

Sprawozdania • Reports

Sprawozdanie z kursu „Evidence-based radiation oncology: methodological basis and clinical application”

W dniach 10-15 listopada 2002 r. w Puerto de la Cruz w Hiszpanii, odbyła się kolejna edycja kursu ESTRO „Evidence-based radiation oncology: methodological basis and clinical application”. Kurs jest przeznaczony dla szkółących się w radioterapii – w odniesieniu do uznanych standardów leczenia przedstawiono i komentowano wyniki najbardziej aktualnych badań klinicznych w dziedzinie radioterapii. Dyskusji poddano kilkanaście przypadków klinicznych.

Olbrzymi napływ informacji w dziedzinie medycyny powoduje, że przeciętny lekarz powinien – dla stałego uaktualniania swojej wiedzy – czytać minimum 19 prac dziennie, przez 365 dni rocznie, wybierając je spośród artykułów publikowanych w ponad 30 000 czasopismach biomedycznych (prof. A. Timothy, Guys and St. Thomas Hospital Cancer Centre, Londyn); rodzi to potrzebę ciągłego formułowania nowych standardów, uwzględniających wyniki najbardziej aktualnych, właściwie przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych (ang. *evidence-based medicine* – medycyna oparta na faktach). Istnieje jednak szereg trudności w racjonalnej ocenie wyników dostępnych badań klinicznych i przełożeniu ich na codzienną praktykę. Wartościowym narzędziem ułatwiającym to zadanie jest metaanaliza, stanowiąca matematyczne połączenie wyników wielu badań, oceniających ten sam problem kliniczny (prof. B. Dubray, Centre Henri Bequerel, Rouen, Francja). Metaanaliza pozwala na: większą precyzję w ocenie skuteczności określonego sposobu postępowania klinicznego (możliwość uchwycenia małych różnic statystycznych, wynikająca z wysokiej liczebności grup badanych), objęcie oceną zarówno badań z wynikami negatywnymi (rzadziej publikowanymi), jak i pozytywnymi, ujednoczenie celów badawczych i metod statystycznych, możliwość aktualizacji wyników przy wydłużonym okresie obserwacji, obniżenie kosztów. Pewne ograniczenie tego narzędzia badawczego stanowią: różnorodność populacji chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach (inne kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji) oraz jakość danych pochodzących ze starszych badań klinicznych (np. nieuwzględnienie niektórych parametrów istotnych w ocenie rokowania, stosowanie dawnych schematów chemioterapii, inny algorytm oceny stopnia zaawansowania klinicznego). Wyniki metaanaliz stanowią podstawę do planowania kolejnych badań klinicznych III fazy.

Dr Chris Cottrill (St. Bartholomew's Hospital, Londyn) przypomniał szeroko stosowane zasady raportów ICRU 50 (1993 rok) i 62 (1999 rok), dotyczące wyzna-

