



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ




Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2016, tom 2, supl. B



X Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca

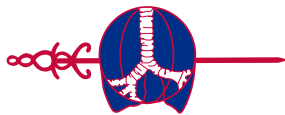
Warszawa

18–19 listopada 2016 roku

Streszczenia

X Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca została zorganizowana pod patronatem Międzynarodowego Stowarzyszenia do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC, *International Association for the Study of Lung Cancer*)

IASLC



Conquering Thoracic Cancers Worldwide
INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER

i dzięki partnerom:



Patroni medialni:



Polska Grupa Raka Płuca

Travel Grant & Travel Fellowship są dostępne dla ekspertów torakoonkologii — uczestników i prezydentów WCLC — Yokohama 2017

Wstępne zgłoszenia: do 30 listopada 2016 na adres: awachowicz@igicgp.edu.pl

Liczba grantów jest ograniczona.

Czy należę do Polskiej Grupy Raka Płuca? TAK NIE

Planuję udział w WCLC2017 w celu:

 prezentacji ustnej/plakatowej? TAK NIE

 transferu wiedzy? TAK NIE

Wnioskuje o grant na opłacenie:

 wykonania plakatu TAK NIE

 opłaty rejestracyjnej TAK NIE

 hotelu TAK NIE

 przejazdu TAK NIE

Imię i nazwisko:

Adres e-mail:

Telefon:

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki

prof. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Redaktor działu „Onkologia na świecie”

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki

Przewodniczący Rady Naukowej

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

Rada Naukowa

prof. dr hab. med. Witold Bartnik
prof. Tomasz M. Beer (Portland, Stany Zjednoczone)
dr med. Joanna Didkowska
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jezierski

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa
prof. dr hab. med. Radzisław Kordek
dr hab. med. Maria Litwiniuk
dr med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rzym, Włochy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
dr hab. med. Ewa Sierko
dr Ryszard Szydło (Londyn, Wielka Brytania)
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. med. Jan Walewski
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz
prof. Christoph Zielinski (Wiedeń, Austria)

Redaktor Prowadzący

Izabela Siemaszko

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450–1646) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Prenumerata

W roku 2016 cena prenumeraty dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 125 zł za prenumeratę papierową oraz 155 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 250 zł za prenumeratę papierową oraz 310 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru (sprzedaz@viamedica.pl) w cenie: dla odbiorców indywidualnych — 20 zł za wersję elektroniczną oraz 25 zł za wersję papierową, a dla instytucji — 40 zł za wersję elektroniczną oraz 50 zł za wersję papierową. Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA oddz. Gdańsk
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (058) 326 78 20; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>



ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2016, tom 2, suplement B

Spis treści

Program	B1
Streszczenia wykładów	B10
Sesja plakatowa	B31

**X KONFERENCJA
POLSKIEJ GRUPY RAKA PŁUCA**

18–19 listopada 2016 roku, Warszawa

Centrum Konferencyjne Hotelu Marriott

X KONFERENCJA POLSKIEJ GRUPY RAKA PŁUCA

18–19 listopada 2016 r.

Szanowni Państwo,

tegoroczna — dziesiąta konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca (PolGRP) z uwagi na swoją jubileuszową edycję w naturalny sposób daje okazję do podsumowań osiągnięć minionego dziesięciolecia, szczególnie w zakresie korzyści odnoszonych przez chorych na raka płuca, leczonych obecnie przez zespoły wielodyscyplinarne. Decyzje podejmowane wspólnie, a także osiągnięcia biologii molekularnej, rozwój technik torakochirurgii oraz technologii w radioterapii spowodowały, że coraz częściej leczenie jest profilowane do indywidualnych potrzeb każdego chorego.

Polska Grupa Raka Płuca od kilku lat rozwija współpracę międzynarodową z najbardziej prestiżowym towarzystwem badań nad rakiem płuca — *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC). Dotychczasowymi efektami tej współpracy są wspólne składki w obu Towarzystwach, dostęp członków PolGRP do czasopisma „*Journal of Thoracic Oncology*” (JTO), dedykowane opłaty rejestracyjne na konferencje *World Conference on Lung Cancer* (WCLC), dostęp do podręczników z torakoonkologii, patronat IASLC nad doroczną konferencją PolGRP, udział międzynarodowych ekspertów w konferencji warszawskiej, udział członków PolGRP w spotkaniach IASLC. Zaplanowano również stoisko PolGRP na tegorocznej konferencji WCLC w Wiedniu. Dodatkowo Polska Grupa Raka Płuca otrzymała od IASLC licencję na „produkt” IASLC, jakim jest konferencja „*Best of WCLC*” organizowana w różnych miejscach na świecie po konferencji światowej. Warszawska konferencja została zaplanowana na 13–14 stycznia 2017 (www.bestofwclc.pl).

Naszym celem jest, aby — jak dotychczas — konferencja nadal była platformą wymiany doświadczeń specjalistów z wielu dziedzin medycyny. Jak co roku odbędą się warsztaty z udziałem patomorfologów we współpracy z Polskim Towarzystwem Patologów oraz warsztaty torakochirurgiczne.

Zachęcamy również do udziału w sesjach wspólnie prowadzonych z Polskim Towarzystwem Chórób Płuc, sekcją onkologiczną tego Towarzystwa, Polskim Towarzystwem Onkologicznym i Polskim Towarzystwem Onkologii Klinicznej.

Jesteśmy przekonani, że omówiona problematyka spotka się z Państwa zainteresowaniem i okaże się pomocna w codziennej praktyce.

Z poważaniem,
Zarząd Polskiej Grupy Raka Płuca

X Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca odbywa się pod patronatem
Międzynarodowego Stowarzyszenia do Badań nad Rakiem Płuca
(IASLC, *International Association for the Study of Lung Cancer*)
www.iaslc.org

PROGRAM NAUKOWY

Czwartek, 17.11.2016 roku

Centrum Konferencyjne Hotelu Marriott

17.30–19.00 **Zebranie Klubu Torakochirurgów Polskich**

Piątek, 18.11.2016 roku

SALA A + B

10.00–10.30 **Sesja Plenarna „Cyfrowe wspomaganie leczenia chorych na raka płuca”**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski

Prezentacje cyfrowego wspomaganie są dostępne podczas każdej przerwy na stoiskach wystawowych

SALA A + B

I. 10.30–11.45 **Wspólna sesja Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiej Grupy Raka Płuca pod patronatem firmy MSD „Leki immunokompetentne w leczeniu nowotworów płuca i klatki piersiowej”**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

1. Mechanizmy działania w immunoterapii — prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko (15 min)
2. Metodologia diagnostyki czynników prognostycznych i predykcyjnych w immuno-onkologii — prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort (15 min)
3. Aktualne możliwości leczenia immunomodulującego niedrobnokomórkowego raka płuca — prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski (15 min)
4. Leczenie z udziałem leków immunokompetentnych nowotworów obszaru klatki piersiowej innych niż NDRP — prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau (15 min)
5. Powikłania leków immunokompetentnych — nowe leki, nowe wyzwania — dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocho (15 min)

II. 11.45–12.35 **Sesja satelitarna firmy BMS „Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niwolumabem w praktyce klinicznej”**

Moderatorzy: prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski,
prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

1. Płaskonabłonkowy rak płuca — analiza przypadków klinicznych — dr n. med. Adam Płużański (20 min)
2. Niepłaskonabłonkowy rak płuca — analiza wybranych przypadków klinicznych — dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocho (20 min)

Dyskusja (10 min)

SALA C

Sesja patomorfologiczna

10.25–10.30 Rozpoczęcie

III A. 10.30–11.50 **Sesja „Zmiany limfoproliferacyjne w płucach”**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-Sobieszek, dr n. med. Małgorzata Szólkowska

1. Zmiany limfoproliferacyjne w płucach — spojrzenie torakopatologa — dr n. med. Małgorzata Szólkowska (20 min)
2. Pierwotne chłoniaki płuca — możliwości różnicowania ze zmianami reaktywnymi — spojrzenie hematopatologa — prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-Sobieszek (20 min)
3. Czy badania obrazowe mogą być pomocne? — dr n. med. Barbara Burakowska (20 min)
4. Chłoniak vs zmiany reaktywne — implikacje kliniczne — dr n. med. Ewa Paszkiewicz (20 min)

III B. 11.50–12.35 **Sesja satelitarna firmy ROCHE „Immunoterapia — nowe wyzwanie diagnostyczno-kliniczne”**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk,
prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort

1. Biologiczne podstawy immunoterapii — dr hab. n. med. Kamila Wojas-Krawczyk (15 min)
2. Diagnostyka patomorfologiczna w immunoterapii — prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort (15 min)
3. Immunoterapia raka płuca — kwalifikacja do leczenia — prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk (15 min)

SALA CONGRESS HALL

IV. 11.30–12.35 **Sesja satelitarna „Interaktywne Warsztaty TNM dla torakochirurgów, onkologów i pulmonologów — prezentacja przypadków z oceną stopnia zaawansowania”**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Janusz Kowalewski

12.35–12.40 Przerwa

Prezentacje cyfrowego wspomaganie leczenia chorych na raka płuca są dostępne podczas każdej przerwy na stoiskach wystawowych

SALA A + B

V. 12.40–13.40 **Sesja „Kardioonkologia w nowotworach płuca i klatki piersiowej”**

Prowadzenie: prof. nadzw. dr hab. n. med. Sebastian Szmit, prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

1. Zaburzenia rytmu serca a leczenie nowotworów płuca i klatki piersiowej — kwalifikacja, powikłania — prof. nadzw. dr hab. n. med. Sebastian Szmit (15 min)
2. Radioterapia u chorych ze stymulatorem, kardiowerterem serca — dr hab. med. Sławomir Blamek (15 min)
3. Ograniczenia kardiologiczne i powikłania kardiologiczne w leczeniu systemowym nowotworów płuca — dr n. med. Magdalena Zaborowska-Szmit (15 min)
4. Ocena stanu wydolności układu krążenia i oddechowego w kwalifikacji do leczenia onkologicznego — dr n. med. Monika Franczuk (15 min)

SALA C

III C. 12.40–13.40 **Techniki immunohistochemiczne i molekularne w diagnostyce nowotworów klatki piersiowej**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Janusz Ryś, prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek

1. Immune mechanisms in lung cancer — how we might come to a better evaluation of response prediction — prof. Helmut Popper (25 min)

2. **Analiza immunohistochemiczna i molekularna podjednostki katalitycznej α 3-kinazy PIK3CA w niedrobnokomórkowym raku płuca — dr n. med. Aleksandra Sejda (15 min)**
3. **Nowotwory nienabłonkowe płuca — współczesne możliwości diagnostyczne — prof. dr hab. n. med. Janusz Rys (20 min)**

13.40–14.40 Przerwa

Prezentacje cyfrowego wspomaganie leczenia chorych na raka płuca są dostępne podczas każdej przerwy na stoiskach wystawowych

SALA A

VI. 14.40–15.40 **Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski,
prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

1. **Znaczenie badań patomorfologicznych i molekularnych w kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej — prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski (15 min)**
2. **Leczenie TKI EGFR — prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski (15 min)**
3. **Leczenie TKI ALK i ROS-1 — prof. nadzw. dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko (15 min)**
4. **Mechanizmy oporności na leki z grupy TKI — prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk (15 min)**

SALA B

VII. 14.40–15.40 **Sesja chirurgiczna**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski

1. **Zalecenia chirurgii małoinwazyjnej (20 min)**
2. **Zalecenia prowadzenia badań przesiewowych (20 min)**
3. **Zalecenia pobierania materiału tkankowego (20 min)**

SALA C

III D. 14.40–16.00 Patomorfologia dnia codziennego — propozycje i doświadczenia

Prowadzenie: prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort, prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek

1. Utrwalanie materiału tkankowego — wpływ na jakość badań dodatkowych? — dr n. med. Piotr Wójcik (10 min)
2. Materiał cytologiczny, cytobloki, kriobiopsja — możliwości wykorzystania w dobie zwiększającej się liczby badań dodatkowych — dr n. med. Juliusz Pankowski (10 min)
3. Badanie śródoperacyjne — która z metod jest najkorzystniejsza — dr n. med. Małgorzata Szołkowska (10 min)
4. Metody szybkiego przeprowadzania materiału — korzyści i wady — prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek (10 min)
5. Immunohistochemia i zaawansowane sekwencjonowanie oparte na RNA — metody pomocne w identyfikacji chorych do leczenia raka płuca na przykładzie badania STARTRK-2 — prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-Sobieszek (10 min)
6. Vantage — system kontroli materiału opracowywanego w pracowni patomorfologicznej — Anna Kalicka, Roche Diagnostics Polska (10 min)

Dyskusja — Wymiana doświadczeń z różnych ośrodków

15.40–16.00 Przerwa

Prezentacje cyfrowego wspomaganie leczenia chorych na raka płuca są dostępne podczas każdej przerwy na stoiskach wystawowych

SALA A + B

VIII. 16.00–17.40 Sesja Jubileuszowa

1. Rak płuca w Polsce i na świecie — co się zmieniło przez 10 lat — prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem (20 min)
2. Zwiększenie korzyści w następstwie systemowego leczenia chorych na raka płuca — prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (20 min)
3. Web-mediated follow-up in lung cancer: a new era for patient follow-up? — dr Fabrice Denis (Francja) (20 min)
4. Liquid biopsy in lung cancer — prof. Helmut Popper (Austria) (20 min)

17.20–17.25 Przerwa

SALA A + B**IX. 17.25–18.30 Sesja pod patronatem firmy AstraZeneca
„Jakość w leczeniu chorych na raka płuca”**

1. Ośrodki doskonałości raka płuca — prof. dr hab. n. med. Jarosław Kuźdżał (15 min)
2. Algorytm dobrych praktyk klinicznych w wielodyscyplinarnym zespole leczenia chorych na raka płuca z uwzględnieniem diagnostyki i leczenia sekwencyjnego — prof. Maciej Krzakowski, prof. Dariusz M. Kowalski, prof. Rodryg Ramlau, prof. Paweł Krawczyk, prof. Joanna Chorostowska-Wynimko, prof. Renata Langfort, prof. Janusz Milanowski, prof. Tadeusz Orłowski, prof. Jarosław Kuźdżał, prof. Rafał Krenke, prof. Halina Batura-Gabryel (40 min)

Dyskusja (10 min)

18.30 Gala

1. Gość specjalny
2. Nagrody i wyróżnienia
3. Premiera aplikacji mobilnej dla chorych na raka płuca

19.30 Kolacja**SOBOTA, 19.11.2016 roku****SALA A****X. 9.00–10.00 Nowe szlaki sygnałowe, nowe leki, nowe trendy,
nowe nadzieje — co nas czeka w diagnostyce
i leczeniu nowotworów płuca i klatki piersiowej**
Prowadzenie: prof. nadzw. dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko,
prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk

1. Badania kliniczne i systemy rejestracji leków w erze leków ukierunkowanych molekularnie — dr n. med. Adam Płużański (15 min)
2. Nowe szlaki sygnałowe w diagnostyce biomolekularnej — prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk (15 min)
3. Nowe leki i nowe wskazania w leczeniu nowotworów obszaru klatki piersiowej — prof. nadzw. dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko (15 min)
4. Nowe systemy oceny odpowiedzi obiektywnej wobec leków ukierunkowanych molekularnie i immunokompetentnych — dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska (15 min)

XIII. 10.00–11.00 **Nowotwory rzadkie i bardzo rzadkie obszaru klatki piersiowej — STATE OF ART**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski,
prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

1. Rakowiaki — dr n. med. Paweł Badurak (15 min)
2. Złośliwy międzybłoniak opłucnej — dr n. med. Piotr Jaśkiewicz (15 min)
3. Rzadkie nowotwory płuca — prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski (15 min)
4. Pierwotne nowotwory zarodkowe śródpiersia — dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska (15 min)

SALA B

XI. 9.00–10.00 **Sesja pod patronatem firmy Medtronic „Rak płuca w leczeniu chirurgicznym”**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski

1. Epidemiologia i patofizjologia żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej u chorych onkologicznych — prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau (20 min)
2. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej u chorych onkologicznych ze szczególnym uwzględnieniem raka płuca — prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasieński (20 min)
3. Niefarmakologiczne metody leczenia ŻCHZZ u chorych onkologicznych — dr n. med. Jacek Prokopowicz (20 min)

XIV. 10.00–11.00 **Sesja pod patronatem Sekcji Onkologii Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel,
prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski

1. Rak płuca w wieku starszym — odrębności kliniczne — prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel
2. Paliatywna radioterapia u chorych na zaawansowanego raka płuca — prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
3. Czy postępy w leczeniu raka płuca przedłużyły życie chorych? — prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski
4. Komunikacja lekarza z chorym na raka płuca — dr n. psych. Barbara Czerska

SALA C

XII. 9.00–11.20 **Prowadzenie:** dr n. med. Małgorzata Szołkowska,
prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort

1. Pierwsze podsumowanie cyklu warsztatów „Nauka praktycznego oznaczania ekspresji PD-L1” prowadzonych dzięki wsparciu firmy MSD
2. Omówienie przygotowanych preparatów mikroskopowych

11.00–11.20 Przerwa

Prezentacje cyfrowego wspomaganie leczenia chorych na raka płuca są dostępne podczas każdej przerwy na stoiskach wystawowych

SALA A + B

XV. 11.20–12.40 **The best of conferences on lung cancer and chest tumours**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski,
prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

1. Diagnostyka — prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski (15 min)
2. Leczenie chirurgiczne — prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski (15 min)
3. Radioterapia — prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński (15 min)
4. Leczenie systemowe — prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (15 min)
5. Leczenie wspomagające — prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski (15 min)

XVI. 12.40–13.15 **Sesja Plakatowa**

Prowadzenie: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski,
prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Trzy nagrodzone prace

Rakowiaki układu oddechowego

Paweł Badurak

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rakowiaki są rzadkimi nowotworami układu oddechowego o złośliwym charakterze. Należą one do nowotworów neuroendokrynych i stanowią heterogenną grupę, której wspólną cechą jest zdolność do różnicowania endokrynnego na poziomie komórkowym i produkcja związków o działaniu hormonalnym.

Rakowiaki to guzy złośliwe, zdefiniowano ich przebieg kliniczny oraz wyniki leczenia w zależności od typu, stopnia zróżnicowania i stadium zaawansowania. Rakowiaki są guzami wywodzącymi się z komórek endokrynych, rozwijających się z pierwotnej cewy jelitowej (prajelita). Najczęściej lokalizują się w przewodzie pokarmowym (74–85%), rzadziej w obrębie układu oddechowego (15–25%), gdzie stanowią 2–5% wszystkich nowotworów pierwotnych płuca.

Poniżej przedstawiono powszechnie przyjęty podział guzów neuroendokrynych płuc według Trivisa i wsp. Nowotwory z cechami neuroendokrynnymi widocznymi w mikroskopii świetlnej:

- A. Rakowiak typowy (*typical carcinoid*, TC);
- B. Rakowiak atypowy (*atypical carcinoid*, AC);
- C. Wielkomórkowy rak neuroendokryny (*large cell neuroendocrine carcinoma*, LCNC);
- D. Drobnkomórkowy rak płuca (*small cell lung carcinoma*, SCLC).

Rakowiaki w porównaniu z innymi nowotworami płuca występują częściej u osób młodych. Średnia wieku, w jakim rozpoznawano te guzy wynosiła w różnych badaniach od 50 do 56 lat. Rakowiaki płuca częściej występują u kobiet. Nie stwierdzono istotnego związku z poszczególnymi rasami ludzkimi. Palenie tytoniu, zawsze uwzględniane w epidemiologii nowotworów płuca, wydaje się nie mieć bezpośredniej korelacji z występowaniem rakowiaków.

Najczęstsze objawy kliniczne związane z centralną lokalizacją rakowiaka to duszność, kaszel, utrudnione odskztuszanie wydzieliny oskrzelowej, zapalenie płuc i niedodma związane z obturacją bądź niedrożnością oskrzela. Często dochodzi również do krwiopłucia związanego z bogatym unaczynieniem guza. Wśród objawów ogólnych należy pamiętać o dolegliwościach bólowych w klatce piersiowej związanych z naciekaniami opłucnej ściennej lub śródpiersia i gorączce towarzyszącej infekcji. Rakowiaki obwodowe z uwagi na ich lokalizację są skąpoobjawowe.

„Zespół rakowiaka” jest rzadko obserwowany, zazwyczaj w przebiegu zaawansowanych rakowiaków atypowych. Objawy zespołu rakowiaka są wynikiem wytwarzania i wydzielania do krwioobiegu hormonów peptydowych i neuroamin (hormon adrenokortykotropowy, serotonina, somatostatyna, bradykinina).

W badaniach obrazowych rakowiaki płuca często mają niewielkie rozmiary, a ich wewnątrzoskrzelowa lokalizacja czyni konwencjonalne badanie radiograficzne mało przydatnym. Do wykrywania i ustalania zaawansowania mogą służyć tomografia komputerowa (TK) oraz pozytronowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography*, PET). Dobrze ograniczone, położone przyśrodkowo i związane z drogami oddechowymi guzy, z punktowymi lub rozsianymi zwapieniami mają charakterystyczny obraz w badaniu TK.

