

Joanna Domagała-Kulawik, Maria Korzeniewska-Koseła, Marta Maskey-Warzęchowska,
Małgorzata Sobiecka

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, 2: 178–185

Rak płuca, spojrzenie klinicysty

Joanna Domagała-Kulawik

Rak płuca zajmował stosunkowo dużo miejsca podczas tegorocznego Kongresu, jakkolwiek na wstępie należy zaznaczyć, że nie zaprezentowano nowych, przełomowych informacji. Skupiano się na ocenie czynników predykcyjnych w leczeniu raka niedrobnokomórkowego oraz wykrywaniu biomarkerów dla nowych środków w terapii celowanej, nowych metodach diagnostycznych. W doniesieniach oryginalnych nowością był problem zaburzeń układu odpornościowego w przebiegu raka płuca. Wykłady wygłaszane podczas sympozjów prezentują zwykle syntezę aktualnych wyników badań, są spójne z tematyką prezentacji oryginalnych, szczególnie pochodzących z ośrodków wykładowców, jednak należy pamiętać, że nie stanowią obowiązujących rekomendacji.

Zagadnienie przedstawione podczas sympozjum „Czynniki prognostyczne i predykcyjne” było niejako kontynuacją ubiegłorocznych wykładów (PiAP 2011; 79 (2): 151–64). Biomarkery to czynniki biologiczne specyficzne dla danej jednostki chorobowej, będące wskaźnikiem jej przebiegu i wykładnikiem skuteczności danego typu leczenia. Zwrócono uwagę na istniejące obecnie w literaturze rozbieżności dotyczące znaczenia predykcyjnego badanych biomarkerów i wskazano na konieczność stosowania w badaniach właściwej i ujednoczonej analizy statystycznej. W pierwszym wykładzie Quiox przedstawiła znaczenie klasycznych czynników prognostycznych, łatwych do oznaczenia w praktyce codziennej. Potwierdzono, że kobiety chorujące na raka płuca rokują lepiej i żyją dłużej niż mężczyźni, podobnie chorzy

w młodszym wieku. Wiele wyników badań podstawowych: zwiększona liczba płytek krwi, zwiększone stężenie CRP (*C-reactive protein*), hiperkalcemia, hipalbuminemia, niedokrwistość są wykładnikami złego rokowania. Kilka uwag dotyczyło raka drobnokomórkowego. Według nowej, 7. klasyfikacji ten typ raka powinien być oceniany według stopni TNM (*tumor, necrosis, metastases*). Nadal jednak klasyczny podział na: chorobę ograniczoną (LD, *limited disease*) i zaawansowaną (ED, *extensive disease*) wydaje się mieć znaczenie praktyczne. W przypadku LD obecność objawów zespołu żyły górnej i zajęcie śródpiersia, a w ED liczba przerzutów stanowią niekorzystny czynnik prognostyczny. Tsao poświęcił wykład znanymi biomarkerom i podkreślił, że mają one istotne znaczenie jedynie w prognozowaniu leczenia raka gruczołowego oraz leczenia stanów zaawansowanych. Nie ma obecnie czynników, które ułatwiłyby decyzję o wdrożeniu leczenia adjuwantowego po zabiegu operacyjnym. Konieczność rozpoznania raka płaskonabłonkowego wynika między innymi z tego, że nie ma w tym przypadku znanych biomarkerów i nie tylko terapia celowana, ale również klasyczna chemioterapia jest mniej skuteczna niż w raku gruczołowym.

W kilku sesjach oraz w licznych pracach oryginalnych omawiano problemy metodologiczne. Między innymi w sesji pod interesującym tytułem: „Cancer tissue is the issue”, w której wykłady wygłosili eksperci: Brambilla, Herth, Schnabel i Huber. Istnieje potrzeba określenia minimum materiału, jaki potrzebny jest do badania histopatologicznego i molekularnego. Wybór wielkości biopsji i plan badań molekularnych powinien wynikać z prawdopodobieństwa klinicznego: na przykład rak płaskonabłonkowy częściej występuje u star-

szych mężczyzn z długotrwałą historią palenia papierosów i w tym przypadku ilość materiału może być mniejsza niż przy klinicznym podejrzeniu raka gruczołowego. Konieczne jest powtarzanie badań molekularnych, szczególnie w toku terapii, bowiem ekspresja pewnych czynników może ulegać zmianie w czasie. W dyskusji zwrócono uwagę, że inny profil molekularny może być identyfikowany w tkance przerzutowej guza niż w ognisku pierwotnym. Precyzyjne rozpoznanie typu raka niedrobnokomórkowego wymaga zastosowania badań immunohistochemicznych (IHC) z szerokim panelem przeciwciał: TTF1, p63, CK5/7, napsyny i desmokoliny. Badania IHC są możliwe do wykonania w materiale cytologicznym, dlatego postulowano pobieranie liczynek — 13–24 preparatów. Alternatywą jest „zawieszanie” biopsji cytologicznego w płynie, tak zwana *liquid cytology*. Huber podkreślił, że celem usprawnienia technik histopatologicznych jest unikanie rozpoznawania raka niedrobnokomórkowego nieokreślonego (NOS, *not otherwise specified*). W sympozjum udowodniono ważne miejsce patologa w zespole diagnostyczno-terapeutycznym.

