-1). Pod wpływem cytokin dochodzi do upośledzonej utylizacji żelaza, supresji komórek progenitorowych szpiku, nieadekwatnego wytwarzania erytropoetyny oraz skrócenia czasu przeżycia krwinek czerwonych. Leczenie skierowane przeciwko cytokinom prozapalnym, np. TNF, lub enzymom związanym z zapaleniem i proliferacją, np. COX-2, mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu lub zapobieganiu ACD.

W wyniku niedokrwistości powstaje dysproporcja pomiędzy tlenowym zapotrzebowaniem a zaopatrzeniem tkanek w tlen i w konsekwencji rozwija się hipoksja tkankowa. W guzie nowotworowym dodatkowo do rozwoju obszarów hipoksji i anoksji przyczyniają się zaburzenia strukturalne i funkcjonalne w unaczynieniu oraz stosowane leczenie. Obszary takie występują w wielu nowotworach, w tym w raku piersi, płuca, szyjki macicy, trzustki, mięsach tkanek miękkich, guzach mózgu, czerniaku złośliwym oraz nowotworach głowy i szyi. W ten sposób niedokrwistość i będąca jej wynikiem hipoksja są odpowiedzialne za rozwój złośliwego fenotypu komórek nowotworowych, pobudzają angiogenezę oraz zmniejszają wrażliwość na chemioterapię i radioterapię. Prof. Vau-

pel przedstawił metodę polarograficzną z zastosowaniem igieł elektrodowych do pomiaru zaopatrzenia w tlen poszczególnych obszarów guza nowotworowego. Potencjalnie określenie stopnia hipoksji pozwoliłoby na wyselekcjonowanie chorych, u których należy zastosować bardziej wybiórcze metody leczenia. Według prof. Vaupela rozległość obszarów hipoksji i ekspresja związanych z nią czynników (ang. *hypoxia inducible factor – 1*, HIF -1; *vascular endothelial growth factor*, VEGF) jest niezależnym czynnikiem rokowniczym dla miejscowego wyleczenia, przeżycia bez cech choroby i całkowitego przeżycia.

W zależności od poziomu hemoglobiny (Hb) i objawów klinicznych, powszechną metodą postępowania w niedokrwistości jest przetaczanie masy erytrocytarnej. Metodą alternatywną jest zastosowanie preparatów rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO). Prof. Ludwig przedstawił argumenty za i przeciw obu metodom leczenia. Przetaczanie masy erytrocytarnej związane jest ze znanymi od dawna objawami niepożądanymi, takimi jak ryzyko zakażenia, wystąpienie reakcji immunologicznych, przeciążenie hemodynamiczne i przeciążenie żelazem. Ponadto efekt przetoczeń jest na ogół krótkotrwały, co stwarza konieczność ich powtarzania. Jest to natomiast metoda z wyboru w nagłych przypadkach i u chorych nie odpowiadających na leczenie erytropoetyną.

Leczenie preparatami rHuEPO jest pozbawione ww. działań niepożądanych, ale ma też pewne ograniczenia. Odpowiedź uzyskuje się u 50-60% chorych. Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych kwalifikujących do leczenia powoduje, że preparat stosowany jest empirycznie. Ponieważ odpowiedź na leczenie (wzrost stężenia Hb o co najmniej 2 g/dl) można obiektywnie ocenić dopiero po 4 tygodniach stosowania preparatu, a czasami (po zwiększeniu dawki) – po 6-8 tygodniach, 40-50% chorych otrzymuje bardzo kosztowne i nieskuteczne leczenie, związane również z objawami niepożądanymi.

Prof. Osterborg omówił dostępne metody przewidywania odpowiedzi na leczenie, m. in. badanie immunohistochemiczne poziomu endogennej erytropoetyny w surowicy, określenie stosunku erytropoetyny otrzymanej do oczekiwanej przy danym stopniu niedokrwistości w warunkach prawidłowej erytropoezy (ang. *obtained/predicted*, o/p); niestety są one mało dostępne i kosztowne. W połączeniu z innymi czynnikami, tj. liczbą płytek krwi, wzrostem stężenia Hb, retikulocytów, rozpuszczalnego receptora dla transferyny i zmiany w stężeniu ferrytyny w trakcie leczenia, pozwalają one po 2-4 tyg. przewidzieć odpowiedź u 88% chorych.