czania obszarów tarczowych w planowaniu napromieniań. Wyróżniono obszary: 1) odnoszące się do rozległości nowotworu – makroskopowego nacieku nowotworowego (GTV – *gross tumor volume*) lub potencjalnego szerzenia się choroby (CTV – *clinical target volume*), 2) stanowiące koncepcje geometryczne, stosowane przy planowaniu napromieniań: 2.1. PTV (*planning target volume*) = ITV (*internal target volume*) – objętość stanowiąca połączenie CTV i IM (*internal margin*), wyznaczonego dla wyrównania zmienności kształtu, położenia i wymiaru narządów lub tkanek objętych CTV lub znajdujących się w otoczeniu, w związku z ich ruchomością i stopniem wypełnienia + *set-up margin*, zaplanowany dla wyrównania błędów w powtarzalności warunków napromieniań (m.in. ułożenie chorego); 2.2. TV (*treated volume*) – objętość tkankowa, która – zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia – otrzyma co najmniej dawkę zaplanowaną dla uzyskania założonego efektu terapeutycznego – radykalnego lub paliatywnego); 2.3. IV (*irradiated volume*) – objętość, w której dawka napromieniań będzie istotna z punktu widzenia tolerancji tkanek zdrowych; 3) odnoszące się do tkanek zdrowych OR (*organs at risk*) – narządy, których wrażliwość na promieniowanie może w znaczący sposób wpływać na planowanie radioterapii lub wysokość planowanej dawki napromieniań, PRV (*planning organ at risk volume*) – obszar uwzględniający zmienność położenia, kształtu i wymiarów narządów ryzyka. Przedstawiono wyniki badań, w których – stosując seryjne badania tomokomputerowe – wykazano istotną, z punktu widzenia efektów terapeutycznych i bezpieczeństwa tkanek zdrowych, zmienność położenia: 1) stercza i pęcherzyków nasiennych w zależności od stopnia wypełnienia pęcherza moczowego i odbytnicy, ułożenia chorego i pozycji nóg oraz 2) obszaru CTV w tkance płucnej, związanej z ruchomością oddechową (większa ruchomość oddechowa płatów dolnych płuc w porównaniu do szczytów płuc powoduje, że prawdopodobieństwo właściwego objęcia PTV przy marginesie 20 mm wynosi 45% dla zmian umiejscowionych w płatach górnych, 30% – środkowych i 10% – dolnych). Propozycje rozwiązania tego problemu klinicznego obejmują: 1) powiększenie obszaru PTV, co może prowadzić do znamienego podwyższenia ryzyka powikłań w postaci popromiennego zapalenia płuc (wyraźna zależność objętość-efekt popromienny) i konieczności objęcia wiązką promieniowania jonizującego innych narządów krytycznych, np. serca, 2) planowanie i napromienianie chorych w określonych fazach oddechowych (*breath-holding techniques, respiratory gating*).

Dr Alfonso Villar Rodriguez (Hospital Nuestra Señora Candelaria Carretera del Rosario s/n, Santa Cruz, Hiszpania) przedstawił wyniki własnych doświadczeń ze stosowaniem radioterapii w kojarzeniu z chemioterapią u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi.

Dr Johannes Kaanders (University Medical Centre St. Radboud Nijmegen, Holandia) przypomniał podstawy radiobiologiczne nietypowych sposobów frakcjonowania dawki oraz potencjalne zalety i wady hiperfrakcjonowania oraz przyspieszonej radioterapii (wzrost prawdopodobieństwa wyleczeń miejscowych, nasilenie wczesnych odczynów popromiennych, przy niezmiennym lub niższym odsetku reakcji późnych). Omówiono wyniki badań klinicznych nad nietypowymi sposobami frakcjonowania napromieniań u chorych na nowotwory głowy i szyi oraz drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuc. Przedstawiono również zasady skojarzonego leczenia chorych na nowotwory głowy i szyi, z zastosowaniem napromieniań i postępowania operacyjnego. W przypadku podobnej skuteczności klinicznej obu wymienionych metod o wyborze jednej decyduje możliwość zachowania funkcji narządów i zminimalizowania powikłań (leczenie operacyjne chorych na nowotwory języka i dna jamy ustnej w niskim stopniu zaawansowania, radioterapia chorych na raka krtani i gardła dolnego) lub małe prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego u chorych z rozległymi naciekami nowotworowymi (pierwotne postępowanie operacyjne), czy zmianami o niskiej wrażliwości na promieniowanie jonizujące (np. nowotwory ślinianek). W przypadku wskazań do skojarzonego leczenia z zastosowaniem postępowania operacyjnego i napromieniania, za pierwotną radioterapią przemawia: 1) możliwość ograniczenia rozległości zabiegu, 2) obniżenie ryzyka rozsiewu komórek poddanych napromienianiu, 3) uniknięcie napromieniania przeszczepionych tkanek, 4) napromienianie obszaru z niezmiennymi warunkami ukrwienia, 5) możliwość oceny wrażliwości tkanek na promienie jonizujące. Radioterapia pooperacyjna pozwala na: 1) ocenę zakresu pól napromienianych w oparciu o rozległość nacieku nowotworowego, stwierdzoną w trakcie zabiegu, 2) lepsze warunki operacyjne i gojenie ran. Przedstawiono zasady postępowania wspomagającego u chorych na nowotwory głowy i szyi w trakcie napromieniań. Z przeprowadzonych badań klinicznych, które przytoczono, wynika, że: 1) profilaktyczne zastosowanie antybiotykoterapii, podawanie amifostyny lub sukraflatu nie zmienia prawdopodobieństwa wystąpienia odczynów popromiennych ze strony śluzówek; istotne znaczenie ma natomiast właściwe przygotowanie stomatologiczne przed napromienianiem, zachowanie higieny jamy ustnej w trakcie radioterapii, leczenie współistniejących infekcji (kandydoza); 2) najlepszym sposobem zapobiegania kserostomii popromiennej jest właściwe napromienianie chorego (precyzyjny dobór obszaru i osłanianie gruczołów ślinowych); amifostyna jest skuteczna w zapobieganiu zaburzeń produkcji śliny, przeciwko jej rutynowemu stosowaniu przemawia jednak obawa pogorszenia kontroli miejscowej; pilokarpina umiarkowanie wzmacnia wydzielanie śliny, nie poprawia natomiast jakości życia chorych. Dyskutowano również perspektywy