W diagnostyce raka płuca znajduje zastosowanie nowy rodzaj biopsji: *cryobiopsy*. Technika biopsji „mrożonej” polega na zamrożeniu w ciągu 2–3 sekund fragmentu tkanki położonej obwodowo do końcówki bronchoskopu, „oderwaniu” jej, zanurzeniu w wodzie i utrwaleniu w formalinie. Stosowana w guzach o wzroście egzofitycznym i podśluzówkowym umożliwia pobranie dużego fragmentu guza z niezniszczoną strukturą. Materiał kwalifikuje się do badań IHC, molekularnych, możliwa jest ocena naczyń, zrębu, nacieku zapalnego. Ponadto materiał można pobrać stycznie, a wielkość regulować czasem mrożenia. Metoda znajduje także zastosowanie w diagnostyce chorób śródmiąższowych. Ograniczeniem jej jest konieczność intubacji pacjenta oraz występowanie krwawień.

W sesji „Postępy w leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej” Clark przedstawił skuteczność nowego leku o nazwie crizotinib. Jest to inhibitor dwóch enzymów: *mesenchymal-epithelial transition factor* (MET) i *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), których aktywność wykryto w wielu guzach. W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca guzy ALK „+” mają zwykle utkanie gruczołowe, są negatywne odnośnie mutacji EGFR czy mutacji Kras, dotyczą chorych z krótką historią palenia lub niepalących. Potwierdzenie ekspresji ALK opiera się na pozytywnym wyniku reakcji hybrydyzacji *in situ* (FISH), IHC lub PCR. Wykazano spektakularną skuteczność crizotinibu w leczeniu raka gruczołowego ALK „+” u osób młodych, niepalących, u obu płci.

W ramach łącznej sesji „New England Journal of Medicine” i ERS D. Lynch przedstawił wyniki badania *The National Lung Screening Trial* opublikowanego w NEJM w sierpniu 2011 (NEJM 2011; 365 (5): 395–409). W tym zrandomizowanym badaniu przesiewowym wczesnego wykrywania raka płuca, obejmującym łącznie 53,454 badanych, w 33 ośrodkach z udziałem ponad 80 aktywnych badaczy, porównywanym wynikiom sukcesywnie ponawianej tomografii komputerowej (TK) o niskiej dawce promieniowania z corocznym radiogramem klatki piersiowej. Do badania kwalifikowano osoby palące, w wieku 55 do 74 lat. W grupie TK rozpoznano istotnie więcej raków w I stopniu zaawansowania (510 v. 289 w grupie RTG). Największym osiągnięciem tego badania jest wykazanie redukcji ryzyka zgonu w grupie poddanej przesiewowym badaniom za pomocą TK o 20 % (95% CI 6,8–26,7, p = 0,004). Podobnie jak w poprzednich programach badań przesiewowych utrzymywał się wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich.

W sympozjum, które poświęcono wolno rosnącym postaciom raka płuca (*slow growing lung cancer*), podkreślono trudności w ich rozpoznaniu i leczeniu. Szczególne trudności sprawiają zmiany o wyglądzie szyby matowej w HRCT (*high resolution computed tomography*) odpowiadające nietypowemu rozrostowi gruczołowemu, w których może dochodzić do rozwoju raka z tapetowaniem przegród (dawniej oskrzelikowo-pęcherzykowy). Zmiany takie wymagają znacznie dłuższego okresu obserwacji wykraczającego ponad standardowy 2-letni okres oceny guzków. W chwili obecnej nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia. Leczenie chirurgiczne zalecane jest u młodszych pacjentów, z niskim ryzykiem okołoperacyjnym, preferujących leczenie operacyjne, u których zmiany wykazują wyraźny wzrost, mają częściowo litą strukturę, a badanie FDG-PET (*fluorodeoxy-glucose-positron emission tomography*) wykazuje wzmożoną aktywność metaboliczną tej zmiany. Alternatywą dla leczenia operacyjnego jest obserwacja i kontrola radiologiczna. W tej sesji zaznaczono nowy kierunek decyzji terapeutycznych, w których aktywny udział bierze pacjent.

W kilku sesjach doniesień ustnych i plakatowych dominowała tematyka, związana z metodami diagnostycznymi: szeroko prezentowano skuteczność transbronchialnej biopsji cienkoigłowej pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS/TBNA) lub przełykowej EUS. Ciekawym kierunkiem były badania immunologii raka płuca, szczególnie wspólnych mechanizmów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i chorobami śródmiąższowymi. Między innymi z ośrodka Antoniou pochodziła praca, w której wykazano

wspólne dla IPF i raka płuca zwiększenie stężenia metaloproteinaz w płynie z BAL (*bronchioalveolar lavage*). W innych badaniach wykazano znaczenie rokownicze nacieków z granulocytów kwasochłonnych, wzrostu stężenia IL-6 czy KL-6. Reprezentant Polski W. Naumik przedstawił nowe czynniki angiogenezy w raku płuca: IL-20, IL-33, IL-29, Galectin 3. Prace innych polskich badaczy dotyczyły znaczenia krążącego DNA (A. Szpechciński), komórek macierzystych (T. Skirecki, J. Domagała-Kulawik), microRNA (M. Skrzypski) w prognozowaniu wystąpienia przerzutów.