Prof. Beris zwrócił uwagę na pozahematologiczną rolę erytropoetyny, związaną z jej neuroprotektynym działaniem w ośrodkowym układzie nerwowym. Erytropoetyna może znaleźć w przyszłości zastosowanie w leczeniu udaru niedokrwinnego, choroby Alzheimerera, choroby Parkinsona i schizofrenii.

Zwrócono uwagę na pojawiające się ostatnio doniesienia o obecności erytropoetyny i jej receptora w komór-

kach nowotworów złośliwych, w tym w komórkach przedinwazyjnego i inwazyjnego raka piersi, nerki, pierwotnego raka wątroby, guza Wilmsa, naczyniaka zarodkowego, erytroleukemii, raka jajnika, szpiczaka mnogiego i w rakach regionu głowy i szyi. Przypuszcza się, że miejscowe parakrynnie działanie erytropoetyny i jej receptora w komórkach nowotworowych wpływa na unaczynienie guza i podtrzymanie przeżycia komórek nowotworowych w warunkach hipoksji. Hipoteza ta wymaga dalszych badań.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych stwierdzono poprawę jakości życia chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie erytropoetyną. Ocena jakości życia w trakcie leczenia stała się nieodłączną częścią protokołów badawczych, dotyczących leczenia tą substancją. Do tego celu służą kwestionariusze o tzw. wielowymiarowej konstrukcji, których zastosowanie omówił Dr Bottomley. Własna ocena aktywności fizycznej, emocjonalnej, socjalnej oraz duchowości przez chorego jest najbardziej obiektywną metodą. Przykładami są: kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (EORTC *Quality of Life Questionnaire*), FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy*), FLIC (*Functional Living Index for Cancer*), RSCL (*Rotterdam Symptom Checklist*).

Prof. Osterborg i dr Aapro omówili wyniki dotychczasowych badań klinicznych z udziałem różnych preparatów rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO). Zwrócono uwagę na ograniczenia wcześniejszych badań, które nie zakładały oceny przeżycia. W przytaczanym często badaniu Littlewooda i wsp., podobnie jak w metaanalizie 27 randomizowanych badań kontrolnych, przedstawionej na spotkaniu *American Society of Hematology* (ASH) w roku 2003, poza obiektywnym zwiększeniem odpowiedzi hematologicznej i zmniejszeniem liczby przetoczeń, zarysowała się tendencja w kierunku poprawy przeżycia chorych. Z kolei w dwóch ostatnio przedwcześnie zakończonych badaniach z udziałem erytropoetyny alfa i beta (badanie *Breast Cancer Erythropoietin Trial*, BEST w raku piersi oraz grupy niemieckiej w rakach głowy i szyi) nie tylko nie potwierdzono korzystnego wpływu erytropoetyny na przeżycie chorych, ale obserwowano znamienne skrócenie przeżycia w grupach otrzymujących ten preparat. W badaniu BEST porównywano erytropoetynę i placebo podczas pierwszorazowej chemioterapii chorych na zaawansowanego raka piersi ze stężeniem Hb w zakresie normy (13 g/dl). Badanie miało na celu ocenę wpływu utrzymania stężenia Hb w trakcie leczenia w zakresie normy, tj. pomiędzy 12-14 g/dl, na czas przeżycia. W związku z większą umieralnością w grupie chorych otrzymujących erytropoetynę (76% w porównaniu do 70% w grupie kontrolnej,  $p=0,0117$ ), po analizie przeprowadzonej przez niezależny komitet monitorujący, badanie zostało przedwcześnie zakończone. Zwiększona umieralność wystąpiła w trakcie pierwszych 4 miesięcy leczenia (41 zgonów w ramieniu z udziałem erytropoetyny w porównaniu z 16 z *placebo*). W grupie badanej obserwowano szybszą progresję choroby (6% w porównaniu do 3% w grupie kontrolnej), a także zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej (odpowiednio 1% i 0,2%). Badanie nie wykazało korzyści ze stosowania erytropo-