Rakowiaki w porównaniu z niskozróżnicowanymi niedrobnkomórkowymi rakami płuca odznaczają się mniejszą aktywnością metaboliczną, dlatego cechują się małym wychwytem fluorodezoksylukozy (FDG), podobnym do wychwyty FDG przez tkanki śródpiersia. Obrazowanie PET z użyciem innych znaczników niż glukoza było przedmiotem badań pilotażowych, być może ich zastosowanie pozwoli na osiągnięcie większej czułości niż użycie FDG.

Somatostatynowa scyntygrafia receptorów (scyntygrafia z użyciem oktreotydu lub lanreotydu — izotopowych analogów somatostatyny) odgrywa rolę badania uzupełniającego TK i PET. Badanie to jest użyteczne, jeśli guz zawiera receptory somatostatynowe. Swoistość tej metody obniża występowanie nieprawdziwie dodatnich wyników w przypadku współwystępowania zmian zapalnych lub zaburzeń o charakterze immunologicznym (np. sarkoidoza), z tego powodu badanie nie należy do rutynowego postępowania. Wydaje się, że obrazowanie z użyciem oktreotydu uzupełnia badanie TK w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania oraz w obserwacji po leczeniu (w poszukiwaniu nawrotu lub przerzutów odległych).

Ocena zaawansowania rakowiaków typowych i nietypowych opiera się na klasyfikacji TNM dotyczącej niedrobnkomórkowego raka płuca, i jak w większości przypadków nowotworów złośliwych, wczesne stadium choroby wiąże się z lepszym rokowaniem.

Rozpoznanie rakowiaka ustala się najczęściej na podstawie badania materiału pobranego na drodze bronchoskopii. Badanie materiału uzyskanego na drodze biopsji cienkoigłowej zmiany położonej na obwodzie płuca często nie daje jednoznacznej odpowiedzi co do złośliwości oraz utrudnia różnicowanie jej z rakiem drobnkomórkowym płuca.

Leczeniem z wyboru rakowiaków płuc jest leczenie operacyjne. Wszystkie zabiegi obejmują wycięcie całych grup węzłów chłonnych lub pobranie pojedynczych węzłów tzw. *sampling*, potwierdzono bowiem, iż obecność przerzutów w węzłach chłonnych lub ich brak jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Rola radioterapii, jako leczenia pooperacyjnego lub paliatywnego, nie została ostatecznie potwierdzona.

U chorych na zaawansowane rakowiaki stosowano schematy chemioterapii z użyciem cisplatyny i etopozydu oraz cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny. Obiektywne odpowiedzi obserwowano u 10–20% chorych. Rakowiaki, szczególnie rakowiak atypowy, są nowotworami o znacznie niższej chemiowrażliwości niż rak drobnkomórkowy i niedrobnkomórkowy płuca. Nie zaleca się rutynowego stosowania chemioterapii drugiej linii. Leczenie analogami somatostatyny ma zastosowanie jedynie po potwierdzeniu obecności receptorów somatostatynowych u chorych z objawami „zespołu rakowiaka”. Jest to jedynie postępowanie objawowe i pozwala na kontrolę dolegliwości w 60–70% przypadków. Wyniki badań I i II fazy z zastosowaniem bewacyzumabu, ewerolimusu oraz sunitynibu u chorych z zaawansowanymi rakowiakami przyniosły obiecujące efekty, jednak dotyczyły one populacji pacjentów, wśród których chorzy wyłącznie na rakowiaki płuca stanowili niewielki odsetek.

Duże nadzieje związane są z leczeniem ukierunkowanym, wymaga to jednak przeprowadzenia dalszych badań z zastosowaniem leków o swoistym punkcie uchwytu.

Rak płuca w wieku starszym — odrębności kliniczne

Halina Batura-Gabryel

Nie nadesłano streszczenia

Radioterapia u chorych ze stymulatorem, kardiowerterem serca

Sławomir Blamek

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Oddział w Gliwicach

Z roku na rok obserwuje się systematyczny wzrost ilości wszczepianych urządzeń stymulujących serce. Oprócz tradycyjnych kardiostymulatorów (rozruszników serca) implantowane są coraz częściej wszczepialne kardiowertery-defibrylatory oraz urządzenia do terapii resynchronizującej u chorych cierpiących na zaawansowaną niewydolność serca, nie odpowiadającą na leczenie farmakologiczne. Rozszerzanie się wskazań do implantacji, coraz większa skuteczność tego rodzaju leczenia przejawiająca się wydłużeniem czasu przeżycia oraz starzenie się społeczeństwa sprawiają, że populacja chorych z wszczepionym elektronicznym urządzeniem stymulującym serce zapadających na nowotwory gwałtownie wzrasta.

Większość chorych na raka płuca wymaga radioterapii, bądź to konwencjonalnie frakcjonowanej, stosowanej z intencją radykalną, bądź paliatywną. Coraz częściej stosuje się też techniki radiochirurgiczne. W każdym przypadku leczenie promieniami wymaga odpowiedniego przygotowania. Powinno ono być poprzedzone konsultacją kardiologiczną oraz interrogacją wszczepionego urządzenia i w razie potrzeby jego przeprogramowaniem. Układ wiązek promieniowania powinien zapewnić minimalizację dawki na urządzenie, które nie powinno się znaleźć na drodze promieni, a zastosowana energia promieniowania powinna być na tyle niska, by wyeliminować prawdopodobieństwo powstawania wtórnych neutronów. W przypadku guzów znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie urządzenia stymulującego serce należy rozważyć przemieszczenie generatora, a w przypadku chorych o krótkim prognozowanym czasie ponownie rozważyć wskazania do radioterapii. W pracy przedstawione zostaną wytyczne dotyczące leczenia promieniami chorych z układami stymulującymi serce zaproponowane przez Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej na tle zaleceń obowiązujących w innych krajach, oraz aktualne kierunki badań w tym zakresie.

Zmiany limfoproliferacyjne w płucach — czy badania obrazowe mogą być pomocne?

Barbara Burakowska

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Choroby limfoproliferacyjne w płucach obejmują złożoną grupę chorób charakteryzujących się ogniskowymi jak i rozsianymi zmianami w płucach o charakterze łagodnym i złośliwym. Choroby te spowodowane są nieprawidłową proliferacją tkanki limfatycznej w płucach, lokalizują się w zrębie płuc wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych, w przegrodach międzyzrazikowych, podopłucnowo oraz w zrębie wewnątrzrazikowym, czyli tam gdzie położna jest tkanka prawidłowa limfatyczna w płucach oraz w węzłach chłonnych.

Interpretacja badań tomografii komputerowej opiera się na przyporządkowaniu zmian do prawidłowego położenia tkanki limfatycznej w płucach, co uważane jest jako per limfatyczna dystrybucja zmian. Choć obrazy badań tomografii komputerowej w większości chorób limfoproliferacyjnych nie są jednoznacznie diagnostyczne, to w zestawieniu z objawami klinicznymi, wynikami badań dodatkowym mogą przybliżyć rozpoznanie.

Główne objawy TK stwierdzane w chorobach limfoproliferacyjnych to: pogrubienie pęczków oskrzelowo-naczyniowych, pogrubienie przegród międzyzrazikowych, guzki wewnątrzrazikowe, guzki zewnątrzrazikowe, zmiany naciekowe w płucach pojedyncze lub mnogie różnej wielkości z bronchogramem powietrznym, z martwicą, dystrybucja zmian przywęzłowo i u podstawy płuc, powiększone węzły chłonne śródpiersia, płyn w jamach opłucnowych.

W prezentacji będą omówione wybrane przypadki zmian w płucach w badaniu TK w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych.

Mechanizmy działania w immunoterapii

Joanna Chorostowska-Wynimko

Nie nadesłano streszczenia

Komunikacja z pacjentem chorym na raka płuca

Barbara Czerska

Akademia Teatralna w Warszawie

Zasadniczym pytaniem postawionym w wykładzie jest pytanie o to, co jest szczególnie ważne dla kondycji psychicznej chorych na raka płuca?

Na uwagę, poza fizykalnymi problemami, zasługuje poczucie winy i poczucie braku możliwości wpływu na swój los. Obie te kwestie związane są z nałogowym paleniem papierosów, które wśród chorych na ten rodzaj nowotworu jest bardzo częste. W tej części wykładu będę się starała odpowiedzieć na pytania najczęściej zadawane przez lekarzy: Czy skłaniać pacjenta do porzucenia nałogu? Jak prowadzić poprzez psychologiczny proces związany z przechodzeniem od silnych negatywnych emocji związanych z diagnozą do postawy zadaniowej wobec leczenia?

W przebiegu choroby pojawiają się duszność i lęk przed dusznością a też bardzo często — świadomość złego rokowania. Prowadzi to do specyficznych problemów komunikacyjnych często mających podłoże proksemiczne. Pacjent ma poczucie zbyt małej przestrzeni. Wynikają stąd pewne wskazania:

1. Rozmawiać dając przestrzeń. Nie dusić pacjenta. Jest to bardzo często kwestia pozwolenia pacjentowi na wyrażenie emocji.
2. W kontakcie z trudnymi pacjentami, a takim jest pacjent z lękiem i dusznością wzmagającą ten lęk lekarz oscyluje często między empatią i samoobroną. Należy zrobić wszystko, aby dominowała empatia.
3. Należy cierpliwie pomagać w decyzjach dotyczących spraw codziennych (odżywianie, ruch, palenie papierosów, picie alkoholu) — pomoc to przejaw empatii.
4. Budowanie nadziei jako przestrzeni wiary i wyobraźni.
5. Pomoc, kiedy chory staje w obliczu śmierci.
6. Utrzymanie relacji z najbliższymi pacjenta.
7. Umieć SŁYSZEC, kiedy trzeba dużo mówić.

Dużo miejsca w wykładzie poświęcono problemom emocji, ich rozpoznawaniu i radzeniu sobie z nimi. Od panicznego lęku poprzez rozpacz, wypieranie, rezygnację, poczucie krzywdy lekarz prowadzi pacjenta, a pacjent czasem lekarza do spokoju, poczucia wpływu, nadziei.

Wreszcie w wykładzie część ostatnie poświęcona jest zasadom etycznymi ich roli w pracy onkologa. I tu do relacji z pacjentami dochodzi trudna relacja lekarza z urzędnikami. Całość zamyka cytat z rozważań profesora Tadeusza Kotarbińskiego: „Posłuszeństwo musi mieć granice w tym, że nie można się podejmować czynności haniebnych. Chcielibyśmy bowiem, aby powstało społeczeństwo zharmonizowane, oparte na wzajemnej życzliwości. Do takiego celu przydaje się kultura etyczna”.

Web-mediated follow-up in lung cancer: a new era for patient follow-up?

Fabrice Denis

Institut Interregional de Cancérologie Jean Bernard w Le Mans

Background: Monitoring symptoms of lung cancer patients via a web-application (Moovcare) suggested overall survival (OS) benefit in a previous non-randomized study. We aim to assess the OS benefit of a web-application-mediated follow-up allowing early detection of symptomatic relapses and early supportive care management in lung cancer patients in a randomized study.

Methods: Advanced stage lung cancer patients without evidence of disease progression after or during an initial treatment were randomized in a multi-center phase III trial to compare a web-mediated follow-up (experimental arm) with a patient's weekly self-scored symptoms sent (between planned visits) to the oncologist, to a routine follow-up with repeated CT-scans scheduled every 3–6 months according to disease stage (control arm). In the experimental arm, an email notification was automatically sent to oncologist when self-scored symptoms matched some predefined criteria and unscheduled visit and imaging were then organized after a phone call for confirming suspect symptoms. The primary outcome was overall survival.

Results: From June 2014 to January 2016, 133 patients were included and 121 were assessable for intent-to-test analysis. Most of patients (96%) had stage III or IV disease. Planned interim analysis was performed after 37 deaths. Median follow-up was 9 months. Median overall survival was 19 months in the experimental and 12 in control arm ($p = 0.0014$), with an hazard ratio of 0.325 (95% CI, 0.157 to 0.672; $p = 0.0025$). The performance-status at the first detected relapse was 0–1 for 77% of the patients in the experimental arm and 33% in control arm ($p = 0.0006$), leading to an optimal treatment in 74% of the patients in experimental arm versus 33% in control arm ($p = 0.0008$).

Conclusion: Weekly follow-up by patient-reported symptoms allowed by web-application improved overall survival subsequently to earlier relapse detection and early supportive care use.

Podczas kongresu ASCO 2016 w sesji poświęconej niedrobnokomórkowemu rakowi płuca dr Fabrice Denis z *Institutu Interregional de Cancérologie Jean Bernard w Le Mans* przedstawił pracę LBA9006 pt. „Overall survival in patients with lung cancer using a web-application guided follow-up compared to standard modalities: Results of phase III randomized trial”.

Przedmiotem doniesienia było wielośrodkowe badanie trzeciej fazy z randomizacją, w którym wykazano poprawę czasu przeżycia u chorych stosujących internetową aplikację na smartfony, umożliwiającą raportowanie lekarzowi prowadzącemu objawów klinicznych w chwili ich pojawienia się. Ponieważ 80–90% nawrotów raka płuca towarzyszą objawy kliniczne, 133 chorych na raka płuca w stopniu zaawansowania III/IV po zakończeniu przez nich początkowego leczenia (chemioterapia, radioterapia lub chirurgia) zostało losowo przydzielonych do wymienionych dwóch grup.

Pierwszą z nich objęto standardowym kalendarzem badań (wizyty co 3–6 miesięcy z diagnostyką obrazową z użyciem tomografii komputerowej). W grupie doświadczalnej kalendarz wizyt był taki sam, lecz zaplanowana liczba badań tomografii komputerowej (TK) była trzykrotnie mniejsza i chorzy stosowali aplikację internetową w celu cotygodniowej, własnej oceny objawów.

Algorytm oceniał specyfikę zmian 12 objawów i wysyłał lekarzowi elektroniczną informację. Onkolog decydował następnie o konieczności wizyty kontrolnej lub badań dla adaptacji leczenia przeciwnowotworowego z uwzględnieniem leczenia wspomagającego. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie eksperymentalnej wyniosła 19 miesięcy, w porównaniu z 12 miesiącami w grupie kontrolnej. Roczny współczynnik przeżycia w grupie eksperymentalnej wyniósł 75%, w porównaniu z 49% w grupie kontrolnej. Współczynnik wznowy w obu grupach był podobny — odpowiednio 49% i 51%. Stan chorych (PS) pozwalał na zastosowanie kompletnego leczenia wznowy choroby odpowiednio u 74% i 33% chorych. Jakość życia była wyższa w grupie eksperymentalnej, w której liczba badań diagnostyki obrazowej stanowiła 50% średniej. Konieczność przeglądu zgłaszanych objawów nie zakłóciła pracy onkologom i zajmowała jedynie 15 minut tygodniowo dla oceny 60 chorych, zmniejszyła natomiast częstotliwość rozmów telefonicznych z chorymi.

Leczenie TKI ALK i ROS-1

Rafał Dziadziuszko

Nie nadesłano streszczenia

Nowe leki i nowe wskazania w leczeniu nowotworów obszaru klatki piersiowej

Rafał Dziadziuszko

Nie nadesłano streszczenia

Ocena stanu wydolności układu krążenia i oddechowego w kwalifikacji do leczenia onkologicznego

Monika Franczuk

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Najczęstszym nowotworem pierwotnym w obrębie układu oddechowego jest niedrobnokomórkowy rak płuca, który stanowi blisko 85% rozpoznania. Około 50% chorych z tym rozpoznaniem stanowią pacjenci powyżej 65 roku życia. W konsekwencji w tej grupie częstsze choroby współistniejące, w szczególności choroby układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego, ale także zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zmniejszenie rezerw hematologicznych czy wydolności narządów. Wymienione aspekty kliniczne implikują decyzję o wyborze leczenia onkologicznego i zakres oceny pacjenta podczas kwalifikowania do określonej terapii, zapewniającej optymalne efekty i relatywnie zminimalizowane ryzyko powikłań.

Kluczowym elementem kwalifikacji jest ocena histopatologiczna, stan zaawansowania choroby, sprawność fizyczna i stopień utraty masy ciała. U pacjentów w wieku podeszłym należy uwzględnić także choroby współistniejące oraz tzw. Całościową Ocena Geriatryczną (COG), która obejmuje ocenę mentalną, funkcjonalną i społeczną chorych.

Leczeniem z wyboru, możliwym jednak na odpowiednio wczesnym etapie zaawansowania choroby, jest leczenie chirurgiczne. Chorzy kwalifikowani do resekcji lub radioterapii radykalnej powinni podlegać szczegółowej ocenie w zakresie wydolności układu sercowo-naczyniowego i wydolności oddechowej z intencją oszacowania ryzyka powikłań w okresie okołoperacyjnym i trwałego ograniczenia parametrów czynności płuc. Zaleca się w pierwszej kolejności wykonanie u każdego chorego badania elektrokardiograficznego i echograficznego serca z oceną frakcji wyrzutowej, a szczególnych wskazaniach klinicznych także wysiłkowego badania EKG czy koronarografii. Ocena czynności układu oddechowego wymaga wykonania spirometrii i pomiaru zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO, gazometrii oraz oszacowania wydolności wysiłkowej w prostych testach wysiłkowych (test 6-minutowego chodu, test wahadłowy, test wejścia po schodach). Według zaleceń *American College of Chest Physicians* (2013) kolejne etapy ewaluacji to wyliczenie przewidywanych wartości pooperacyjnych FEV1 i DLCO z wykorzystaniem odpowiednich wzorów — niskie wartości tych parametrów (< 30% wartości należnej) oznaczają wysokie ryzyko powikłań okołoperacyjnych włącznie z wczesnym zgonem lub rozwinięciem przewlekłej niewydolności oddychania. U chorych obciążonych wysokim ryzykiem powikłań zaleca się wykonanie pełnego testu kardiopulmonologicznego z oceną maksymalnego poboru tlenu VO2max, jako rozstrzygającego etapu kwalifikacji do resekcji płuca.

Rak płuca w Polsce i na świecie — co się zmieniło przez 10 lat

Jacek Jassem

Gdański Uniwersytet Medyczny

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych w skali świata. Około 90% raków płuca spowodowanych jest paleniem tytoniu. Wielokierunkowe działania mające na celu zahamowanie światowej epidemii palenia papierosów zaczynają, zwłaszcza w rozwiniętych krajach, przynosić efekty. Wprowadzenie w 2010 roku w Polsce zakazu palenia papierosów w miejscach publicznych spowodowało wymierne zmniejszenie narażenia społeczeństwa na dym tytoniowy. Utrzymuje się trend obniżania się umieralności z powodu raka płuca u mężczyzn. Efektu tego nie udało się jednak osiągnąć u kobiet. Rośnie świadomość i działania zapobiegawcze w odniesieniu do innych środowiskowych przyczyn raka płuca, zwłaszcza radonu i zanieczyszczenia powietrza.

W odniesieniu wczesnego wykrywania raka płuca istotnym wydarzeniem były wyniki dużego badania z randomizacją (NLST), które wykazało znaczące obniżenie względnej umieralności z powodu tego nowotworu w wyniku niskodawkowej spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej. Wywołało to ożywioną i trwającą nadal dyskusję nad możliwością wykorzystania tej metody w masowych badaniach przesiewowych.

Szybko rozwijają się metody diagnostyki obrazowej raka płuca. W ostatnich latach duże zainteresowanie budzą m.in. autofluorescencyjna bronchoskopia, wirtualna bronchoskopia i bronchoskopia z elektromagnetyczną nawigacją. Śródprzełykowa i śródoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia pod kontrolą USG znacznie rozszerzyła możliwości diagnostyki morfologicznej. Badanie PET/CT stało się standardową metodą w kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego i radioterapii.

W chirurgii raka płuca wideotorakoskopia stała się rutynową metodą leczenia wczesnych postaci tego nowotworu. Upowszechniają się nowe techniki radioterapii: modulowanie intensywności dawki (IMRT), radioterapia uwzględniająca zmienność położenia guza i zdrowych narządów w trakcie oddychania (4D), „bramkowanie oddechowe” czy radioterapia oparta na obrazie w czasie rzeczywistym (IGRT). Stereotaktyczna radioterapia znacznie zwiększyła możliwości zachowawczego leczenia małych guzów płuca i stała się alternatywą dla leczenia chirurgicznego.

Skokowy rozwój wiedzy na temat biologicznych podstaw raka płuca pozwolił na odkrycie licznych celów molekularnych i stworzenie nowych strategii terapeutycznych. Leki ukierunkowane molekularnie (celowane) stały się nową jakością w leczeniu tego nowotworu. Ogromne nadzieje budzą również inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego, które pozwalają skuteczniej rozpoznawać i niszczyć komórki nowotworu.

Niezależnie od tych osiągnięć rak płuca pozostaje największym wyzwaniem onkologicznym w skali świata. Jedynie wielokierunkowe działania obejmujące profilaktykę, wczesne wykrywanie, rozwój badań podstawowych oraz skuteczniejszą diagnostykę i leczenie mogą zmienić te sytuację.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Piotr Jaśkiewicz

Nie nadesłano streszczenia

Vantage — system kontroli materiału opracowywanego w pracowni patomorfologicznej

Anna Kalicka

Nie nadesłano streszczenia

Niepłaskonabłonkowy rak płuca — analiza wybranych przypadków klinicznych

Ewa Kalinka-Warzocho

Nie nadesłano streszczenia

Powikłania leków immunokompetentnych — nowe leki, nowe wyzwania

Ewa Kalinka-Warzocha

Nie nadesłano streszczenia

Nowe systemy oceny odpowiedzi obiektywnej wobec leków ukierunkowanych molekularnie i immunokompetentnych

Magdalena Knetki-Wróblewska

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Ocena obiektywnej odpowiedzi stanowi jeden z istotnych elementów branych pod uwagę przy całościowej analizie skuteczności leczenia onkologicznego. Opracowanie kryteriów WHO, a następnie RECIST 1.0 i RECIST 1.1 pozwoliło na wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych pojęć, wspomniane kryteria definiują — między innymi — zmiany mierzalne oraz niemierzalne i kryteria odpowiedzi całkowitej lub częściowej oraz stabilizacji i progresji choroby. Stosowanie uniwersalnych kryteriów oceny odpowiedzi pozwala na porównanie skuteczności różnych schematów leczenia. Stanowi też wspólny język radiologów i onkologów.