Autorka uczestniczyła w spotkaniu grupy roboczej, której zadaniem jest kompletowanie danych na temat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca w krajach Europy (*ERS taskforce European Initiative for Quality Management in Lung Cancer Care*). Podczas spotkania podsumowano uzyskane dotychczas wyniki i omówiono problemy związane z organizacją badania. Zwraca uwagę zróżnicowany system opieki onkologicznej w poszczególnych krajach, co powoduje pewne trudności metodologiczne. Zwracano między innymi uwagę na znaczenie lokalnych rekomendacji. Jak wiadomo w Polsce takie rekomendacje są dostępne i regularnie aktualizowane.

jdomagala@wum.edu.pl

Gruźlica

Maria Korzeniewska-Koseła

Podobnie jak w latach poprzednich wiele prac dotyczących gruźlicy, przedstawionych na kongresie dotyczyło roli testów opartych na pomiarze interferonu γ (IGRA, *interferon γ release assay*) w rozpoznawaniu utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy w różnych grupach ryzyka, np. u chorych leczonych antagonistami TNF (*tumor necrosis factor*) oraz jako badań pomocniczych w rozpoznawaniu aktywnej gruźlicy. Autorzy prac korzystali z dostępnych komercyjnie testów IGRA- QuantiFERON-TB Gold i QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT) oraz T-SPOT.TB (T-SPOT). Przedmiotem zainteresowania badaczy były także problemy związane z gruźlicą u chorych z zaburzeniami odporności, z opieką nad osobami z kontaktu z chorymi prątkującymi oraz postępowanie w przypadkach gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB, *multi-drug-resistant tuberculosis*), wywołanej przez prątki odporne jednocześnie na izoniazyd (INH) i na rifampicynę (RMP).

Badania wykrywające utajone zakażenia prątkiem gruźlicy mają mniejszą czułość u osób w immunosupresji. W Turcji (Börekci S. i wsp.) pro-

wadzano przez 6 lat obserwację chorych leczonych antagonistami TNF z powodu: reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) (33,6%), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (zzsk) (39,1%) i łuszczykowego zapalenia stawów (8,3%). Przed podaniem antagonisty TNF stwierdzono, że 1340 na 2335 (57%) chorych miało odczyn tuberkulinowy o średnicy ≥ 5 mm, czyli przemawiający za zakażeniem *M. tuberculosis*, 4,3% zmiany pogruźlicze, 0,5% bliski kontakt z chorym na gruźlicę, 2,8% przeżyło gruźlicę w przeszłości. U 1308 (56%) osób zakwalifikowanych do leczenia antagonistą TNF zastosowano chemioprophylaktykę izoniazidem. W czasie leczenia antagonistą TNF odnotowano 4 przypadki gruźlicy, co podkreśla znaczenie stałego nadzoru w tej grupie chorych.

W trakcie leczenia antagonistą TNF nigdy nie ma pewności, że nie dojdzie do zachorowania na gruźlicę. W grupie 69 chorych leczonych antagonistą TNF, w tym 45 przyjmujących wcześniej inne leki immunosupresyjne, w większości kortykosteroidy, u których przed terapią anti-TNF nie zastosowano chemioprophylaktyki, ponieważ mieli ujemne wyniki próby tuberkulinowej (PT) i IGRA, wystąpił 1 przypadek gruźlicy (Campinha S. i wsp.)

Chorzy kwalifikowani do leczenia antagonistą TNF, u których wykonuje się badania w kierunku utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy zwykle są już leczeni immunosupresyjnie. Badanie prowadzone w Danii, w którym uczestniczyło 248 chorych na wrzodziejące zapalenie jelit, chorobę Crohna, rzs i zzsk, wykazało istotny związek leczenia prednizolonem i ujemnego wyniku PT (Belard E. i wsp.). Ponadto chorzy leczeni prednizolonem częściej mieli nieokreślone wyniki QFT-IT. Takiego wpływu nie miały kortykosteroidy o długim działaniu, metotreksat, azatiopryna i mesalazyna. Autorzy postulują, by wynik IGRA i PT sprawdzać przed leczeniem prednizolonem.

Grupa badaczy skupiona w TBNET (*Tuberculosis Network European Trials Group*) (Sester M. i wsp.) oceniała wyniki testów IGRA (T-SPOT/QFT) i PT u 193 chorych po transplantacji narządów i u 204 chorych na rzs. Wynik PT był dodatni u 11,7% badanych, T-SPOT u 20,8%, QFT u 15,6% ($p = 0,018$). Zgodność obu testów IGRA była znacząca ($\kappa = 0,61$), natomiast zgodność testów IGRA i PT słaba ($\kappa = 0,22$, T-SPOT i $\kappa = 0,34$, QFT). Ujemne wyniki wszystkich testów obserwowano częściej u chorych, u których przeszczepienie narządu odbyło się nie później niż rok przed badaniem, mimo że mieli czynniki ryzyka zakażenia prątkiem gruźlicy, w porównaniu z chorymi, którzy przeszli transplantację ponad rok wcześniej; PT była dodatnia u 36,0% chorych na rzs, T-SPOT u 26,3%, QFT

u 24,2%. Zgodność między wynikami IGRA a PT była w tej grupie tylko słaba ($\kappa = 0,29$, T-SPOT; 0,33, QFT) a między wynikami IGRA znacząca. Chorzy leczeni > 3 lekami immunomodulującymi częściej mieli ujemne wyniki testów. Autorzy analizy podkreślają, że badania wykrywające utajone zakażenie prątkiem gruźlicy powinny być wykonywane przed przeszczepieniem lub przed leczeniem immunosupresyjnym.

