

Współczesna medycyna wymaga ciągłego kształcenia w zakresie nowych zdobyczy nauki i metod terapii oraz technologii, a także uczestnictwa w badaniach podstawowych i klinicznych. W niniejszym artykule, na podstawie doświadczenia macierzystej jednostki autora — warszawskiego Centrum Onkologii, nakreślono problemy i wyzwania, a przede wszystkim korzyści z międzynarodowej współpracy dla polskich onkologów–naukowców.



Międzynarodowa współpraca naukowa — problemy, wyzwania, korzyści

Współczesna medycyna i edukacja lekarska wymagają ciągłego kształcenia w zakresie nowych zdobyczy nauki i dostępnych metod terapii oraz technologii, a także uczestnictwa w pracach nad rozwojem nauk podstawowych i badań klinicznych. Szczególne wyzwania stoją przed onkologią, która w unikalny sposób łączy postępy biologii molekularnej i genetyki z osiągnięciami w farmakologii i terapii.

W onkologii krzyżują się złożone zależności pomiędzy genotypem i fenotypem chorobowym z codzienną pracą lekarza i biologa. Występująca tu różnorodność jednostek chorobowych — w tym niezwykle rzadkich — oraz konieczność testowania nowych metod terapii i badań zgromadzonego materiału biologicznego powodują potrzebę wielodyscyplinarnej i wielośrodkowej współpracy. Wymaga ona ciągłej wymiany wiedzy na poziomie międzynarodowym. Ma to szczególne znaczenie dla Polski, z jej bardzo ograniczonymi środkami finansowymi przeznaczanymi na badania naukowe.

W niniejszym artykule, na podstawie doświadczenia macierzystej jednostki autora — Centrum Onkologii — Instytutu (CO-I) w Warszawie, nakreślono problemy i wyzwania, a przede wszystkim korzyści z międzynarodowej współpracy dla polskich lekarzy–onkologów–naukowców.

Badania naukowe, szkolenie kadr, udział w konferencjach

Postęp technologiczny i wprowadzanie nowych metod leczenia — nie tylko farmakologicznego — wymuszają ciągle szkolenie polskich lekarzy za granicą. Dzięki temu możliwe jest zapewnienie pacjentom leczenia zgodnego z najnowszą wiedzą.

Szkolenie odbywa się przede wszystkim poprzez uczestnictwo w międzynarodowych konferencjach naukowych, takich jak choćby doroczny zjazd Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*), podczas którego prezentowane są wyniki najważniejszych badań klinicznych z zakresu onkologii. Mają one często istotny wpływ na dalszą praktykę kliniczną lub rejestrację nowych leków. Według danych warszawskiego Sekretariatu Naukowego CO-I w 2009 roku w międzynarodowych kongresach uczestniczyło 539 pracowników tej placówki, również wygłaszając ustne prezentacje. Pomimo barier finansowych i braku przejrzystych mechanizmów refundacji takich wyjazdów budżety polskich jednostek naukowo-badawczych i akademickich w ograniczonym stopniu uwzględniają takie szkolenia pracowników. Stąd tym bardziej cenna jest inicjatywa przybliżania wyników międzynarodowych konferencji dla szerokiego grona lekarzy poprzez sprawozdania ekspertów, jak dzieje się to podczas popularnej konferencji „Po ASCO”. Szkoda, że wciąż zbyt rzadko ważne międzynarodowe

konferencje odbywają się w Polsce. Na szczęście powoli się to zmienia i coraz częściej gościmy wybitnych naukowców z zagranicy, zarówno jako wykładowców na polskich konferencjach (w 2009 r. CO-I gościło 24 wykładowców z zagranicy), jak i na szkoleniach i konsultacjach (w 2009 r. warszawskie CO-I odwiedziło ponad 50 zagranicznych lekarzy i naukowców).

Problem ten wiąże się także z małą aktywnością polskich medyków w międzynarodowych towarzystwach naukowych: wciąż tylko pojedynczy lekarze są członkami *European Society of Medical Oncology* (ESMO) czy ASCO. Tym bardziej cenna jest inicjatywa Zarządu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (PTChO), aby w ramach polskiej składki członkowskiej każdy członek PTChO mógł zostać członkiem *European Society of Surgical Oncology* (ESSO) z bezpłatnym dostępem *on-line* do czasopisma *European Journal of Surgical Oncology*.

