

**Paweł Kuca, Elżbieta Puścińska, Adam Szepechciński, Joanna Chorostowska-Wynimko,
Monika Szturmowicz**

Nowości z Kongresu ERS w Amsterdamie 24–28 września 2011

Highlights from the ERS Congress in Amsterdam, 24–28 September, 2011

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 280–286

Intensywna terapia w pneumonologii

Paweł Kuca

W 2011 roku nie zmienił się skład zarządu grupy *European Respiratory Society* do spraw intensywnej terapii w pneumonologii — jej przewodniczącym jest Paolo Pelosi (Genua, Włochy), zaś sekretarzem Paolo Navalesi (Novara, Włochy). Edukacja w zakresie intensywnej terapii i stosowanie nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej stanowiły główne tematy poruszane w czasie spotkania członków tej grupy na Kongresie w Amsterdamie.

Zasadniczym celem grupy jest obecnie rozwój projektu edukacyjnego, dotyczącego intensywnej terapii w pneumonologii w ramach inicjatywy HERMES. Korzystając z przykładu realizowanych z powodzeniem projektów ERS, dotyczących pneumonologii dorosłych, pneumonologii dziecięcej i medycyny snu, grupa robocza do spraw HERMES *Intensive Care* ma zakończyć w marcu 2012 roku prace nad własnym sylabussem. Następnym krokiem, realizowanym w latach 2012–2013, ma być przygotowanie europejskiego egzaminu z intensywnej terapii w chorobach płuc dla pneumonologów (egzamin taki jest już przeprowadzany dla pneumonologów dorosłych i dzieci) oraz podręcznika z zakresu pneumonologicznej intensywnej terapii (dostępny jest podręcznik pneumonologii dorosłych, a w trakcie przygotowania znajduje się podręcznik medycyny snu). Drugim celem, bardzo mocno wyrażonym w trakcie spotkania grupy pneumonologów–intensywiści na Kongresie, a także w licznych sesjach zjazdowych, pozostaje dalsze zwiększanie możliwości stosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej wśród chorych w Europie.

Na Kongresie w Amsterdamie dokonano bardzo logicznego podziału prezentowanych zagadnień, dotyczących intensywnej terapii w chorobach płuc.

Badania o największym znaczeniu dla praktyki klinicznej, które opublikowano w 2011 roku, zostały przedstawione w wykładzie plenarnym Paolo Pelosiego (Genua, Włochy) w trakcie sesji 372. Stwierdzono znaczną przydatność przyłóżkowego badania ultrasonograficznego klatki piersiowej w diagnostyce zmian opłucnowych i zaburzeń upowietrzenia mięszu płuc u chorych z ostrym uszkodzeniem płuc (ALI, *acute lung injury*)/ostrą niewydolnością oddechową (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), (Bouhemad i wsp.). Udo- wodniono, że stosowanie pozycji „na brzuchu” w trakcie wentylacji mechanicznej powinno być ograniczone do ciężkich postaci ARDS (Abroug i wsp.). Duże korzyści przynosi stosowanie nieinwazyjnej wentylacji u chorych z kardiogenym obrzękiem płuc w czasie transportu do szpitala (Duclos i wsp.) oraz w trakcie hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (OIT) (Nouira i wsp.). W trakcie odzwy- czajania chorych od respiratora należy korzystać z ustalonych przez międzynarodowe gremia eksperckie protokołów (Blackwood i wsp.). Zastosowanie nieinwazyjnej wentylacji po wczesnej ekstubacji chorego przynosi najlepsze rezultaty odległe w porównaniu z tlenoterapią zachowawczą lub przedłużoną wentylacją (Girault i wsp.). Ważnym elementem profilaktyki zapaleń płuc, związanych z mechaniczną wentylacją, jest zastosowanie stałego drenażu okolicy podgłośniowej wentylowanego chorego (Muscedere i wsp.). Wczesne stosowanie systemowej korytkoterapii u chorych z ARDS w przebiegu grypy A H1/N1 nie ma znaczenia

(Brun-Buisson i wsp.). Nie stwierdzono przydatności aktywowanego białka C ani przewagi noradrenaliny nad dopaminą w leczeniu wstrząsu septycznego (Marti-Carvajal i wsp.).