Testy IGRA mogą być pomocne dla wykluczenia aktywnej gruźlicy (Mason M. i wsp.). U 53 chorych brytyjskich, u których gruźlica była możliwym rozpoznaniem, wykonano T-SPOT uzyskując 19 wyników dodatnich, 25 ujemnych i 9 nieokreślonych. Test wykonano także u 43 osób z czynnikami ryzyka utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Żaden z badanych z ujemnym wynikiem IGRA nie zachorował na gruźlicę w czasie dwuletniej obserwacji.

Inni badacze wykazali, że ujemny wynik testu IGRA gruźlicy nie wyklucza (Kasikovic Lecic S. i wsp.). Chorzy na gruźlicę w Serbii mieli dodatni wynik QFT tylko w 68,6%. Z kolei badacze japońscy i wietnamscy (Le Hang T.N. i wsp.) wykazali w grupie 543 chorych na gruźlicę z dodatnim wynikiem badania bakterioskopowego płowociny, że na wystąpienie ujemnego wyniku IGRA wpływają niezależnie od siebie: wiek ≥ 80 lat, BMI (*body mass index*) $< 18,5$ i rozległe zmiany w badaniu radiologicznym płuc. Zakażenie HIV wiązało się z wynikami nieokreślonymi.

Testy IGRA mogą być wykorzystywane także w badaniach epidemiologicznych. Badacze krakowscy (Kruczak K. i wsp.) porównali, u 785 osób z grup ryzyka zakażenia *M. tuberculosis*, wśród których byli bezdomni, pensjonariusze domów opieki, osoby z kontaktu z chorymi na gruźlicę, wyniki QFT i PT. Wyniki obu testów były najbardziej zgodne, jeśli za dodatni wynik PT uznawano średnicę odczynu ≥ 15 mm.

Zagrożenie reaktywacją gruźlicy u niedawno zakażonych osób bez zaburzeń odporności i jednocześnie ograniczenia PT wykazało badanie zrealizowane w Kanadzie, polegające na 12-letniej obserwacji 26 542 osób z kontaktu z chorymi na gruźlicę, niepoddanych chemioprophylaktyce (Moran-Mendoza O. i wsp.). Aktywna gruźlica wystąpiła u 180 osób (zapadalność 678/100 000). Wskaźniki zapadalności rosły wraz ze średnicą odczynu tuberkulinowego i z bliskością kontaktu. Największą zapadalność obserwowano u osób z kontaktu domowego. Także wśród osób zakwalifikowanych jako niezakażone, ze średnicą odczynu tuberkulinowego ≥ 4 mm, które miały przypadkowy kontakt z chorym, zapadalność na gruź-

licę była wielokrotnie wyższa niż w całej populacji (83/100 000).

Falzon przedstawił w wykładzie najnowsze zalecenia *World Health Organization* dotyczące leczenia MDR-TB. Zalecenia są wynikiem metaanalizy 32 badań z danymi o 9000 epizodach leczniczych. Ważnym wnioskiem wynikającym z metaanalizy jest, że stosowanie leków, na które, jak odnotowano w pracach podanych ocenie, prątki gruźlicy były wrażliwe, dawało jedynie marginalną korzyść. W leczeniu chorych na gruźlicę MDR-TB należy w każdym przypadku stosować fluorochinolon (mocne zalecenie) i, co jest już zaleceniem względnym, raczej fluorochinolon nowszej generacji (lewofloksacyna, moksyflokscyna) niż starszy, z wyłączeniem cyprofloksacyny, która nie jest zalecana w leczeniu chorych na gruźlicę wielolekooporną. Kolejnym mocnym zaleceniem jest, by chorzy na MDR-TB dostawali etionamid (lub protionamid), chyba, że są szczególne przeciwwskazania. Zgodnie z rekomendacją (względna) zestaw leków podawanych chorym na gruźlicę wielolekooporną powinien zawierać co najmniej pirazynameid, fluorochinolon, lek podawany pozajelitowo, etionamid (lub protionamid) i cykloserynę, lub PAS (kwas p-aminosalicylowy). PAS nie wykazywał istotnej efektywności w głównej analizie i powinien być stosowany jedynie w sytuacjach, kiedy nie można podać ważnych przeciwpłatkowych leków bakteriostatycznych jak etionamid i cykloseryna. Przy wyborze fluorochinolonu i leku podawanego pozajelitowo (kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna) należy opierać się na wynikach lekowrażliwości. Nie ma empirycznych podstaw, żeby w przypadkach rozległej gruźlicy zwiększać liczbę leków. Badanie wpływu pojedynczych leków grupy 5 (amoksycylina/kwas klawulanowy, klofazymina, makrolidy, tioacetazon) nie wykazało ich związku z wyleczeniem. Analizy dla linezolidu i izoniazidu w wysokich dawkach nie prowadzono z powodu małej liczby przypadków. Stosowanie pirazynameidu łączyło się z niewielką dodatkową korzyścią. Niejednoznaczne wyniki dotyczące znaczenia etambutolu i leków grupy 5 spowodowały, że nie zostały one włączone do standardowego leczenia MDR-TB. Mogą być podawane jako leki dodatkowe do podanego wyżej podstawowego zestawu leków. Nowe zalecenia odnoszą się także do czasu leczenia: intensywne fazy leczenia z lekiem podawanym pozajelitowo powinna trwać najmniej 8 miesięcy, a całe leczenie nie mniej niż 20 miesięcy. Zaleca się ponadto, by chorzy na gruźlicę MDR-TB zakażeni HIV, którzy wymagają leczenia przeciwpłatkowego lekami drugiej linii, rozpoczęli leczenie antyretrowirusowe jak najszybciej (w ciągu

pierwszych 8 tygodni) od podania leczenia przeciwprątkowego, niezależnie od liczby komórek CD4.