Większość danych, które stanowiły podstawę do stworzenia kryteriów RECIST 1.1 pochodzi z badań dotyczących leczenia cytostatykami. W ostatnim czasie jednak wśród leków stosowanych u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca znalazły się leki o odmiennych mechanizmach działania — inhibitory kinaz tyrozynowych oraz leki immunokompetentne. Wzorce odpowiedzi guzów litych na leczenie mogą być różne i odmienne od odpowiedzi obserwowanych w trakcie leczenia cytostatykami.

Pod wpływem TKI dochodzi do martwicy czy uwidocznienia się jam, nie zawsze towarzyszy temu zmniejszenie wymiaru guza, w związku z tym ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 może nie być wiarygodna. Kryteriami analizującymi zarówno zmiany wymiarów jak i różnice w gęstości są — między innymi — kryteria Choi, opracowane na podstawie analiz chorych z rozpoznaniem GIST leczonych imatynibem.

Leki immunokompetentne mogą prowadzić do przejściowego wzrostu ocenianych zmian, a nawet uwidocznienia się nowych, które jednak w toku obserwacji ulegają regresji. Rekomenduje się stosowanie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi (*Immune-related Response Criteria*) opracowanych w oparciu o analizy chorych z rozpoznaniem czerniaka otrzymujących ipilimumab. Istotną kwestią jest również diagnostyka obrazowa autoimmunologicznych powikłań leczenia immunokompetentnego, między innymi zapalenia jelita, zapalenia wątroby czy zapalenia gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Piśmiennictwo

1. Kwak J., Tirumani S., Van den Abbeelen A., Koo P., Jacene H. Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *RadioGraphics* 2015; 35: 424–437.
2. Tirkes T., Hollar M., Tann M., Kohli M., Akisik F. i wsp. Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of traditional and new criteria. *RadioGraphics* 2013; 33: 1323–1341.
3. De Castro J., Cobo M., Isla D., Puente J., Reguart N. i wsp. Recommendations for radiological diagnosis and assessment of treatment response in lung cancer: a national consensus statement by the spanish Society of Medical Radiology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin. Transl. Oncol.* 2015; 17: 11–23.
4. Nishino M. Immune-related response evaluations during immune-checkpoint inhibitor therapy: establishing a „common language” for the new arena of cancer treatment. *Journal of Immunotherapy of Cancer* 2016; 4: 30.
5. Khoja L., Kibiro M., Metser U., Gedye C., Hogg D. i wsp. Patterns of response to anti-PD-1 treatment: an exploratory comparison of four radiological response criteria and associations with overall survival in metastatic melanoma patients. *BJCancer* 2016.

Pierwotne nowotwory zarodkowe śródpiersia

Magdalena Knetki-Wróblewska

Nie nadesłano streszczenia

Aktualne możliwości leczenia immunomodulującego niedrobnokomórkowego raka płuca

Dariusz M. Kowalski

Nie nadesłano streszczenia

Leczenie TKI EGFR

Dariusz M. Kowalski

Nie nadesłano streszczenia

The best of conferencess on lung cancer and chest tumours: Leczenie wspomagające

Dariusz M. Kowalski

Nie nadesłano streszczenia

Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych u chorych onkologicznych ze szczególnym uwzględnieniem raka płuca

Zbigniew Krasiński¹, Rodryg Ramlau²

¹Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rak płuc jest nowotworem związanym z bardzo wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, a chorych poddawanych rozległym zabiegom resekcyjnym w obrębie klatki piersiowej (w tym zabiegom rozległych resekcji płuca, pneumonektomii, resekcji płuca i opłucnej czy też resekcji przełyku ze wskazań onkologicznych) zaliczyć należy do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ŻCHZZ (żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych). W badaniach opartych o ocenę retrospektywną występowania ŻCHZZ, klinicznie jawne przypadki żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych u chorych poddawanych chirurgii klatki piersiowej stwierdzano u 1,2–5,2% przy wyższym odsetku rozpoznawanych przypadków ŻCHZZ u chorych z rakiem płuca. Należy podkreślić, że odsetek przypadków ŻCHZZ w badaniach prospektywnie oceniających występowanie ŻCHZZ po zabiegach onkologicznych w zakresie chirurgii klatki piersiowej wydaje się być istotnie wyższy. W przeglądzie systemowym piśmiennictwa oceniającym wyniki 19 badań, do których włączono 10660 chorych poddanych chirurgii klatki piersiowej z powodu raka płuca, częstość występowania ŻCHZZ mieściła się w zakresie od 0,2% do 19%.

Istnieją ograniczone dane odnoszące się do prospektywnych badań klinicznych z randomizacją dotyczących stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii klatki piersiowej ze wskazań onkologicznych. W 6 badaniach klinicznych oceniających skuteczność farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej zidentyfikowano 15 przypadków objawowych ZTP wśród 2890 operowanych chorych (0,51%). Powikłania krwotoczne w tej analizie obserwowano zarówno w przypadku stosowania heparyny drobnocząsteczkowej (stałe dawki profilaktyczne LMWH vs dostosowane do masy ciała dawki LMWH: 2,7% vs 8,1% RR 0,33; 95% CI: 0,07–1,60), jak i w przypadku stosowania profilaktycznych dawek heparyny niefrakcjonowanej (6%).

W podsumowaniu dostępnej wiedzy dotyczącej ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z rakiem płuca należy podkreślić wagę stosowania odpowiedniej profilaktyki, konieczność indywidualnej oceny ryzyka powikłań krwotocznych u każdego chorego kwalifikowanego do leczenia torakochirurgicznego.

Immunoterapia raka płuca — kwalifikacja do leczenia

Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Nowoczesne metody immunoterapii raka płuca dotyczą przede wszystkim immunoterapeutyków, blokujących immunologiczne punkty kontrolne na komórkach nowotworowych lub limfocytach (PD-L1 oraz PD-1 i CTLA4). Jednak już w badaniach klinicznych z wykorzystaniem „szczepionek” zawierających antygeny nowotworowe lub całe komórki nowotworowe wykazano, że duża liczba mutacji somatycznych w komórkach nowotworowych jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym immunoterapii (np. w badaniu MAGRIT, w którym stosowano antygen MAGE-A3 w leczeniu pooperacyjnym u chorych na NDRP). Niski odsetek komórek immunologicznych odpowiedzialnych za immunotolerancję (np. aktywowanych komórek NK u chorych na zaawansowanego NDRP leczonych preparatem TG4010, będącym wirusem grypy z ekspresją antygeny MUC1) oraz wysoka reaktywność układu immunologicznego (np. obecność przeciwciał przeciwjądrowych u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP leczonych tekemotydem — „szczepionką” zawierającą antygen MUC1) mogą być korzystnymi czynnikiem predykcyjnymi dla immunoterapii. W chwili obecnej w krajach Unii Europejskiej i USA przeciwciała anti-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) mają rejestrację do leczenia II linii u chorych na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego NDRP pozostających w dobrym stanie sprawności. Atezolizumab (przeciwciała anti-PD-L1) uzyskał 18 października 2016 roku rejestrację w podobnym wskazaniu na terenie Stanów Zjednoczonych. Zasady kwalifikacji chorych do terapii tymi przeciwciałami są jednak różne. W przypadku niwolumabu wykazano, że skuteczność tego preparatu jest najwyższa u chorych na NDRP

o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe w przypadku obecności na komórkach nowotworowych ekspresji PD-L1 (powyżej 1% komórek z ekspresją tej cząsteczki). W grupie chorych bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych mediana czasu życia chorych leczonych niwolumabem lub docetakselam była podobna. U chorych na raka płaskonabłonkowego niwolumab wykazywał podobną i wyższą od docetakselu skuteczność u chorych wykazujących i nie wykazujących ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Na tej podstawie niwolumab uzyskał szeroką rejestrację do leczenia chorych na NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Pembrolizumab wykazywał wybitnie zmienną skuteczność w stosunku do docetakselu u chorych, u których 50% komórek nowotworowych wykazywało ekspresję PD-L1 (taki jest także zapis rejestracyjny tego leku). Atezolizumab przedłuża czas życia chorych w stosunku do docetakselu niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych, immunologicznych i rozpoznania patomorfologicznego. Jednak najbardziej spektakularną korzyść z jego stosowania odnoszą chorzy, u których ponad 50% komórek nowotworowych oraz ponad 10% komórek immunologicznych naciekających guz wykazuje ekspresję PD-L1. Wykazano również, że skuteczność atezolizumabu może zależeć od wysokiego odsetka limfocytów T z ekspresją IFN- γ oraz od ekspresji PD-L2 i B7-1 na komórkach nowotworowych i immunologicznych. Kończą się badania dotyczące skuteczności niwolumabu i pembrolizumabu w I linii leczenia u chorych na NDRP. Niwolumabu u chorych na NDRP bez oceny statusu PD-L1 na komórkach nowotworowych nie wykazał przedłużenia czasu życia w stosunku do chemioterapii I linii. Natomiast pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią I linii przedłuża czas życia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych.

Mechanizmy oporności na leki z grupy IKT

Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

W krajach Unii Europejskiej u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją w genie *EGFR* zostały zarejestrowane 4 leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) *EGFR* (erlotynib, gefitynib, afatynib i ozymertynib), a u chorych z rearanżacją genu *ALK* — dwa leki z grupy IKT *ALK* (kryzotynib i cerytynib). W Stanach Zjednoczonych możliwe jest również zastosowanie kryzotynibu u chorych z rearanżacją genu *ROS1* i alektynibu u chorych z rearanżacją genu *ALK*. Niezależnie od rodzaju IKT u chorych leczonych tymi lekami po 10–15 miesiącach od rozpoczęcia terapii dochodzi do progresji choroby. Mechanizmy molekularnej progresji są jednak zróżnicowane. IKT *EGFR* mogą być od początku nieskuteczne u chorych na NDRP z niektórymi rzadkimi mutacjami w genie *EGFR* (najczęściej są to insercje w eksonie 20 tego genu). Progresja w trakcie stosowania IKT *EGFR* pierwszej (erlotynib, gefitynib) oraz drugiej generacji (afatynib) u 50–60% chorych zachodzi w wyniku selekcji klonu komórek nowotworowych z mutacją T790M w eksonie 20 genu *EGFR*. Mutacja ta może być wykryta w materiale z powtórnej biopsji guza lub we krwi obwodowej (czułość badania wolnego krążącego DNA nie przekracza jednak 70%). U chorych z mutacją T790M skuteczne okazały się IKT *EGFR* trzeciej generacji (ozymertynib, rociletynib). Mutacja warunkująca oporność komórek nowotworowych na ozymertynib może okazać się substytucja S797S genu *EGFR*. W przypadku pozostałych chorych progresujących po początkowo skutecznym leczeniu IKT *EGFR* dochodzi do selekcji klonu komórek z dzikim typem genu *EGFR*, klonów komórkowych z nieprawidłowościami w obrębie genów *HER2*, *MET*, *BRAF* i *PIK3CA*, transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej i przekształcenia NDRP w raka drobnokomórkowego. Mechanizmy oporności na IKT *ALK* pierwszej generacji (kryzotynib) tylko w 30–40% polegają na selekcji klonu komórkowego z mutacją punktową w genie *ALK*. W przypadku pojawienia się takich mutacji duża skuteczność u chorych na NDRP progresujących po początkowo skutecznej terapii kryzotynibem wykazują nowe IKT *ALK* — cerytynib, alektynib, lorlatynib i brygatynib. Jednak w przypadku około 50–60% chorych z nabytą opornością na kryzotynib dochodzi do aktywacji innych szlaków przekazywania komórkowego rozpoczynających się od *EGFR* lub IGF1-R, powstania mutacji w genie *KRAS* lub amplifikacji genów *ALK* i *KIT*.

Nowe szlaki sygnałowe w diagnostyce bimolekularnej

Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Obowiązujące w Polsce zalecenia dotyczące prowadzenia diagnostyki molekularnej u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) obejmują badania mutacji w eksonach 18–21 genu *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*. Zalecenia te są dostosowane do możliwości terapii za pomocą IKT *EGFR* (refundowane w ramach programów lekowych) i IKT *ALK* (dostępne w badaniach klinicznych i wkrótce w ramach programów lekowych). Jednak amerykańskie zalecenia NCCN obejmują znacznie szerszy panel badań genetycznych rekomendowanych do wykonania u chorych na zaawansowanego NDRP. W Stanach Zjednoczonych w wielu ośrodkach rutynowo wykonuje się badanie mutacji V600E w genie *BRAF* w kwalifikacji do terapii wemurafenibem i dabrafenibem, amplifikacji i mutacji genu *MET* (*skipping mutation* w eksonie 14) w kwalifikacji do leczenia kryzotynibem, rearanżacji genów *ROS1* i *RET* w celu kwalifikacji do leczenia kryzotynibem i kabozantynibem oraz mutacji w genie *HER2* dla kwalifikacji do leczenia trastuzumabem lub afatynibem. Badania te wykonuje się w materiale pobranym z guza nowotworowego i wykorzystuje się do nich proste metody diagnostyki genetycznej takie jak *real-time* PCR, bardziej skomplikowane jak fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH) oraz techniki oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji (*next generation sequencing*, NGS). Możliwość poszukiwania bardzo rzadkich nieprawidłowości genetycznych w komórkach nowotworowych poprzez skanowanie całego egzomu (wszystkich kodujących części genów) za pomocą technologii NGS rewolucjonizuje możliwości personalizacji terapii u chorych na NDRP. Powstają leki ukierunkowane molekularnie, które można zastosować jedynie w bardzo nielicznych grupach chorych posiadających takie nieprawidłowości genetyczne jak: mutacja w eksonie 14 genu *MET* (tepotynib), mutacje punktowe w genach *DDR2* (dazatynib), *PIK3CA* (LY3023414, NVP-BYL719), *MEK1* (trametynib, solumetynib), *FGFR1-3* (BGJ398), rearanżacja genu *NTRK1* (entrektynib). Do tej pory terapie eksperymentalne stosowane były u chorych na raka gruczołowego, w którego komórkach wymienione nieprawidłowości występowały stosunkowo często (ale u poniżej 1% chorych na ten typ nowotworu). Obecnie coraz więcej zmian genetycznych poznano u chorych na

raka płaskonabłonkowego (np. amplifikacja genu *FGFR1*, mutacja genów *DDR2* i *PIK3CA*), co stwarza możliwości planowania badań klinicznych z udziałem chorych na ten typ nowotworu.

Zwiększenie korzyści w następstwie systemowego leczenia chorych na raka płuca

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Systemowe leczenie chorych na raka płuca było do niedawna ograniczone do stosowania tradycyjnych leków cytotoksycznych (chemioterapia). Chemioterapia była stosowana u części chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca w stadium uogólnienia oraz w skojarzeniu z metodami miejscowego leczenia w mniej zaawansowanym stadium (uzupełniające leczenie pooperacyjne oraz radiochemio terapia). Chemioterapia była i jest nadal podstawową metodą leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (często w skojarzeniu z radioterapią).

Ewolucja możliwości systemowego leczenia chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca jest ściśle związana z lepszym poznaniem charakterystyki molekularnej. Zrozumienie znaczenia stanu genów *EGFR* i *ALK* (w tym — predykcyjnej wartości aktywujących mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genie *ALK*) stanowiło podstawę wprowadzenia do klinicznej praktyki leków z grupy inhibitorów tyrozynowych kinaz *EGFR* i *ALK* — czas przeżycia chorych z wymienionymi zaburzeniami molekularnymi otrzymujących leki anty-*EGFR* lub anty-*ALK* jest obecnie kilkakrotnie dłuższy w porównaniu do wskaźników uzyskiwanych podczas stosowania chemioterapii. Obecne możliwości leczenia anty-*EGFR* i anty-*ALK* obejmują również możliwości wykorzystania inhibitorów kolejnych generacji w przypadku progresji choroby podczas 1. linii leczenia. Bardzo istotną wartością leczenia ukierunkowanego na cele molekularne jest lepsza tolerancja.

Drugi kierunek rozwoju możliwości systemowego leczenia chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca jest związany z wykorzystaniem nowoczesnych sposobów oddziaływania na mechanizmy immunologiczne (hamowanie tzw. kontrolnych punktów reakcji immunologicznej). Leki anty-PD1 i anty-PDL1 mają potwierdzoną wartość w 2. linii leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego oraz nie-płaskonabłonkowego — w porównaniu do chemioterapii wskaźniki przeżycia oraz jakości życia chorych są lepsze. Problemem w związku z optymalnym wykorzystaniem immunoterapii w niedrobnokomórkowych rakach płuca jest brak dostatecznej znajomości czynników predykcyjnych.

Dalszy rozwój zastosowań leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz immunoterapii może polegać na wykorzystaniu obu metod w mniej zaawansowanych stadiach nowotworu. Obecne badania przedkliniczne dają również nadzieję na wykrycie możliwości wykorzystania leczenia ukierunkowanego oraz immunoterapii w drobnokomórkowym raku płuca.

Nowotwory płuca i klatki piersiowej Konferencje — 2016 rok Leczenie systemowe — najważniejsze doniesienia

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

ASCO 2016

1. Badanie III fazy J-ALEX porównywało wartość kryzotyningu lub alektyny (inhibitory tyrozynowej kinazy *ALK*) w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca z rearanżacją w genie *ALK*. Wyniki wykazały znamienne większe korzyści z zastosowania alektyny pod względem wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby — stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji o 66%. Niepożądane działania w stopniach 3. lub 4. występowały częściej u chorych otrzymujących kryzotyning.
2. Badanie I fazy wykazało skuteczność rowalpituzumabu (monoklonalne przeciwciało anty-DLL3 połączone z lekiem cytotoksycznym) w leczeniu 2. lub 3. linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca — obiektywne odpowiedzi stwierdzono u 18% chorych, a tzw. korzyść kliniczna (odpowiedzi i stabilizacje) była udziałem 63% chorych. Stwierdzono również większy odsetek odpowiedzi i dłuższe przeżycie u chorych z wysoką ekspresją DLL3 (pierwszy — wartościowy — biomarker w drobnokomórkowym raku płuca).
3. Badanie III fazy porównywało 2 metody obserwacji chorych na raka płuca (nie-drobnokomórkowy i drobnokomórkowy — stopnie zaawansowania II–IV) po leczeniu. Obserwację prowadzono według tradycyjnych wytycznych lub z wykorzystaniem elektronicznego systemu zgłaszania dolegliwości oraz objawów i zgłaszania się na badania kontrolne w razie stwierdzenia podejrzanych sytuacji. Czas przeżycia całkowitego chorych obserwowanych z wykorzystaniem elektronicznego systemu był znamienne dłuższy (różnica — 7 miesięcy), co miało związek z wykrywaniem nawrotów choroby w wcześniejszym stadium. Obserwacja z wykorzystaniem systemu elektronicznego była mniej kosztowna.

ESMO 2016

1. Badanie III fazy OAK porównywało wartość atezolizumabu (lek anty-PDL1) lub docetakselu podczas 2. linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. Stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o niemal 4 miesiące po zastosowaniu atezolizumabu. W grupie chorych z wysoką ekspresją PDL1 wykazaną — łącznie — na powierzchni komórek nowotworowych i w komórkach naciekających otoczenie różnica na korzyść atezolizumabu była większa (około 11 miesięcy).

2. Badanie III fazy ASCEND porównywało wartość cerytynibu (inhibitor tyrozynowej kinazy ALK) lub chemioterapii (docetaksel lub pemetrekسد) u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca z rearanacją w genie *ALK* i progresją po zastosowaniu kryzotylnibu. Stwierdzono znamienne dłuższy czas przeżycia do progresji choroby po zastosowaniu cerytynibu (różnica około 4 miesiące). Wskaźniki jakości życia chorych były lepsze w grupie chorych otrzymujących cerytynib.
3. Badania III fazy CHECKMATE-026 i KEYNOTE-024 porównywały wartość inhibitorów PD1 (odpowiednio — niwolumab i pembrolizumab) wobec wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca. Wyniki pierwszego badania nie wykazały znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, natomiast w przypadku pembrolizumabu różnica była znamienna u chorych z wysoką ekspresją PDL1 w komórkach nowotworu (50% lub więcej komórek).

Ośrodki doskonałości raka płuca

Jarosław Kuźdzał

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

Współczesne leczenie nowotworów klatki piersiowej wymaga postępowania wielodyscyplinarnego. Warunkami jego optymalnego prowadzenia są: 1) możliwość przeprowadzenia pełnej diagnostyki obrazowej (TK, MRI, PET) i endoskopowej (broncho- i gastroscopia, EBUS i EUS); 2) możliwość wykonania badań czynnościowych układu oddechowego i krążenia; 3) możliwość wykonania pełnego zakresu operacji torakochirurgicznych, w razie potrzeby połączonych z operacjami kardiochirurgicznymi; 4) możliwość prowadzenia chemioterapii przed- i pooperacyjnej; 5) dostęp do radioterapii, umożliwiającą leczenie skojarzone; 6) specjalistyczna rehabilitacja w okresie przed- i pooperacyjnym; 7) pooperacyjna opieka ambulatoryjna; 8) odpowiednio duża liczba leczonych chorych.