rutynowego wykorzystania planowania przestrzennego w napromienianiu chorych na nowotwory regionu głowy i szyi; taki sposób planowania radioterapii poleca się przy: 1) leczeniu nowotworów umiejscowionych blisko narządów krytycznych i przestrzeni powietrznych, 2) możliwości ograniczenia obszaru do napromieniań bez zmniejszenia kontroli miejscowej (nowotwory ślinianek, migdałka podniebiennego – napromienianie węzłów tylko po stronie zmiany pierwotnej); 3) w szczególnych sytuacjach klinicznych ("krótka szyja", ponowne napromienianie). W University Medical Centre St. Radboud Nijmegen, Holandia rutynowo planowanie 3-D stosuje się u chorych na nowotwory nosogardła i zatok obocznych nosa, tylnej ściany gardła, przy naciekaniu okolicy podgłówniowej i proksymalnego odcinka przełyku.

Dr Mehmet Sen (Dokuz Eylul University Medical School, Izmir, Turcja) obszernie omówił zasady postępowania klinicznego u chorych na raka gruczołu krokowego – w wielu krajach najczęściej rozpoznawanego nowotworu złośliwego u mężczyzn. Rozpowszechnienie programów skryningowych, obejmujących badanie palpacyjne przez odbytnicę i test na poziom całkowitego PSA we krwi, spowodowało wzrost liczby chorych na raki stercza w niższych stopniach zaawansowania klinicznego (grupa chorych z przerzutami odległymi przy rozpoznaniu w ostatnim dwudziestolecu zmniejszyła się z 24% do 1%), wzrost wskaźnika zachorowalność / umieralność, obniżenie mediany wieku przy rozpoznaniu. Wysiłki badawcze ostatnich lat skupione są na poszukiwaniu najbardziej optymalnych metod leczenia miejscowego chorych na raka prostaty, z uwzględnieniem wydłużenia czasu przeżycia i prawdopodobieństwa wystąpienia odległych powikłań, w tym również odczynów popromiennych. Napromienianie może być stosowane jako alternatywa prostatektomii, leczenie uzupełniające po radykalnym usunięciu gruczołu krokowego, metoda leczenia nawrotów miejscowych nowotworu oraz forma postępowania paliatywnego. Obszernej dyskusji poddano zasady postępowania terapeutycznego u chorych po radykalnej prostatektomii z cechą zaawansowania patologicznego pT-3 (jedno- lub obustronne przekraczanie torebki stercza, naciekanie pęcherzyków nasiennych). W tej grupie napromienianie stosuje się jako: 1) formę leczenia uzupełniającego lub 2) u chorych z narastającym pooperacyjnie stężeniem PSA i/lub potwierdzoną w badaniach obrazujących lub biopsji wznową nowotworu. Zdaniem niektórych grup badawczych chorzy z pT3pN(+) powinni być leczeni wyłącznie hormonalnie (znaczne ryzyko rozsiewu) lub otrzymywać terapię antyandrogenową, jednocześnie z radioterapią na obszar łoży po gruczole krokowym i regionalnych węzłów chłonnych. Przedstawiono wyniki randomizowanego badania III fazy, dotyczącego eskalacji dawki w radioterapii raka gruczołu krokowego. Podwyższenie dawki całkowitej z 70 Gy do 78 Gy powoduje wzrost 6-letnich przeżyć wolnych od choroby odpowiednio z 64% do 70%. Zasadnicza różnica dotyczy chorych z wyjściowym poziomem PSA > 10 ng/ml (odpowiednio 43% i 62% 6-letnich przeżyć). Powikłania ze strony odbytnicy obserwowano istotnie częściej w grupie chorych, którzy