Metaanaliza badań prowadzonych w wielu ośrodkach (Sotgiu G. i wsp.) dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności linezolidu u chorych na MDR i XDR-TB wykazała, że linezolid wywołuje objawy niepożądane u połowy chorych, 31,5% przerwało z tego powodu przyjmowanie leku. Najczęstszym powikłaniem linezolidu była niedokrwistość (30% chorych). Neuropatia obwodowa wystąpiła u 21,7% chorych, trombocytopenia u 12,5%, zaburzenia żołądka i jelit u 13,3%, leukopenia u 6,7%. Działania niepożądane występowały częściej u chorych przyjmujących linezolid w dawce 1200 mg/dobę niż u chorych leczonych dawką 600 mg/dobę. Wobec złej tolerancji linezolidu autorzy analizy wnioskują, że lek powinien być używany w najcięższych przypadkach, gdy nie ma innych możliwości terapeutycznych.

Moksyfloksacyna, lek znaczący w leczeniu MDR-TB, może mieć więcej wskazań, na przykład w gruźlicy wywołanej przez *M. bovis*. Badacze niemieccy (Weiss T. i wsp.) wykazali wrażliwość na moksyfloksacynę u większości szczepów *M. bovis* (oporność w 1 przypadku na 34).

m.korzeniewska@igichp.edu.pl

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Marta Maskey-Warzęchowska

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) zazwyczaj stanowi jeden z głównych tematów Kongresu. Nie inaczej było w tym roku, gdyż POChP była tematem wiodącym kilku sympozjów, oraz licznych sesji z prezentacjami ustnymi i sesji plakatowych oraz sesji zorganizowanej wspólnie z *Lancet*. Szczególną uwagę poświęcono kontrowersjom związanym z kryteriami diagnostycznymi rozpoznania i oceną stopnia zaawansowania choroby, różnym aspektem jej zaostrzeń oraz chorobom współistniejącym.

Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania choroby

Według raportu *Global Initiative for Obstructive Lung Diseases* (GOLD) kryterium spirometrycznym dla rozpoznania POChP jest wartość FEV_1 (*forced expiratory volume in one second*)/FVC (*forced vital capacity*) < 0,7 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc zaleca stosowanie wartości FEV_1 /FVC poniżej dolnej granicy normy. Wydaje się to bardziej uzasadnione, gdyż obniżenie wskaźnika obturacji poni-

żej dolnej granicy normy jest równoznaczne z rozpoznaniem obturacji dróg oddechowych, z kolei zastosowanie „sztywnej” wartości FEV_1 /FVC może prowadzić do nadrozpoznowalności choroby. Kwestia ta budzi kontrowersje od lat. Przedstawił je między innymi Jorgen Vestbo z Uniwersytetu w Kopenhadze (Dania). Zwrócił uwagę na wpływ starzenia się układu oddechowego na wynik spirometrii, a także na fakt, że zmiany typowe dla POChP mogą istnieć u chorych bez cech obturacji w badaniu spirometrycznym, na przykład u chorych z rozedmą płuc. Pojawia się sugestia, żeby nie traktować parametrów spirometrycznych jako kluczowych w ocenie chorego, gdyż równie istotną rolę odgrywają inne czynniki wpływające na przebieg choroby (p. niżej). Jednocześnie należy podkreślić, że istnienie ściśle określonego kryterium rozpoznania, jakim jest FEV_1 /FVC, ma duże znaczenie z punktu widzenia edukacyjnego oraz epidemiologicznego.

Fenotypy POChP

Według najnowszych badań określenie tak zwanego fenotypu POChP powinno mieć wpływ na dobór leczenia. Podkreślali to w swoich wykładach zarówno Klaus Rabe (Großhansdorf, Niemcy) oraz Jadwiga Wędzicha (Londyn, Wielka Brytania), jak i Fernando Martinez (Ann Arbor, Stany Zjednoczone). Ocena chorego powinna uwzględniać: objawy kliniczne, FEV_1 oraz dynamikę obniżania się jego wartości, stopień upośledzenia tolerancji wysiłku, nasilenie zmian radiologicznych (rozedma, grubość ściany oskrzeli, obecność rozstrzeni), częstość i przebieg zaostrzeń, choroby współistniejące oraz obecność objawów ogólnych i jakość życia. Wydaje się, że zalecane w raporcie GOLD (i w zaleceniach PTChP) leczenie uzależnione od stopnia zaawansowania choroby ocenionego na podstawie wartości FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela powinno być zweryfikowane. Przykładem indywidualizacji leczenia może być zalecenie włączenia glikokortykosteroidu wziewnego u chorych z częstymi zaostrzeniami choroby. Innym przykładem może być zalecenie FDA oraz Europejskiej Agencji Medycznej (*European Medical Agency*) do zastosowania roflumilastu u chorych z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP i częstymi zaostrzeniami, którzy mają przewagę komponenty przewlekłego zapalenia oskrzeli. Oprócz zwiększenia skuteczności leczenia, indywidualny dobór leków jest także istotny z ekonomicznego punktu widzenia, gdyż ogranicza niepotrzebne stosowanie leków.