Duże ośrodki referencyjne umożliwiają nabycie odpowiedniego doświadczenia i utrzymania na wysokim poziomie biegłości technicznej. Dotyczy to zarówno chirurgów, jak i anestezjologów, onkologów, pielęgniarek i fizjoterapeutów. Ma to szczególne znaczenie w przypadku rzadkich chorób lub rzadziej wykonywanych zabiegów. Co więcej, tylko w dużych ośrodkach referencyjnych możliwa jest efektywna współpraca z lekarzami innych specjalności (w szczególności z kardiochirurgami, chirurgami naczyniowymi i specjalistami chirurgii rekonstrukcyjnej). Nie bez znaczenia jest także dostępność konsultacji i innych dziedzin, takich jak laryngologia, endokrynologia, chirurgia gastroenterologiczna, szczękowo-twarzowa i inne.

Liczne publikacje, pochodzące zarówno z Europy, jak i Ameryki Północnej, obejmujące analizy dużych grup chorych, potwierdzają znamienne mniejsze odsetki powikłań i zgonów pooperacyjnych i lepszą jakość świadczeń (mniejszy odsetek pneumonektomii, większy — resekcji oszczędzających i minimalnie inwazyjnych) w ośrodkach leczących duże liczby chorych. Istotne znaczenie ma również niższy koszt leczenia, co wynika z lepszego wykorzystania zasobów szpitalnych i mniejszej liczby powikłań.

Opublikowano wytyczne, definiujące minimalne wymagania dla tzw. Ośrodków Referencyjnych. Te wytyczne określają liczbę leczonych chorych, wykonywanych zabiegów diagnostycznych i leczniczych, niezbędny personel i wyposażenie. Konkretnie liczby różnią się między poszczególnymi wytycznymi, jednak daje się zauważyć wspólny wniosek, że zarówno z punktu widzenia dobra chorych jak i racjonalnego wykorzystania zasobów finansowych, korzystna jest koncentracja leczenia chorych na nowotwory klatki piersiowej w dużych centrach referencyjnych.

Diagnostyka patomorfologiczna w immunoterapii

Renata Langfort

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Ostatnie lata są przełomowe nie tylko w leczeniu ale również w diagnostyce patomorfologicznej raka płuca. Rozwój medycyny personalizowanej, wprowadzenie nowych metod leczenia, przede wszystkim terapii ukierunkowanej molekularnie w istotny sposób zmieniło algorytm postępowania z materiałem przed i pooperacyjnym.

Istotne stało się nie tylko odróżnienie raka drobno- od niedrobnokomórkowego, ale w przypadku zaawansowanej postaci NDRP również określenie jego podtypu — czy rak jest gruczolakorakiem, czy rakiem płaskonabłonkowym. Brak morfologicznych cech różnicowania umożliwiających sprecyzowanie podtypu raka wymaga wykonania badań dodatkowych, przede wszystkim immunohistochemicznych (IHC) z wykorzystaniem przeciwciała anti-TTF-1 i p40 lub p63, których ekspresja pozwala na przybliżenie określenia postaci histologicznej NDRP.

Określenie postaci NDRP wynika z konieczności wykonania badań molekularno-genetycznych, przede wszystkim u chorych z zaawansowanym rakiem płuca, u których ustalono rozpoznanie gruczolakoraka, NDRP o immunofenotypie gruczolakoraka lub NDRP-NOS (rak NDRP niewykazujący cech morfologicznych i immunofenotypu umożliwiających sprecyzowanie jego postaci histologicznej). Stwierdzenie występowania mutacji w genie *EGFR* lub rearanacji w genie *ALK* pozwala na zastosowanie terapii celowanej.

W ostatnim czasie obserwuje się niezwykle rozwój immunoterapii, której celem jest przywrócenie zdolności limfocytów do niszczenia komórek nowotworowych poprzez zablokowanie punktów kontroli immunologicznej.

Dotychczasowe pozytywne efekty leczenia w czerniaku skłaniają do wykorzystania tej metody leczenia również w rakach pierwotnych płuca.

Obecnie dostępne są przeciwciała monoklonalne blokujące albo receptory PD-1 znajdujące się na komórkach immunologicznych, albo blokujące ligandy PD-L1 obecne na komórkach raka, tym samym uniemożliwiając wytworzenie anergii limfocytów.

W celu osiągnięcia najlepszej skuteczności leczenia, istotne jest określenie czynników predykcyjnych, pozwalających na wyłonienie grupy chorych, którzy odnieśliby największe korzyści z leczenia. Potencjalnie obiecującym czynnikiem predykcyjnym w leczeniu inhibitorami punktu kontrolnego PD-1/PD-L1 jest ekspresja PD-L1, którą ocenia się immunohistochemicznie.

W diagnostyce wykorzystuje się przeciwciała anti-PD-L1, które przeznaczone są przede wszystkim do oceny wycinków lub cytobloczków, utrwalonych w 10% zbuforowanej formalinie o obojętnym pH. W zależności od użytego przeciwciała określa się ekspresję na komórkach guza (TC) bądź zarówno na komórkach guza jak również układu immunologicznego (TILs).

Dostępne obecnie preparaty lecznicze wymagają wykorzystania w ocenie IHC różnych biomarkerów, o różnej skali oceny i punktach odcięcia, wymagają również odmiennego sprzętu laboratoryjnego. Stanowi to ogromny, jak dotąd nierozstrzygnięty problem diagnostyczny w ocenie patomorfologicznej materiału.

Testem kwalifikującym do leczenia pembrolizumabem jest przeciwciało 22C3 (Dako, Glostrup, Dania). Błonowa reakcja widoczna w co najmniej 50% komórkach raka kwalifikuje chorego do leczenia. Z kolei biomarkerami dla atezolizumabu i durwalumabu są, odpowiednio, przeciwciała SP142 i SP263 (Ventana, Tucson, Arizona). Reakcję dla atezolizumabu ocenia się zarówno na komórkach raka, jak i na komórkach immunologicznych znajdujących się w podścielisku guza. Określa się procent komórek nowotworowych, które wykazują liniową lub ziarnistą reakcję błonową oraz różne rodzaje reakcji w obrębie komórek odczynu zapalnego.

Ustalane punkty odcięcia dla komórek raka wynoszą 1%, 5% i 50% (TC1, TC2, TC3, TC0), w natomiast dla komórek immunologicznych — 1%, 5% i 10% (IC1, IC2, IC3, IC0). Procent komórek raka wykazujących ekspresję PD-L1 ocenia się w odniesieniu do liczby wszystkich komórek nowotworowych, z kolei komórek zapalnych w odniesieniu do całej powierzchni guza widocznego w badanym wycinku, z pominięciem ognisk martwicy.

O ile ocena ekspresji obu biomarkerów w komórkach nowotworowych nie nastręcza dużych trudności, to reakcja w komórkach odczynu immunologicznego jest bardzo trudna.

Niewątpliwie immunoterapia stanowi ogromną nadzieję dla wielu chorych z zaawansowanym NDRP płuca, zwłaszcza chorych z rakiem płaskonabłonkowym, dla których dotychczas nie było żadnej kwestijnej propozycji leczenia. Ale kwalifikacja do leczenia, diagnostyka patomorfologiczna stanowią obecnie duży problem. Szereg kwestii, chociażby wykorzystania w ocenie IHC małych wycinków czy cytobloczków, wyboru testu wymagają jak najszybszego rozwiązania.

Metodologia diagnostyki czynników prognostycznych i predykcyjnych w immunologii

Renata Langfort

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Ostatnie lata są czasem istotnych zmian, jakie dokonują się w zakresie rozpoznawania i leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), zwłaszcza jego zaawansowanej postaci. Wprowadzenie terapii ukierunkowanych molekularnie było pierwszym, istotnym krokiem w kierunku nowych metod leczenia. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR i ALK przedłużyły czas życia chorych nawet o kilkanaście miesięcy. Warunkiem zastosowania leczenia celowanego jest potwierdzenie występowania w komórkach raka mutacji w genie EGFR lub rearanżacji ALK. Dotyczą one niewielkiej liczby chorych na NDRP, głównie gruczolakoraka, NDRP o immunofenotypie raka gruczolowego lub NDRP typu NOS („*not otherwise specified*”). Mutację EGFR stwierdza się u ok. 10% chorych rasy kaukaskiej, natomiast translokację ALK u ok. 5–7% pacjentów z NDRP.

Pozostaje ogromna grupa chorych z zaawansowanym NDRP, u których nie występuje mutacja, bądź doszło do oporności na leczenie celowane, albo postać morfologiczna raka nie pozwala na zakwalifikowanie chorego do leczenia ukierunkowanego.

Pojawienie się i rozwój immunoterapii, przede wszystkim ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontroli odpowiedzi immunologicznej, stworzyły nowe perspektywy przed chorymi, u których terapia celowana nie była możliwa.

Koncepcja immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciw immunologicznym punktom kontroli polega na ich zdolności do odwrócenia anergii limfocytów T znajdujących się w mikrośrodowisku guza. Pod wpływem leczenia komórki układu immunologicznego odzyskują zdolność rozpoznawania i reagowania na komórki raka, doprowadzają do ich niszczenia, a tym samym ograniczenia choroby nowotworowej.

Obecne metody immunoterapii stosowane w zaawansowanych postaciach NDRP wykorzystują przeciwciała monoklonalne anti-PD-1 lub anti-PD-L1 i wskazują na ich istotną skuteczność kliniczną. Ważną kwestią pozostaje jednak indywidualizacja leczenia oraz sposób kwalifikacji do terapii osób, które uzyskałyby z niej największą korzyść.

Ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych lub komórkach nowotworowych i immunologicznie kompetentnych może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego PD-1/PD-L1. Do oceny ekspresji wykorzystuje się metodę immunohistochemiczną z wykorzystaniem przeciwciał skierowanych przeciwko PD-L1, w wycinkach tkankowych lub cytobloczkach utrwalonych w 10% roztworze zbuforowanej formaliny o obojętnym pH i zatopionych w parafinie. Używane są różne przeciwciała monoklonalne przeciwko PD-L1 oraz różne techniki barwienia (manualne lub automatyczne), co przekłada się na zróżnicowanie ekspresji reakcji na komórkach nowotworowych lub komórkach immunologicznie kompetentnych. Dla określenia dodatniego wyniku barwienia w kierunku PD-L1 często stosuje się także różne wartości progowe, odmiennie dla komórek raka i immunologicznych. Przyjęcie różnych wartości progowych prowadzi do zróżnicowania w zakresie wartości predykcyjnej. Różnorodność obecnie proponowanych przeciwciał IHC i związana z tym odmiennosc oceny reakcji oraz sposobu ich interpretacji stanowi duży problem diagnostyczny.

Metody szybkiego przeprowadzania materiału — korzyści i wady

Andrzej Marszałek

Nie nadesłano streszczenia

Czy postępy w leczeniu raka płuca przedłużyły życie chorych?

Janusz Milanowski

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dla większości chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca jedyną możliwością leczenia jest leczenie paliatywne, w tym chemioterapia, a także w ostatnich latach — terapia molekularnie ukierunkowana i immunoterapia. W wykładzie przedstawiono wyniki najważniejszych badań klinicznych, które przyczyniły się do wydłużenia życia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

W leczeniu I linii najskuteczniejsze okazały się schematy dwulekowe oparte na cisplatynie, ewentualnie w połączeniu z bewacyzumabem, w terapii II linii: pemetreksed, docetaksel, w ostatnich latach wprowadzono również tzw. leczenie podtrzymujące. Obecnie chemioterapia I linii w niedrobnokomórkowym raku płuc pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u 30–40% chorych, medianę czasu całkowitego przeżycia w granicach 8–12 miesięcy, odsetek 1-roczyń przeżyć w granicach 20–40% oraz odsetek 2-letnich przeżyć w granicach 5–10%. Ponadto u większości chorych uzyskuje się poprawę jakości życia.

Chemioterapia II linii przy zastosowaniu docetakselu lub pemetreksedu daje średnie przeżycie 5–8 miesięcy, w porównaniu z 4,5 miesiąca w grupie leczonych najlepszym leczeniem objawowym (BSC). Zastosowanie tzw. „leczenia celowanego” lub „ukierunkowanego molekularnie” pozwala na osiągnięcie lepszych wyników w wyselekcjonowanych podgrupach chorych, stanowiących stosunkowo niewielki odsetek ich ogólnej populacji (mutacje aktywujące *EGFR*, rearanżacja *ALK*, *ROS1*). Leczenie oporności u chorych otrzymujących inhibitory *EGFR* i *ALK* za pomocą nowych generacji inhibitorów wydłuża życie chorych nawet do 5 lat. U szerszej populacji chorych mogą być zastosowane leki skierowane na immunologiczne punkty kontroli (immunoterapia). Przy ich użyciu uzyskano wydłużenie życia u większości chorych na raka zarówno „niepłaskonabłonkowego”, jak i płaskonabłonkowego (OS do ok. 15–20 mies.).

Ewolucja wiedzy na temat raka płuca, której jesteśmy świadkami w ostatnich latach, nie prowadzi do powstawania kolejnych linii toksycznych chemioterapii, zmierza raczej w kierunku bardziej „inteligentnego”, wybiórczego podejścia do leczenia tej choroby, uwzględniającego istnienie różnych jej fenotypów wymagających indywidualizacji postępowania. Wydaje się, że taki precyzyjny dobór metod leczenia zaowocuje coraz lepszymi wynikami i dalszym wydłużeniem życia chorych.

Paliatywna radioterapia u chorych na zaawansowanego raka płuca

Sergiusz Nawrocki

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Paliatywna radioterapia w przypadku chorych na raka płuca jest obecnie znacznie szerszym pojęciem niż jeszcze kilka lat temu. Obok typowych wskazań do leczenia paliatywnego (ból, krwioplucie, ZZGG, duszność, itp.) coraz częściej jest stosowana u chorych w dobrym stanie ogólnym z tzw. chorobą oligometastatyczną, a jej celem nie jest tylko poprawa jakości życia i łagodzenie objawów a raczej przedłużenie życia chorych a w wysoce wyselekcjonowanych grupach chorych nawet wieloletnie przeżycie bez progresji choroby. Leczenie choroby oligometastatycznej polega na zastosowaniu wysokich ablacyjnych dawek radioterapii przy zastosowaniu zaawansowanych technik takich jak radiochirurgia czy radioterapia stereotaktyczna (SRT, SABR). Postępowanie to jest obecnie preferowane w przypadku nie tylko przerzutów do mózgu ale również „pojedynczych” przerzutów poza OUN, np. do nadnerczy. Postępowanie to wydaje się uzasadnione klinicznie w kontekście planowanej rewizji klasyfikacji TNM, gdzie obecna kategoria M1b zostanie podzielona na dwie podkategorie: M1b i M1c, z których pierwsza (chorzy z pojedynczym przerzutem poza klatką piersiową dot. jednego narządu) ma znacznie lepsze rokowanie niż druga. Interesującym i obiecującym jest zastosowaniem SABR również u chorych z mutacją *EGFR* lub *ALK*, u których po okresie odpowiedzi klinicznej na leczenie obserwuje się powolną progresję w obrębie ograniczonej liczby zmian przerzutowych co znalazło wyraz w aktualnych wytycznych ESMO. Niestety jak na razie brak mocnych dowodów z badań z losowym doбором chorych (z wyjątkiem chorych z pojedynczym i kilkoma przerzutami do mózgu), że takie postępowanie przynosi korzyść chorym.

The best of conferences on lung cancer and chest tumours: Diagnostyka

Włodzimierz T. Olszewski

Nie nadesłano streszczenia

Znaczenie badań patomorfologicznych i molekularnych w kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej

Włodzimierz T. Olszewski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Podstawowym celem badania patomorfologicznego jest nadal rozpoznanie nowotworu i określenie jego typu histologicznego. W przypadku raka płuca może to być materiał tkankowy lub cytologiczny. Z uwagi na znaczne zaawansowanie raków płuca w czasie

rozpoznanie badanie patomorfologiczne będące podstawą decyzji terapeutycznych stanowią z reguły (około 80%) drobne wycinki tkankowe lub materiał cytologiczny. Szczegółowe określenie typu histologicznego wymaga w wielu przypadkach zastosowania barwień immunohisto- lub immunocytochemicznych. W 5–10% przypadków raka płuca stwierdzony obraz mikroskopowy i wyniki reakcji immunohistochemicznych nie pozwalają jednak na jednoznaczne ustalenie typu histologicznego i stosujemy wówczas określenie rak niedrobnokomórkowy NOS (*not otherwise specified*). Według obecnego stanu wiedzy wskazaniem do stosowania terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej jest poza zaawansowaniem procesu nowotworowego rozpoznanie gruczolakoraka lub raka niedrobnokomórkowego, w utkaniu którego stwierdza cechy różnicowania w kierunku raka gruczołowego.

W przypadkach leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej zadaniem patomorfologa jest, poza określeniem typu histologicznego, wybór materiału do oceny mutacji *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*. Materiał taki stanowić może utrwalony w formalinie i zatopiony w parafinie wycinek tkankowy lub materiał cytologiczny (rozmaż lub tzw. *cell block*). W wyborze materiału do oceny mutacji *EGFR* należy uwzględnić procent komórek nowotworowych i stan zachowania DNA (martwica). W celu zwiększenia procentu komórek nowotworowych stosowana jest tzw. mikrodysekcja. Podstawową metodą oceny mutacji *EGFR* są techniki PCR.

W przypadkach oceny rearanżacji genu *ALK* stosowane są metody: immunohistochemiczna (IHC) i FISH. Obecnie przeważa opinia, że metoda immunohistochemiczna powinna być metodą skринingową, a w przypadkach wyniku dodatniego odczynu IHC należy potwierdzić wynik badaniem FISH, stosując tzw. *dual-probe „break-apart”* test. W ocenie rearanżacji genu *ALK* patomorfolog powinien uczestniczyć nie tylko w wyborze materiału tkankowego lub cytologicznego, ale również w ustalaniu ostatecznego wyniku testu.

W określaniu czynników predykcyjnych w przypadku terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej istotnym jest odpowiednia współpraca pomiędzy klinicystą, patomorfologiem i biologiem molekularnym. Ustalenie rozpoznania raka płuca, dokładne określenie typu histologicznego oraz ocena istnienia lub braku mutacji *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* nie powinna przekraczać dwóch tygodni od pobrania materiału tkankowego lub cytologicznego.

Rzadkie nowotwory płuca

Tadeusz Orłowski

Nie nadesłano streszczenia

The best of conferences on lung cancer and chest tumours: Leczenie chirurgiczne

Tadeusz Orłowski

Nie nadesłano streszczenia

Materiał cytologiczny, cytobloki, kriobiopsja — możliwości wykorzystania w dobie zwiększającej się liczby badań dodatkowych?

Juliusz Pankowski

Pracownia Histopatologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Specjalistyczny Chorób Płuc w Zakopanem

Wprowadzenie w ostatnim 10-leciu do diagnostyki raka płuc badań EBUS (endoultrasonografia przezoskrzelowa) i EUS (endoultrasonografia przezprzełykowa) pozwoliło w czasie jednego badania na ustalenie zarówno pierwotnego rozpoznania raka, jak i jego stopnia zaawansowania w skali pTNM w obrębie klatki piersiowej, lewego nadnercza oraz lewego płata wątroby. Nową jakością w leczeniu było wprowadzenie terapii celowanej inhibitorami kinazy tyrozynowej u chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego z mutacjami w receptorze *EGFR*. Patomorfolog, który dotychczas otrzymywał do dyspozycji wycinki z oskrzela, bronchoaspiraty, rozmaży szczoteczkowe czy biopsje transtorakalne w których rozpoznawał raka drobno- lub nie drobnokomórkowego, z badań EBUS/EUS otrzymuje skąpy materiał cytologiczny, na podstawie którego powinien nie tylko dokładnie określić typ raka niedrobnokomórkowego często z koniecznością zastosowania reakcji immunohistochemicznych, ale jeszcze podzielić się tym materiałem z biologiem molekularnym badającym obecność mutacji. Z mojego kilkuletniego doświadczenia pracy w takim zespole wynika, że to właśnie patomorfolog jest osobą mającą największy wpływ na jakość badanego materiału bo to on dokonuje pierwszej oceny mikroskopowej i jest w stanie określić jakie błędy mające wpływ na jakość badania mogły zostać popełnione podczas pobierania, oznaczania, utrwalania, przechowywania i transportu materiału cytologicznego. Zdaniem autora również patolog powinien dokonywać wyboru preparatów mikroskopowych najbardziej przydatnych do badania molekularnego. Z tego powodu decydujący wpływ na jakość i precyzję rozpoznania patomorfologicznego i molekularnego, ma odpowiednia współpraca pomiędzy uczestnikami procesu diagnostycznego: bronchoskopistą, patomorfologiem i biologiem molekularnym. Do patomorfologa należy również ustalenie w jakich przypadkach materiał powinien zostać pobrany do cytobloku, a kiedy wystarczy same rozmazy. W naszym zespole diagnostycznym cytoblok, z którego można wykonać badania immunohistochemiczne jest metodą z wyboru jeżeli mamy ustalić pierwotne rozpoznanie raka płuc lub u pacjentów z dodatnim wywiadem onkologicznym. W przypadkach gdy rozpoznanie jest ustalone, a badanie endoultrasonograficzne dotyczy tylko pierwotnego lub wtórnego zbadania cechy N (*staging-*

-restaging) wystarczy wykonanie samych rozmazów. Najlepszą praktyką według naszego doświadczenia jest wykonanie 2–3 rozmazów na szkiełkach podstawowych i zabezpieczenie reszty materiału w probówce do wykonania cytobloku.