Tematyka intensywnej terapii w pneumonologii, która dotyczyła badań o charakterze przekrojowym i przydatnym wszystkim specjalistom chorób płuc, była prezentowana w Amsterdamie na 5 dużych sympozjach, poświęconych:

- różnicom w amerykańskim i europejskim podejściu do mechanicznej wentylacji (sesja 60), przy czym skoncentrowano się na zagadnieniach nieinwazyjnej wentylacji i odzwyeczajania od respiratora;
- amerykańskim i brytyjskim schematom postępowania z pacjentami z ostrą dusznością (sesja 147), gdzie poszukiwano standardów najszybszej i najbardziej efektywnej pomocy, opartych na zweryfikowanych naukowo badaniach, z uwzględnieniem znaczenia personelu pielęgniarskiego i opiekunów chorych;
- najważniejszym wskazaniom do zastosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w przypadkach ostrych schorzeń układu oddechowego, które zostały sprawdzone i powinny wejść do rutynowego działania lekarza pneumonologa, z perspektywy europejskiej (sesja 354), przy czym uwzględniono jej znaczenie w zmniejszaniu liczby hospitalizacji w warunkach oddziału intensywnej terapii i konieczności intubacji, profilaktyce zakażeń w intensywnej terapii, w prewencji powikłań pooperacyjnych i zapobieganiu przedłużonej intubacji;
- znaczeniu molekularnych biomarkerów, dostępnych „przy łóżku” chorego w intensywnej terapii (sesja 457), przy czym skoncentrowano się na najcięższych zespołach klinicznych, spotykanych na OIT — ostrym uszkodzeniu płuc, zapaleniach płuc, związanych ze sztuczną wentylacją oraz sepsie;
- technikom ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) i usuwania dwutlenku węgla w ciężkich chorobach płuc (sesja 505), gdzie omówiono podstawowe aspekty techniczne stosowanych procedur i ich przydatność w ratowaniu chorych z ALI/ARDS, przed i po transplantacji płuc oraz w pediatrii i neonatologii.

Zagadnienia szczegółowe o charakterze specjalistycznym, dotyczące zarówno badań podstawowych w intensywnej terapii, jak i wybranych aspektów typowo intensywno-terapeutycznej opieki lekarskiej, zostały zgrupowane w 6 sesjach doniesień ustnych (sesje 155 i 325 — poświęcone nieinwa-

zyjnej wentylacji, sesja 214 — poświęcona ALI, sesje 375 i 487 — poświęcone ciężkim zapaleniom płuc i sepsie oraz sesja 515 — poświęcona odzwyeczajaniu od sztucznej wentylacji) i kilku sesjach plakatowych.

Pod względem liczebności wśród prac poświęconych inwazyjnej mechanicznej wentylacji dominowały trzy grupy. Po pierwsze, ogromną uwagę przywiązuje się do poszukiwania czynników rokowniczych dla chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), którzy są leczeni w warunkach intensywnej terapii. Okazuje się, że rokowanie w tej grupie chorych nie musi zależeć od zaawansowania choroby zasadniczej (Guerrero i wsp.), ale od chorób współistniejących, przede wszystkim niewydolności krążenia (Monteiro i wsp.), pH krwi i stopnia hiponatremii (Samaria i wsp.). Jednocześnie POChP jest najczęstszą chorobą współistniejącą u chorych na oddziałach intensywnej terapii, która wiąże się z dłuższą wentylacją mechaniczną, prowadzoną z różnych przyczyn (Funk i wsp.). W drugiej grupie prac zwracano uwagę na znaczenie zachowania prawidłowej funkcji przepony dla sukcesu odzwyeczajania od mechanicznej wentylacji (Debby i wsp.). Problemy z prawidłową perfuzją krwi przez ten mięsień są związane z czasem sztucznej wentylacji (Bruells i wsp.). Istnieją możliwości farmakologicznej prewencji niekorzystnych działań leków zwiotczających na przeponę, co ma znaczenie dla długości wentylacji (Maes i wsp.). Trzecia grupa doniesień dotyczyła nowych metod leczenia ostrego uszkodzenia płuc. Klinicznie ważna pozostaje obserwacja, że stosowanie wysokoprzepływowej tlenoterapii zmniejszało częstość intubacji u chorych na ALI/ARDS (Schnell i wsp.). Badania doświadczalne koncentrują się na zastosowaniu terapeutycznym komórek mezenchymalnych w zwierzęcych modelach ALI (Silva i wsp., Chimenti i wsp., Araujo i wsp.).

e-mail: p.kuca@igichp.edu.pl

Palenie tytoniu

Elżbieta Puścińska

W czasie zjazdu zaprezentowano wiele ciekawych prac poświęconych uzależnieniu od tytoniu. Obejmowały one między innymi rozpowszechnienie nałogu w różnych grupach etnicznych, wiekowych, zawodowych, wpływ różnych czynników na rozpoczęcie palenia i na porzucenie nałogu. Wyniki stosowania wybranych form terapii, wprowadzanych ustaw zakazujących lub ograniczających

palenie w miejscach publicznych. Przedstawiono wyniki badań, w których oceniano szkody zdrowotne wynikające z narażenia na bierne palenie.