otrzymali dawkę 78 Gy (26% powikłań 2. lub wyższego stopnia wobec 12% w drugim ramieniu). Polecane jest takie planowanie leczenia, aby nie więcej niż 25% odbytnicy otrzymało dawkę wyższą niż 70 Gy. Omawiano także wyniki badania RTOG-9413, którego celem było porównanie skuteczności klinicznej radioterapii na obszar gruczołu krokowego i regionalnych węzłów chłonnych oraz hormonoterapii w różnych sekwencjach w stosunku do napromieniowania w grupie chorych z wysokim ryzykiem rozszewienia węzłowego (N=1292). Wykazano wyższość radioterapii z objęciem węzłów chłonnych miednicznych (prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat bez objawów choroby w porównaniu do populacji napromienianej na obszar stercza wyniosło odpowiednio: 56% i 46%, $p=0,01$, odsetek powikłań popromiennych 3. stopnia 4% vs 2%, $p=0,08$) oraz hormonoterapii podjętej przed napromienianiem w porównaniu do zastosowanej po radioterapii (odpowiednio: 53% vs 48%, $p=0,03$). Szczególny zysk kliniczny odnieśli chorzy poddani hormonoterapii przed napromienianiem obejmującym obszar miednicy vs pozostali (odsetek przeżyć wolnych od objawów choroby wyniósł odpowiednio: 61% i 49%, $p=0,005$).

Dr J. W. Leer (Dutch Society of Radiotherapy and Oncology Utrecht, Holandia) przedstawił aktualne poglądy dotyczące leczenia chorych na nowotwory złośliwe dolnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym wyniki badań klinicznych oceniających możliwość zachowania funkcji zwieraczy odbytu u chorych z nisko położonymi zmianami nowotworowymi. W odniesieniu do przypadków klinicznych chorych na raka odbytnicy dyskutowano różnice w propozycjach terapeutycznych przedstawionych przez uczestników kursu.

