

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

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. med. Krzysztof Składowski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Przewodniczący Rady Naukowej

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

Rada Naukowa

dr Edyta Baltruskeviciene (Wilno, Litwa)
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 Jeziorski
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
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgia)
prof. Christoph Zielinski (Wiedeń, Austria)

Redaktor Prowadzący

Anna Młynarczyk

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

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 przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
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>



**XI Konferencja
Polskiej Grupy Raka Płuca**

**Warszawa,
16–18 listopada 2017 roku**

Streszczenia

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2017, tom 3, suplement E

Spis treści

Prezentacje ustne.....	E1
Prezentacje plakatowe.....	E21
Indeks Autorów	E35

01

Screening przeciwnowotworowy w raku płuca. Wykorzystanie tomografii komputerowej. Postępowanie w przypadku wykrycia drobnych guzków płuca i zmian typu matowej szyby

Mariusz Adamek

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Pięcioletnia przeżywalność w raku płuca sięga około 12–15%. Badanie *National Lung Screening Trial* (NLST) na 52-tysięcznej kohorcie o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka płuca (min. 30 paczkolat i wiek > 50. lat) wykazało redukcję śmiertelności o ponad 20% w grupie poddanej niskodawkowej tomografii klatki piersiowej (LDCT, *low-dose computed tomography*). Od 5 lutego 2015 w USA, po rekomendacjach większości towarzystw naukowych zajmujących się medycyną klatki piersiowej, badanie LDCT jest pokrywane przez ubezpieczenie zdrowotne (*Medicare, Medicaid*). Wyniki badania NELSON — europejskiego odpowiednika NLST — nie zostały jeszcze opublikowane.

W kwietniu 2015 opublikowano się rekomendacje europejskie dotyczące screeningu raka płuca, stanowiące konsensus Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS) oraz Europejskiego Towarzystwa Radiologicznego (ESR) (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25929956). W marcu 2016 roku został opublikowany numer specjalny „Annals of Translational Medicine” poświęcony zagadnieniu screeningu raka płuca, stanowiący kompendium informacji. Warto bowiem zauważyć, że niskodawkowa tomografia komputerowa klatki piersiowej dostarcza licznych informacji dotyczących innych schorzeń klatki piersiowej, w związku z czym staje się medium łączącym interdyscyplinarne działania różnych specjalności klinicznych (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/269248/).

W marcu 2017 ukazały się zalecenia *European Society of Thoracic Surgeons* dotyczące warunków skutecznego wprowadzenia badań przesiewowych raka płuca w desygnowanych centrach. Niezbędne jest bowiem, aby interdyscyplinarny zespół złożony z chirurga klatki piersiowej, pulmonologa, radiologa, onkologa klinicznego oraz specjalisty radioterapii onkologicznej, podejmował zindywidualizowaną decyzję postępowania. Warunek ten winien być spełniony mimo ugruntowanych standardów postępowania w zależności od radiologicznej charakterystyki guzka (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28137752).

W Polsce jest kilka ośrodków, w których prowadzone są badania przesiewowe w kierunku raka płuca za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej: Gdańsk, Szczecin, Warszawa, Poznań, Zabrze.

Krótki update zagadnienia znajduje się w artykule redakcyjnym Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej (<http://pamw.pl/en/issue/article/26406575>).

Niebawem zostaną opublikowane polskie standardy postępowania w screeningu raka płuca, które zawierają pewne odmienności w stosunku do rekomendacji europejskich. Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że w tym roku powstanie polski program screeningu w oparciu o środki unijne.

Badanie przesiewowe za pomocą LDCT cechuje się małą swoistością oraz niską dodatnią wartością predykcijną (PPV, *positive predictive value*), co wynika z dużego odsetka wyników fałszywie dodatnich (FP, *false positive*), czyli pojedynczych guzków płuca (SPN, *solitary pulmonary nodule*), które nie są wczesnym rakiem płuca.

Zmniejszenie liczby wyników fałszywie dodatnich jest możliwe przez:

- stosowanie w rekrutacji do badań czynników ryzyka (dane demograficzne, kliniczne, dotyczące historii zachorowań w rodzinie, konsumpcji tytoniu oraz ekspozycji na szkodliwe substancje) oraz modeli predykcyjnych o nie opartych, a także modeli określających prawdopodobieństwo złośliwości guzka wykrytego w LDCT;
- zastosowanie biomarkerów równoległe z badaniem LDCT (klastery białkowe, genomowe, analiza wydychanego powietrza);
- radiomikę — zaawansowana analiza obrazu tomograficznego oparta o parametry dodatkowe niebędące odwzorowaniem morfologicznym obiektów.

Na podstawie reanalizy danych badania NLST *American College of Radiology* (ACR) wprowadził system oceny Lung-RADS (*The ACR Lung Imaging Reporting and Data System*). Podwyższenie z 4 do 6 mm średnicy SPN uznawanego za wynik dodatni, obniżyło ponad dwukrotnie liczbę wyników fałszywie dodatnich.