Niewątpliwie najwięcej dyskusji i kontrowersji wzbudziła praca włoskich badaczy, pod kierownictwem Riccardo Polosa, o wpływie e-papierosa na zmniejszenie liczby wypalanych papierosów i zaprzestanie palenia. E-papieros to elektroniczne urządzenie, wyglądem przypominające papierosa, które zgodnie z informacją producenta dostarcza nikotynę, ale w przeciwieństwie do papierosów lub bezdymnych produktów tytoniowych nie zawiera tytoniu, w związku z tym nie zachodzi tu proces jego spalania. Urządzenie to dotychczas było reklamowane przez producentów jako produkt mający pomóc w porzuceniu nałogu palenia.

Podobną tezę postawili Polosa i wsp. Badanie zostało zaprojektowane jako obserwacja naturalistyczna, czyli obserwacja zachowań występujących w sposób naturalny, bez podejmowania prób, aby je zmienić lub zakłócić, tym samym nie była wymagana akceptacja komisji etycznej. Niestety, okazało się, że autorzy stosowali własne kryteria kwalifikujące pacjentów do badań.

Jednym z kryteriów włączenia do badania, był brak chęci do porzucenia nałogu, ale o ile na podstawie testu FTND (*Fagerström's Test for Nicotine Dependence*) oceniano stopień uzależnienia od nikotyny, a test Becka użyto do oceny przesiewowego rozpoznania objawów depresji, nie opisano, na podstawie jakiego narzędzia oceniano niechęć do zaprzestania palenia.

Autorzy sugerowali również, że e-papieros może pomagać w radzeniu sobie z wyjściem z rytuałów związanych z paleniem. Ale czy u części pacjentów nie będzie ich nasilał? Podsumowując, 9 spośród 27 osób, które ukończyły badanie, całkowicie porzuciło palenie tradycyjnych papierosów. Nie wiadomo jednak dokładnie, ilu z nich nadal paliło papierosy elektroniczne.

Sanchez i wsp. przeprowadzili badanie ponad 1500 osób, oceniając wpływ wielu czynników na skuteczność stosowanych metod w porzuceniu nałogu palenia. Ci spośród badanych, którzy odbyli wszystkie zaplanowane wizyty, mieli lepsze rezultaty w zaprzestaniu palenia. Także liczba wcześniejszych prób porzucenia nałogu miała wpływ na abstynencję.

Jak wykazano w innym badaniu (Ana Castro i wsp.), przestrzeganie reżimu leczenia, wyższe wykształcenie oraz większa motywacja, również mają korzystny wpływ na efekt stosowanej formy leczenia. Nie pomagają nadmierne oczekiwania, działania niepożądane, a także wysoka cena leku.

Z kolei edukacja pracowników ochrony zdrowia nie zmienia ogólnej postawy wobec zaprzestania palenia, ale powoduje wzrost świadomości i pozytywnie wpływa na liczbę pacjentów kierowanych na leczenie uzależnienia od tytoniu w wyspecjalizowanych przychodniach (Ben Vlies i wsp.).

Z dotychczasowych publikacji wiadomo, że zastosowanie jakiejkolwiek formy pomocy w porzuceniu nałogu palenia jest lepsze od jej braku. Jednocześnie wiele różnorodnych czynników ma wpływ na proces zaprzestania palenia. Być może należy popatrzeć na palaczy tytoniu tak, jak uczynił to w swoim wykładzie Fagerström. Przypomniał on, że palenie to uzależnienie i tak jak wszystkie nałogi powinno być leczone, może nawet do końca życia pacjenta.

W badaniu kohortowym *Canadian Obstructive Lung Disease* (COLD), Wan Tan i wsp. oceniali na podstawie badania spirometrycznego i przeprowadzonej ankiety, wiek płuc w grupie 3,042 osób powyżej 40. roku życia. Badanych kwalifikowano do jednej z czterech grup; aktualnych palaczy, byłych palaczy, osób, które nigdy nie paliły, a w tej grupie wyodrębniono podgrupę uczestników, którzy nigdy nie chorowali na choroby układu oddechowego i nie mieli żadnych objawów. Następnie badanych dzielono według przedziałów wiekowych 40.–49., 50.–59., 60.–69. i powyżej 70. roku życia. W grupie osób palących stwierdzono, że płuca szybciej się „starzej” w porównaniu z byłymi palaczami i osobami, które nigdy nie paliły. Interesujące było, że „wiek płuc” aktualnie palących był wyższy w porównaniu z byłymi palaczami nawet wówczas, gdy liczba wypalanych papierosów była podobna.