Zasady postępowania diagnostycznego i leczniczego u chorych na raka gruczołu piersiowego przedstawił dr Chris Cottrill. Dyskutowano wyniki przedstawionej ostatnio bardzo kontrowersyjnej analizy (*Lancet* 2001; 358: 1340-2), w której podważono zasadność wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka piersi, dowodząc, że może to prowadzić do zwiększenia odsetka chorych poddawanych mastektomii, zastosowania bardzo agresywnego leczenia u kobiet z potencjalnie nie zagrażającymi życiu schorzeniami (przedinwazyjny rak przewodowy), a nawet tendencji do podwyższenia ryzyka zgonów. Spostrzeżenia powyższe zostały uznane za pozbawione naukowych podstaw przez International Agency for Research On Cancer; podsumowanie dotychczasowych badań oceniających wyniki skryningu w kierunku raka piersi wykazują znamienne obniżenie śmiertelności z powodu tego nowotworu (w grupie kobiet między 40-49 rokiem życia o 20%, między 50 i 69 r.ż. nawet o 35%), wzrost odsetka chorych leczonych metodami oszczędzającymi, poprawę wyleczalności innych schorzeń oraz wzrost poczucia bezpieczeństwa objętych badaniem. Wśród potencjalnych wad skryningu wymienia się: wydłużenie fazy klinicznej raka piersi (od rozpoznania do zgonu), obciążenia związane z prowadzeniem badań, stosowanie agresywnego leczenia u chorych ze zmianami granicznymi i przedinwazyjnymi, „uśpienie czujności onkologicznej” (wyniki fałszywie ujemne) oraz indukowanie niepokoju związanego z niepo-

trzebną diagnostyką (wyniki fałszywie dodatnie). Dyskutowano także aspekty uwarunkowań genetycznych zwiększonego zachorowania na raka piersi. Jedynie 5-10% przypadków raka piersi ma związek z mutacjami genetycznymi (geny supresorowe *BRCA1* i 2, *TP53* – zespół Li Fraumeni, zespół ataksja-teleangiektazja, zespół Lyncha), ale ich obecność wielokrotnie podwyższa prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór (dla nosicieli *BRCA1* życiowe ryzyko wystąpienia raka piersi wynosi 80-85%, raka jajnika 60%, jelita grubego 6%, przy czym zachorowania przed 30 r.ż. są raczej rzadkie). Omawiano sposoby profilaktyki zachorowań na raka piersi u nosicieli genów *BRCA1* i *BRCA2*; teoretycznie możliwe opcje postępowania obejmują: 1) ścisły nadzór mammograficzny (wartość metody nie jest potwierdzona w badaniach randomizowanych, obejmujących osoby z obecnością genu *BRCA1* i *BRCA2*, jednak wydaje się ona być ograniczona z powodu niskiej czułości mammografii u osób młodych: 60-80% poniżej 50 r.ż. w porównaniu do 85-95% u kobiet starszych oraz rzadkiego współlistnienia zmian o typie przedinwazyjnego raka przewodowego u nosicieli *BRCA1*), 2) profilaktyczne leczenie operacyjne (90% redukcja prawdopodobieństwa zachorowania i zgonu z powodu raka piersi) – konieczne szczegółowe rozważenie wad i zalet powyższego postępowania oraz dyskusja opcji terapeutycznej z chorą, 3) chemoprewencja tamoksyfenem (wyniki trzech badań randomizowanych oceniających to zagadnienie nie są jednoznaczne). Przypomniano również wyniki metaanalizy oceniającej skuteczność napromieniowań uzupełniających u chorych na wczesne postaci kliniczne raka piersi (N=20.000, 40 badań randomizowanych, *Lancet* 2000; 355: 1757), w której wykazano zysk kliniczny u chorych napromienianych, wyrażający się: 1) znamienym 3-4-krotnym obniżeniem rocznych wskaźników wznów miejscowych, 2) znamienym wydłużeniem przeżycia chorych poddanych radioterapii, 3) zależnością między kontrolą miejscową a długością przeżycia całkowitego: 20% obniżenie częstości nawrotów miejscowych daje szansę 5-procentowej poprawy długotrwałych przeżyć (wskaźnik 4: 1). W badaniu wykazano także, że całkowity zysk kliniczny z napromieniowań uzupełniających należy pomniejszyć o śmiertelność nie związaną z chorobą podstawową, a wynikającą głównie z powikłań ze strony układu naczyniowego; znamienne statystycznie znaczenie tych powikłań w kontekście przeżyć całkowitych wykazano głównie u uczestniczek badań klinicznych, przeprowadzonych przed 1975 rokiem, napromienianych z wykorzystaniem technik obecnie w większości zarzuconych. Podsumowanie doświadczeń z bardziej nowoczesnymi sposobami radioterapii (*J Clin Oncol* 2000; 18: 1220) wykazuje znamienny zysk napromieniowań uzupełniających w odniesieniu zarówno do kontroli miejscowej, jak i wydłużenia przeżyć całkowitych, przy niższym odsetku powikłań popromiennych zagrażających życiu. Badania najbliższych lat odpowiedzą na szereg podstawowych pytań z zakresu radioterapii chorych na raka piersi, dotyczących między innymi: 1) znaczenia podwyższenia dawki na obszar łoża po guzie u chorych na inwazyjnego raka piersi, leczonych sposobem