Wydaje się, że screening za pomocą LDCT stanowi postęp w wykrywaniu wczesnego raka płuca i przyczynia się do zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć, dlatego też w ciągu najbliższych lat zostanie wprowadzony w niektórych krajach europejskich.

02

Badanie radiologiczne w nowotworach klatki piersiowej. Kompendium wiedzy dla patomorfologa w pigułce. Radiologiczne metody obrazowe pełnią bardzo ważną rolę w diagnostyce nowotworów klatki piersiowej

Barbara Burakowska

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

RTG klatki piersiowej w projekcji PA i bocznej to pierwsze badanie wykonywane przy podejrzeniu raka płuca, dające wstępne informacje. Jest to tania i ogólnie dostępna metoda, ale mająca duże ograniczenia, zwłaszcza w wykrywaniu zmian wczesnych jak i w ocenie charakteru zmian i stopnia zaawansowania choroby. Objawy radiologiczne raka płuca zależą od lokalizacji zmiany, czy jest to guz obwodowy, czy centralny. Obwodowy guz płuca to guzek położony w mięszu płucnym wielkości do 3 cm, lub masa powyżej 3 cm, jednak w zdjęciu rtg zmiany guzkowe poniżej 5–10 mm są niewidoczne. Guz centralny zamykający w różnym stopniu oskrzele będzie powodował ząszczanie mięszowe lub objawy niedodmy. Radiologiczne objawy powiększenia węzłów chłonnych to poszerzenie śródpiersia, poszerzenie prawego pasma przytchawiczego, brak wklęsłości na poziomie okna aortalno-płucnego i powiększenie kąta rozwidlenia tchawicy. W guzach zaawansowanych może dochodzić do szerzenia się zmian w obręb śródpiersia i ściany klatki piersiowej ze zniszczeniami żeber, dając pośrednie objawy w postaci wyższego ustawienia kopuły przepony (porażenie nerwu przeponowego), obecności płynu w opłucnej (nowotworowe zajęcie opłucnej) czy osteolitycznych zmian w żebrach lub patologicznych złamań żeber i trzonów piersiowych. Jednak badanie RTG klatki piersiowej jest badaniem wstępnym, nie pozwalającym na dokładną ocenę charakteru zmian, stopnia zajęcia śródpiersia i ściany klatki piersiowej ani wykrywania zmian wczesnych.

Ponadto w 12% do 30% guzy płuca nie są widoczne w badaniu rtg klatki piersiowej.

Tomografia komputerowa, aktualnie szeroko dostępna, oparta o przekroje poprzeczne ciała ludzkiego jest bardzo dokładną metodą obrazową w wykrywaniu zmian w płucach, opłucnej, śródpiersiu i ścianie klatki piersiowej, zarówno w chorobach nowotworowych i nienowotworowych.

Największe zalety tej metody to możliwość badania całej klatki piersiowej cienkimi warstwami 0,4–1 mm, krótki czas badania (4–20 sekund), możliwość wykonania rekonstrukcji wielopłaszczyznowych (3D), objętościowych (VRT) i powierzchniowych (SSD), co pozwala na wykrywanie zmian wczesnych o średnicy poniżej 2 cm, dokładną ocenę śródpiersia i naciekania przez zmiany nowotworowe struktur śródpiersia, opłucnej, ściany klatki piersiowej, okolicę podprzeponową. Dożylne podanie środka cieniującego powoduje wzrost dokładności badania.

Badanie TK pełni kluczową rolę w diagnostyce raka płuca, jak i innych chorób nowotworowych w obrębie klatki piersiowej, czy w diagnostyce płynu w jamie opłucnowej, poszerzeniu śródpiersia stwierdzanych w badaniu RTG sugerujących chorobę nowotworową, w oparciu o to badanie planowane jest dalsze postępowanie.

W wykładzie zostaną główne przedstawione przykłady wczesnej i zaawansowanej postaci raka płuca oraz nowotworów opłucnej.

03

Diagnostyka TK guzka płuca. Cechy charakterystyczne zmian łagodnych

Barbara Burakowska

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Wprowadzenie wielorządowej tomografii komputerowej klatki piersiowej spowodowało wzrost wykrywania drobnych guzków w płucach. W badaniach przesiewowych wykrywane jest do 69% guzków nieuwapnionych u bezobjawowych palaczy papierosów, z których 1–3,6% okazuje się zmianami złośliwymi. W wielu przypadkach tylko dalsza obserwacja zmiany pozwala na różnicowanie jej charakteru.