Badacze z Japonii, Kenji Miyamoto i wsp., którzy wykonali badanie spirometryczne u 353 ochotników, wykazali, że w grupie mężczyzn 27% badanych spośród 48 osób palących i 110 niepalących miało płuca młodsze niż wynikało to z metryki uczestnika. Wśród kobiet 71% spośród 24 palaczek tytoniu i 46% z grupy niepalących miało takie wyniki. Po udzieleniu informacji o wynikach, osoby z grupy palących tytoń podzieliły się z badaczami swoją radością, informując ich, że w związku z tym, na razie mogą bezpiecznie palić oraz że zbyt wcześnie jest na myślenie o porzuceniu nałogu!

Należy zatem zwracać uwagę na to, jakich informacji udzielamy naszym pacjentom, bo nie znając złożoności procesów uzależnienia i przebiegu chorób odtytoniowych, wnioski jakie wyciągają z jednego wyniku, mogą wpływać na ich zdrowie, a nawet stać się przyczyną przedwczesnego zgonu.

Chociaż osoby palące fajkę wodną potencjalnie są narażone na te same substancje szkodliwe,

które znajdują się w dymie papierosowym, panuje dość powszechny pogląd, o mniejszej szkodliwości tej formy palenia. W jednej z prezentowanych prac grupę badanych stanowiło 211 chorych na POChP i 554 zdrowych osób, które zakwalifikowano do grupy kontrolnej. Wykazano, że osoby palące w przeszłości fajkę wodną, mają wysokie ryzyko zachorowania na POChP. Aktualni palacze fajki wodnej i papierosów, mają podobne, wysokie ryzyko zachorowania na obturacyjną chorobę płuc.

Równie istotne są wyniki badań, w których ocenia się skutki biernego palenia. Na całym świecie prawie połowa dzieci jest narażona na ten rodzaj palenia.

Khayat i wsp. w prospektywnym badaniu podjęli próbę zobiektywizowania efektu przeciwdziałania narażeniu na bierne palenie, oceniając stężenie kotyniny w moczu dzieci oraz wpływu na wyniki badań czynnościowych układu oddechowego.

Badaniem objęto 10 000 rodzin, w których wychowują się dzieci poniżej 13. roku życia. Na kwestionariusz odpowiedziało 1075 rodzin (9,3%), wśród nich w 244 rodzinach paliło jedno lub oboje rodzice, przy czym w 142 w domu, w obecności dzieci. Spośród tych dzieci około 50% jest narażonych jest na zachorowanie na astmę. Praca jest kontynuowana.

Tønnesen przedstawił wyniki badania, w którym oceniano nową formę nikotynowej terapii zastępczej (NTZ) — areozol o zawartości nikotyny 1 mg/dawkę. Pacjentom biorącym udział w badaniu zalecono stosowanie tego aerozolu 1–2 wdechy w momencie, kiedy odczują chęć zapalenia papierosa lub objawy głodu nikotynowego. Maksymalnie zalecana dawka wynosiła do 4 wdechów na godzinę i 64 na dzień. Autorzy podsumowując wyniki zaznaczyli, że inhalator był dobrze tolerowany, skutecznie pomagał w porzuceniu nałogu; iloraz szans na utrzymanie abstynencji, po roku wynosił 2,7, w porównaniu z grupą z placebo. Działania niepożądane występowały w obu grupach, ale były umiarkowane lub łagodne.

Ten sam autor przedstawił wyniki niezwykle ciekawej pracy, w której oceniono efekty zastosowania warenikliny w grupie pacjentów długotrwale używających NTZ. Spośród 139 uczestników badania, 70 zakwalifikowano do grupy z warenikliną, a 69 do grupy kontrolnej. Badanie zakończono po 3 miesiącach. Po roku okazało się, że liczba osób nie stosująca trwale NTZ, wynosi w grupie z warenikliną 42,9%, porównaniu z 36,2% w grupie przyjmującej placebo.

e.puscinska@igichp.edu.pl

Diagnostyka molekularna raka płuca

Adam Szpechciński, Joanna Chorostowska-Wynimko

Kolejną dziedziną pulmonologii, w której badania nad patomechanizmem, procesami komórkowymi i molekularnymi znalazły zastosowania w praktyce klinicznej — diagnostyce i leczeniu — jest rak płuca. Na tegorocznym Kongresie *European Respiratory Society* wiele miejsca poświęcono omówieniu aktualnego stanu wiedzy na temat molekularnych aspektów lekowrażliwości raka płuca, a także badaniom nad identyfikacją i wykorzystaniem markerów prognostycznych oraz predykcyjnych stosowanych w kwalifikacji chorych do leczenia celowanego

