

Sprawozdania

Sprawozdanie z IX Światowej Konferencji na temat Raka Płuca

W dniach 11-15 września 2000 r. odbyła się w Tokio IX Światowa Konferencja Raka Płuca pod auspicjami IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer). Uczestniczyło w niej ponad 2000 lekarzy z 64 krajów, w tym około 20 osób z Polski. Dwóch polskich uczestników, prof. Jassem i prof. Orłowski przewodniczyło sesjom. Polacy przedstawili jedno doniesienie ustne (prof. Jassem – praca dotycząca molekularnej oceny marginesów materiału operacyjnego) i 12 prac w sesji plakatowej. W programie Konferencji znalazły się wszystkie aspekty związane z tym nowotworem: epidemiologia, etiologia, wczesna diagnostyka, postępy w diagnostyce obrazowej, biologia molekularna, chirurgia, chemioterapia, radioterapia oraz leczenie objawowe. Nie sposób w krótkim sprawozdaniu przedstawić wszystkiego, ograniczyliśmy się zatem do postępów leczenia chirurgicznego, perspektyw w leczeniu raka drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego, a także postępów w radioterapii.

Zmieniono dotychczasowy styl Konferencji, zwiększono liczbę doniesień ustnych, których było 463. W miejsce uprzednich „*meet the professor session*” zorganizowano wczesnoporanne i południowe wykłady edukacyjne. Większość doniesień klinicznych dotyczyła chorych na raka niedrobnokomórkowego, gdyż taktyka leczenia tej postaci nowotworu w ciągu ostatnich lat wyraźnie się zmieniła.

Drobnokomórkowy rak płuca

Pewien postęp uzyskano u chorych z postacią ograniczoną, u których mediana czasu przeżycia wydłużyła się o kilka miesięcy. Stało się to za sprawą przede wszystkim rutynowego stosowania napromieniania okolicy guza pierwotnego i węzłów chłonnych, rozpoczynanego wraz z chemioterapią, a także elektrycznego napromieniania mózgowia.

U chorych z postacią rozległą (ED) nadal nie udaje się uzyskać długoletnich przeżyć, stąd badania dotyczą przede wszystkim nowych leków. Przedstawiono wyniki badań z zastosowaniem taksanów, topotekanu, winorelbiny, gemcytabiny i amrubicyny. Ten ostatni lek – syntetyczna antracyklina oraz inhibitor topoizomazy II, wydaje się być obiecujący; pozwala on uzyskać 79% odpowiedzi, w tym 15% całkowitych. Przeważa jednak opinia, że osiągnięto plateau skuteczności nowych leków. Przedmiotem prezentacji było m.in. zagadnienie tzw. „*drug diversity*”, różnorodności stosowania cytostatyków, co w za-

łożeniu ma zmniejszyć lekooporność. Porównywano schematy dwulekowe z trójlekowymi oraz zadawano sobie pytanie, czy cisplatyna może być w poszczególnych schematach zastąpiona innymi, mniej toksycznymi lekami. Jednak nadal „złotym standardem” pozostaje cisplatyna z etopozydem.