Kriobiopsja znajduje w Polsce coraz większe zastosowanie głównie w diagnostyce chorób śródmiąższowych umożliwia w trakcie biopsji transbronchialnej pobranie większych wycinków przy mniejszym ryzyku wystąpienia odmy. Również w diagnostyce guzów oskrzela ta metoda pozwala na bezpieczne pobieranie większych wycinków niż tradycyjnymi kleszczykami bronchofiberoskopowymi i nie zaburza jakości reakcji immunohistochemicznych.

Chłoniak vs zmiany reaktywne — implikacje kliniczne

Ewa Paszkiewicz

Nie nadesłano streszczenia

Badania kliniczne i systemy rejestracji leków w erze leków ukierunkowanych molekularnie

Adam Płużański

Nie nadesłano streszczenia

Płaskonabłonkowy rak płuca — analiza przypadków klinicznych

Adam Płużański

Nie nadesłano streszczenia

Immune mechanisms in lung cancer — how we might come to a better evaluation of response prediction

Helmut H. Popper

Research Unit Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University of Graz, Austria

Background: Non-small cell lung cancer develops different mechanisms during carcinogenesis to counteract the attacks of the immune system. At this moment the immune checkpoint controls PDL1-PD1 and CTLA4 are widely used in the treatment of different cancers. However, there are several problems not solved yet to define patients eligible for this treatment. The initial problem to identify the expression of PDL1 on tumor cells using different antibodies has been solved. Three certified antibodies and another one showed equal sensitivity and specificity when used on FFPE tumor tissue samples. However, there exist a minority of patients who express PDL1 on their tumors but do not respond to treatment, and vice versa treatment was successfully applied in patients with negative staining results on their tumor samples. In this latter group a possible explanation could be heterogeneity of PDL1 expression within the tumor, whereas for the non-responders among other issues also the different cut-off points for PDL1 positivity might explain this negative response (50% of positivity in one of the drugs, and 1% positivity in the other). In our personal experience the percentage of stained tumor cells seem to be important: Patients in which more than 50% tumor cells express PDL1 respond well to either drug, whereas tumors positive for PDL1 in less than 5% of tumor cells respond poorly. In between there is a gray zone, which should be investigated by clinical studies in more detail. In addition to the checkpoint controls, there are many more mechanisms, which can inhibit an immune cell attack against tumor cells.

The infiltration of natural killer (NK) cells and the activation of cytotoxic T cells is downregulated by regulatory T cells. Dendritic cells are predominantly differentiated into monocytoïd and plasmocytoïd types, which cooperate with carcinoma cells, inhibit activation of cytotoxic T cells and invasion of NK cells. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) are seen in some cases, which cooperate with tumor cells in providing nutrition, oxygen by inducing sprouting of tumor associated blood vessels. In many cases a significant number of M2 type macrophages are encountered cooperating with carcinoma cells to facilitate neoangiogenesis. In a recent study we could show, that in all carcinomas at least two mechanisms are upregulated in parallel, which downregulate or manipulate the immune system and prevent attack against the tumor, besides the PD1-PDL1 system. These different immune cells could be detected in BAL in numbers concordant to the tumor specimen. Thus BAL can be used as an instrument to monitor immune reactions during specific treatment. It might also be valuable in early detection of adverse immune reaction. Treatment options beside antibodies against PD1-PDL1 are available. Cytokines might be used to reverse the undesired polarization of macrophages and dendritic cells, drugs are available to inhibit of the influx of MDSC, and therefore in combination with other treatment protocols might be used to mount a mighty immune reaction against the carcinoma.

Liquid biopsy in lung cancer

Helmut H. Popper

Research Unit Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University of Graz, Austria

Liquid biopsy has been invented as a new tool to test for driver mutations and resistance mechanisms in solid tumors. There is much enthusiasm from clinical doctors, as this might be an alternative to biopsies for analysis of genetic abnormalities. In the pathologic community skepticism prevailed so far and biopsy analysis is favored.

To answer the question, what should be done and when, we need to discuss what liquid biopsy can provide, what methods are available for the preparation of tumor DNA, and how does this relate to tissue biopsy analysis.

When discussing liquid biopsy, we have to ask first, what source for tumor DNA is present in the blood? Three options are given: circulating tumor cells, cell free circulating DNA, and tumor DNA packed in microvesicles. Circulating tumor cell analysis has been evaluated for quite a long time, however, the harvest of tumor cells from the blood was successful in approximately 20–40% of cases — and not to forget, these were selected patients, not the general population seen by oncologists. So the real recovery rate might be much more low.

Extraction of circulating tumor DNA (also called cell-free DNA, cfDNA) out of blood has a much higher success rate, as this DNA is regularly found in patients with metastatic disease (stage IV).

A new approach is DNA within microvesicles, which so far has not reached daily routine practice, but might become another valid tool for the analysis of mutations in NSCLC. So we will focus on circulating cell free DNA.

Extraction of cfDNA is the most critical issue. Blood samples should be prepared as soon as possible using sample tubes containing chemicals inhibiting the degradation of DNA. Addition of formalin was used primarily, but the quality and amount of DNA is inferior compared to commercially available tubes.

Use of cfDNA: In routine practice cfDNA is used in lung cancer to monitor patients with activating mutations of the EGFR gene for the occurrence of resistance mutations, predominantly the T790M mutation, for which a new drug has been released. Comparing analysis of tissue derived and cfDNA it has been shown, that in most cases the resistance mutations could be detected in tissue as well as plasma samples. Only in a minority of cases the mutation was not seen in either the blood or the tissue sample. This raised the question of genetic heterogeneity within the tumor. However, most systems for liquid biopsy are designed for the detection of specific mutations and do not cover other genes. Other resistance mechanisms are therefore not detected. Using next generation sequencing cfDNA can also be analyzed by this method, which gives a much broader view on genetic abnormalities and can cover other resistance mutations too. But this is costlier. So where is a solution?

In routine practice we have developed the following algorithm: Initially the analysis of a patient's carcinoma is done on tissue biopsy using NGS with a panel of genes usually mutated in NSCLC. In addition, blood is analyzed for cfDNA also using NGS, but limited to those genes detected in the tissue. If an activating driver mutation in the EGFR gene, or a rearrangement of ALK and ROS1 is detected, the patients is followed by liquid biopsy for the detection of resistance mutations in the respective genes (monitoring). If one of the drugable mutations is seen (T790M, or mutations of the ALK/ROS1 genes), monitoring focuses on the response to treatment (tumor DNA should decrease), but also for the occurrence of a new resistance mutation such as C797S.

Finally who should perform the analysis? Technically every laboratory equipped with the instruments and with trained technicians can do such an analysis. But problems will arise in cases where there is a discrepancy of the results, and when the most common resistance mutations are not found. Therefore the best practice is to have all data interpreted by and summed up by a pathologist trained and qualified for molecular pathology. The diagnosis will contain the histopathologic report combined with the genetic analysis and follow-up monitoring will follow international standards.

Immunohistochemia i zaawansowane sekwencjonowanie oparte na RNA — metody pomocne w identyfikacji chorych do leczenia raka płuca na przykładzie badania STARTRK-2

Monika Prochorec-Sobieszek

Nie nadesłano streszczenia

Pierwotne chłoniaki płuca — możliwości różnicowania ze zmianami reaktywnymi — spojrzenie hematopatologa

Monika Prochorec-Sobieszek

Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Pierwotny chłoniak płuc (PLL, *primary lung lymphoma*) jest chorobą rzadką obejmującą 0,5% pierwotnych nowotworów płuc. Jest zdefiniowany jako chłoniak zlokalizowany w płucach z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych wnętrza płuca w momencie diagnozy lub do 3 miesięcy później. Choroba może przebiegać bezobjawowo lub objawiać się niespecyficznym kaszlem, bólami w klatce piersiowej i dusznością. Niektórzy chorzy mają niedobory odporności i choroby autoimmunologiczne. Radiologicznie PLL może imitować zapalenie

płuc, raka płuca lub przerzuty, dlatego w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania konieczne jest badanie histopatologiczne. Pierwotny indolentny chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu BALT (*bronchial-associated lymphoid tissue*) występuje najczęściej i obejmuje 70% do 80% przypadków PLL. Rzadziej występujące chłoniaki z komórek B obejmują agresywnego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, ziarniniakowatość limfoidalną (LYG), *plasmocytoma* i inne chłoniaki. Niezwykle rzadko występują PLL z komórek T, głównie chłoniak anaplastyczny. Diagnostyka różnicowa ze zmianami odczynowymi bywa trudna i zależy od podtypu chłoniaka. Chłoniak strefy brzeżnej typu BALT wymaga różnicowania z rozlaną hiperplazją limfoidalną, limfocytarnym śródmiąższowym zapaleniem płuc i guzkową hiperplazją limfoidalną. LYG może przypominać infekcyjne (*Pseudomonas*) i martwicze zapalenie płuc oraz ziarniniakowatość Wegenera. W diagnostyce różnicowej *plasmocytoma* należy rozważyć chorobę IgG4-zależną i pseudoguz zapalny z udziałem licznych komórek plazmatycznych. Chłoniaki agresywne mogą przypominać niskozróżnicowanego raka płuca i przerzuty niskozróżnicowanych nowotworów. Do ustalenia rozpoznania PLL i ewentualnej diagnostyki różnicowej ze zmianami reaktywnymi konieczne jest oprócz podstawowego badania histopatologicznego wykonanie panelu badań immunohistochemicznych oraz często badań cytometrii przepływowej i badań genetycznych/molekularnych. Badania te umożliwiają wykazanie specyficznych immunofenotypów, monoklonalności łańcuchów lekkich Ig, monoklonalnej rearanżacji genów kodujących łańcuchy ciężkie Ig i charakterystycznych nieprawidłowości genetycznych.

Niefarmakologiczne metody leczenia ŻCHZZ u chorych onkologicznych

Jacek Prokopowicz

Nie nadesłano streszczenia

Epidemiologia i patofizjologia żylniej choroby zatorowo-zakrzepowej u chorych onkologicznych

Rodryg Ramlau

Nie nadesłano streszczenia

Leczenie z udziałem leków immunokompetentnych nowotworów obszaru klatki piersiowej innych niż NDRP

Rodryg Ramlau

Nie nadesłano streszczenia

Nowotwory nienabłonkowe płuca — współczesne możliwości diagnostyczne

Janusz Ryś

Nie nadesłano streszczenia

Analiza immunohistochemiczna i molekularna podjednostki katalitycznej α 3-kinazy PIK3CA w niedrobnokomórkowym raku płuca

Aleksandra Sejda

Gdański Uniwersytet Medyczny

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce i na świecie. Około osiemdziesiąt pięć procent wszystkich nowotworów złośliwych płuca stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Odsetek 5-letnich przeżyć chorych na NDRP wynosi zaledwie około 14%.

Stosowane metody skojarzonego leczenia chirurgicznego, systemowego oraz radioterapii są wciąż niewystarczające. Obecnie dużym zainteresowaniem cieszą się badania wspierające rozwój terapii ukierunkowanych molekularnie zarówno w zakresie poszukiwania no-

wych celów molekularnych jak i technik dających możliwość ich wykrywania. Jednym z takich markerów jest podjednostka katalityczna α 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (*PIK3CA*), będąca kluczowym elementem ścieżki sygnałowej PI3K/AKT.

Celem pracy była ocena ekspresji białka *PIK3CA* oraz analiza liczby kopii genu *PIK3CA* w wycinkach z guza pierwotnego chorych na NDRP, a także zależności między obiema badanymi cechami, danymi klinicznymi i patologicznymi oraz czasem przeżycia chorych po radykalnej resekcji NDRP. Dodatkowym celem była ocena metody CISH/SISH jako przydatnego narzędzia mogącego mieć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej do oceny amplifikacji genów. Badanie przeprowadzono w grupie 208 chorych leczonych chirurgicznie z powodu NDRP w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku w latach 2007–2010.

Ocenę ekspresji białka *PIK3CA* wykonano z zastosowaniem pośredniej reakcji immunohistochemicznej posługując się do analizy odczynów wskaźnikiem H (zakres wyników 0–300). Liczbę kopii genu *PIK3CA* zbadano przy użyciu techniki podwójnej hybrydyzacji *in situ*, w której do wykrycia interesującej nas sekwencji nukleotydowej stosuje się sondy znakowane chromogenem i jonami srebra.

Wartość wskaźnika H była większa niż 10 w 120 (57,7%) przypadkach NDRP, zaś amplifikację genu *PIK3CA* zanotowano w 43 przypadkach (20,7%). Wykazano, iż zarówno dodatnia ekspresja białka, jak i amplifikacja genu *PIK3CA* występują zdecydowanie częściej w raku płaskonabłonkowym. Stwierdzono także korelację między immunohistochemiczną oceną ekspresji białka *PIK3CA* a liczbą kopii genu *PIK3CA* ($p = 0,004$, $r = 0,212$). Ani poziom białka p110, ani amplifikacja genu *PIK3CA* nie posiadają znaczenia rokowniczego u pacjentów z NDRP.

Podsumowując, wysoki poziom białka i amplifikacja genu *PIK3CA* są częstym zjawiskiem obserwowanym w NDRP, w szczególności w raku płaskonabłonkowym. Oba parametry nie mają wartości prognostycznej, ale istnieje silny związek między badanymi cechami, co może być wykorzystane we wstępnej kwalifikacji chorych do leczenia inhibitorami PI3K. Ocena statusu białka *PIK3CA* metodą IHC oraz liczby kopii genu *PIK3CA* metodą dual-ISH stanowią cenne narzędzia diagnostyczne mogące mieć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

The best of conferences on lung cancer and chest tumours: Radioterapia

Rafał Suwiński

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

W prezentacji przedstawiony zostanie wybór najciekawszych doniesień zjazdowych przedstawionych w 2016dotyczących zastosowań radioterapii w nowotworach płuc i klatki piersiowej. Przegląd oparty będzie o streszczenia prac prezentowanych na zjazdach ASCO, ASTRO, ESTRO i CESORO. Za szczególnie interesujące należy uznać doniesienie dotyczące wyników kontrolowanego badania klinicznego w którym porównywano tolerancję i skuteczność leczenia wiązką fotonową (IMRT) lub wiązką protonową (3DPT) chorych na miejscowo zaawansowanego raka płuca (ASCO 2016, Abstrakt nr 8500 — Liao Z.X. i wsp.). W innej wyróżniającej się pracy przedstawiono wyniki kontrolowanego badania klinicznego w którym porównywano tolerancję i skuteczność leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem radioterapii hiperfrakcjonowanej vs. frakcjonowanej konwencjonalnie (ASCO 2016, Abstraktnr 8504, badanie CONVERT. C. Faivre-Finn i wsp.). Omówione też zostaną wybrane doniesienia w których przedstawiono badania pilotowe dotyczące leczenia chorych na raka płuca we wczesnych stadiach zaawansowania miejscowego przy wykorzystaniu radioterapii stereotaktycznej (SBRT). Inny wiodący temat konferencji, który zostanie omówiony w trakcie prezentacji to próba kojarzenia radioterapii i immunoterapii.

Zaburzenia rytmu serca po leczeniu operacyjnym nowotworów płuca i klatki piersiowej

Sebastian Szmít

Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Otwocku

Zaburzenia rytmu serca u chorych na nowotwory występują zazwyczaj w dwóch sytuacjach klinicznych — albo po zabiegach operacyjnych, albo po podaniu leków przeciwnowotworowych. Po zabiegach torakochirurgicznych z powodu raka płuca najczęściej obserwuje się napady migotania przedsionków (*atrial fibrillation*, AF). Prawdopodobieństwo pooperacyjnego AF wiąże się z takimi czynnikami jak: starszy wiek, płeć męska, stadium zaawansowania nowotworu, wywiad nadciśnienia tętniczego lub napadowego AF, mała aktywność fizyczna, tachykardia pooperacyjna, przedwczesne dodatkowe pobudzenia w zapisie EKG, dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca, wolna średnia czynność serca, mała zmienność rytmu serca, podwyższone stężenie NTproBNP, czas trwania zabiegu, powikłania śródoperacyjne, pozabiegowa transfuzja krwi, zakres resekcji mięszu płucnego. Wykazano, że pojawienie się AF powoduje wydłużenie hospitalizacji ale również może wiązać się z wyższą śmiertelnością. Wystąpienie AF może towarzyszyć pooperacyjnej zatorowości płucnej lub wiązać się z pooperacyjnym zawałem serca typu 2, może też przepowiadać inne groźne zaburzenia rytmu serca takie jak częstoskurcz komorowy lub migotanie komór.

Uzasadnionym wydaje się podejmować próby prewencji pierwotnej. Cardinale i wsp. w badaniu prospektywnym udowodnili skuteczność metoprololu i losartanu w zapobieganiu AF u chorych poddanych resekcji mięszu płucnego i jednocześnie z podwyższonym okołoperacyjnym stężeniem NT-proBNP. Riber i wsp. przeprowadzili metaanalizę 10 randomizowanych badań dotyczących profilaktyki AF i stwierdzili, że stosowanie antagonistów wapnia, preparatów magnezu lub amiodaronu w statystycznie istotny sposób obniża ryzyko wystąpienia pooperacyjnego AF po resekcji mięszu płucnego z powodu raka płuca. Natomiast w przypadku kardiowersji farmakologicznej AF wskazuje się na skuteczność amiodaronu, ibutylidu, a także landiololu. Istotne znaczenie ma dodatkowo leczenie podstawowej choroby serca, która jest substratem zarówno dla AF jak i groźnych arytmii komorowych. Kolejnym problemem jest prowadzenie profilaktyki przeciwzakrzepowej, gdzie trzeba dokonać analizy korzyści prewencji udaru względem ryzyka krwawień.

Badanie śródoperacyjne — która z metod jest najkorzystniejsza?

Małgorzata Szołkowska

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Badanie śródoperacyjne to jedno z podstawowych, a zarazem jedno z najtrudniejszych badań w patomorfologii. Wykonywane jest pod presją czasu, a obraz mikroskopowy, na podstawie którego patolog musi ustalić rozpoznanie, często nie jest satysfakcjonujący.

W niektórych zakładach patomorfologii, w ramach badania śródoperacyjnego, wykonuje się wyłącznie odbliski cytologiczne, w innych wyłącznie histologiczne preparaty mrożone, w jeszcze innych badanie wykonuje się obiema technikami. Badanie cytologiczne jest tańsze i szybsze, ale nie pozwala na zorientowanie się w architektonice tkanek, co może mieć istotne znaczenie np. w ocenie marginesu chirurgicznego.

Obecnie zalecaną metodą przygotowywania preparatu mrożonego jest szybkie zmrożenie pobranej tkanki w buforze (izopentanie) schłodzonym w ciekłym azocie do temperatury około $-150/-160^{\circ}\text{C}$. Takie przygotowanie wycinka tkankowego minimalizuje uszkodzenia komórek wywołane wytrącaniem się kryształków lodu.

W chwili obecnej, w Polsce, brak jest wielu zaleceń dotyczących techniki wykonania badania śródoperacyjnego, np. czy wystarczą rozmazy czy też należy wykonywać preparaty mrożone, jaką liczbę skrawków kroić rutynowo z każdego zamrożonego wycinka tkankowego, jaki jest maksymalny czas, po jakim chirurg powinien otrzymać wynik badania oraz wiele innych.

W czasie spotkania, które ma mieć postać roboczej dyskusji, będzie podjęta próba ustalenia szczegółów techniki badania śródoperacyjnego dla różnych tkanek, celem zoptymalizowania procedury i przygotowania odpowiednich zaleceń.

Zmiany limfoproliferacyjne w płucach — spojrzenie torakopatologa

Małgorzata Szołkowska

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Rozrosty limfoidalne w płucach stanowią często duży problem diagnostyczny dla lekarza patomorfologa specjalizującego się w chorobach płuc, który musi zdecydować, czy ma do czynienia jeszcze z przewlekłym procesem zapalnym, czy już z rozrostem nowotworowym, czyli chłoniakiem.

Zwiększone ryzyko rozwoju chorób przebiegających z rozrostem tkanki limfatycznej płuca, zarówno nowotworowych jak i zapalnych, występuje u pacjentów z pierwotnymi i wtórnymi zaburzeniami odporności, po przeszczepach lub u pacjentów z chorobami tkanki łącznej, najczęściej z chorobą Sjögrena.

Najważniejsze procesy nienowotworowe, które mogą sprawiać trudność diagnostyczną w różnicowaniu z chłoniakami to grudkowe zapalenie oskrzeli i oskrzelików (*follicular bronchitis and bronchiolitis*), rozlany rozrost tkanki limfatycznej (*diffuse lymphoid hyperplasia*), guzkowy rozrost tkanki limfatycznej (*nodular lymphoid hyperplasia*), limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (*lymphocytic interstitial pneumonia*, LIP) oraz choroba zależna od IgG4 (*IgG4-dependent sclerosing disease*). Natomiast chłoniakiem, który najczęściej wymaga uwzględnienia w różnicowaniu, jest B-komórkowy chłoniak strefy brzożnej (*MALT lymphoma*). Inny problem diagnostyczny stanowi różnicowanie pomiędzy zmianami zapalnymi przebiegającymi z martwicą i odczynem nabłonkowatokomórkowym, jak procesy infekcyjne lub zapalenie naczyń z ziarniniakowatością (*granulomatosis with polyangiitis*, GPA) a ziarniniakowatością limfoidalną (*lymphomatoid granulomatosis*, LYG), w której istotą jest proliferacja nowotworowych, EBV-dodatnich, dużych limfocytów B.