etyny w utrzymaniu poziomu hemoglobiny. W kolejnej analizie wyników badania BEST stwierdzono jednak nierównomierność w rozkładzie czynników ryzyka pomiędzy porównywanymi grupami chorych. Chore otrzymujące erytropoetynę były w gorszym stanie ogólnym, z bardziej zaawansowaną chorobą i większym ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Trudno jest jednak wstecznie ocenić wpływ tych różnic na ostateczne wyniki badania.

W badaniu niemieckim erytropoetynę beta stosowano w trakcie radioterapii u chorych na raka głowy i szyi (jamy ustnej, części ustnej gardła, części krtaniowej gardła i krtani). Leczenie rozpoczynano 10-14 dni przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuowano w trakcie leczenia. Celem badania było określenie czasu do progresji miejscowej. Przyczyną przedwczesnego zakończenia badania było znamienne skrócenie czasu do miejscowej progresji w grupie otrzymującej erytropoetynę w porównaniu z grupą kontrolną. Jedyną korzyścią w grupie otrzymującej erytropoetynę beta było wyrównanie niedokrwistości. W badaniu tym, podobnie jak w badaniu BEST, stwierdzono różnice w wyjściowych czynnikach rokowniczych pomiędzy porównywanymi grupami. Dotyczyły one palenia papierosów (40% w grupie kontrolnej i 55% w badanej), liczby wznów choroby przed leczeniem (odpowiednio 7% i 15%), IV stopnia zaawansowania TNM (70% i 85%), zaawansowania węzłowego  $>N2$  (51% i 63%) oraz nieoperacyjności zmiany (30% i 45%). Niekorzystny wpływ erytropoetyny obserwowano w podgrupie chorych na raka krtaniowej części gardła i u chorych ze stężeniem Hb przed leczeniem powyżej 11 g/dl.

Według dr Aapro dotychczasowe badania kliniczne nie wykluczyły pozytywnego efektu stosowania erytropoetyny na czas przeżycia chorych, wskazują natomiast na konieczność bardzo dokładnego zaplanowania badań celem wykluczenia pojawiających się pułapek metodycznych.

Prof. Carsten i prof. Gordon przedstawili wyniki badań z nowymi lekami, pobudzającymi erytropoezę o przedłużonym działaniu, tj. analogiem rHu-EPO, o nazwie handlowej Anaresp (*darbepoetyna*), znanego również jako NESP (ang. *novel erythropoiesis stimulating protein*), a także tzw. stymulatorem receptora dla erytropoetyny (ang. *continuous erythropoiesis receptor activator*, CERA). W badaniach klinicznych oba preparaty wykazywały większą aktywność biologiczną niż erytropoetyna, co pozwoliło na wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami leków i poprawiło komfort leczenia chorych. Stwierdzono, że odpowiedź na leczenie darbepoetyną pojawia się wcześniej i w większym odsetku przypadków, w porównaniu z dotychczas stosowanymi preparatami erytropoetyny, przy podobnym profilu bezpieczeństwa. Podobne efekty zaobserwowano w przypadku preparatu CERA.