Szkolenia polskich lekarzy w zagranicznych ośrodkach pozwalają także nadrobić opóźnione

Ciąg dalszy na następnej stronie

Doc. dr hab. med. Piotr Ł. Rutkowski

jest specjalistą w zakresie chirurgii ogólnej i onkologicznej, kierownikiem Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie. Głównym przedmiotem jego zainteresowania są mięsaki tkanek miękkich i kości (w tym GIST) oraz czerniaki skóry. Członek takich stowarzyszeń, jak ASCO, CTOS, PUO, ESSO, EORTC — *Melanoma Group* oraz *Soft Tissue and Bone Sarcoma Group* oraz członek zarządu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Autor i współautor ponad 70 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopismach krajowych i zagranicznych (*Impact Factor* 122) oraz kilku podręczników (m.in. uhonorowany nagrodą zespołową Ministra Zdrowia za podręcznik *Chirurgia nowotworów*) i rekomendacji klinicznych. Uczestnik wielu międzynarodowych programów badawczych, m.in. dotyczących biopsji węzła wartowniczego w czerniaku skóry, badań molekularnych u chorych na czerniaki skóry i GIST, wielośrodkowych badań klinicznych. Członek *Global Melanoma Task Force*, współkoordynator Rejestru Klinicznego GIST oraz przedstawiciel Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie w *Network of Core Institutions EORTC*.



Ciąg dalszy ze strony 9

wprowadzanie w Polsce nowoczesnych technologii związanych z bezpośrednią opieką nad chorym. Dotyczy to urządzeń diagnostycznych, na przykład w zakresie obrazowania, czy terapeutycznych, takich jak izolowana perfuzja kończynowa (ILP, *isolated limb perfusion*) rutynowo stosowana w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych w leczeniu chorych na zaawansowane miejscowo mięsaki o lokalizacji kończynowej i czerniaki skóry z rozsiewem *in-transit*, a także chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) mającej uznane miejsce w leczeniu zaawansowanych nowotworów złośliwych jamy brzusznej czy radioterapii z zastosowaniem ciężkich cząstek oraz protonoterapii wykorzystywanej na przykład w leczeniu struniaków (*chordoma*) podstawy czaszki. Zakładając dostępność dla polskich lekarzy w najbliższym czasie podobnych technologii, CO-I utrzymuje wysoki poziom wyszkolenia personelu. Zaowocowało to w zeszłym roku wyjazdami szkoleniowymi do zagranicznych ośrodków 201 pracowników placówki.

Krok po kroku: najpierw partnerstwo, potem własne badania

Znaczący problem stanowią niektóre badania w zakresie nauk podstawowych. Są one utrudnione nie tylko z powodu ograniczonej dostępności niektórych nowoczesnych technologii badawczych, ale również ze względu na koszt samych technik, nie zawsze możliwych do sfinansowania z funduszy krajowych grantów naukowych. Istnieją tu jednak dwa rozwiązania. Pierwszym jest uczestnictwo w międzynarodowych programach badawczych, na przykład w ramach funduszy Unii Europejskiej czy innych ważnych organizacji, w charakterze partnera projektu. Wynika to z faktu, że przygotowanie własnego projektu mającego szansę na zwycięstwo w konkursie bez partnerów zagranicznych i wyspecjalizowanego zespołu w ramach instytucji jest bardzo trudne. Stąd warszawskie Centrum Onkologii jest współrealizatorem kilku takich projektów, między innymi: *FP6 Specific Targeted Research Project — Genetic component of the low dose risk of thyroid cancer*, *EUROCARE — High Resolution Study (Survival of Cancer Patients in Europe)*; grant NIH Nr (1997–2008) z *Michigan State University Department of Family Practice* (Stany Zjednoczone): *Breast cancer in women of Polish ancestry*; *Translating genomic and epigenetic studies of MDS and AML* (EuGESMA); współpraca z *International Agency for Research on Cancer* (IARC) lub z Międzynarodową Unią Przeciwrakową (UICC, *International Union Against Cancer*); czy współpraca Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości (KNTMiK) w ramach projektu *Connective Tissue Network of Excellence* (CONTICANET).