Analiza obrazu mikroskopowego powinna uwzględniać, przede wszystkim, ocenę architektoniki miąższu płuca. Uszkodzenie przegród międzypęcherzykowych, międzyzrazikowych lub nabłonka oskrzelików (*lymphoepithelial lesions*), które można wykazać w reakcji immunohistochemicznej AE1/AE3 albo uszkodzenie włókien sprężystych opłucnej widoczne w barwieniu histochemicznym EvG (*elastic van Gieson*) przemawia za rozrostem nowotworowym. Diagnostyka różnicowa obejmuje również inne barwienia dodatkowe, przy interpretacji których należy pamiętać, że rozrosty odczynowe zwykle są T-komórkowe i że charakteryzują się poliklonalnością, ale że jednak cechy te nie wykluczają wczesnej postaci chłoniaka.

Ustalenie ostatecznego rozpoznania w przypadkach granicznych często wymaga ścisłej współpracy pomiędzy patomorfologiem specjalizującym się w chorobach płuc a hematopatologiem.

Biologiczne podstawy immunoterapii

Kamila Wojas-Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Układ immunologiczny jest drugim (po układzie nerwowym), najbardziej skomplikowanym i powiązanim ze sobą systemem zależności pomiędzy organami, tkankami, komórkami, białkami i innymi substancjami wydzielanymi przez wszystkie elementy komórkowe. Pełni on ogromnie ważną rolę w obronie organizmu przed patogenami, a jego zaburzenia skutkują wieloma chorobami. Układ immunologiczny odgrywa również niezmiernie ważną rolę w obronie przeciwnowotworowej naszego organizmu, eliminując powstające komórki nowotworowe. W 1957 roku Burnet i Tomas opracowali teorię nadzoru immunologicznego, która zakłada, że komórki zmienione nowotworowo pojawiają się w organizmie znacznie częściej niż nowotwory ujawnione klinicznie. Nieprawidłowości te są jednak stale i skutecznie eliminowane przez odpowiednie mechanizmy odpornościowe. Upośledzenie tej sprawności prowadzi do niekontrolowanego namnożenia się komórek nowotworowych i rozwoju choroby.

Obecnie mamy do czynienia z ogromnym wzrostem zainteresowania technikami stymulacji i wzmacniania funkcjonowania układu immunologicznego, tak aby zwiększyć jego aktywność przeciwnowotworową. Niezmiernie dynamicznie rozwijającą się metodą leczenia

chorób nowotworowych jest immunoterapia. Postęp, jaki dokonał się w tej dziedzinie, wynika niewątpliwie z głębszego poznania podstawowych mechanizmów rozwoju odpowiedzi immunologicznej i reakcji zachodzących pomiędzy układem immunologicznym a rozwijającym się nowotworem. Główną rolę odgrywa tutaj zahamowanie funkcji limfocytów przez komórki nowotworowe poprzez cząsteczki nazywane punktami kontroli immunologicznej, będącymi receptorami odpowiedzialnymi w fizjologicznych warunkach za wyciszenie odpowiedzi immunologicznej i za anergię limfocytów w momencie ich nadmiernej aktywacji. Do receptorów tych zaliczamy m.in. CTLA-4, PD-1, LAG-3, ICOS. Udowodniono też, że niektóre nowotwory wygaszają skierowaną przeciwko sobie aktywność immunologiczną uzbrajając się w ligandy dla receptorów hamujących znajdujących się na powierzchni limfocytów. Najbardziej poznanym mechanizmem powodującym anergię limfocytów jest interakcja z cząsteczką PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych z receptorem PD-1 na powierzchni limfocytów. Dlatego też największe zainteresowanie w immunoterapii chorób nowotworowych związane jest z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorom CTLA-4 i PD-1, ale również przeciwko cząsteczce PD-L1. W chwili obecnej dostępnych jest w terapii zaawansowanych nowotworów kilka przeciwciał anty-PD-1 (w tym dwa zarejestrowane do leczenia zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca i czerniaka) oraz anty-PD-L1.

Czynnikiem predykcynym odpowiedzi na leczenie przeciwciałami przeciwko immunologicznym punktom kontroli może być wysoka ekspresja cząsteczki PD-L1 na komórkach nowotworowych, co świadczy, że to właśnie ten mechanizm immunosupresji jest wykorzystywany przez komórki nowotworowe do wyhamowania odpowiedzi immunologicznej. Z uwagi na powyższe fakty, największym wyzwaniem dla tego typu immunoterapii jest w tej chwili opracowanie standardów oznaczania ekspresji receptorów PD-L1, tak aby terapia ta mogła być w najwyższym stopniu spersonalizowana (tylko u osób, które odniosą korzyść z jej stosowania).

Utrwalanie materiału tkankowego — wpływ na jakość badań dodatkowych?

Piotr Wójcik

Laboratorium Oncogene Diagnostics w Krakowie

Prawidłowe utrwalanie materiału tkankowego determinuje możliwość wykonania badań diagnostycznych. Proces utrwalania w alkoholu związany jest z odwodnieniem i denaturacją białek. W przypadku formaliny zachodzi reakcja chemiczna z formaldehydem, który tworzy mostki metylenowe między resztami aminokwasowymi białek powodując ich usieciowanie i inaktywację oraz utwardzenie tkanki. Sposób utrwalenia materiału może wpływać na strukturę przestrzenną i chemiczny charakter antygeny, a tym samym na powinowactwo przeciwciała wykorzystywanego w technice immunohistochemii. W diagnostyce histopatologicznej należy zwrócić uwagę na potencjalne ograniczenia w zastosowaniu przeciwciała monoklonalnego związane ze sposobem utrwalenia. Formalina ma wpływ również na chemiczną jakość DNA. W wyniku reakcji z formaldehydem dochodzi do powstania wiązań krzyżowych między zasadami azotowymi oraz białkami. Utrwalanie w kwaśniej niebuforowanej formalinie powoduje dodatkowo degradację wiązań glikozydowych prowadząc do powstania miejsc apurynowych. Związana z utrwalaniem fragmentacja DNA i deaminacja ograniczają możliwość zastosowania takiej matrycy w diagnostyce molekularnej oraz zwiększają ryzyko uzyskania fałszywych wyników. Zachowanie DNA o diagnostycznej jakości wymaga przestrzegania odpowiednich warunków: stężenie formaldehydu 4%, neutralne pH, temperatura pokojowa utrwalania, objętość formaliny min. 10-krotnie więcej względem tkanki, grubość tkanki poniżej 10 mm, czas utrwalania 6–48 godzin.

Ograniczenia kardiologiczne i powikłania kardiologiczne podczas leczenia systemowego nowotworów płuca

Magdalena Zaborowska-Szmit

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Współczesne metody leczenia chorych na raka płuca zwiększają szansę na dłuższe przeżycie. Niestety leczenie systemowe wiąże się również z ryzykiem powikłań i gorszej jakości życia chorych. Eksperti kardiologii są zgodni, aby chorym starszym z istotną chorobą serca modyfikować schemat terapii przeciwnowotworowej.

Podstawowe cytostatyki stosowane w raku płuca takie jak cisplatyna, docetaksel, paklitaksel, gemcytabina mogą powodować zaostrenie niewydolności serca, a także ostre zespoły wieńcowe, zatorowość płucną oraz zaburzenia rytmu serca. Leki ukierunkowane molekularnie również stwarzają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Kryzotynib (ALK inhibitor) może powodować istotne wydłużenie odstępu QT i tym samym ryzyko groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Leki immunokompetentne: atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab (anty-PD-L1/anty-PD1) mogą powodować incydenty ostrej niewydolności serca u podłoża której może być ostre zapalenie mięśnia sercowego, obserwowano również zapalenie osierdzia i ostrą zatorowość płucną. Mimo że dostępne są tylko opisy pojedynczych przypadków, problematyka kardiotoxiczności immunoterapii może być niedoszacowana. Natomiast nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym problemem kardiologicznym związanym z inhibitorami angiogenezy takimi jak ramucirumab i nintedanib (anty-VEGF), choć leki te mogą również powodować tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

W populacji chorych na raka płuca kluczowym wydaje się identyfikowanie osób o wysokim ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia systemowego, ocena związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy mechanizmem działania leku przeciwnowotworowego a wystąpieniem danego powikłania oraz szacowanie, kiedy korzyść leczenia przeciwnowotworowego przewyższa ryzyko powikłań kardiologicznych.

Algorytm dobrych praktyk klinicznych w wielodyscyplinarnym zespole leczenia chorych na raka płuca z uwzględnieniem diagnostyki i leczenia sekwencyjnego

Wielodyscyplinarna Grupa Robocza

W Polsce refundowane inhibitory kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR (erlotynib, gefitynib i afatynib) według obowiązujących programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) mogą być stosowane u chorych na raka gruczołowego, na raka z przewagą tego typu nowotworu, na raka wielkokomórkowego (LCC, *large cell carcinoma*) oraz na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) bez ustalonego podtypu (NOS, *non otherwise specified*) [1]. Niedawno do programu lekowego dołączono jeden inhibitor kinazy tyrozynowej ALK (kryzotynib). Chociaż brakuje takiego zapisu w programach lekowych, podczas rozpoznania typu NDRP należy się kierować najnowszą patomorfologiczną klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) guzów płuca, opłucnej, grasicy i serca (V edycja z 2015 roku). Jeśli lekarz patomorfolog zastosuje taką klasyfikację i badania immunohistochemiczne w niej zalecane, to odsetek chorych z rozpoznaniem raka wielkokomórkowego i NDRP NOS zostanie zminimalizowany i nie powinien przekraczać kilku procent [2, 3]. Niezmiernie istotny jest sposób utrwalenia i archiwizowania komórek lub tkanek pobranych od chorych na NDRP. Zastosowanie nieodpowiedniego utrwalacza (zwłaszcza niezbuforowanej formaliny), zbyt długie (powyżej 48 godzin) lub zbyt krótkie (poniżej 4 godzin) utrwalanie w formalinie, zbyt duża objętość utrwalanej tkanki, niewłaściwy sposób przeprowadzenia procesu parafinowania tkanki lub komórek (np. zbyt wysoka temperatura) skutkują uszkodzeniem DNA i brakiem możliwości przeprowadzenia badania genetycznego.

W kwalifikacji do terapii IKT EGFR niezbędne jest potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* bez sprecyzowania sposobu wykrycia tej mutacji [1, 4]. Sposób badania mutacji w genie *EGFR* w materiale histologicznym lub cytologicznym uzyskanym z guza NDRP regulują zalecenia polskich ekspertów, które ukazały się w 2014 roku [4]. Obecnie najczęściej wykrywa się mutacje w genie *EGFR* w materiale przechowywanym w bloczkach parafinowych (materiał tkankowy lub cytoblok) lub w komórkach znajdujących się na preparatach cytologicznych wybarwionych H+E. Jednak już dzisiaj możliwe jest wykrycie mutacji w genie *EGFR* w wolnym krążącym DNA (w sytuacji braku dostępu do komórek lub tkanek nowotworowych). Wykrycie mutacji w wolnym krążącym DNA upoważnia do zastosowania jednego z IKT EGFR, jednak ze względu na niską czułość takiego badania (nie przekracza 70%) ujemny wynik testu nie zawsze musi oznaczać brak mutacji w komórkach nowotworowych.

Sposób kwalifikacji do leczenia ukierunkowanego molekularnie powinien obejmować standardowe procedury postępowania diagnostycznego prowadzonego u chorych na NDRP (niezależnie od tego, jakie leczenie chory ma otrzymać w przyszłości). Lekarz onkolog, pulmonolog lub torakochirurg diagnozujący chorego, dysponując wynikami badań obrazowych (w tym przede wszystkim wynikami tomografii komputerowej, sugerującymi rozpoznanie zaawansowanego raka płuca), ma możliwość wcześniejszego zaplanowania badań molekularnych w momencie przesyłania materiału komórkowego lub tkankowego do badania patomorfologicznego (np. uzyskanego w trakcie bronchoskopii, torakoskopii, biopsji przez ścianę klatki piersiowej itp.). Wskazane jest, żeby lekarz ten poinformował patomorfologa o potencjalnej możliwości zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie w przypadku uzyskania odpowiedniego rozpoznania patomorfologicznego. W takiej sytuacji ostateczną decyzję o możliwości wykonania badania genetycznego podejmuje patomorfolog po uzyskaniu rozpoznania „niepłaskonabłonkowego” NDRP, ocenie lokalizacji i odsetka komórek nowotworowych (odsetek komórek nowotworowych musi być wystarczający do przeprowadzenia badania molekularnego — w zależności od metody 1–50% komórek nowotworowych) [2, 4].

Brak informacji dotyczących potencjalnej możliwości zastosowania IKT EGFR na skierowaniu do badania patomorfologicznego wydłuża cały proces diagnostyczny. W takim przypadku, który w Polsce jest postępowaniem rutynowym, lekarz pulmonolog, onkolog lub torakochirurg, po uzyskaniu ostatecznego rozpoznania choroby nowotworowej od patomorfologa (około 1–2 tygodni od momentu pobrania materiału), zwraca się na piśmie do zakładu patomorfologii o wypożyczenie bloczka w celu wykonania badania molekularnego mutacji w genie *EGFR* (patomorfolog musi w takiej sytuacji zazwyczaj powtórnie ocenić materiał pod kątem możliwości wykonania badania molekularnego). Bloczek zostaje wypożyczony przez zakład patomorfologii do oddziału szpitalnego (w którym lekarz diagnozuje chorego) lub przesłany bezpośrednio na badanie molekularne do diagnostycznego laboratorium genetycznego (kilka dni). Czas potrzebny na wykonanie badania molekularnego mutacji w genie *EGFR* wynosi od kilku dni do nawet 2 tygodni (w zależności od sposobu pracy laboratorium). Wynik badania molekularnego podpisują zazwyczaj diagnosty laboratoryjni ze specjalizacją z laboratoryjnej genetyki medycznej. Wynik wraz z materiałem zawierającym komórki lub tkanki nowotworowe zostaje zwrócony bezpośrednio do zakładu patomorfologii lub do lekarza zlecającego badanie molekularne [4].

Badanie mutacji w genie *EGFR* można wykonać niemal w każdym materiale przesłanym do badania patomorfologicznego, pod warunkiem że znajdują się w nim komórki nowotworowe (wyjątek stanowią preparaty mikroskopowe, w których wykonano badania immunohistochemiczne). Najczęściej badanie genetyczne jest wykonywane w materiale komórkowym lub tkankowym utrwalonym w formalinie (rzadziej w alkoholu) i zarchiwizowanym w postaci bloczków parafinowych. Możliwe jest także wykonanie badania molekularnego w preparatach cytologicznych, w których zastosowano barwienie za pomocą hematoksyliny i eozyny [4].

Rozpoznanie odpowiedniego typu NDRP oraz wykrycie każdej mutacji w genie *EGFR* wraz ze spełnieniem innych kryteriów zawartych w programach lekowych kwalifikuje chorych do leczenia IKT EGFR. Należy jednak zwrócić uwagę na rodzaj wykrytej mutacji w genie *EGFR*. Częste mutacje w genie *EGFR* (delecje w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.) wiążą się zazwyczaj z dużą wrażliwością komórek nowotworowych na działanie IKT EGFR. Współcześnie stosowane metody biologii molekularnej mają nie tylko wysoką czułość (nawet 1% komórek nowotworowych), ale także umożliwiają wykrycie rzadkich mutacji genu *EGFR*, których częstość jest wyższa niż 1% wśród znanych mutacji w tym genie. U chorych z mutacjami w eksonie 18. (np. G719X) oraz w eksonie 21. (np. L861Q) zazwyczaj obserwuje się odpowiedź na terapię IKT EGFR. Natomiast chorych z mutacjami w eksonie 20. (insercje w tym eksonie oraz S768I, a także pierwotna mutacja T790M) może charakteryzować niska wrażliwość na działanie IKT EGFR lub nawet oporność na tę grupę leków. Pojawiły się już testy diagnozujące również inne mutacje w eksonie 18. (np. E709X), rzadkie insercje w eksonie 19. oraz

rzadkie substytucje w eksonie 21. (L858M, L861R). Wykrycie tych mutacji powinno gwarantować wysoką wrażliwość komórek nowotworowych na działanie IKT EGFR (z wyjątkiem mutacji E709X, w przypadku której nie ustalono jej wartości predykcyjnej). Chorzy ze współistnieniem częstszych i rzadkich mutacji genu *EGFR* zazwyczaj dobrze odpowiadają na terapię IKT EGFR [4, 5].

W Polsce nie są refundowane IKT EGFR III generacji (osymertynib) oraz immunoterapeutyki — przeciwciała monoklonalne anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab). Jednak w celu ujednoczenia polskich zaleceń dotyczących diagnostyki molekularnej i immunologicznej niezbędne jest uwzględnienie badań, które umożliwiają kwalifikację do tego rodzaju leczenia, w zgodzie z obowiązującymi w Polsce europejskimi zapisami rejestracyjnymi preparatów i produktów medycznych.

W przypadku chorych z aktywującymi mutacjami w genie *EGFR* leczonych skutecznie IKT EGFR I lub II generacji w chwili progresji niezbędne jest oznaczenie obecności mutacji oporności na IKT EGFR I i II generacji. Mutacji T790M genu *EGFR* poszukuje się w materiale tkankowym lub komórkowym uzyskanym z powtórnej biopsji wykonanej w chwili progresji po początkowo skutecznym leczeniu IKT EGFR I lub II generacji. Materiał ten musi zostać poddany rutynowym procedurom patomorfologicznym w celu potwierdzenia rozpoznania NDRP oraz stwierdzenia odsetka i lokalizacji komórek nowotworowych. Mutację T790M genu *EGFR* można także zbadać w wolnym krążącym DNA, jednak ze względu na niższą czułość tego badania (~70%) wynik ujemny tego testu nie wyklucza braku mutacji T790M w komórkach nowotworowych. Do analizy wszystkich typów materiałów zaleca się testy wysokoczułe wykorzystujące technikę reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (*real-time polymerase chain reaction* — *real-time PCR*). Ze względu na małą inwazyjność optymalnym algorytmem postępowania powinno być rozpoczęcie diagnostyki od wolnego krążącego DNA i w przypadku braku mutacji T790M sięgnięcie po materiał tkankowy lub komórkowy. Osymertynib jest doustnym, selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem EGFR IKT III generacji dopuszczonym do stosowania u pacjentów, u których rozwinęła się mutacja oporności T790M i powinien być leczeniem z wyboru w tej grupie chorych.

W przypadku braku wykrycia jakiegokolwiek mutacji w genie *EGFR* w kwalifikacji do leczenia I linii u chorych na „niepłaskonabłonkowego” NDRP wskazane jest zbadanie obecności nieprawidłowego białka ALK na powierzchni komórek nowotworowych metodą immunohistochemiczną (IHC). Badanie takie można wykonać jedynie w materiale archiwizowanym w postaci blozków parafinowych (materiał histologiczny lub cytobloki). Badania IHC na obecność nieprawidłowego białka ALK nie można wykonać w preparatach cytologicznych. Wykrycie obecności nieprawidłowego białka ALK metodą IHC powoduje konieczność potwierdzenia występowania tej nieprawidłowości metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, fluorescent *in situ hybridization*) za pomocą sond molekularnych specyficznych do genu *ALK* połączonych z fluorochromami. Trwa dyskusja, czy badanie FISH należy wykonać u wszystkich chorych z dodatnim wynikiem badania IHC, czy tylko w przypadku niediagnostycznego (niepewnego) wyniku IHC. Wykrycie ekspresji nieprawidłowego białka ALK, a następnie rearanzacji genu *ALK*, umożliwia zakwalifikowanie chorych na NDRP do terapii kryzotynibem — inhibitorem ALK, a następnie w przypadku progresji po tego rodzaju leczeniu inhibitorami ALK II generacji (certynibem, alektynibem). Obecnie nie ma wskazań do badania innych nieprawidłowości genu *ALK* (substytucji), które związane są z opornością na stosowanie kryzotynibu [4, 8]. W Stanach Zjednoczonych lek ten został zarejestrowany także do leczenia chorych z rearanzacją genu *ROS1*, ale w krajach Unii Europejskiej nie ma w tej chwili wskazań do badania tej nieprawidłowości genetycznej [9].

W przypadku badania nieprawidłowości w obrębie genów *EGFR* i *ALK* u chorych na NDRP istnieje wskazanie do badania ekspresji PD-L1 (*programmed death ligand 1*) na powierzchni komórek nowotworowych. Badanie takie wykonuje się metodą IHC w materiale histologicznym lub cytologicznym przechowywanym w blokach parafinowych. Wskazaniem do przeprowadzenia badania jest kwalifikacja chorych na NDRP do leczenia II linii za pomocą pembrolizumabu (kwalifikacja do leczenia niwolumabem nie wymaga określenia statusu ekspresji PD-L1). Lekarz kwalifikujący chorego na NDRP do tego rodzaju leczenia musi zlecić wykonanie odpowiednich badań z archiwalnego materiału w zakładzie patomorfologii, w którym przechowywany jest ten materiał (obecnie nie ma wskazań do wykonywania powtórnej biopsji w celu uzyskania nowego materiału z guza). W celu zakwalifikowania do leczenia pembrolizumabem konieczne jest stwierdzenie w ocenianych preparatach komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 [10]. Chorzy z mutacją w genie *EGFR* lub rearanzacją genu *ALK* mogą być poddani immunoterapii anty-PD-1 po wyczerpaniu możliwości leczenia ukierunkowanego molekularnie i zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny [11, 12].