oszczędzającym (wyniki badania EORTC wskazują na korzyść kliniczną dodatkowych napromieniowań w dawce 16 Gy u chorych poniżej 50 r.ż.); 2) wartości skróconego frakcjonowania napromieniowań uzupełniających w porównaniu do powszechnie zaakceptowanego standardu (50 Gy w 25 frakcjach w ciągu 5 tygodni), z uwzględnieniem zarówno miejscowego wyleczenia, jak i przeżyć całkowitych oraz odległego efektu kosmetycznego; 3) przydatności napromieniowań uzupełniających, stosowanych w skojarzeniu z nowoczesnymi metodami systemowego leczenia uzupełniającego (inhibitory aromatazy, schematy chemioterapii zawierające antracykliny, taksoidy); 4) możliwości zastosowania napromieniowań ograniczonych wyłącznie do obszaru łoża pooperacyjnej u chorych leczonych sposobem oszczędzającym; 5) wartości nasświetlań węzłów chłonnych przymostkowych (badanie EORTC 22922).

Bardzo wypełniony program kursu nie pozwolił na głębsze poznanie wulkanicznej Teneryfy. Stworzona przez organizatorów atmosfera sprzyjała swobodnej wymianie poglądów i długim twórczym nieformalnym dyskusjom. Uczestniczący w kursie radioterapeuci z 38 krajów na 5 kontynentach opuszczali Puerto de la Cruz bogatsi o kolejne wartościowe doświadczenie zawodowe.

Autorzy sprawozdania mieli możliwość uczestnictwa w kursie dzięki wspaniałomyślności International Atomic Energy Agency, Wiedeń, za którą niniejszym wyrażają serdeczne podziękowanie.

Lek. med. Janusz Wojtacki

Oddział Radioterapii

Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni – Redłowie

Lek. med. Dorota Kiprian

Centrum Onkologii – Instytut

im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Sprawozdanie z kursu „Cancer Clinical Trials: Methods and Practice”

W dniach 25-29 listopada 2002 roku odbył się w Brukseli kurs „Cancer Clinical Trials: Methods and Practice”. Było to zaawansowane szkolenie dla lekarzy onkologów, data managerów, pielęgniarek onkologicznych oraz pracowników przemysłu farmaceutycznego, zaangażowanych w badania kliniczne nad rakiem. Za udział w kursie można było uzyskać 21 pkt CME (*continuous medical education*). Organizatorem kursu była Europejska Organizacja do Badań nad Leczeniem Raka (EORTC). W kursie wzięło udział ponad 80 uczestników z całego świata. Jego przedmiotem były zagadnienia metodologii badań klinicznych w dziedzinie onkologii. Tematem wykładów były również kwestie filozoficzne i etyczne oraz jakość życia chorych uczestniczących w badaniach klinicznych. Ponadto szczegółowo przedyskutowano zasady planowania, wdrażania oraz obliczania kosztów prób klinicznych.

Zajęcia trwały 5 dni i miały formę wykładów prowadzonych przez specjalistów z danej dziedziny, przedstawicieli środowisk akademickich z całej Europy oraz pracowników firm farmaceutycznych. Po każdej prezentacji odbywała się dyskusja uczestników i komentarz prowadzących.