W podsumowaniu kursu i omówieniu zaleceń dotyczących stosowania erytropoetyny zwrócono uwagę, że definicja niedokrwistości nie jest jednoznacznie określona. Według Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistością określa się stężenie Hb poniżej 11 g/dl, natomiast kryteria Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Insti-*

tute, NCI) za niedokrwistość przyjmują stężenie Hb niższe od przyjętych wartości prawidłowych, czyli dla kobiet 12-16 g/dl, a dla mężczyzn 14-18 g/dl. Kryteria WHO wyróżniają 4 stopnie niedokrwistości: łagodną (Hb 9,5-10 g/dl), umiarkowaną (Hb 8-9,4 g/dl), poważną (Hb 6,5-7,9 g/dl) i zagrażającą życiu (poniżej 6,5 g/dl). Kryteria NCI wyróżniają 3 stopnie niedokrwistości: łagodną (stężenie Hb od 10 g/dl do dolnej granicy normy), umiarkowaną (8-10 g/dl) i poważną (poniżej 8 g/dl). Różnice te znajdują swoje odzwierciedlenie w zaleceniach dotyczących kwalifikacji do leczenia erytropoetyną. W Europie, a obecnie również w Polsce, wskazania do zastosowania rHuEPO obejmują wystąpienie niedokrwistości przy stężeniu Hb poniżej 10 g/dl, a w ściśle określonych przypadkach – poniżej 12 g/dl, natomiast w USA stężenie Hb kwalifikujące do zastosowania erytropoetyny jest wyższe i wynosi poniżej 11 g/dl.

Podczas kursu podkreślano także konieczność monitorowania gospodarki żelaza podczas leczenia erytropoetyną i rozważne podejście do korygowania jego niedoborów. Preparaty żelaza w formie doustnej lub dożylniej powinny być podawane tylko w przypadku potwierdzenia

niedoboru tego pierwiastka. W tym celu oznacza się wykładniki pobudzenia układu czerwokrwinkowego tj. stężenie ferrytyny, saturację transferyny, i o ile to możliwe, rozpuszczalnego receptora dla transferyny.

Niewątpliwie kurs pozwolił na pogłębienie i usystematyzowanie wiedzy z zakresu niedokrwistości. Spotkanie z wybitnymi specjalistami w tej dziedzinie pozwoliło na zadanie nurtujących pytań i uzyskanie odpowiedzi w zakresie obecnie dostępnej wiedzy medycznej. Organizatorzy zadbali również o miłe spędzenie czasu wolnego – zorganizowano wycieczkę po wiosennym Wiecznym Mieście i uroczystą kolację w jednym z romantycznych miejsc Palazzo Taverna, położonym pomiędzy Piazza Navona a Castel San Angelo.

Udział lekarzy z Polski był możliwy dzięki pomocy firmy Amgen Europa, której uczestnicy pragną gorąco podziękować za profesjonalną organizację wyjazdu.

**Lek. Renata Duchnowska**  
Klinika Onkologii  
Wojskowy Instytut Medyczny  
w Warszawie

## Sprawozdanie z konferencji Europejskiej Szkoły Onkologii „Familial Cancer”

W dniach 6-7 maja 2004 r. w Madrycie odbyła się zorganizowana przez Europejską Szkołę Onkologii konferencja „Familial Cancer”. Spotkanie zorganizowane przy współpracy hiszpańskiego Narodowego Centrum Badań Onkologicznych zgromadziło 140 uczestników z 29 krajów.

Celem konferencji było przedstawienie najnowszych osiągnięć w badaniach nad nowotworami uwarunkowanymi genetycznie i zasad postępowania z osobami nimi obciążonymi lub zagrożonymi. Szczególnie podkreślano konieczność i korzyści wynikające ze współpracy pomiędzy klinicystami, badaczami, osobami zajmującymi się poradnictwem genetycznym, psychologami, psychiatrami i prawnikami. Współpraca taka pozwala nie tylko na szybsze określanie uwarunkowań genetycznych, ale również zapewnia lepszą, bardziej kompleksową opiekę nad osobami z grup wysokiego ryzyka, obejmującą m.in. ochronę przed dyskryminacją ze strony ubezpieczycieli i pracodawców oraz pomoc psychologiczną.