Sposób funkcjonowania polskich laboratoriów prowadzących diagnostykę genetyczną w celu kwalifikacji chorych na nowotwory do terapii ukierunkowanych molekularnie podlega regulacjom prawnym zgodnie z Ustawą o Diagnostyce Laboratoryjnej oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [13, 14]. Funkcjonowanie laboratoriów utrudnia fakt, że procedury dotyczące badań genetycznych nie są wycenione przez NFZ i nie są refundowane z budżetu państwa. Większość badań genetycznych jest obecnie finansowana przez koncerny farmaceutyczne wprowadzające na rynek nowoczesne leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapeutyki.

Piśmiennictwo

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42.
2. <https://www.iaslc.org/research-education/staging>.
3. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Fifth edition WHO Classification of Tumours 2015; 7: ISBN-13: 9789283224365.
4. Krawczyk P., Chorostowska-Wynimko J., Dziadziuszko R. i wsp. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu *EGFR* oraz rearanzacji genu *ALK* w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. Onkol. Prakt. Klin. 2014; 10: 131–137.
5. Krawczyk P., Kałakucka K. Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu *EGFR* z uwzględnieniem częstszych i rzadkich mutacji. Nowotwory Journal of Oncol. 2014; 64: 504–510.
6. Chorostowska-Wynimko J., Krawczyk P., Wasąg B. i wsp. Dynamika rozwoju diagnostyki mutacji genu EGFR w materiałach pochodzących od chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w latach 2011–2014 w Polsce — wyniki badania ankietowego. Onkol. Prakt. Klin. 2014; 10 (supl. E): 14.
7. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004124/WC500202025.pdf.
8. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002489/WC500134762.pdf.
9. Show A.T., Ou S.H.I., Bang Y.I. i wsp. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 1963–1971.
10. Herbst R.S. i wsp. Pembrolizumab w porównaniu z docetaxelem u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 (KEYNOTE-010): randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną. Lancet 2016; 387: 1540–1550. Pembrolizumab — charakterystyka produktu leczniczego.
11. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
12. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003840/WC500190650.pdf.
13. Ustawa o Diagnostyce Laboratoryjnej. Dz.U. z 2014 poz. 1384.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia. Dz.U. z 2015 poz. 1372.

Streszczenia

P1

Badania wstępne w poszukiwaniu nowych genetycznych czynników ryzyka w niedrobnokomórkowym raku płuca

Monika Chaszczewska-Markowska¹, Edyta Pawlak-Adamska², Agnieszka Chryplewicz¹,
 Monika Kosacka³, Anna Korzeniewska³, Tomasz Dyla³, Anna Brzecka³, Katarzyna Bogunia-Kubik¹

¹Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polska Akademia Nauk

²Laboratorium Immunopatologii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polska Akademia Nauk

³Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc, Wrocławski Uniwersytet Medyczny

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań, jak i liczby zgonów, przy czym u ponad połowy pacjentów choroba zostaje wykryta w stadium zaawansowanym. Osiągnięcia biologii molekularnej, postęp w farmakogenetyce oraz złożoność karcynogenezy wskazują potrzebę poszukiwania czynników ryzyka w ujęciu interakcji międzygenowych. Nagromadzenie się w komórce zmian genetycznych i epigenetycznych w przebiegu karcynogenezy skutkuje upośledzeniem i/lub wzmocnieniem ekspresji genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego (protoonkogenów, genów supresorowych lub genów mutatorowych) oraz zaangażowanych w regulację odpowiedzi immunologicznej. Jedną z przyczyn zaburzonej ekspresji genów mogą być polimorfizmy genetyczne, w tym polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP).

Do badań wytypowano polimorfizmy typu SNP zlokalizowane w genie mutatorowym *ERCC1*: rs11615 oraz rs3212986, oraz zaangażowanych w regulację odpowiedzi immunologicznej — *CRI*: rs7525160 oraz *PPARγ*: Val290Met (rs72551362), His449His (rs3856806), Phe380Leu (rs72551363), oraz lekooporność — *BMP-4*: rs1957860.

Analiza jednoczynnikowa wskazała polimorficzny wariant A w *PPARγ*Val380Met, wprowadzający substytucję waliny na metioninę, jako potencjalny czynnik „chroniący” przed zachorowaniem na niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung carcinoma*, NSCLC) ($p = 5,04 \times 10^{-6}$, OR = 0,03, 95% CI: 0,00–0,23), a analiza haplotypowa wykazała ochronny efekt haplotypu Phe380LeuT/Val380MetA/His449HisC ($p = 1,58 \times 10^{-6}$). Ponadto polimorfizm ten był w silnym niezrównoważeniu sprzężeń z polimorfizmem His449His ($D' = 1,00$, $r^2 = 0,05$).

Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca również płeć badanych osób jednoznacznie wskazała polimorfizm *PPARγ*Val380Met jako niezależny czynnik różnicujący wystąpienie niedrobnokomórkowego raka płuca, przy czym wariant genetyczny determinujący obecność Val380 41,47-krotnie zwiększał ryzyko wystąpienia NSCLC ($p = 0,0009$).

Uzyskane wyniki wskazują potrzebę kontynuacji badania *PPARγ* jako potencjalnego markera NSCLC, a dane literaturowe wskazujące jego udział w progresji guza mogą wskazywać *PPARγ* również jako potencjalny czynnik modulujący przebieg kliniczny NSCLC.

P2

Związek pomiędzy polimorfizmem w genie białka morfogenetycznego kości 4 a niedrobnokomórkowym rakiem płuca w populacji polskiej

Monika Chaszczewska-Markowska¹, Agnieszka Chryplewicz¹, Monika Kosacka², Anna Korzeniewska²,
 Tomasz Dyla², Anna Brzecka², Katarzyna Bogunia-Kubik¹

¹Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polska Akademia Nauk

²Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc, Wrocławski Uniwersytet Medyczny

Rak płuca, gdzie niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) stanowi zdecydowaną większość przypadków (ok. 80%) to poważny problem onkologiczny zarówno w Polsce, jak i na świecie. Niekorzystnym zjawiskiem jest późne rozpoznawanie choroby w wyższym stopniu zaawansowania klinicznego, przeżycie 5-letnie utrzymujące się ciągle na stosunkowo niskim poziomie oraz oporność na leczenie preparatami platyny.

Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) w określonych genach mogą przyczynić się do podwyższenia ryzyka rozwoju tej choroby i wpływać na odpowiedź na terapię. Badania sugerują też, że BMP-4 (*bone morphogenetic protein 4*), należące do nadrodziny TGF- β może być powiązane z niską odpowiedzią na leczenie.

Analiza asocjacji miejsca polimorficznego *BMP-4*rs1957860 (NC_000014.9:g.53962637C>T) z poziomem BMP-4 wykazała istotnie różne stężenia BMP-4 obserwowane w grupie badanych osób, nosicieli genotypu CT, wskazując niższe stężenia w grupie pacjentów (mediana: 64,4 vs 334,0, $p = 0,0041$). Podobnie pacjenci posiadający genotyp CC charakteryzowali się niższymi stężeniami BMP-4 (mediana: 95,85 vs 294,0), jednakże różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,087$).

Badania wskazują BMP-4 jako potencjalny marker różnicujący w NSCLC (chorzy vs zdrowi: $p = 0,000012$) oraz jego związek z płcią badanych osób, jednakże tylko w populacji osób zdrowych ($p = 0,0083$). Ponadto wykazano istotnie niższe stężenia BMP-4 u pacjentów płci męskiej niż u zdrowych mężczyzn (mediana: 89,75 vs 366,20, $p = 0,00065$), natomiast w grupie pacjentów nie występowała zależność stężenia BMP-4 od płci ($p = 0,79$). Polimorfizm w genie BMP-4 może powodować zmianę w lokalnej produkcji BMP-4.

Po korelacji z efektami leczenia platyną może być użytecznym biomarkerem odpowiedzi na chemioterapię oraz prowadzić do zwiększenia przeżywalności chorych.

P3

Analiza ekspresji genów supresorowych: *DLEC1*, *MLH1* i *TUSC4* w podtypach histopatologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca

Jacek Kordiak¹, Karolina H. Czarnecka², Dorota Pastuszek-Lewandoska², Adam Antczak³,
Monika Migdańska-Sęk², Ewa Nawrot², Daria Domańska-Senderowska²,
Justyna Kiszalkiewicz², Ewa Brzezińska-Lasota²

¹Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Rak płuca stanowi 22,5% wszystkich nowotworów złośliwych i jest wiodącą przyczyną zgonów z powodu raka, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. W krajach rozwiniętych zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca wciąż pozostaje na stałym, wysokim poziomie. Późne rozpoznanie drastycznie zmniejsza szanse na wyleczenie. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie genów kandydackich dla niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), które umożliwią wczesną diagnostykę i/lub leczenie spersonalizowane.

Geny supresorowe wybrane do badania: *DLEC1*, *TUSC4* i *MLH1*, zlokalizowane w 3p21 pełnią istotne rolę w karcynogenezie płuca. Celem przeprowadzonego badania była analiza ekspresji genów na poziomie mRNA w różnych podtypach histopatologicznych NSCLC. Analizę — metodą qPCR — przeprowadzono u 69 pacjentów z rozpoznaniem NSCLC, włączając następujące podtypy histopatologiczne: rak płaskonabłonkowy (SCC; $n = 34$), gruczolakorak (AC; $n = 24$), rak wielkokomórkowy (LCC; $n = 5$), rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (AC-SCC; $n = 5$). W przypadku wszystkich genów zaobserwowano obniżenie poziomu ekspresji ($RQ < 0,7$): dla *DLEC1* w 60,9% prób NSCLC, dla *MLH1* w 50,7% i dla *TUSC4* w 26% przypadków. Jednoczesne obniżenie ekspresji genów *DLEC1* i *MLH1* zaobserwowano w 30,4% prób NSCLC.

Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy poziomem ekspresji badanych genów a cechami pacjentów (płeć, wiek, palenie papierosów) czy podtypami histopatologicznymi NSCLC. Jednakże widoczna była pewna tendencja: poziom ekspresji *DLEC1* był niższy w bardziej agresywnych podtypach: LCC i AC-SCC, w porównaniu z AC i SCC.

Brak istotnych statystycznie różnic uniemożliwia uznanie genów *DLEC1*, *TUSC4* i *MLH1* jako markerów różnicujących podtypy NSCLC u pacjentów z populacji polskiej.

P4

Kryteria włączenia programów przesiewowych raka płuca mogą zmienić pacjentów operowanych z powodu raka płuca

Tomasz Marjański, Marcin Ostrowski, Witold Rzyman

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Wstęp: Przesiewowe badania raka płuca przy zastosowaniu niskodawkowej tomografii komputerowej pozwalają ograniczyć umieralność w populacji wysokiego ryzyka zachorowania. Czynniki hamujące wprowadzenie przesiewowych badań raka płuca są: wysoka częstość wyników fałszywie dodatnich oraz niska częstość rozpoznawanych w przesiewowym badaniu raków płuca. Wprowadzenie

przesiewowych badań z określonymi kryteriami włączenia może doprowadzić do wcześniejszego wykrywania raka płuca w populacji wysokiego ryzyka, przy jednoczesnym braku wpływu na populację chorych nieco niższego ryzyka zachorowania.

Materiał i metody: Pomiędzy 2007 i 2015 rokiem w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej z powodu raka płuca operowano 1518 chorych. Przeanalizowano kryteria włączenia do dziesięciu programów przesiewowych (NLST, NELSON, MOLTEST-BIS, UKLS, DLCST, LUSI, ITALUNG, DANTE, MILD, Chiński Program Przesiewowy). Określono jaką część pacjentów spełnia kryteria włączenia programów. Zidentyfikowano populację pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów programów i ją scharakteryzowano.

Wyniki: Kryterium wykluczającym największy odsetek pacjentów jest wiek (w ITALUNG wiek 55–69 lat wyklucza 55% chorych). Kolejnym kryterium jest liczba paczkołat (NLST ≥ 30 paczkołat wyklucza 42% chorych). Najszerze kryteria włączenia posiada MILD kwalifikując 72% operowanych chorych, a najwęższe DANTE kwalifikując 29% operowanych chorych. Rozdzielono populację ryzyka przy pomocy kryteriów MOLTEST-BIS. Wykazano, że wśród pacjentów operowanych, nie spełniających kryteriów wyższego ryzyka jest więcej kobiet (47% vs. 29%, $p < 0,001$, OR 2,12, 95% CI 1,72–2,64), z podobnie często występującymi typami histologicznymi (rak gruczolowy 39% vs. 38% $p = 0,874$), w podobnym stopniu zaawansowania (pI 54% vs. 50%, $p = 0,191$).

Wnioski: Znaczne różnice w kryteriach włączenia programów przesiewowych prowadzą do identyfikacji istotnie różnych grup pacjentów. Wiek i liczba paczkołat wykluczają największe grupy chorych. Chorzy nie kwalifikujący się do badań przesiewowych, lecz zachorujący na raka płuca to częściej kobiety, w podobnych stopniach zaawansowania jak inni chorzy.

P5

Nadekspresja *STMN1* jako niekorzystny czynnik prognostyczny u chorych operowanych z powodu NDRP

Radosław Mlak¹, Tomasz Powróżek¹, Iwona Homa-Mlak¹, Monika Predecka¹, Monika Jakubiak¹, Teresa Małecka-Massalska¹, Dariusz Sagan²

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wstęp: Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest rozpoznawany u ok. 80–85% chorych na złośliwy nowotwór płuca. Pomimo rozwoju medycyny w dalszym ciągu mniej niż 10–15% chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania nowotworu. Chorzy we wczesnych stadiach zaawansowania kwalifikowani są do charakteryzującego się największą skutecznością leczenia chirurgicznego. W praktyce klinicznej w dalszym ciągu brakuje czynników prognostycznych, które pozwoliłyby obiektywnie ocenić rokowanie u chorych operowanych z powodu NDRP. Statmina-1 (*STMN1*, onkoproteina 18) odgrywa znaczącą rolę w regulacji depolimeryzacji mikrotubul oraz tworzeniu wrzeciona mitotycznego przez co wpływa na proliferację komórek oraz ich zdolności migracyjne. Zaburzenia poziomu ekspresji *STMN1* mogą być związane z wyższym ryzykiem wznowy oraz bardziej agresywnym przebiegiem choroby.

Cel pracy: Ocena wartości prognostycznej poziomu ekspresji genu *STMN1* oznaczanej w tkance nowotworowej pochodzącej od chorych operowanych z powodu NDRP.

Materiał i metody. Analizę poziomu ekspresji *STMN1* przeprowadzono w mRNA wyizolowanym z materiału tkankowego (guzy) pobranego śródoperacyjnie od 58 chorych na NDRP w stadiach zaawansowania I–IIIA. Oznaczenia wykonano z wykorzystaniem sond molekularnych (TaqMan®, Hs01027515_gH) na aparacie CFX96 Touch™ Real-Time PCR.

Wyniki: Wysoki poziom ekspresji *STMN1* był związany z istotnym wzrostem ryzyka skrócenia czasu życia w porównaniu do osób z niską ekspresją tego genu (mediana OS wynosiła zaledwie 9 mies. dla chorych z wysoką ekspresją; HR = 6,20, 95% CI: 2,05–18,73, $p = 0,0012$).

Wnioski: Wysoki poziom ekspresji genu *STMN1* w tkance nowotworowej jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych operowanych z powodu NDRP.

P6

Porównanie ekspresji *STMN1* w różnych materiałach pobranych od chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Radosław Mlak¹, Tomasz Powróżek¹, Iwona Homa-Mlak¹, Monika Jakubiak¹, Monika Predecka¹, Teresa Małecka-Massalska¹, Dariusz Sagan²

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wstęp: Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie. Najwyższą skutecznością charakteryzuje się leczenie chirurgiczne do którego kwalifikowanych jest jedynie 10–15% chorych (w stadiach I–IIIA).

Ogromnym wyzwaniem współczesnej diagnostyki onkologicznej jest zdefiniowanie nowotworowo-specyficznych markerów dających możliwość wczesnego wykrycia zmian nowotworowych. Statmina-1 (STMN1, onkoproteina 18) jest białkiem, które może wpływać na proliferację oraz zdolności migracyjne komórek nowotworowych poprzez regulację poziomu depolimeryzacji mikrotubuli tworzenie wrzeciona mitotycznego.

Cel pracy: Ocena poziomu ekspresji mRNA genu *STMN1* w komplementarnych materiałach tkankowych oraz węzłach chłonnych chorych operowanych z powodu NDRP.

Materiał i metody: Od 58 chorych na NDRP (stadium I–IIIA) pobrano komplementarny materiał tkankowy (guz płuca, zdrowa tkanka płuca, węzły chłonne), a następnie wyizolowano mRNA (za pomocą zestawu AllPrep DNA/RNA/miRNA) oraz określono poziom ekspresji *STMN1* (za pomocą specyficznych sond molekularnych TaqMan[®], Hs01027515_gH oraz aparatu CFX96 Touch™ Real-Time PCR).

Wyniki: W tkance nowotworowej odnotowano istotnie wyższą ekspresję STMN1 w porównaniu do zdrowej tkanki płuca ($p < 0,0001$) oraz negatywnych węzłów chłonnych ($p < 0,0001$). W pozytywnych węzłach chłonnych odnotowano istotnie wyższą ekspresję STMN1 w porównaniu do negatywnych węzłów chłonnych ($p = 0,0058$).

Wniosek: Podwyższona ekspresja STMN1 w tkance guza może świadczyć o tym, że jest on nowotworowo-specyficznym markerem NDRP. Wzrost ekspresji STMN1 w węzłach chłonnych może świadczyć o ich zajęciu przez komórki nowotworowe.

P7

Ocena obecności rearanżacji genu *ALK* metodą RT-PCR w przerzutach niedrobnokomórkowego raka płuca do centralnego układu nerwowego

Marcin Nicoś¹, Paweł Krawczyk¹, Bożena Jarosz², Tomasz Kucharczyk¹, Kamila Wojas-Krawczyk¹, Aleksandra Bożyk¹, Marek Sawicki³, Tomasz Trojanowski², Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wstęp: Istnieją przesłanki, że technika RT-PCR (*reverse-transcription PCR*) wykorzystująca sondy wykrywające nieprawidłowe sekwencje *ALK* może być wykorzystywana, jako metoda przesiewowa w kwalifikacji chorych na NDRP do terapii IKT *ALK*. Celem pracy była ocena obecności rearanżacji *ALK* metodą RT-PCR w przerzutach NDRP do CUN oraz porównanie otrzymanych wyników z wynikami metod IHC oraz FISH.

Materiały i metody: Populacja badana obejmowała 145 chorych (45 kobiet i 100 mężczyzn, mediana wieku 60 lat) z przerzutami NDRP do CUN. Częstość rearanżacji oceniano w mRNA wyizolowanym z materiału tkankowego przechowywanego w bloczkach parafinowych. Badanie przeprowadzono przy użyciu techniki RT-PCR z wykorzystaniem zestawu *EML4-ALK Fusion Gene Detection Kit* (EntroGen, USA) oraz aparatu do *real-time* PCR Cobas (Roche, Szwajcaria).

Wyniki: Technika RT-PCR wykazała obecność rearanżacji *ALK* u 30 chorych (21%; 30/145). Obecność mRNA zawierającego nieprawidłową sekwencję *EML4* i *ALK* była nieznacznie częstsza u kobiet niż u mężczyzn (33% vs 15%), u osób palących niż u niepalących (21% vs 17%) oraz u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego niż z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego (29% vs 24%). U 10 chorych z rearanżacją *ALK* wykryta metodą RT-PCR stwierdzono pozytywny wynik badania IHC (u siedmiu potwierdzono wynik pozytywny metodą FISH). U wybranych chorych z pozytywnym wynikiem badania RT-PCR, ale ujemnym wynikiem badania IHC, przeprowadzono badanie FISH, wykazując obecność pojedynczych jąder z rearanżacją genu *ALK*.

Wnioski: Biorąc pod uwagę, że IKT *ALK* wykazują skuteczność u chorych, u których wykryto przynajmniej 15% komórek z rearanżacją genu *ALK*, technika RT-PCR jest prawdopodobnie metodą zbyt czułą, wykrywającą pojedyncze kopie mRNA z rearanżacją *ALK*, co utrudnia zastosowanie tej metody zamiast badania IHC w przesiewowym doborze chorych do badania FISH.

P8

PPAR γ — nowym potencjalnym makrem diagnostycznym jak i predykcyjnym w niedrobnokomórkowym raku płuca

Edyta Pawlak-Adamska¹, Monika Chaszczewska-Markowska², Oskar Nowak³,
Ewa Passowicz-Muszyńska⁴, Renata Jankowska⁴, Jacek Daroszewski⁵, Irena Frydecka¹

¹Laboratorium Immunopatologii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polska Akademia Nauk

²Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polska Akademia Nauk

³Zakład Biologii Ewolucyjnej Człowieka, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

⁴Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc, Wrocławski Uniwersytet Medyczny

⁵Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Wrocławski Uniwersytet Medyczny

Złożona etiopatogeneza niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung carcinoma*, NSCLC) wymusiła poszukiwanie nowych czynników zarówno diagnostycznych, jak i predykcyjnych. Jednym z takich biomarkerów może być PPAR γ , którego zaangażowanie w kontrolę procesów zapalnych, wpływ na ekspresję genów kodujących białka regulujące cykl komórkowy i apoptozę, udział w angiogenezie są silnymi biologicznymi dowodami potwierdzającymi ten wybór. Natomiast aktywacja PPAR γ ograniczająca progresję guza w NSCLC wskazuje go jako potencjalny czynnik predykcyjny. Jedną z przyczyn zaburzonej funkcji i/lub ekspresji PPAR γ mogą być polimorfizmy genetyczne, w tym polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP).

