

MOLTEST – molekularny test wykrywania raka płuca, badania przesiewowe

Program *MOLTEST-BIS*, finansowany przez NCBiR w ramach Programu Badań Stosowanych, w którym kwota dofinansowania wynosi 6,6 mln zł rozpoczął się w kwietniu 2016 r. Będzie trwał 3 lata. Jest kontynuacją dwóch poprzednich programów – *Pomorskiego Pilotażowego Programu Badań Przesiewowych Raka Płuca* realizowanego w latach 2008-2011 z funduszy norweskich (wartość projektu 1,1 mln Euro) oraz *MOLTEST 2013 – Opracowanie molekularnych testów wspomagających wykrywanie wczesnego raka płuca* (wartość projektu 6,7 mln zł) realizowanego w latach 2011-2013 ze środków Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka.

W *Pomorskim Pilotażowym Programie Badań Przesiewowych Raka Płuca* pod kierownictwem prof. Witolda Rzymana przebadano łącznie 8600 osób z grupy wysokiego zachorowania na raka płuca – palaczy w wieku powyżej 50 r. ż. z wywiadem > 20 paczkolet. Wykryto w nim 102 nowotwory klatki piersiowej, z których ponad 80 poddano radykalnemu leczeniu chirurgicznemu, najczęściej w I stopniu zaawansowania klinicznego. Jest to dokładnym odwróceniem proporcji z praktyki klinicznej, w której jedynie 15-20% pacjentów są kandydatami do leczenia chirurgicznego. W trakcie trwania Projektu zebrano krew od 3500 osób, którą rozdzielono na 16 frakcji surowicy, osocza i kożuszka leukocytarnego i zamrożono w temperaturze -80°C w Biobanku Gdańskiej Grupy Raka Płuca. Pozyskana biokolekcja stanowiła podstawę do rozpoczęcia badań nad testami molekularnymi wczesnego raka płuca.

MOLTEST 2013 to projekt, którego pomysłodawcą i głównym architektem jest prof. Rafał Dziadziuszko, a którego zadaniem było poszukiwanie sygnatury wczesnego raka płuca na podstawie zgromadzonych zasobów krwi. Projekt w swoim ostatecznym kształcie powstał w wyniku pracy koncepcyjnej zespołu badawczego z udziałem (poza ww.) profesorów: Rafała Dziadziuszko, Jacka Jassem, Ewy Jassem, Andrzeja Szutowicza, Janusza Limona, Ryszarda Pawłowskiego, Joanny Polańskiej, Piotra Widłaka, Witolda Rzymana oraz doktorów: Ewy Szutowicz, Amelii Szymanowskiej, Anny Stanisławskiej-Sachadyn i Marcina Skrzypskiego. Stworzono Konsorcjum Badawcze pod kierownictwem prof. Witolda Rzymana z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z udziałem prof. Piotra Widłaka z Instytutu Onkologii oraz prof. Joanny Polańskiej z Politechniki Śląskiej w Gliwicach. W badaniu uczestniczyło łącznie 6 grup badawczych z obszaru medycyny laboratoryjnej, genetyki i badań molekularnych. Na podstawie tego badania wykryto 4 sygnatury molekularne charakteryzujące się wysoką swoistością i czułością w odróżnianiu osób chorych od zdrowych z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca (sygnatury miRNA, markerów białkowych i białek surowicy krwi).

Celem badania *MOLTEST-BIS* jest walidacja otrzymanych sygnatur molekularnych jako testów wykrywania wczesnego raka płuca. Są to cztery sygnatury molekularne zgłoszone jako wnioski patentowe:

- sygnatura miRNA (8 miRNA) - NPV=94%, PPV=31.7%, AUC=0.708

- sygnatura proetomiczna (16 peptydów) - NPV=96.6%, PPV=43%, AUC=0.866
- sygnatura markerów białkowych (3 białka) - NPV=95.4%, PPV=31%, AUC=0.743
- łączna sygnatura miRNA i markerów białkowych - NPV=93.3%, PPV=35.16%, AUC=0.783.

W tym celu przebadanych zostanie 7000 osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca przy zastosowaniu ndTK w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku. Od wszystkich uczestników pobrana zostanie krew, która po odwirowaniu i podziale na osocze, surowicę i kożuszek leukocytarny jest magazynowana w nowoczesnym BioBanku GUMed w temperaturze -80°C. Zgromadzonych zostanie łącznie ponad 220 000 probówek preparatów krwi. Ponowne badania sygnatur miRNA, markerów białkowych i białek surowicy krwi będzie podstawą do oceny czy wykryte w projekcie *MOLTEST 2013* testy są równie czułe i swoiste w niezależnej grupie osób wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca.