Hans Vasen z Leiden przedstawił aktualne zalecenia dotyczące poradnictwa genetycznego oraz badań przesiewowych i procedur obniżających ryzyko zachorowania u nosicieli mutacji. W odniesieniu do raka piersi i raka jajnika za najskuteczniejsze procedury uważa się obecnie profilaktyczną mastektomię i owariektomię. Wartość rutynowo stosowanych badań przesiewowych w odniesieniu do tych nowotworów jest niewielka. Niska skuteczność mammografii w tej grupie kobiet może wynikać m.in. z większej gęstości mammograficznej piersi u nosicielek mutacji *BRCA1*, a także z rzadszego występowania wewnątrzprze-

wodowych postaci raka piersi, łatwo wykrywanych przy zastosowaniu mammografii ze względu na obecność mikrozwągnięć. Badania przesiewowe są natomiast zalecane u osób genetycznie obciążonych ryzykiem nowotworów jelita grubego (kolonoskopia) i gruczołu krokowego (PSA). Problemy etyczne związane z prowadzeniem badań genetycznych i opieką nad osobami z grup ryzyka przedstawiła Pilar Nicolas z Bilbao.

W sesji dotyczącej genetycznych uwarunkowań raka piersi Ignacio Blanco z Barcelony przedstawił współczesne poglądy na temat oceny ryzyka genetycznego uwarunkowania nowotworów i zalecenia dotyczące kwalifikacji do badań genetycznych. Według obecnych zaleceń do badań genetycznych powinny być kwalifikowane osoby, u których szacowane ryzyko nosicielstwa mutacji przekracza 10%. Przedstawione zostały m.in. modele matematyczne pozwalające na szacowanie ryzyka (np. BRCAPRO). Poza danymi wynikającymi z wywiadu rodzinnego, o wysokim ryzyku genetycznego uwarunkowania nowotworu mogą świadczyć pewne cechy demograficzne i patologiczne, takie jak młody wiek zachorowania, niski stopień zróżnicowania nowotworu oraz brak ekspresji receptorów steroidowych i nadekspresji lub amplifikacji HER2. Dostępne dane kliniczne (przedstawione przez Jose Palacios z Madrytu) pozwalają sądzić, że mutacja w obrębie genu *BRCA1* predysponuje do rozwoju nowotworów o niskim stopniu zróżnicowania i agresywnym przebiegu, podczas gdy nowotwory rozwijające się u nosicieli zmutowanego genu *BRCA2* nie różnią się istot-

nie od przypadków sporadycznych. Powyższe dane kliniczno-patologiczne bardzo dobrze korelują z wynikami molekularnych badań ekspresji genów u nosicieli mutacji *BRCA1* i w mniejszym stopniu – *BRCA2*. Mutacja genu *BRCA1* wydaje się predysponować do rozwoju nowotworów należących do wyodrębnionej na podstawie cech molekularnych grupy „*basal*”. Wytlumaczeniem tego zjawiska może być funkcja białkowych produktów obu genów (przedstawiona przez Alana Ashwortha z Londynu). Wydaje się, że białkowy produkt genu *BRCA2* uczestniczy w naprawie uszkodzeń obejmujących obie nici DNA („*double strand breaks*”). Zaburzenia tego procesu wpływają na zwiększenie szybkości akumulacji mutacji, prowadzących do wcześniejszego i częstszego rozwoju typowych postaci nowotworu. Z kolei białkowy produkt genu *BRCA1* odpowiada za regulację procesów znajdujących się „wcześniej” w obrębie kaskady procesu regulacji naprawy uszkodzeń genomu, co powoduje nie tylko wcześniejszy rozwój nowotworu, ale również zmianę jego fenotypu.

Zjawisko to może również tłumaczyć wcześniejsze występowanie nowotworów u nosicieli mutacji *BRCA1* w porównaniu do *BRCA2*. Fakt zaburzenia mechanizmu naprawy uszkodzeń DNA typu „*double strand break*” tłumaczy też wykazaną w badaniach *in vivo* wybitnie zwiększoną wrażliwość tych nowotworów na cytostatyki, powodujące powstawanie połączeń („*crosslinks*”) pomiędzy niemi DNA (pochodne platyny i mitomycyna C). Hipoteza ta być może znajdzie potwierdzenie w planowanym badaniu klinicznym, porównującym leczenie pochodną platyny i docetaksem chorych na raka piersi, będących nosicielami mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* (osoby zainteresowane udziałem w badaniu mogą uzyskać bliższe informacje pod adresem alan.ashworth@icr.ac.uk).