W pierwszej części kursu przedstawiono historię i zasady funkcjonowania EORTC, która jest największą europejską organizacją zajmującą się planowaniem i koordynacją badań klinicznych w dziedzinie onkologii. EORTC powstało w roku 1962 i obecnie skupia około 2500 specjalistów z 24 krajów. Głównym celem badań prowadzonych przez tę organizację jest zwiększenie skuteczności leczenia chorób nowotworowych oraz poprawa jakości życia chorych. EORTC współpracuje z firmami farmaceutycznymi oraz innymi organizacjami zajmującymi się badaniami nad rakiem. Oprócz realizacji badań klinicznych, EORTC prowadzi m.in. prace naukowe w dziedzinie biologii nowo-

tworów, działalność szkoleniową oraz upowszechnia zasady Dobrej Praktyki Klinicznej.

W drugim dniu zajęć omówiono poszczególne fazy badań klinicznych oraz przedstawiono szczegółowo Deklarację Helsińską, która jest fundamentem wszystkich kodyfikacji w zakresie etyki badań klinicznych w większości krajów świata. Zgodnie z tym dokumentem badania kliniczne muszą mieć określone podstawy naukowe (badania przedkliniczne), być oparte na protokole badania (zawierającym m.in. ich cel, metodykę i szczegółowy plan działania). Protokół powinien być zatwierdzony przez niezależną komisję etyczną, a chory powinien być poinformowany o celu, metodzie, ryzyku i potencjalnych korzyściach badania, a także musi wyrazić pisemną zgodę na udział w nim. Samo badanie powinno być prowadzone przez lekarzy o odpowiednich kwalifikacjach, a badacze i instytucja finansująca badanie ponoszą odpowiedzialność za bezpieczeństwo biorących w nim udział chorych. Kolejnym tematem kursu były aspekty ekonomiczne badań klinicznych. Zwrócono uwagę na trudności w określeniu kosztów badań. Wpływa na to wiele czynników wynikających choćby z faktu, że badania są z reguły prowadzone w wielu państwach. Wieczorna sesja w drugim dniu zajęć była poświęcona wykorzystaniu kwestionariuszy QLQ oceniających jakość życia chorych, opracowanych przez EORTC i szeroko stosowanych w badaniach klinicznych. Kwestionariusz zawiera pytania dotyczące m.in. samopoczucia chorego, relacji z innymi ludźmi i życia rodzinnego. Chory wypełnia taki kwestionariusz przed, w trakcie i po leczeniu. Kwestionariusze jakości życia zawierają moduł podstawowy (QLQ30) oraz moduły dodatkowe, związane z rodzajem nowotworu. Szczególnie zalecane jest badanie jakości życia chorych biorących udział w badaniach III fazy, ponieważ pozwalają one w sposób najbardziej obiektywny ocenić ten aspekt leczenia.

Trzeciego dnia omówiono fazy badań klinicznych, zasady Dobrej Praktyki Badań Klinicznych (GCP) i obowiązujące przepisy w tej dziedzinie. Zasady GCP są międzynarodowym standardem medycznym, etycznym i naukowym w zakresie planowania, prowadzenia, dokumentowania i ogłaszania wyników badań na ludziach. Określają one i rozgraniczają odpowiedzialność i obowiązki lekarza, instytucji finansującej, komisji etycznej oraz odpowiednich władz w badaniu klinicznym.

Czwarty dzień poświęcono kryteriom oceny skuteczności nowych leków. Kryteria te stanowią podstawę decyzji dotyczącej wprowadzenia leku do praktyki klinicznej. Jeśli po starannej analizie statystycznej okaże się, że testowany preparat istotnie jest bardziej skuteczny lub mniej toksyczny niż leczenie kontrolne, może być on dopuszczony do rozpowszechniania (zazwyczaj jednak pozwolenie Europejskiej Agencji Oceny Produktów Medycznych uzyskuje się po przeprowadzeniu dwóch takich badań).