W *MOLTEST-BIS* zespół badawczy pod kierownictwem prof. Witolda Rzymana tworzą profesorowie: Rafał Dziadziuszko, Jacek Jassem, Andrzej Szutowicz, Joanna Polańska (Politechnika Śląska w Gliwicach), Piotr Widłak (Instytut Onkologii w Gliwicach) oraz doktorzy: Ewa Szutowicz i Katarzyna Dziadziuszko. W skład Konsorcjum Badawczego w Projekcie pod przewodnictwem Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wchodzi: Politechnika Śląska, Instytut Onkologii w Gliwicach oraz firma biotechnologiczna BLIRT S.A., której zadaniem jest przygotowanie komercyjnego prototypu testu.

Kontekst praktyczny prowadzonych badań w projekcie *MOLTEST-BIS*

Pierwotny rak płuca jest najczęstszą przyczyną śmierci z powodu chorób nowotworowych w Polsce i na świecie. Liczba zgonów z powodu raka płuca jest równa liczbie zgonów z powodu czterech kolejnych nowotworów złośliwych. Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka płuca jest palenie tytoniu, będące przyczyną wystąpienia 95% zachorowań. Późne rozpoznanie i duża agresywność nowotworu sprawiają, że całkowite pięcioletnie przeżycie wśród ogółu na raka płuca wynosi 13-15%. Pomimo postępów w medycynie oraz wzrostu świadomości społecznej, przeżywalność nie wzrosła w sposób znaczący od 1950 r. i co więcej w 2030 r. zachorowalność na ten nowotwór będzie większa o 50% w związku ze starzeniem się społeczeństwa. Złe wyniki leczenia raka płuca uzasadniają wprowadzenie optymalnego programu wczesnego wykrywania tego nowotworu. Próba znalezienia badania przesiewowego w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca trwa od dekad i zakończyło się sukcesem w 2012 r. Wyniki prospektywnego randomizowanego badania National Lung Screening Trial (NLST) z 2012 r. przeprowadzonego na grupie ponad 53 tys. uczestników wykazały 20% zmniejszenie śmiertelności u osób, którym wykonano badanie przesiewowe ndTK w porównaniu do prześwietlenia rentgenow-

skiego klatki piersiowej. Kryteriami włączenia do badania były wiek od 55 do 75 lat oraz znacząca skumulowana ekspozycja na dym tytoniowy. Analiza tego badania wykazała, że wykrywalność raka płuca przy zastosowaniu ndTK wynosi 2,4% w okresie 3 lat po przeprowadzeniu u wszystkich uczestników trzech corocznych badań. Wartość predykcyjna pozytywnego testu (PPV) wynosi 1,2%, przy 100% wartości negatywnego testu (NPV). Oznacza to, że aby wykryć 1 nowotwór należy przeprowadzić przynajmniej 50 badań przesiewowych, co stanowi o wysokich kosztach takiego postępowania. Wyniki innego międzynarodowego badania oceniającego wartość niskodawkowej tomografii komputerowej (ndTK) opublikowanego w 2006 r. wskazują, że badanie to pozwala skutecznie wykryć nowotwory płuc we wczesnym stadium zaawansowania, gdy ponad 90% chorych może być wyleczona. Wyniki tych badań zostały potwierdzone w Gdańsku w badaniu pilotażowym.

W 2014 r. w USA, USPSTF – agencja oceniająca pod względem merytorycznym i socjoekonomicznym badania przesiewowe zarekomendowała Medicare wprowadzenie i finansowanie badań przesiewowych przy zastosowaniu ndTK jako standardu postępowania w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca. Również w pewnych rejonach Chin i Japonii prowadzi się badania ndTK w tej grupie jako badania populacyjne. W Polsce i w Europie nie wprowadzono ndTK jako badania przesiewowego ze względu na stosunkowo wysokie koszty wykrycia nowotworu. Stwarza to potrzebę ściślejszego wyselekcjonowania osób z grupy wysokiego ryzyka, u których prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu będzie największe. Pozwoli to zwiększyć skuteczność badania przesiewowego oraz ograniczyć kosztowne badanie ndTK do określonej w ten sposób grupy. Znalezienie molekularnych testów wspomagających wykrywanie wczesnego raka płuca daje taką szansę. Test taki musi charakteryzować się wyższą czułością od badania ndTK i zbliżoną do niego swoistością i co najważniejsze niższymi kosztami. Test taki ma również, jak twierdzi część badaczy przede wszystkim, znaczenie jako różnicujący guzki łagodne od złośliwych w przypadku wykrycia ich w przypadkowo wykonanej tomografii komputerowej. *MOLTEST-BIS* jest programem, którego celem jest ocena wykrytych testów w programie *MOLTEST-2013*, które spełniają wstępnie kryteria wymienione powyżej.