Wraz z rozwojem biologii molekularnej i poznaniem mechanizmu karcinogenezy powstały możliwości zastosowania tzw. biologicznych metod leczenia. Dotychczasowe próby w tej dziedzinie, z użyciem m.in. interferonów i leków przeciwkrzepliwych, nie przyniosły postępu. Ostatnio prowadzone są badania nad przeciwciałami monoklonalnymi, czynnikami hamującymi angiogenezę i inhibitorami metaloproteinaz. Przedmiotem intensywnych badań są trzy preparaty: marimastat, prinomastat i BAY – 12-9566. Ich skuteczność w podtrzymywaniu remisji, uzyskanej pod wpływem chemioterapii, znana będzie po zakończeniu III fazy badań.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Najwięcej doniesień na temat skojarzonego leczenia chorych na raka niedrobnokomórkowego dotyczyło przedoperacyjnej chemioterapii. W badaniach najczęściej stosowane były schematy zawierające cisplatynę. Nie wiadomo nadal, jaka jest optymalna liczba kursów leczenia przed zabiegiem oraz jaki schemat chemioterapii jest najskuteczniejszy. W większości badań odpowiedź na leczenie chemiczne obserwowano u ponad połowy chorych, a całkowitą odpowiedź uzyskiwano u około 10%. Progresa w czasie przedoperacyjnej chemioterapii dotyczyła niewielkiego odsetka chorych (ok. 3-8%). Niestety, nadal część badaczy nie przedstawia oceny patologicznej materiału operacyjnego, co utrudnia interpretację uzyskanych wyników. Ponieważ dotychczasowe obserwacje wskazują, że największą korzyść w postaci wydłużenia przeżycia i czasu wolnego od wznowy mogą odnieść chorzy z cechą N0-1, do obecnie prowadzonych badań, dotyczących leczenia indukcyjnego, włączani są chorzy już od stopnia zaawansowania IB.

Odsetek chorych operowanych, po chemicznym leczeniu indukcyjnym, sięgał w niektórych doniesieniach 90%. Zdaniem większości autorów częstość powikłań około- i pooperacyjnych po takim leczeniu nie zależała od zastosowanego schematu indukcyjnego, a jedynie od rozległości operacji. Największą liczbę zgonów pooperacyjnych odnotowano w grupie chorych po prawostronnej pneumonektomii.

Rola chemio-radioterapii jako leczenia przedoperacyjnego nie została do końca wyjaśniona. Zaprezentowano mniej więcej taką samą liczbę doniesień świadczących na korzyść takiego leczenia, jak i nie wykazujących poprawy wyników. Doniesienia te mają jednak charakter wstępny. Nieznaczna poprawa wyników leczenia przy zastosowaniu równoczesnego, a nie sekwencyjnego, leczenia skojarzonego okupiona jest u tych chorych znacznie zwiększoną toksycznością.

Największym problemem u chorych na raka płuca w stopniu IIIA, zwłaszcza z cechą N2, jest wysokie ryzyko rozsiewu krwiopochodnego, stąd wiele badań dotyczy nowych leków cytostatycznych, takich jak paklitaksel, gemcytabina, docetaksel, winorelbina i irinotekan. Większość doniesień na temat skuteczności tych leków przed operacją ma charakter wstępny. Ponieważ znaczny odsetek niepowodzeń stanowią przerzuty do OUN, rozważane są ewentualne korzyści, które mogą wynikać z zastosowania w tej grupie chorych elektrywnego napromieniania mózgu.

U chorych na raka miejscowo zaawansowanego, nie kwalifikujących się do resekcji, coraz więcej danych wskazuje na zwiększoną skuteczność skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii i radioterapii. W wielu ośrodkach europejskich postępowanie takie już obecnie uważane jest za standardowe. W prezentacjach dotyczących tego problemu podkreślano fakt uzyskania lepszych wyników, szczególnie w schematach z równoczesową radio-chemioterapią. Jednocześnie wskazywano na potrzebę dalszych randomizowanych badań klinicznych w celu potwierdzenia uzyskanych wyników oraz wypracowania metod zapobiegania i leczenia objawów niepożądanych, towarzyszących tak agresywnemu leczeniu.

Niezależnie od poszukiwań optymalnych schematów leczenia chemicznego podejmuje się próby określenia czynników predykcyjnych, które pozwoliłyby dobrać leczenie, oparte na indywidualnych cechach guza. Dotychczas udało się określić kilka markerów biologicznych, stwarzających nadzieję na taki sposób leczenia i obecnie podejmowane są pierwsze próby kliniczne w tym kierunku.