Drugim rozwiązaniem jest realizacja części własnego projektu w ośrodku zagranicznym, na przykład na podstawie zgromadzonego w kraju materiału badawczego. Taki model realizuje Zakład Biologii Molekularnej CO-I w ramach międzynarodowych studiów doktoranckich we współpracy z Katolickim Uniwersytetem w Leuven, Rejestr Kliniczny GIST czy KNTMiK we współpracy z Uniwersytetem w Rotterdamie. W tym ostatnim projekcie wykorzystano ekspertyzę naukowców statystyków Uniwersytetu w Rotterdamie w celu

oceny kryteriów wielkości i lokalizacji mikroanatomicznej przerzutów do węzłów wartowniczych [1, 2]. Wyniki tych badań sugerują, że wielkość submikroprzerzutu w węzle wartowniczym do 0,1 mm (a także w mniejszym stopniu jego mikroanatomiczna lokalizacja podtorebkowa w węzle wartowniczym) wiąże się z rokowaniem chorych zbliżonym do odnotowanego u chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów oraz możliwością przerzutów w węzłach innych niż wartownicze na poziomie nieprzekraczającym 5%.

Międzynarodowe badania kliniczne: brama do nowych terapii

Postęp współczesnej onkologii ściśle wiąże się z badaniami klinicznymi nad nowymi lekami w różnych jednostkach onkologicznych. Specyfika nowotworów i konieczność walidacji skuteczności różnych substancji oraz określenia nowych czynników predykcyjnych dla terapii ukierunkowanych molekularnie wiążą się z faktem, że badania te muszą być prowadzone w sposób prospektywny, z losowym doбором chorych zarazem wieloośrodkowo, jak i międzynarodowo, aby zgromadzić w jak najkrótszym czasie odpowiednią grupę chorych. Polska, ze względu na stosunkowo dużą populację ludności, coraz lepsze wykształcenie kadry medycznej i przygotowanie jednostek klinicznych oraz brak dostępności innych opcji terapeutycznych — jak choćby możliwości stosowania leków *off-label* — ma niebagatelny udział w prowadzeniu międzynarodowych badań klinicznych. W CO-I w 2009 roku do rekrutacji otwarto 87 badań klinicznych.

Badania te poprawiają jakość pracy polskich onkologów oraz dają pacjentom szansę dostępu do nowych możliwości terapeutycznych. Istotnym aspektem takiej współpracy są także publikacje w międzynarodowych, renomowanych czasopiśmie [3], w których polscy lekarze coraz częściej są pierwszymi autorami [4].

EORTC — realna szansa dla polskich onkologów

Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) jest międzynarodową organizacją naukową, wiodącą prym w Europie w badaniach nad chorobami nowotworowymi [5]. Stanowi unikalną platformę międzynarodowej współpracy naukowo-badawczej w obrębie grup ukierunkowanych na różne typy nowotworów. Wydaje się, że Polska w zbyt małym stopniu uczestniczy w jej pracach, mimo oczywistych korzyści zarówno na forum badań klinicznych, jak i badań akademickich czy translacyjnych. Być może planowane na początku 2011 r., z inicjatywy prof. Macieja Krzakowskiego — Dyrektora Centrum Onkologii — Instytutu, spotkanie czołowych polskich onkologów z przedstawicielami EORTC zmieni tę sytuację. W ramach badań prowadzonych przez grupy EORTC w latach 2000–2008 zgłoszono z Polski tylko 976 pacjentów, co stanowi zaledwie 2,2% biorących udział w tych badaniach. W gronie Instytucji Afiliowanych przy EORTC, wśród 28 czołowych ośrodków europejskich są tylko dwa polskie: Gdański Uniwersytet Medyczny (prof. Jacek Jassem pełni funkcję Skarbnika EORTC) i Centrum Onkologii — Instytutu.

Szczególnie istotne w EORTC są możliwości wykonywania badań „rzadkich” nowotworów,

jak również wspieranie młodych naukowców w ramach różnych programów stypendialnych. Dobrym przykładem jest kurs FLIMS, organizowany od 12 lat przez ECCO-AACR-EORTC-ESMO, a dotyczący badań klinicznych nad nowotworami. Jest to niewątpliwie najlepsze metodologicznie, wspierane wiedzą 25 ekspertów z całego świata, intensywne szkolenie dla młodych klinicystów wszystkich dyscyplin onkologicznych dotyczące projektowania i zasad przeprowadzania badań klinicznych. Podczas tygodniowego szkolenia uczestnicy przygotowują pełny protokół badania klinicznego. W 2010 r. brało w nim udział dwóch przedstawicieli Centrum Onkologii — Instytutu.