Do badań asocjacyjnych wybrano 4 funkcjonalne polimorfizmy SNP w genie *PPAR γ* : Val290Met(rs72551362), His449His(rs3856806), Phe380Leu(rs72551363) oraz Pro12Ala(rs1801282). Badaniami objęto grupę 592 osób, przy czym 195 osób stanowili pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stopień zaawansowania klinicznego: I — 31, II — 8, III — 56, IV — 99; 166 było aktywnymi palaczami, 18 nie paliło tytoniu; 133 (68,2%) — mężczyźni, 62 (31,2%) — kobiety). W grupie kontrolnej było 215 (54,8%) mężczyzn oraz 177 (45,2%) kobiet.

Analizy przeprowadzono na poziomie haplotypów. Z uwagi na fakt, iż polimorfizm Pro12Ala jest swoisty jedynie dla izoformy *PPAR γ 2*, analizę haplotypową przeprowadzono oddzielnie dla każdej z izoform *PPAR γ* .

Haplotyp *PPAR γ 2*Pro12Ala[C]/Val290Met[G]/His449His[T]/Phe360Leu[T] istotnie zmniejszał, natomiast GGCT 1,83-krotnie zwiększał ryzyko wystąpienia choroby ($p = 0,03$, OR = 0,57, 95% CI: 0,34–0,94, $p = 0,03$, 95% CI: 1,05–3,18). Haplotyp *PPAR γ GCT* istotnie zwiększał, natomiast *PPAR γ GTT* zmniejszał ryzyko NSCLC: ($p = 0,01$, OR = 1,62, 95% CI: 1,10–2,41, $p = 0,01$, OR = 0,62, 95% CI: 0,42–0,91). Ponadto haplotyp *PPAR γ 2GGTT* istotnie zmniejszał ryzyko NSCLC wśród kobiet ($p = 0,003$, OR = 0,002, 95% CI: 0,00–0,03).

Haplotypy *PPAR γ 2GGCT* oraz *PPAR γ GCT* były istotnie częstsze w grupie pacjentów z III stopniem zaawansowania klinicznego ($p = 0,01$, OR = 2,59, 95% CI: 1,18–5,72, $p = 0,007$, OR = 2,70, 95% CI: 1,28–5,72).

Uzyskane wyniki wskazują potrzebę kontynuacji badania *PPAR γ* jako potencjalnego markera diagnostycznego jak i predykcyjnego NSCLC.

P9

Przydatność oceny metylacji genów *RTEL1* i *PCDHGB6* w krążącym DNA krwi obwodowej we wczesnej diagnostyce raka płuca

Tomasz Powrózek¹, Paweł Krawczyk², Barbara Kuźnar-Kamińska³, Halina Batura-Gabryeł³,
Teresa Małecka-Massalska¹, Janusz Milanowski²

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Wstęp: Ocena zaburzeń epigenetycznych takich jak metylacja wolnego krążącego DNA (cfDNA) krwi obwodowej znacząco poszerzyła możliwości skriningu nowotworowego w celu wczesnego wykrycia raka płuca. Ocena metylacji genów supresorowych może być przeprowadzana w sposób nieinwazyjny za pomocą techniki płynnej biopsji, ponadto nie jest wykrywana u osób zdrowych, co podkreśla wartość metylacji DNA jako potencjalnego markera diagnostycznego raka płuca. Celem pracy była ocena przydatności analizy metylacji genów supresorowych *RTEL1* i *PCDHGB6* w cfDNA krwi obwodowej jako potencjalnych markerów diagnostycznych raka płuca.

Materiały i metody: Badaniem molekularnym objęto 70 nowo diagnozowanych chorych na raka płuca oraz 80 osób zdrowych, u których obecność metylacji w badanych genach oceniono za pomocą techniki qMSP-PCR. Oba badane geny nie były dotychczas oceniane jako markery raka płuca.

Wyniki: Metylację genu *RTEL1* wykryto u 51,4% chorych na raka płuca oraz 8,8% osób zdrowych, natomiast metylację *PCDHGB6* u 41,4% chorych oraz 1,3% osób zdrowych. Łączna analiza obu badanych markerów umożliwiła wykrycie raka płuca z czułością

62,9% oraz swoistością 90%, pole pod krzywą ROC (AUC) = 0,755. Ponadto równoczesna ocena obu genów pozwoliła na wykrycie operacyjnych stadiów NDRP (I–IIIA) z czułością 64,6% oraz swoistością 88,4% (AUC = 0,752).

Wnioski: Równoczesna analiza obu genów może być przydatna w nieinwazyjnej diagnostyce raka płuca.

P10

Badanie efektu kriodestrukcji i penetracji błękitu metylenowego w tkance nowotworów złośliwych płuca

Adam Rzechonek¹, Piotr Błasiak¹, Beata Muszczyńska-Bernhard³, Jarosław Adamiak³, Jędrzej Grzegorzówka⁶, Grzegorz Pniewski⁵, Olga Michel⁴, Jolanta Saczko⁴, Julita Kulbacka⁴, Patrick le Pivert²

¹Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Interventional Drug Delivery Systems and Strategies, Lakeland Court, Jupiter, USA

³Zakład Patomorfologii, Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu

⁴Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej we Wrocławiu

⁵Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii, Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu

⁶Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Cel pracy: Celem pracy jest ocena przenikania hydrofobowego barwnika — błękitu metylenowego do guza nowotworowego płuca po jego kriodestrukcji.

Materiał i metoda: Materiał do badania stanowiło 29 pacjentów ze złośliwym nowotworem płuca zakwalifikowanych do radykalnej operacji — resekcji płata płuca objętego naciekiem nowotworowym wraz limfadenektomią śródpiersia. Guzy poddawano mrożeniu kriosondą przy użyciu podtlenu azotu w dwóch cyklach do temperatury –70 stopni Celsjusza. Jednocześnie wykonywano iniekcję barwnika w okolicę rosnącej kuli lodowej wewnątrz guza. Badanie wykonano *in vivo* u 17 pacjentów i *in vitro* u 12. Do oceny makroskopowej rozprzestrzeniania się barwnika użyto 4-stopniowej skali. Ocenie mikroskopowej poddano również preparaty parafinowe.

Wyniki: Wykazano różnice w rozprzestrzenianiu się barwnika w zależności od utkania histopatologicznego nowotworu. W 19 przypadkach (64%) barwnik nie obejmował więcej niż 50% powierzchni przekroju guza natomiast 10 przypadkach (34%) zabarwienie było większe niż 50% tej powierzchni, z czego 7 guzów zabarwiło się w ponad 75% (szczególnie rak wielkokomórkowy). W badaniu mikroskopowym preparatów po ekspozycji na powyższe czynniki (mrożenie i barwienie) widoczne jest zabarwienie cytoplazmy komórek błękitem metylenowym oraz rozluźnienie struktury tkanki i wiązań międzykomórkowych, powstawanie ognisk martwicy oraz wytworzenie zakrzepów w naczyniach objętych działaniem kriosondy.

Wnioski: W badaniu makroskopowym rozprzestrzenianie się błękitu metylenowego było lepsze w raku wielkokomórkowym płuca. Zjawiska zaobserwowane w badaniu mikroskopowym preparatów mogą sprzyjać penetracji barwnika wewnątrz guza. Przeprowadzona analiza może mieć praktyczne znaczenie w badaniach planowanych w przyszłości przy zastąpieniu barwnika hydrofobowym cytostatykiem zastosowanym miejscowo jednocześnie z użyciem kriosondy.

P11

Porównanie wyników leczenia resekcyjnego przerzutów z pierwotnego raka do płuc i metachronicznych guzów płuc

Adam Rzechonek¹, Piotr Błasiak¹, Beata Muszczyńska-Bernhard³, Jarosław Adamiak³, Jędrzej Grzegorzówka², Grzegorz Pniewski⁵, Olga Michel⁴, Jolanta Saczko⁴, Julita Kulbacka⁴

¹Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Zakład Patomorfologii, Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu

⁴Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej we Wrocławiu

⁵Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii, Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu

Cel: Badanie miało wykazać efektywność chirurgicznego leczenia mnogich nowotworów płuc.

Materiał i metody: Badano 54 pacjentów poddanych resekcji raków płuc pojawiających się dwukrotnie w okresie 2001–2014. Zależnie od wyniku histopatologicznego wydzielono: grupę I — 22 chorych z nowymi nowotworami płuc, grupę II — 32 chorych z przerzutami. Średni wiek pacjentów w obu grupach wynosił 65, 6 lat ($\pm 14,8$) mediana 65. W grupie I było 7 kobiet i 15 mężczyzn, a w grupie II 9 kobiet i 23 mężczyzn. W rozpoznaniu guzów metachronicznych uwzględniono kryteria Martina-Melamedy. Chorobowość w obu grupach była porównywalna. Anatomiczne resekcje przeprowadzono chorym grupy I w 18% i II w 24% przypadków.

Wyniki: Długoterminowe skutki resekcji wskazują na trend lepszego rokowania po resekcji guzów metachronicznych. Szansa na 5-letnie przeżycie po operacji nowych metachronicznych guzów wynosiła 75%, a przerzutów — 53%. Mediany i średnie czasów wolnych od choroby wynosiły w grupie (I) guzów metachronicznych 43,5 i 58 miesięcy, a w grupie (II) przerzutów odpowiednio 23,1 i 43,2 miesięcy. Odsetek powikłań, w okresie okołoperacyjnym wynosił w grupie I — 59%, a w II — 37%.

Wnioski: 1. Wyniki resekcji metachronicznych raków płuca wykazują tendencję lepszego rokowania niż metastazektomii płucnej po pierwotnym raku płuca. 2. Wystąpienie drugiego guza zawsze wymaga różnicowania z guzem metachronicznym, osobnej kwalifikacji i resekcji anatomicznej z limfadenektomią. 3. Długoterminowe wyniki leczenia resekcyjnego nowych guzów pierwotnych i wtórnych, dają szansę na wyleczenie dla ponad połowy pacjentów.

P12

Czynniki prognostyczne i wybrane czynniki predykcyjne w aspekcie postępowania terapeutycznego u chorych na raka płuca do 45 roku życia

Katarzyna Stencel

Szpital Kliniczny im. Przemienienia Pańskiego, Oddział Chemioterapii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Rak płuca wyjątkowo rzadko występuje przed 45 rokiem życia, niezależnie od płci. Zgony młodych chorych stanowią 1–8%, a rak płuca wykazuje u nich szereg odmienności w porównaniu ze starszymi chorymi.

Celem pracy była charakterystyka chorych na raka płuca do 45 roku życia leczonych w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu na tle ogólnej populacji chorych, porównanie z opublikowanymi danymi oraz określenie wpływu wybranych czynników na przeżycie.

Retrospektywnie analizowano 127 chorych na raka płuca w wieku do 45 lat leczonych w latach 2006–2013. Stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 1,48 w porównaniu z 2,42 w polskiej populacji chorych w latach 2007–2013. Raka gruczołowego rozpoznano u 43,3% w porównaniu z 30% chorych w populacji polskiej w roku 2010.

W porównaniu z ogólną populacją chorych na raka płuca w analizowanej grupie wykazano: (1) zwiększenie odsetka kobiet, (2) zwiększenie odsetka chorych na raka gruczołowego, (3) mniejszy odsetek chorych palących papierosy, (4) większy odsetek chorych w dobrym stanie sprawności, (5) mniejszy odsetek chorób współistniejących. Nie wykazano wpływu płci, rozpoznania histopatologicznego, wywiadu dotyczącego palenia tytoniu, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku raka płuca ani początkowego BMI na przeżycie całkowite. Wykazano, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi są: początkowe zaawansowanie nowotworu, początkowy stan sprawności, zmniejszenie masy ciała w momencie rozpoznania, liczba przerzutów odległych oraz odpowiedź na 1 linię leczenia, co odpowiada wynikom większości publikacji dotyczących zarówno populacji ogólnej, jak i młodych chorych na raka płuca.

P13

Polimorfizmy genów kodujących białka oporności wielolekowej jako czynnik predykcyjny II linii terapii docetakselem u chorych na zaawansowanego NDRP

Michał Szczyrek^{1, 2}, Radosław Mlak³, Paweł Krawczyk¹, Kamila Wojas-Krawczyk¹, Tomasz Powrózek¹, Aneta Szudy-Szczyrek⁴, Agnieszka Zwolak², Jadwiga Daniluk², Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Oporność wielolekowa (MDR) stanowi istotny problem w chemioterapii nowotworów. Celem naszego badania była ocena polimorfizmów genów *MDR* oraz innych czynników, które mogą zostać zastosowane w kwalifikacji do leczenia drugiego rzutu docetakselem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po niepowodzeniu chemioterapii związkami platyny. Badaniem objęto 58 chorych rasy kaukaskiej. Ocena polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) genów *ABCC2/MRP2* i *ABCB1/MDR1* przeprowadzono techniką PCR-HRM (*high resolution melt*). Ekspresję genu *TUBB3* oceniano za pomocą techniki rtPCR z wykorzystaniem mRNA wyizolowanego z tkanki nowotworowej. Wyniki o wartości $p < 0,05$ uznano za istotne. Czynniki związanymi ze zmniejszeniem ryzyka progresji choroby były: dobry stan ogólny ($PS < 2$), długi okres między rozpoznaniem i rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz wywiad tytoniowy obejmujący mniej niż 10 paczkolet. Kontrola choroby występowała istotnie częściej u pacjentów z genotypem G/G genu *ABCC2/MRP2*. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 4,25 miesięcy. Czynniki takie jak: dobry stan sprawności, kontrola

choroby po docetakselu, długi czas od momentu rozpoznania do rozpoczęcia terapii docetakselem, brak znacznej utraty masy ciała i zastosowanie leczenia trzeciego rzutu były związane z wydłużeniem przeżycia pacjentów. Przeżycie było znacząco krótsze u chorych ze znacznym ubytkiem masy ciała, złym stanem sprawności, brakiem kontroli choroby po docetakselu i bez możliwości leczenia trzeciego rzutu. Czynniki związanymi ze skróceniem czasu przeżycia były: niemożność zastosowania leczenia trzeciej linii leczenia, brak odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, zły stan sprawności i obecność genotypów C/G lub G/G genu *ABCC2/MRP2*. Czynniki poddane ocenie miały głównie wartość prognostyczną, a nie predykcyjną. Ustalenie molekularnych czynników predykcyjnych dla drugiej linii terapii docetakselem wymaga dalszych badań.

P14

Afatynib w leczeniu chorej z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca

Daria Świniuch, Rodryg Ramlau

Szpital Kliniczny im. Przemienienia Pańskiego, Oddział Chemioterapii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W pracy przedstawiono skuteczność terapii i działania niepożądane afatynibu, u chorej z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca lewego z obecnością mutacji aktywującej L858R w eksonie 21 genu *EGFR*.

76-letnia chora, niepaląca, zgłosiła się w październiku 2015 r. do Poradni Chemioterapii z powodu wznowy raka gruczołowego płuca lewego. W wywiadzie: lobektomia górna lewa i limfadenektomia w 2011 roku. Po przeprowadzeniu badań diagnostycznych chorą zakwalifikowano do leczenia pierwszej linii afatynibem w dawce 40 mg/dobę.

W wykonanym badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzono guza wielkości 44 × 35 mm wokół kikuta oskrzela, przylegającego do łuku aorty z cechami martwicy oraz powiększone węzły chłonne śródpiersiowe. W ocenie radiologicznej po 8 tygodniach leczenia stwierdzono częściową remisję zmian wg kryteriów RECIST 1.1.

Podczas 12 miesięcy leczenia afatynibem obserwowano: powikłania w postaci biegunki i zmian skórnych (stopień 1 wg CTCAE) po 3 tygodniu terapii, biegunkę i zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej (stopień 2 wg CTCAE) przedłużające się i nietolerowane przez chorą w 5 tygodniu leczenia oraz zanokcicę (stopień 2 wg CTCAE) po 11 miesiącach leczenia. Terapię afatynibem przerwano, zastosowano leki zapierające i miejscowe do czasu ustąpienia dolegliwości, z wdrożeniem afatynibu w dawce 30 mg/dobę, po wystąpieniu powikłań nietolerowanych i przedłużających się w stopniu 2 wg CTCAE. W pozostałych przypadkach leczenie TKI kontynuowano w odpowiedniej dawce z zastosowaniem leków miejscowych i zapierających.

Po kolejnych 8 miesiącach leczenia w badaniach obrazowych nadal obserwuje się częściową remisję zmian. Chora kontynuuje terapię afatynibem.

P15

Wybrane aspekty chirurgicznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca wykrytego w badaniach przesiewowych

Małgorzata Wojtys

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Wstęp: Niskodawkowa tomografia komputerowa (LDCT) jest obecnie uznana metodą wtórnej profilaktyki raka płuca. Głównym sposobem leczenia raka płuca szczególnie we wczesnych stadiach zaawansowania jest leczenie chirurgiczne.

Materiał i metody: Analizie poddano chorych operowanych z powodu raka płuca wykrytego w badaniach przesiewowych opartych na LDCT (grupa 1a) oraz chorych u których raka płuca wykryto poza programem (1b). Wszyscy pacjenci operowani byli w tym samym czasie w jednym ośrodku. Uwzględniono takie aspekty leczenia chirurgicznego jak: czas oczekiwania na operację, rodzaje wykonanych operacji, czas trwania zabiegu, postępowanie okołoperacyjne, powikłania, czas hospitalizacji a także umiejscowienie raka płuca, jego objętość i stopień zaawansowania klinicznego.

Wyniki: W grupie chorych operowanych z powodu raka płuca wykrytego w badaniach przesiewowych wykonano istotnie statystycznie więcej lobektomii z resekcją węzłów chłonnych śródpiersia ($p = 0,02$) niż w grupie 1b. Czas trwania operacji był istotnie statystycznie dłuższy w grupie 1a (głównie z powodu oczekiwania na badanie śródoperacyjne). Nie stwierdzono różnic w ilości transfuzji krwi, powikłań okołoperacyjnych ($p = 0,25$) i zgonów pooperacyjnych ($p = 0,71$) w poszczególnych grupach. W grupie 1a istotnie statystycznie częściej występował rak gruczołowy ($p = 0,012$) wykrywany jako mniejszy guz ($p = 0,004$) we wcześniejszym stadium zaawansowania (dla T1a $p = 0,002$).

Wnioski: U chorych leczonych operacyjnie z powodu raka płuca wykrytego w badaniach przesiewowych statystycznie istotnie częściej wykonywano lobektomie wraz z resekcją węzłów chłonnych śródpiersia.

P16

Wskaźniki stanu odżywienia i stanu zapalnego u chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Ewa Wójcik, Zofia Stasik, Jan Kanty Kulpa

Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp: Towarzyszący nowotworom stan zapalny o umiarkowanym nasileniu wiąże się zmianami poziomu szeregu hematologicznych i biochemicznych reaktantów ostrej fazy. Ocena tych biomarkerów, może u chorych na raka płuca wносить szereg informacji odnośnie rokowania. Częściej jednak, korzysta się z wyliczanych na ich podstawie kompleksowych wskaźników tzw. wskaźników stanu zapalnego i stanu odżywienia chorych.

Materiał i metody: Na podstawie parametrów hematologicznych i białek ostrej fazy wyliczono następujące wskaźniki: NRI, PNI, NLR, PLR, ALI, AMI, indeks PS, CSI, PINI, INI u 150 chorych na DRP.

Wyniki: Ocena użyteczności diagnostycznej badanych wskaźników, w oparciu o analizę porównawczą wielkości pól powierzchni pod krzywymi ROC wykazała, największe pole dla CSI (0,882), PINI (0,876), INI (0,857), indeksu PS (0,857), a najmniejsze dla NLR (0,693) i PLR (0,688). W analizie jednoczynnikowej oprócz stadium zaawansowania, stanu sprawności oraz płci, potwierdzono istotny wpływ na przeżycie chorych wszystkich wyliczanych wskaźników. Niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są uogólniona postać nowotworu (RR = 3,48), gorszy stan sprawności (RR = 1,69) oraz wartości PNI < 45 (RR = 2,07) (model I). Ze względu na silne zależności, stwierdzone pomiędzy wartościami poszczególnych wskaźników analizy wieloczynnikowe przeprowadzono dla stałego układu parametrów klinicznych i poszczególnych wskaźników stanu zapalnego (model II). Wówczas oprócz stadium zaawansowania i stanu sprawności, niezależnymi czynnikami istotnie związanymi z przeżyciem chorych okazały się być: CSI, PINI, indeks PS, INI, PNI, AMI i PLR. Analizy według modelu I i II wykonano również w grupach wyselekcjonowanych ze względu na zaawansowanie.

Wniosek: Przeprowadzone analizy, potwierdzają niekorzystny wpływ na przeżycie chorych towarzyszącego nowotworom stanu zapalnego, zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium drobnokomórkowego raka płuca.