Ogromna heterogenność chorych na POChP stanowi także problem w badaniach naukowych. Wyniki badań w głównej mierze zależą od doboru gru-

py i nie można ich przełożyć bezpośrednio na innych chorych na POChP o odmiennej niż grupa badana charakterystyce klinicznej i czynnościowej. Weryfikacji wymagają także „klasyczne” punkty końcowe badań. Takie projekty, jak *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Primary Surrogate Endpoints (ECLIPSE)*, *Subpopulations and intermediate outcome measures in COPD (SPIROMICS)* czy COPDGene mają między innymi na celu dokładniejsze określenie fenotypów POChP oraz określenie najbardziej przydatnych w praktyce klinicznej punktów końcowych przyszłych badań w dziedzinie tej choroby.

Zaostrzenia POChP

Negatywny wpływ zaostrzeń na przebieg i rokowanie w POChP jest dobrze udokumentowany. Szacuje się, że około 25% rocznego obniżenia FEV₁ można przypisać trwałemu skutkowi zaostrzeń. Szczególną rolę przypisuje się zaostrzeniom infekcyjnym, zwłaszcza na tle infekcji wirusowych. W swojej prezentacji Jadwiga Wędzicha (Londyn, Wielka Brytania) udowodniała, że około 60% zaostrzeń ma związek z zakażeniem wirusowym, z czego za większość odpowiedzialne jest zakażenie RSV. Wyniki badania ECLIPSE wykazały, że niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zaostrzenia są częste zaostrzenia w wywiadach. Mówi się o szczególnym fenotypie chorego związanego z częstymi zaostrzeniami (tzw. *frequent exacerbator*). Z kolei Aaron i wsp. wyodrębniają krótkotrwałe zaostrzenia o nagłym początku i zaostrzenia, w których objawy narastają powoli, ale charakteryzują się powolnym ustępowaniem. Ten drugi typ jest bardziej charakterystyczny dla zaostrzeń związanych z zakażeniem wirusowym. Implikacje terapeutyczne wynikające z poszczególnych typów zaostrzeń nie są jeszcze jasne.

Dużo uwagi poświęcono zastosowaniu makrolidów w profilaktyce zaostrzeń. Albert i wsp. wykazali, że zastosowanie przez 1 rok azitromycyny w dawce dobowej 250 mg pozwoliło wydłużyć czas wolny od zaostrzeń, podobny efekt stwierdzono przy zastosowaniu erytromycyny w dawce dobowej 2 x 250 mg. Praca Alberta i wsp. była omawiana zarówno na sympozjum poświęconemu zaostrzeniom POChP, jak i na sympozjum komentującym najistotniejsze publikacje w dziedzinie POChP minionego roku.

Choroby współistniejące

Choroby układu krążenia stanowią drugą po powikłaniach oddechowych przyczynę zgonu u chorych na POChP. U tych chorych obserwuje się zaburzenia przepływu krwi w naczyniach wieńco-

wych mimo prawidłowego obrazu naczyń w koronarografii, a ryzyko zawału serca jest ok. 10 wyższe niż u chorych bez POChP. Wykazano, że niewydolność serca zwiększa częstość zaostrzeń POChP, jak i prawdopodobieństwo hospitalizacji z tego powodu. Arschang Valipour (Wiedeń, Austria) pokazał interesujące dane dotyczące odwrotnej relacji — wpływu POChP na przebieg chorób układu krążenia. Obniżenie FEV₁ o 10% jest związane z 28-procentowym zwiększeniem ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Rozpoznanie POChP zmiennie skraca czas przeżycia u chorych po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego oraz jest związane z większym ryzykiem zgonu po przezskórnych interwencjach naczyniowych. U chorych na POChP można spodziewać się gorszych efektów terapii resynchronizacyjnej w niewydolności serca.

Osobnym zagadnieniem jest wpływ leków stosowanych w chorobach układu krążenia na POChP. Pewne nadzieje wiąże się z wykorzystaniem działania przeciwwzapalnego statyn. Wykazano wolniejsze tempo rocznego spadku FEV₁ u chorych otrzymujących statynę w porównaniu z chorymi bez statyny. Rokowanie w zaostrzeniu POChP jest lepsze u chorych otrzymujących statynę. Podobne wyniki uzyskuje się u chorych otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny. Wyniki przytoczonych badań należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż prezentujący je Antonio Anzueto (San Antonio, stany Zjednoczone) podkreślał ich ograniczenia metodologiczne.

e-mail: mmaskey@op.pl

Choroby śródmiąższowe płuc

Małgorzata Sobiecka

W czasie dorocznego kongresu zagadnienia dotyczące chorób śródmiąższowych płuc zostały zdominowane przez samoistne włóknienie płuc, któremu poświęcono trzy sympozja, jedną sesję doniesień ustnych i dwie sesje plakatowe. Celem wygłoszonych referatów było podsumowanie wyników badań nowoczesnego podejścia do leczenia i ich wpływu na zmianę obecnego postępowania z chorymi na samoistne włóknienie płuc. Bardzo dużo uwagi poświęcono prezentacji głównych mechanizmów zaangażowanych w patogenezę samoistnego włóknienia płuc, jak też poszerzeniu wiedzy na temat możliwości praktycznego wykorzystania wyników badań nad patogenezą włóknienia.