Jak już wspomniano, istotnym aspektem prac EORTC są badania nad rzadkimi nowotworami. Jednak w Polsce są one często hamowane przez brak zainteresowania firm farmaceutycznych czy dostępności właściwej liczby przypadków klinicznych i materiału biologicznego. Współpraca wyspecjalizowanych jednostek, zajmujących się danymi typami nowotworów w ramach grup narządowych EORTC, umożliwia przeprowadzenie unikalnych badań klinicznych wpływających na dalszą praktykę kliniczną. Dzięki współpracy w ramach *EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group* zrealizowano na przykład badanie EORTC 62005 [6], w którym wykazano skuteczność leczenia ukierunkowanego molekularnie w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*), a rekrutację obejmującą 946 chorych zakończono o blisko rok wcześniej od zaplanowanego terminu. To największe kiedykolwiek przeprowadzone badanie u chorych na mięsaki pozwoliło na ustalenie nowych standardów terapeutycznych w tym rzadkim rozpoznaniu. Jak wiadomo, obecnie GIST jest modelowym przykładem leczenia nowotworów litych ukierunkowanego molekularnie, co pozwoliło na około 4-krotną poprawę przeżyć w porównaniu z danymi historycznymi.

Innym przykładem opracowania skutecznej terapii w jeszcze rzadszym wskazaniu — *dermatofibrosarcoma protuberans* — jest badanie EORTC 62027 [7].

W ostatnim czasie w ramach EORTC stworzono sieć najważniejszych i najbardziej doświadczonych ośrodków onkologicznych, nazwaną *Network of Core Institutions* (NOCI). Ma ona stanowić platformę służącą do prowadzenia najbardziej skomplikowanych pod względem naukowym badań kliniczno-molekularnych oraz przeniesienia odkryć z zakresu genetyki do nowych metod zindywidualizowanego leczenia celowanego. Centrum Onkologii — Instytut jest członkiem NOCI w gronie czołowych 25 europejskich ośrodków onkologicznych.

Problemy, wyzwania, perspektywy

Pozycja Polski w Unii Europejskiej powinna wiązać się ze wzmocnieniem współpracy międzynarodowej polskich lekarzy onkologów i naukowców nie tylko jako źródła materiału, ale również inicjatora badań. Tymczasem główną przeszkodą są tu nie tylko skromne fundusze, ale i zbyt pasywna postawa polskich medyków. Będąc w Unii, powinniśmy skorzystać z pojawiających się możliwości w partnerskim współuczestniczeniu w badaniach klinicznych i translacyjnych. Problemem jest również polskie prawodawstwo, ograniczające możliwość prowadzenia niekomercyjnych, akademickich badań klinicznych. Mam nadzieję, że nadchodzące lata zmie-



nią tę sytuację, a wsparcie polskich decydentów, towarzystw naukowych i władz ośrodków badawczo-naukowych pozwoli na właściwe wykorzystanie potencjału polskich naukowców — przynajmniej na arenie Europy Środkowo-Wschodniej, gdzie warto dążyć do uzyskania przez główne polskie ośrodki onkologiczne pozycji liczących się centrów referencyjnych w leczeniu nowotworów. ■

Piśmiennictwo

1. van Akkooi A.C., Nowecki Z.I., Voit C. i wsp. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann. Surg.* 2008; 248: 949–955.
2. Rutkowski P., Nowecki Z.I., van Akkooi A.C. i wsp. Multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymphatic drainage and sentinel node tumor burden. *Ann. Surg. Oncol.* 2010 Jul 7. [Epub ahead of print].
3. Krzakowski M., Ramlau R., Jassem J. i wsp. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2167–2173. Epub 2010 Mar 29.
4. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
5. EORTC Organisation — Current research and strategies 2009–2010. Dostępne na: <http://www.eortc.be>.
6. Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J. i wsp. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
7. Rutkowski P., Van Glabbeke M., Rankin C.J. i wsp. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue/Bone Sarcoma Group; Southwest Oncology Group. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1772–1779.