Peter Devilee z Leiden przedstawił również aktualny stan wiedzy na temat innych genów (oraz wywoływanych przez nie zespołów chorobowych), których mutacje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem raka piersi. Do grupy tej należą m.in. *PTEN*, *ATM* i *p53*.

W części poświęconej wczesnemu wykrywaniu raka piersi u osób z grup wysokiego ryzyka Christiane Kuhl z Bonn przedstawiła wyniki badań przesiewowych przy użyciu rezonansu magnetycznego. Metoda ta, przy swoistości porównywalnej do mammografii, wykazuje w tej grupie kobiet zdecydowanie wyższą, przekraczającą 90% czułość. Jednocześnie jest ona pozbawiona ryzyka związanego z zastosowaniem promieniowania jonizującego u osób z potencjalnie upośledzonymi mechanizmami naprawy uszkodzeń wywoływanych przez to promieniowanie.

W części poświęconej nowotworom jelita grubego Gabriel Capella z Barcelony, Lauri Aaltonen z Helsinek i Paolo Radice z Mediolanu przedstawili molekularne podłoże powstawania nowotworów w odniesieniu do najczęstszych mutacji. U podłoża zespołu polipowatości rodzinnej leży mutacja genu *APC*, który pełni funkcję genu supresorowego, odpowiadając za regulację zjawisk migracji i adhezji komórkowej, przekazywanie sygnału i kontrolę stabilności chromosomów. Z kolei występowanie zespołu rodzinnego raka jelita grubego bez polipowatości („*hereditary non-polyposis colorectal cancer*”) jest związane z mutacją jednego z genów kompleksu odpowiedzialnego za naprawę uszkodzeń DNA typu *mismatch* oraz delekcji lub insercji pojedynczych zasad (tzw. *mismatch repair genes: MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 i MSH6*). Geny te określane są mianem mutatorowych, ponieważ zaburzenie ich funkcji prowadzi do obniżenia stabilności genomu, nagromadzenia mutacji i w efekcie – powstawania nowotworów. Raki jelita grubego, rozwijające się u nosicieli tych mutacji, charakteryzują się prawostronną lokalizacją, częstym występowaniem typu śluzowego, lepszym rokowaniem, opornością na leczenie fluoropirymidynami oraz obecnością niestabilności mikrosomów. Ten ostatni czynnik być może w niedalekiej przyszłości stanie się rutynowym markerem rokowniczym, predykcyjnym oraz pozwalającym na dobór chorych do badań genetycznych.

W kolejnych sesjach przedstawiono też aktualny stan wiedzy na temat genetycznych uwarunkowań nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego (Giovanni Romeo z Bolonii, Mercedes Robledo z Madrytu) oraz innych rzadszych zespołów, warunkujących zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, takich jak zespoły towarzyszące mutacji genu *PTEN*, zespół Li-Fraumeni, anemia Fanco-niego, *Xeroderma pigmentosum* czy *Ataxia teleangiectasia* (Shirley Hodgson z Londynu, Christopher Mathew z Londynu, Thierry Frebourg z Rouen).

Podsumowaniem kursu było przedstawienie nowych perspektyw w badaniach genetycznych: badań mikromacierzy DNA (Ana Osorio z Madrytu) i badań na modelach zwierzęcych (Marcos Malumbres z Madrytu).

Uzupełnienie obrad stanowiły dyskusje w kuluarach oraz prezentacja wyników badań uczestników kursu w ramach sesji plakatowej.

**Dr n. med. Elżbieta Senkus-Konefka**

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
e-mail: elsenkus@amg.gda.pl