MOLTEST-PLUS – dodatkowe programy realizowane w grupie osób wysokiego zachorowania na raka płuca

W 2010 r. Światowa Organizacja Zdrowia wydała zalecenia dotyczące prowadzenia badań przesiewowych. W dokumencie tym stwierdzono, że istnieją 4 główne przyczyny zgonów w świecie cywilizowanym: nowotwory, choroby sercowo-naczyniowe i udar, cukrzyca oraz POCHP. Wszystkie te schorzenia posiadają te same czynniki ryzyka, które można modyfikować: palenie tytoniu, spożycie alkoholu, brak aktywności fizycznej i błędy żywieniowe. Dotyczą zatem tej samej grupy osób. Dlatego należy w miarę możliwości prowadzić badania przesiewowe w tych chorobach łącznie. Do udziału w badaniu *MOLTEST-BIS* zaproszono różne grupy badawcze związane z diagnostyką i leczeniem wyżej wymienionych schorzeń do współpracy w celu próby oceny

i ewentualnie wprowadzenia zaproponowanego przez WHO modelu badań przesiewowych. Obecnie współpracuje z badaniem *MOLTEST-BIS* 10 klinicznych grup badawczych:

- zespół prof. Tomasza Zdrojewskiego – wpływ czynników klinicznych i epidemiologicznych na zachorowanie i zgon z powodu chorób sercowo-naczyniowych
- dr Sylwia Pisiak – analiza uwapnienia tętnic wieńcowych (ang. *CAC-score*) w badaniu ndTK jako czynnika prognostycznego zachorowania i zgonu na chorobę wieńcową
- zespół prof. Sylwii Małgorzewicz – wpływ nawyków żywieniowych na powstawanie schorzeń cywilizacyjnych
- zespół prof. Marcina Fijałkowskiego – analiza uwapnienia ujścia aortalnego w obrazie ndTK jako czynnika oceniającego stopień zwężenia zastawki aorty
- zespół dr Katarzyny Dziadziuszko – badania radiomiczne i badania rozedmy płuca w obrazie ndTK
- zespół dr. hab. Krzysztofa Kuziemskiego – ocena występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
- zespół dr. Balwickiego – ocena skuteczności interwencji antytytoniowej w grupie osób wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca
- zespół dr Agnieszki Kruk – ocena wpływu badań przesiewowych przy zastosowaniu ndTK na jakość życia osób uczestniczących w Programie

oraz 2 grupy badające sygnatury metabolitów osoczowych w wykrywaniu raka płuca:

- zespół prof. Ryszarda Tomasza Smoleńskiego i prof. Ewy Słomińskiej
- zespół prof. Michała Markuszewskiego.

Dane wszystkich grup badawczych są zbierane we wspólnej bazie danych. Po zakończeniu badań będzie to podstawą do przeprowadzenia analizy masowej tych danych przez zespół prof. Joanny Polańskiej w Gliwicach.

Kryteria włączenia do projektu *MOLTEST-BIS*

Do programu *MOLTEST-BIS* są rekrutowani aktywni palacze w wieku 50-79 lat z wywiadem przynajmniej 30 paczkolet (1 paczkolet to 1 paczka dziennie palona przez 1 rok) lub osoby, które rzuciły nałóg mniej niż 15 lat temu i spełniają powyższe kryteria. Uczestnicy Programu są poddawani badaniu ndTK klatki piersiowej oraz innym, omówionym powyżej. W zależności od wyniku badania radiologicznego pacjenci są następnie omawiani na konsylium, gdzie zapadają dalsze decyzje – diagnostyka inwazyjna w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej lub dalsza obserwacja.

Do połowy stycznia przebadano ponad 2700 osób, z czego niemal 100 osób zakwalifikowano do inwazyjnej diagnostyki guzów płuc. Wykryto 30 chorych na raka płuca. Dotychczasowa wykrywalność nowotworów przy zastosowaniu ndTK wynosi 1,2%. Koniec Programu zaplanowany jest na 2018 r. ■

lek. Marcin Ostrowski,
Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej

Nabór do Programu trwa. Na badania można umówić się telefonicznie pod numerem (58) 349-31-39 we wtorki i czwartki w godzinach 8-14.