Prof. du Bois z *National Heart & Lung Institute* w Londynie przedstawił wyniki najważniejszych

dotychczasowych badań dotyczących leczenia samoistnego włóknienia płuc. Przypomniał badanie z zastosowaniem skojarzonego leczenia prednizonem, azatiopryną i N-acetylocysteiną oraz badanie, w którym chorzy na samoistne włóknienie płuc byli leczeni interferonem-g1b. Kolejnym omawianym lekiem był pirfenidon, związek wykazujący zarówno przeciwzapalne, antyoksydacyjne, jak i hamujące włóknienie właściwości. W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzonym w Japonii, w którym 275 chorych na samoistne włóknienie płuc przydzielono do grupy przyjmującej wysoką dawkę pirfenidonu (1800 mg/d.), niską dawkę pirfenidonu (1200 mg/d.) lub placebo, obserwowano istotną statystycznie różnicę w spadku pojemności życiowej (VC, *vital capacity*) między grupą przyjmującą pirfenidon w dużej dawce a grupą placebo w 52. tygodniu leczenia. Ponadto wykazano znaczące wydłużenie czasu wolnego od progresji w grupie chorych otrzymujących pirfenidon w dużej dawce w porównaniu z grupą placebo. Wyniki innych dwóch międzynarodowych badań mających na celu ocenę procentowej zmiany wartości natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) w 72. tygodniu leczenia (program pod nazwą CAPACITY) u chorych na łagodną i umiarkowaną postać samoistnego włóknienia płuc wykazały korzystny wpływ leczenia pirfenidonem. W grupie chorych leczonych pirfenidonem w dawce 2403 mg/d. stwierdzono istotne zmniejszenie spadku FVC w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Ponadto pirfenidon przedłużył wolne od progresji choroby przeżycie o 26% w porównaniu z placebo oraz zmniejszył odsetek pacjentów z 10-procentowym lub większym spadkiem FVC o 30% w porównaniu z placebo. Najnowszym, przedstawianym przez Richeldi z *Center for Rare Lung Diseases* we Włoszech, było badanie 2. fazy o akronimie TOMORROW — w 12-miesięcznym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 4 różnych dawek inhibitora kinazy tyrozyny BIBF 1120 (50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. We wcześniejszych badaniach na zwierzętach wykazano, że BIBF 1120 blokuje wszystkie trzy receptory kinazy tyrozyny zaangażowane w patogenezę włóknienia, czyli receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu a i b (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*), receptor dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego 1, 2 i 3 (VEGFR, *vascular endothelial GFR*) oraz receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1, 2 i 3 (FGFR, *fibroblast GFR*).

Wyniki przedklinicznych badań wykazały, że BIBF 1120 zwalnia tempo progresji samoistnego włóknienia płuc. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania TOMORROW była ocena tempa rocznego spadku FVC. Wykazano, że w grupie chorych otrzymujących lek badany w dawce 150 mg 2 razy dziennie tempo rocznego spadku FVC było niższe (0,06 l/rok) w porównaniu z grupą placebo (0,19 l/rok), co stanowiło 68-procentową redukcję utraty FVC ($p = 0,06$). W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych stwierdzono mniej ostrych zaostrzeń (AE, *acute exacerbation*) samoistnego włóknienia płuc w grupie leczonej najwyższą dawką BIBF 1120 (2×150 mg/d.) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2,4 v. 15,7 na 100 pacjentolat, $p = 0,02$). Jednocześnie najwyższy odsetek pacjentów, którzy zakończyli wcześniej badanie z powodu działań niepożądanych, obserwowano w grupie leczonej najwyższą dawką leku. Do najczęstszych działań niepożądanych należały biegunka, nudności, wymioty oraz znaczący wzrost enzymów wątrobowych u około 7,4% chorych leczonych dawką 300 mg/dobę. W sumie, to w wyżej wymienionym badaniu 2 fazy wykazano możliwy do zaakceptowania profil bezpieczeństwa oraz potencjalne kliniczne korzyści leczenia chorych na samoistne włóknienie płuc inhibitorem kinazy tyrozyny BIBF 1120 w dawce 2×150 mg/dobę, co uzasadniało rozpoczęcie badania 3 fazy.

Kilkakrotnie podkreślano konieczność badań ukierunkowanych na ochronę i/lub przywrócenie prawidłowej bariery z komórek nabłonka poprzez terapie mające wiele punktów uchwytu, na przykład leczenie ukierunkowane na jednoczesowe zahamowanie kilku szlaków, poprzez które jest kontynuowane uszkodzenie, a zahamowana naprawa. Laurent omówił znaczenie proteaz zapalnych i układu krzepnięcia (elastaza neutrofilowa, trombina) w patogenezie włóknienia i ich wpływ na aktywację nieaktywnej postaci czynnika transformującego b ($TGF-\beta$, *transforming growth factor beta*) poprzez receptor aktywowany proteazami 1 (PAR1, *protease-activated receptor 1*), który mógłby zatem być nowym terapeutycznym celem w badaniach nad leczeniem włóknienia płuc. Obecnie bada się kilka substancji, które są inhibitorami kompetycyjnymi PAR1 (peptydowe i niepeptydowe mimetyki). Nie ma wątpliwości, że głównym mediatorem przyczyniającym się do rozwoju włóknienia płuc jest $TGF-\beta$. Nowymi potencjalnymi substancjami mogącymi mieć znaczenie terapeutyczne w samoistnym włóknieniu płuc są także: monoklonalne przeciwciała przeciwko integrynie $\alpha 6$ (STX-100; faza 2 badań); przeciwciała monoklonalne przeciwko $TGF-b$ 1, 2 i 3; inhibitor kinazy ALK5.