Radioterapia

W prezentacjach dotyczących radioterapii chorych na raka płuca dominowały dwa zagadnienia. Z jednej strony wielu autorów koncentrowało się na osiągnięciach ostatnich lat i ich zastosowaniu w napromienianiu nowotworów klatki piersiowej. Przykładem jest wprowadzanie do praktyki klinicznej PET-FDG – badania, które pozwala na bardzo precyzyjną ocenę odpowiedzi nowotworu na leczenie chemiczne i radioterapię. W jednej z prezentacji podkreślano, że użycie tomografii komputerowej, tomografii perfuzyjnej SPECT oraz wspomnianego PET-FDG, wraz z odpowiednim systemem fuzji tych technik obrazowania, służy nie tylko optymalizacji radioterapii, ale także pozwala na ilościową ocenę regresji guza, wcześniejsze wykrycie nawrotu nowotworu czy też uszkodzenia popro-

miennego. W kilku pracach przedstawiono wyniki konformalnej radioterapii, zwracając uwagę, że metoda ta pozwala uzyskać lepszą odpowiedź na leczenie przy mniejszej toksyczności.

Drugą grupę stanowiły prezentacje, pochodzące głównie z Wielkiej Brytanii, dotyczące szerokiego zakresu problemów, związanych z napromienianiem miejscowo zaawansowanego raka płuca. Wykazano między innymi, w ramach randomizowanego badania klinicznego, różnicę w subiektywnej ocenie efektów leczenia napromienianiem między radioterapeutami a chorymi na raka płuca z minimalnymi objawami. Ocena efektu leczenia dokonana przez radioterapeutę była wyższa niż ocena chorego. Pozostałe prace omawiały organizacyjne i ekonomiczne aspekty dostępności radioterapii i optymalnego czasu jej trwania. W jednej z prac poddano analizie opóźnienia w rozpoczęciu leczenia i ich niekorzystny wpływ na końcowy efekt napromieniania. Zaprezentowano kolejne dowody na co najmniej równorzędną skuteczność paliatywnej radioterapii, opartej o krótkie, hypofrakcjonowane schematy w porównaniu z leczeniem standardowymi frakcjami. Zwracano uwagę, iż pomimo stale rosnącej liczby wiarygodnie udokumentowanych badań klinicznych, wciąż istnieje duża różnorodność aplikowania dawek frakcyjnych i całkowitych oraz przywiązanie do długich, paliatywnych schematów napromieniania.

Nie zabrakło doniesień omawiających problemy z zakresu dozymetrii, radiobiologii czy leczenia skojarzonego. W interesującej prezentacji, dotyczącej drobnokomórkowego raka płuca, przedstawiono dotychczasowe wyniki badań, odnoszące się do elektrywnego napromieniania mózgowia wraz z ostatnio rozpoczętym badaniem klinicznym, porównującym różne schematy napromieniania przy tym wskazaniu.

Chirurgia

Odbyło się siedem sesji ustnych o tematyce chirurgicznej: 4 półtoragodzinne i 3 jednogodzinne oraz 2 sesje plakatowe. Większość doniesień była bezpośrednio związana z diagnostyką i leczeniem raka płuca, ale były też prace dotyczące innych zagadnień, w tym leczenia przerzutów do płuca, rakowiaków, guzów śródpiersia czy leczenia wysięku nowotworowego do jamy opłucnej.

Japończycy, a w mniejszym stopniu Amerykanie, zaprezentowali prace, które można wspólnie określić mianem doniesień na temat wykorzystania najnowszych technik diagnostycznych i terapeutycznych. Przedstawili na przykład wstępne wyniki operacyjnego leczenia wczesnych raków płuca, głównie gruczołowych (w tym także *in situ*), które można wykryć tylko za pomocą przesiewowych badań, z użyciem tomografii komputerowej. Japończycy dysponują obecnie danymi o odległych przeżyciach takich chorych. Oprócz tych danych, przedstawili oni także zalecenia co do postępowania z małymi nowotworami, w zależności od ich obrazu w tomografii komputerowej. Nowe techniki w leczeniu guzów śródoskrzelowych (koagulacja argonowa) nie zostały

przyjęte z aplauzem. Większość komentatorów uważała, że istnieją techniki lepsze i tańsze w udrażnianiu dróg oddechowych oraz w leczeniu guzów śródoskrzelowych.