Pierwsze z czterech sympozjów *stricte* onkologicznych „Prognostic and predictive factors in lung cancer” (sesja nr 38) poświęcono omówieniu prognostycznych i predykcyjnych wskaźników raka płuca w kontekście ich właściwego stosowania, szacowania czasu przeżycia chorych oraz w ocenie skuteczności zastosowanej terapii, zwłaszcza w erze medycyny spersonalizowanej i terapii celowanej. Omówiono także problemy związane z ich wdrażaniem w codzienną praktykę kliniczną, przedstawiono potencjalne korzyści wynikające z włączenia badań molekularnych w schemat standardowego postępowania klinicznego u chorych na raka płuca, podkreślając konieczność ścisłej współpracy lekarza klinicysty z patologiem i biologiem molekularnym.

W tym samym duchu utrzymana była sesja *Treatment of lung cancer* (sesja nr 67) w dużej części poświęcona związkowi pomiędzy mechanizmami molekularnymi, diagnostyką i nowymi formami terapii raka płuca. Jedną z ciekawszych prac oryginalnych prezentowanych na tej sesji dotyczyła badań nad komórkowymi mechanizmami warunkującymi oporność na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej genu *EGFR* — gefitinibem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small-cell lung carcinoma*) ze stwierdzoną mutacją aktywującą genu *EGFR*. Wyniki licznych badań z ostatnich dwóch lat wskazują na udział transkrypcyjnych czynników FOXO i FOXM1 w kancerogenezie i rozwoju NSCLC. Podejrzewa się również, że cytostatyczne i cytotoksyczne działanie niektórych leków stosowanych powszechnie w chemioterapii może w znaczącym stopniu zależeć od aktywności wspomnianych białek. Xu i Bai (Chiny) w swojej pracy pt. „Gefitinib selectively targets non-small cell lung cancer cells

through inhibition of Forkhead box M1” (streszczenie nr 389) wykazali, że w wyniku inkubacji z gefitinibem poziom ekspresji mRNA genu czynnika transkrypcyjnego FOXM1 w hodowanych *in vitro* komórkach NSCLC drastycznie wzrastał tylko w przypadku linii lekoopornej SPC-A-1, podczas gdy obniżył się w komórkach lekowrażliwych linii H292. Ponadto, w komórkach lekoopornych obserwowano również wzrost ekspresji mRNA najważniejszych genów regulowanych przez FOXM1, czyli kinazy aurora B, SKP2, PLK1, CDC25B, surwiwiny i cykliny B1. Wyniki tych intrygujących badań sugerują potencjalne możliwości terapeutycznego wykorzystania FOXM1 bądź też innych białek uczestniczących w danym szlaku sygnałowym u chorych na NSCLC z potwierdzoną opornością na gefitinib.

Uważa się, że rodzaj, objętość i jakość pozyskanego śródoperacyjnie lub endoskopowo nowotworowego materiału tkankowego oraz zachowanie odpowiednich warunków i minimalnego czasu jego transportu do laboratorium warunkują efektywność metod diagnostycznych używanych do oceny biomarkerów predykcyjnych terapii celowanej TKI (*tyrosine kinase inhibitors*). Pomimo braku międzynarodowych standardów postępowania diagnostycznego w ocenie statusu genu *EGFR* koniecznych do kwalifikacji chorych na NSCLC do leczenia TKI-*EGFR*, istnieje wiele zaleceń i rekomendacji opartych na wynikach badań klinicznych i wieloletnim doświadczeniu wiodących ośrodków klinicznych w Europie i na świecie. Ostatni Kongres ERS był także forum prezentacji najnowszych osiągnięć i wymiany opinii w tym zakresie. Podczas sesji „Progress in endoscopy for the diagnosis of lung cancer” (nr 244) dwie grupy naukowe, brytyjska (Oltmanns i wsp., P1967) i niemiecka (Grüning i wsp., P1968), zaprezentowały wyniki prac porównujących skuteczność konwencjonalnych technik biopsyjnych z użyciem kleszczy oraz techniki kriobiopsji. Technika kriobiopsji, opracowana pierwotnie przez japońskich naukowców jako szybka i wydajna metoda przyżyciowego pozyskiwania materiału tkankowego od zwierząt laboratoryjnych, znajduje od dwóch lat coraz szersze zastosowanie w europejskiej onkologii klinicznej. Wydaje się, że charakterystyka morfologiczna tkanek płuc pozwala na jej szczególnie efektywne zastosowanie w pozyskiwaniu dobrej jakości materiału do diagnostyki molekularnej raka płuca. Wnioski pracy Oltmanns i wsp. wskazywały na znacząco wyższą przydatność materiału biopsyjnego pobranego nową techniką w porównaniu z konwencjonalną biopsją endoskopową, zarówno ze względu na wielkości próbki, udział utkania nowotworowego oraz obecności artefaktów. Grunning