Ostatni dzień poświęcono strategiom planowania badań klinicznych. Przeprowadzenie trzech faz badań, które mają na celu ocenę odpowiednio toksyczności, aktywności i ewentualnie wyższości nowej metody leczenia nad najlepszym leczeniem standardowym, to ogromne przedsięwzięcie, a droga od wstępnych eksperymentów medycznych do dopuszczenia leku do obrotu jest złożona, czasochłonna i bardzo kosztowna. Na koniec kursu omówiono wykorzystywanie metod genetycznych i immunochemicznych w opracowywaniu nowych leków przeciwnowotworowych.

Program kursu był bardzo napięty, zatem część towarzyska ograniczała się jedynie do wspólnych posiłków. Dodatkowo pogoda »nie zawiodła« – padało, jak zwykle w Brukseli o tej porze roku. Nie dziwiła zatem parasolka z logo EORTC, którą organizatorzy dołączyli do materiałów konferencyjnych.

Mój udział w kursie jest elementem szerokiej współpracy Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku z EORTC. Klinika jest członkiem czterech grup EORTC: Raka Piersi, Raka Płuca, Nowotworów Ginekologicznych oraz Radioterapii. W nowych badaniach, prowadzonych we współpracy z EORTC. łącznie wzięło lub bierze udział ponad pięćset chorych.

Rosnące wymagania jakościowe oraz prawne, związane z prowadzeniem badań klinicznych, spowodowały zwiększenie ilości zbieranych danych i liczby dokumentów, a także konieczność stałego kontaktu z organizatorami badań. W tej sytuacji w każdym ośrodku uczestniczącym w badaniach klinicznych powinien być zatrudniony pracownik odpowiedzialny za te czynności. W Klinice Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku stanowisko data managera zostało utworzone w 2000 roku. Do moich obowiązków należy m.in. przygotowanie dokumentacji do Komisji Etycznej i Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych, prowadzenie i nadzór nad dokumentacją związaną z badaniami klinicznymi, korespondencja z organizatorami badań klinicznych, opieka nad archiwum tych badań i szereg innych zadań związanych z ich obsługą. W klinice mamy niewielkie biuro badań klinicznych, gdzie mieści się również nasze archiwum. Na co dzień współpracuję z grupą lekarzy prowadzących badania kliniczne oraz z pielęgniarką badawczą (*research nurse*). W związku z rozpoczęciem w najbliższym czasie dużego, randomizowanego badania kierowanego przez naszą jednostkę, zatrudniono niedawno jego koordynatora. Ponieważ nadal przybywa nam obowiązków, obecnie prowadzimy nabór chorych do 17 badań, kolejnych 12 czeka na rozpoczęcie, a dodatkowo prowadzimy obserwację chorych w kilkunastu już zakończonych badaniach, w najbliższym czasie dołączy do naszego zespołu jeszcze jedna osoba (*fellow*). Nasze pensje nie obciążają budżetu kliniki, bowiem pochodzą w całości z zysków z prowadzonych badań klinicznych lub grantów.

Dzięki udziałowi w kursie zapoznałam się z najnowszymi tendencjami w prowadzeniu badań klinicznych oraz podejściem dużych firm farmaceutycznych do tych badań. Niewątpliwie pozwoli mi to lepiej zrozumieć wiele problemów oraz skuteczniej je rozwiązywać. Ponadto, co sprawiło mi dużą satysfakcję, na podstawie rozmów z uczestnikami kursu z innych krajów przekonałam się, że standardy badań klinicznych, wdrożone i przestrzegane w Klinice Onkologii i Radioterapii AM w Gdańsku, nie odbiegają od przyjętych w świecie standardów.

Mgr Agnieszka Pliszka
Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademii Medycznej w Gdańsku
pliszka@amg.gda.pl