Zastraszający obraz narastającej epidemii gruźlicy, towarzyszącej rakowi płuca, przedstawili autorzy z Łotwy. Chirurdzy z Rosji zaprezentowali bogaty dorobek rozszerzonych resekcji u chorych na raka płuca, naciekającego narządy sąsiednie. Ich pogląd, że tomografia komputerowa nie jest skutecznym narzędziem w ocenie naciekania tych narządów stał się przyczynkiem do dyskusji, przy czym poparli go chirurdzy z krajów, gdzie tomografii wykonuje się mało, a jej jakość jest niska.

Było też sporo tematów „odgrzewanych”, np. prezentujących techniki leczenia przetoki oskrzelowo-opłucnowej czy wyniki leczenia bólu pooperacyjnego cewnikiem zewnątrzopłucnowym. Także wiele doniesień, zwłaszcza dotyczących plastyk oskrzelowych, miało na celu głównie pochwalenie się wysokimi liczbami zoperowanych chorych oraz zaskakująco dobrymi wczesnymi i odległymi wynikami leczenia. Przodowały w tym zwłaszcza ośrodki z Chińskiej Republiki Ludowej. W dziedzinie operacji poszerzonych o resekcję narządów sąsiednich nie przedstawiono żadnych istotnych nowych danych.

Ważnym wydarzeniem kulsarowym tej Konferencji było pojawienie się anglojęzycznej publikacji, przedstawiającej japoński system numeracji węzłów chłonnych płuc i śródpiersia (*mappingu*). Uświadomiła ona różnice pomiędzy systemem japońskim stworzonym przez Naruke, a wzorowanym na nim systemem amerykańskim. Zaprezentowano pracę z Londynu, w której przedstawiono praktyczne implikacje różnicy pomiędzy systemem anglosaskim a japońskim. Podkreślono konieczność stworzenia ogólnoświatowego systemu *mappingu*.

Oceniając odległe wyniki leczenia raka płuca, analizowano biologiczne i genetyczne czynniki prognostyczne, a także znaczenie średnicy guza pierwotnego i dodatniego marginesu cięcia chirurgicznego w obrębie oskrzela.

Odbyło się także jedno minisympozjum, poświęcone chirurgii minimalnie inwazyjnej w diagnostyce i leczeniu nowotworów klatki piersiowej, a także sympozjum sponsorowane przez firmę Auto-Suture, poświęcone wideotorakoskopowym anatomicznym resekcjom płuca w leczeniu raka płuca. Zaprezentowano na nich, głównie w formie wykładów, możliwości i dorobek wideochirurgii w diagnostyce i leczeniu nowotworów klatki piersiowej.

Zjazd odbył się w nowoczesnej dzielnicy Tokio – Shinjuku, która jest uważana za nowe centrum miasta. Nad dzielnicą góruje budynek tokijskiego magistratu, otoczony wianuszkami nieco niższych wieżowców o wymyślnych zwieńczeniach. W jednym z nich odbywały się obrady, a część sal wykładowych zlokalizowana była na 47. piętrze. Dzielnica ta przylega bezpośrednio do trochę starszej dzielnicy handlowej oraz typowej dzielnicy mieszkaniowej o wąskich, bezimiennych uliczkach, pełnych tradycyjnych japońskich restauracyjek, sklepików i hoteli-

ków. Następną konferencja odbędzie się za 3 lata w Vancouver, w Kanadzie i miejmy nadzieję, iż przyniesie znaczący postęp w leczeniu chorych na ten najczęstszy na świecie nowotwór.

Hanna Karnicka-Młodkowska

Oddział Chemioterapii
Szpitala Morskiego im. PCK
Gdynia

Aleksandra Szczęsna

Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy
Otwock

Tomasz Szczęsny

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
Warszawa

Jarosław Mądrzak

Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej
Gdańsk