i wsp. przedstawili badanie porównujące efektywność diagnostyki molekularnej u ponad 100 chorych z podśluzówkowo zlokalizowanymi guzami oskrzela wykonanej na podstawie materiałów pozyskanych techniką kriobiopsji *v.* biopsji endoskopowej, jednoznacznie zalecając rutynowe stosowanie pierwszej z wymienionych metod.

Na tej samej sesji prezentowano również interesujące prace poświęcone szeroko dyskutowanemu problemowi wykorzystywania materiału cytologicznego w diagnostyce molekularnej chorych na NSCLC kwalifikowanych do terapii celowanej. W praktyce klinicznej bardzo często weryfikacja morfologiczna i diagnostyka molekularna wykonywana jest na podstawie jedyne go dostępnego materiału — cytologicznego. Wyniki badań przedstawionych przez japońskie zespoły (Yamaguchi i wsp., P1976 oraz Nakata i wsp., P1977) sugerują, że materiał cytologiczny pozyskany z bronchoskopii lub BAL (*bronchioalveolar lavage*) jest wystarczający do przeprowadzania wiarygodnej analizy mutacji genu *EGFR*. Jednak, co niezwykle istotne, dowodzą też, że analiza mutacji punktowych (ekson 21 genu *EGFR*) w większym stopniu niż detekcja delecji w eksonie 19 zależy od czułości metody i zawartości komórek nowotworowych w materiale. Autorzy obu prac podkreślali, że trudności ze standaryzacją diagnostyki mutacji *EGFR* opartej na sekwencjonowaniu w dużej mierze wynikają z indywidualnych różnic w doświadczeniu i wyposażeniu ośrodków.

Powyższe zagadnienia znalazły doskonałe podsumowanie w symposium „Cancer tissue is the issue” (sesja nr 317) pod przewodnictwem prof. Sculier (Belgia) i Crestani (Francja).

Nawiązywała do nich również tematyka sesji z cyklu *hot topic* „Recent therapeutic advances with tyrosine-kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer” (sesja nr 377), w której skoncentrowano się na aktualizacji i usystematyzowaniu doświadczeń w zakresie terapii celowanej NSCLC opartej na stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej. Szczególnie interesujący był wykład prof. Clarke (Stany Zjednoczone), który przedstawił niedawno zarejestrowaną formę terapii selektywnym inhibitorem kinazy ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), krizotyningiem, szczegółowo omawiając mechanizm rearanżacji genu ALK, rolę genu fuzyjnego *EML4-ALK* w patomechanizmie raka płuca oraz zwalidowanych metodach diagnostycznych FISH (*fluorescence in situ hybridization*) potwierdzających jego obecność w materiale tkankowym.

Należy też wspomnieć o wieloośrodkowej pracy niemieckiej (Fisseler-Eckhoff i wsp., nr 4674) prezentowanej w ramach sesji „How to improve

lung cancer care” (sesja nr 482), w której przeanalizowano efektywność oceny histopatologicznej materiału cytologicznego opartej na barwieniu hematoksyliną z eozyną (HE) i panelu markerów immunohistochemicznych (CK5/6, CK7, TTF1, p63) — zgodnie z najnowszymi zaleceniami światowymi. Oceniono w niej przede wszystkim wiarygodność i powtarzalność rozpoznania płaskonabłonkowego raka płuca (dyskwalifikacji z terapii *pemetrexed*). Zgodność rozpoznania 60 materiałów biopsyjnych pomiędzy pięcioma niezależnymi ośrodkami wyniosła 50% dla badania HE i aż 87% dla badania poszerzonego o immunohistochemię (IHC).

e-mail: j.chorostowska@igichp.edu.pl

Nadciśnienie płucne

Monika Szturmowicz

Badania eksperymentalne

Badania eksperymentalne dotyczące nadciśnienia płucnego przedstawione podczas 21 Kongresu ERS w Amsterdamzie dotyczyły między innymi mechanizmów molekularnych mających wpływ na przebudowę naczyń płucnych i na przerost prawej komory oraz wykorzystania inhibitorów tych procesów w leczeniu eksperymentalnego nadciśnienia płucnego u zwierząt.