Prof. Costabel przedstawił wyniki potwierdzające długoterminowe bezpieczeństwo stosowania pirfenidonu u chorych na samoistne włóknienie płuc, pochodzące z badania o akronimie RECAP, do którego włączono 603 spośród 626 chorych, którzy ukończyli wcześniejsze badanie CAPACITY. W 72. tygodniu badania RECAP średnia długość leczenia dawką 2403 mg/dobę, biorąc pod uwagę oba badania, wyniosła 2,9 roku (zakres 1–4); 114 pacjentów było leczonych pirfenidonom przynajmniej 3 lata. Korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji leku został potwierdzony. W lutym 2011 roku pirfenidon został zaaprobowany przez Komisję Europejską do leczenia chorych na łagodną i umiarkowaną postać samoistnego włóknienia płuc i obecnie lek jest już dostępny w Niemczech.

W sesji poświęconej nowościom w leczeniu samoistnego włóknienia płuc Tzouveleki i wsp. przedstawili wyniki nowatorskiego prospektywnego, nierandomizowanego badania klinicznego oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność dooskrzelowej autologicznej infuzji komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej u chorych na samoistne włóknienie płuc. Do badania włączono 14 pacjentów spełniających kryteria *American Thoracic Society* (ATS) i *European Respiratory Society* (ERS) z 2000 roku z łagodną do umiarkowanej postacią choroby (FVC > 50% wartości należnej i DLCO [*carbon monoxide diffusion in the lung*] > 35% wartości należnej), którym 3-krotnie w odstępach miesięcznych podawano dooskrzelowo znakowane technetem komórki macierzyste. Pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie działań niepożądanych wymagających leczenia w ciągu 6 miesięcy od pierwszej infuzji; FVC, DLCO i dystans w 6-minutowym teście chodu były punktami oceniającymi skuteczność leczenia. W czasie obserwacji nie stwierdzono żadnej klinicznie istotnej reakcji alergicznej, zaostrzenia choroby podstawowej czy zakażenia. Nie wykazano istotnej zmiany FVC, DLCO i dystansu w teście chodu po 6 miesiącach od infuzji, chociaż obserwowano niewielką tendencję w kierunku poprawy dystansu w teście chodu ($p = 0,07$).

W sesji plakatowej poświęconej rzadkim chorobom płuc Cottin wraz z zespołem przedstawił znaczenie diagnostyczne oceny stężenia w surowicy czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego D (VEGF-D, *vascular endothelial growth factor-D*) w diagnostyce limfangioleiomiomatozy (LAM). W prospektywnym badaniu pomiaru stężenia VEGF-D w surowicy dokonano u 45 chorych na LAM, 13 zdrowych ochotników i u 23 chorych na

inne niż LAM choroby płuc z obecnością licznych zmian torbielowatych. Stężenie VEGF-D w surowicy chorych na LAM (średnia 1856 ± 1742 pg/ml) było istotnie wyższe niż u chorych na inne choroby płuc z tworzeniem torbieli (410 ± 173 pg/ml; $p < 0,01$) czy u zdrowych ochotników (230 ± 69 pg/ml; $p < 0,0001$). Przyjmując stężenie VEGF-D 800 pg/ml jako punkt odcięcia, można byłoby rozpoznać LAM ze specyficznością 98-procentową i czułością rzędu 76%. Ponadto stwierdzono, że podwyższone stężenie VEGF-D może się utrzymywać u chorych na LAM leczonych sirolimusem lub doksycyliną, jak również po przeszczepieniu płuc. Podobne wyniki w mniejszej grupie chorych (7 przypadków LAM) uzyskali Okabayashi i wsp., wykazując ponadto ujemną korelację między stężeniem VEGF-D a FEV₁/FVC i DLCO.

Kilka sesji plakatowych i doniesień ustnych poświęcono także sarkoidozie i innym chorobom ziarniniakowym. Hostettler i wsp. przedstawili wyniki retrospektywnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego (> 12 mies.) leczenia infliksimabem 16 chorych na sarkoidozę oporną na stosowane wcześniej glikokortykosteroidy. Średni okres leczenia wynosił 29 miesięcy. Korzyści z długoterminowego leczenia infliksimabem odniosło 14 z 16 chorych (88%). Podobnie korzyści z leczenia infliksimabem obserwowano u 45 chorych na oporną sarkoidozę w postaci poprawy VC, FEV₁ i DLCO, jak też zmniejszenia wychwytu 18-fluorodeoksyglukozy w badaniu PET (*positron emission tomography*) po 6 miesiącach obserwacji w retrospektywnym badaniu van Rijswijk i wsp.

Pojedyncze prace dotyczyły alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Koschel przedstawił wyniki retrospektywnej analizy częstości występowania i wpływu na przebieg choroby nadciśnienia płucnego u chorych na przewlekłą postać alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Do badania włączono 72 chorych, którzy mieli wykonane badanie echokardiograficzne. Nadciśnienie płucne definiowane jako skurczowe PAP ≥ 40 mm Hg wykryto u 36% chorych i było to związane z większym ryzykiem zgonu w porównaniu z chorymi, u których nie rozpoznano nadciśnienia płucnego (mediana przeżycia 30 mies. w grupie nadciśnienia płucnego i 98 mies. w grupie chorych bez nadciśnienia płucnego w badaniu echokardiograficznym; $p = 0,002$). Stwierdzono jedynie słabą korelację między wskaźnikami czynności płuc a obecnością nadciśnienia płucnego, a zatem inne czynniki niż włóknienie mogą odgrywać rolę w jego etiologii u chorych na alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

m.sobiecka@igichp.edu.pl