Interesujące dane przedstawili Pulamsetti i wsp. (Instytut Maksa Plancka, Uniwersytet w Gießen, Uniwersytet w Koln, Uniwersytet w Kent) w dwóch doniesieniach. Jedno z nich dotyczyło hamującego wpływu inhibitorów kinazy tyrozynowej na proliferację i migrację miocytów. Leki z tej grupy, takie jak: imatynib oraz dasatynib i nilotinib, są stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Wyniki wstępnych badań klinicznych przemawiają za skutecznością imatynibu u wybranych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym niepoddającym się terapii celowanej. Natomiast dasatynib i nilotinib (leki nowej generacji) mogą same być przyczyną rozwoju prekapilarnego nadciśnienia płucnego.

Inne ciekawe badanie eksperymentalne (Husseini i wsp., Richmond, Stany Zjednoczone) dotyczyło hamującego wpływu niedoczynności tarczycy na przebudowę naczyń płucnych u szczurów. Badanie to może mieć znaczenie kliniczne, gdyż u 30–40% chorych na idiopatyczne nadciśnienie płucne (IPAH, *idiopathic pulmonary arterial hypertension*) obserwowane są zaburzenia czynności tarczycy, przede wszystkim autoimmunologiczna niedoczynność. Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że niedoczynność tarczycy występują-

ca w przebiegu IPAH może być czynnikiem adaptacyjnym, który ogranicza proliferację naczyń płucnych.

Nadciśnienie płucne w chorobach płuc

Według Andersen i wsp. (Aarhus, Dania) nadciśnienie płucne w chorobach płuc (PH-LD, *pulmonary hypertension associated with lung diseases*) dotyczy 15% chorych, przy czym w 5% przypadków jest to ciężkie nadciśnienie płucne przebiegające ze znaczącym wzrostem stężenia propeptydu hormonu natriuretycznego (NT-proBNP) w surowicy, co przemawia za istotnym obciążeniem prawej komory. Ta grupa chorych może najprawdopodobniej odnieść największą korzyść z włączenia do programów celowanego leczenia nadciśnienia płucnego. Jednak warunkiem włączenia do takiego programu jest stwierdzenie nadciśnienia płucnego pozostającego w dysproporcji do stopnia upośledzenia czynności układu oddechowego.

Bendstrup i wsp. (Aarhus, Dania) podkreślili rolę NT-proBNP w skryningu nadciśnienia płucnego u chorych na śródmiąższowe choroby płuc. Według cytowanych autorów stężenie NT-proBNP poniżej 110 ng/l pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć nadciśnienie płucne w tej grupie chorych (NPV, *negative predictive value* — 0,98).

Trwają próby ustalenia wskazań do terapii celowanej u wybranych chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób płuc. Saggar i wsp. (Los Angeles, Stany Zjednoczone) przedstawili doniesienie o korzystnym wpływie 12-tygodniowego leczenia treprostynilem u 14 chorych w schyłkowym okresie chorób płuc (samoistne włóknienie [IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*] włóknienie i rozedma, nieswoiste śródmiąższowe włóknienie płuc [NSIP, *nonspecific interstitial pneumonia*]) kwalifikowanych do przeszczepienia. W grupie tej obserwowano poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej i jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza, a ponadto nie wykazano działania niepożądanego w postaci obniżenia saturacji krwi tętniczej tlenem.

Ulrich i wsp. (Zurich, Szwajcaria) przedstawili wyniki celowanego leczenia nadciśnienia płucnego (ocenianego metodą inwazyjną) u 14 chorych na POChP w stadium II *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) i wyższym. Po 3 miesiącach leczenia obserwowali oni u 10/14 chorych poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej, a u 5/14 poprawę klasy czynnościowej *World Health Organization/New York Heart Association* (WHO/NYHA), natomiast saturacja krwi tętniczej tlenem pozostawała stabilna.

Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej

Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej (PAH-CTD, *pulmonary arterial hypertension associated with collagen tissue diseases*) jest sklasyfikowane podobnie jak IPAH w I grupie nadciśnienia płucnego obejmującej chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Pacjentów tych poddaje się terapii celowanej, jednak wyniki leczenia są u nich gorsze niż u chorych na IPAH. Galie i wsp. (badanie wieloośrodkowe) porównali wyniki leczenia tadalafilami w PAH-CTD i w IPAH, wykazując niższą skuteczność tego leku w grupie chorych na PAH-CTD niż u chorych na IPAH. Gotti i wsp. (Bolonia, Włochy) wykazali, że u chorych na PAH-CTD pozostających w III klasie WHO/NYHA pomimo terapii celowanej pojedynczym lekiem, dodanie drugiego leku (głównie skojarzenia bosentan + sildenafil), powodowało poprawę w zakresie parametrów hemodynamicznych i wydolności wysiłkowej po 5 miesiącach leczenia skojarzonego. Jednak aż 8% chorych zmarło przed końcem badania, co potwierdza, że PAH-CTD jest obciążone szczególnie niekorzystnym rokowaniem.

Launay i wsp. (Francja) analizowali przebieg nadciśnienia płucnego u 91 chorych na twardzinę układową w rejestrze francuskim, 81% chorych pozostawało w klasie czynnościowej III i IV, tylko 54% przeżyło 3 lata. Autorzy stwierdzili, że gorsze rokowanie dotyczyło mężczyzn, osób starszych i pacjentów z istotną desaturacją w teście chodu, natomiast korzystne rokowanie — osób z mniejszą hipoksemią oraz z większą pojemnością minutową serca.

Przewlekłe nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe

Nishimura i wsp. (Chiba, Japonia) badali wśród chorych na nieoperacyjną postać przewlekłego nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) wpływ leczenia celowanego (bosentan, sildenafil) na rokowanie. Leczenie to było dostępne w Japonii od 2005 roku. Odsetek przeżyć 5-letnich wynosił 56% do 1999 roku, 72% w latach 1999–2004 i 87% po 2005 roku. Wyniki te ilustrują zapewne postępy w diagnostyce CTEPH, ale również korzystny wpływ leczenia celowanego na przeżycie u chorych z obwodową lokalizacją skrzeplin, zdyskwalifikowanych od leczenia operacyjnego.

Badania obrazowe u chorych z nadciśnieniem płucnym

Wiele uwagi poświęcono roli badania układu krążenia metodą rezonansu magnetycznego (NMR,

nuclear magnetic resonance) u chorych z nadciśnieniem płucnym. Swift i wsp. (Sheffield, Wielka Brytania) uważają, że badanie *cine* NMR pozwala różnicować pomiędzy przed i pozawłósciczkowym nadciśnieniem płucnym na podstawie oceny stopnia deformacji lewej komory w czasie skurczu. Hoette i wsp. (Clamart, Francja) porównali wyniki nieinwazyjnych pomiarów hemodynamicznych uzyskanych metodą NMR u chorych z CTEPH i PAH, z pomiarami bezpośrednimi dokonanymi podczas cewnikowania prawego serca. Stwierdzono dobrą korelację wyników uzyskanych metodą NMR z wynikami cewnikowania oraz brak istotnych różnic w pomiarach pomiędzy chorymi z CTEPH i PAH. Rain i wsp. (Amsterdam, Holandia) wykazali, że sztywność rozkurczowa prawej komory oceniana metodą NMR jest wyrazem ciężkiego nadciśnienia płucnego.

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w próbach klinicznych

W czasie kongresu ERS w Amsterdamie badacze z ośrodka w Dallas przedstawili wyniki leczenia skojarzonego bosentanem i sildenafilami w porównaniu z monoterapią bosentanem u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w badaniu klinicznym COMPASS-3. Wykazano, że u chorych niewykazujących poprawy w zakresie 6-minutowego testu chodu 6MWT (*6-minute walk test*) po 16 tygodniach monoterapii bosentanem dodanie sildenafilu spowodowało poprawę wydolności wysiłkowej.

Interesujące wyniki przedstawiono również w badaniu o akronimie IMPRES (imatynib v. placebo) w ciężkim nadciśnieniu płucnym niepoddającym się leczeniu skojarzonemu przynajmniej dwoma lekami celowanymi. Do badania zakwalifikowano 200 chorych, analiza wstępnych wyników po 24 tygodniach wykazała istotną poprawę wydolności wysiłkowej w 6MWT oraz parametrów hemodynamicznych i obniżenie wartości NT-proBNP w grupie otrzymującej imatynib, natomiast nie zanotowano istotnego wpływu tego leku na stopień WHO/NYHA oraz na jakość życia.

Spośród pilotażowych prób klinicznych dotyczących zastosowania nowych leków antyproliferacyjnych na uwagę zasługuje badanie dotyczące zastosowania inhibitora mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — ewerolimusu — u chorych z ciężkim nadciśnieniem płucnym (CTEPH i PAH) niepoddającym się leczeniu celowanemu. W grupie 8 leczonych chorych uzyskano po 6 miesiącach leczenia obniżenie naczyniowego oporu płucnego oraz poprawę w zakresie 6MWT.

e-mail: monika.szturmowicz@gmail.com