Do łagodnych guzków w płucach możemy zaliczyć heterogenną grupę zmian nowotworowych wywodzących się ze struktur płuca, ziarninaki zapalne, ale również prawidłowe struktury wewnątrzplucne, zwłaszcza te o średnicy 2–6 mm, lub drobne blizny pozapalne, które jednak morfologicznie mają charakter zmian pasemkowatych a nie owalnych, bądź okrągłych guzków. Typowy guzek łagodny w płucu nie jest zbudowany ze złośliwych komórek nowotworowych, nie nacieka okolicznego mięszu płucnego i nie powoduje rozsiewu do narażonych odległych. Guzek taki wykazuje wolny wzrost lub brak wzrostu, może też zmniejszać się, może wykazywać wzrost rozprężający bez destrukcji przylegających tkanek.

Klasyfikacja łagodnych guzków płucach może być oparta na ich przypuszczalnym pochodzeniu:

nieznane: odpryskowiak, potworniak;

— nabłonkowe: brodawczak i polip;

— mezodermalne: włókniak, tłuszczak, mięśniak, chrzestniak, pneumocytoma szklawiejący;

— inne: mięśniako-włókniak, xantoma, amyloid, pseudolimfoma.

W badaniu RTG klatki piersiowej guzek musi osiągnąć wielkość 8–10 mm, aby był widoczny, mniejsze guzki widoczne w badaniu RTG najczęściej są uwapnione. Pojedynczy guzek w płucu może być wtórny do szeregu różnych chorób, jednak większość to pierwotne raki płuca, ziarniniaki zapalne lub guzki łagodne typu hamartoma. Najczęstszy guzem łagodnym w płucach jest odpryskowiak (hamartoma). Około 80 % odpryskowiaków położna jest obwodowo, pozostałe wewnątrzoskrzelowo. Zbudowane są z chrząstki, tkanki łącznej, tłuszczu oraz mięśni. Zazwyczaj mają mniej niż 4 cm średnicy. Mogą zawierać zwapnienia układające się w obraz prażonej kukurydzy lub zawierać hipodensyjne obszary odpowiadające zawartości tłuszczu. Częściej stwierdzane są u mężczyzn niż u kobiet, w grupie wiekowej 50–70 lat. Kolejny typ guzka łagodnego to brodawczak, zbudowany z komórek nabłonkowych, gruczołowych lub obu, może być pojedynczy lub mnogi, jest wynikiem zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Pnemocytoma szklawicy (*pulmonary pneumocytoma/sclerosig hemangioma*) to rzadki nowotwór łagodny wywodzący się z komórek epitelialnych pneumocytów, występuje najczęściej u kobiet w wieku średnim, nie ma cech charakterystycznych w badaniu TK i PET, ma dobre rokowanie. Guzki w płucach poniżej 5 mm pojedyncze lub mnogie mogą też odpowiadać hiperplazji komórek neuroendokrynnych o typie *tumor let*.

Mnogie guzki łagodne w płucach to najczęściej:

- guzki infekcyjne (np. ziarniniaki TBC, histoplazmoza, grzybice);
- nieinfekcyjne: RZS, choroba ziarninowa z zapaleniem naczyń, sarkoidoza;
- inne rzadsze: malformacje naczyniowe, zaczopowane oskrzela, zawały płucne.

Wstępne ustalenie prawdopodobnego charakteru zmiany w płucu w metodach obrazowych jest niezwykle ważne, gdyż pozwala na zastosowanie odpowiedniego algorytmu postępowania oraz kwalifikację do badania inwazyjnego — biopsji przez ścianę klatki piersiowej czy chirurgicznego usunięcia zmiany. W przypadku podejrzenia raka płuca usunięcie chirurgiczne zmiany odpowiadającej pierwotnemu rakowi płuca we wczesnym stadium, prowadzi w większości przypadków do całkowitego wyleczenia, z kolei w przypadkach zmian łagodnych należy unikać niepotrzebnych działań inwazyjnych.

We wstępnej ocenie charakteru guzka w płucu odgrywa rolę ocena kliniczna: wiek, wywiad palenia papierosów, narażenia na substancje rakotwórcze, ocena aktualnego stanu zdrowia, w tym przede wszystkim potencjalnej choroby nowotworowej.

W charakterystyce zmiany/guzka w płucu łagodnej czy złośliwej w badaniu TK klatki piersiowej oceniamy: wielkość i położenie, zarysy, obecność i charakter zwapnień, gęstość (guzki lite, nielite: typu matowej szyby i typu matowej szyby z komponentem litym), zawartość tkanki tłuszczowej, rozpad w zmianie, tempo wzrostu — czas podwojenie objętości — VDT. Za łagodnym charakterem guzka przemawia obecność tłuszczu (jest specyficzna dla odpryskowiaka), obecność typowych zwapnień: np. centralnych, typu porażonej kukurydzy, gładkie obrysy, wielkość poniżej 6 mm, brak zmian typowych dla zmiany złośliwej oraz położenie – guzki związane z opłucną, naczyniami oraz położone przyszczelinowo mają najpewniej łagodny charakter, te typowe mogą odpowiadać prawidłowym węzłom chłonnym wewnątrzplucnym.

Dynamiczne badanie TK może być uzupełnieniem badania klasycznego TK klatki piersiowej. Zmiany w płucach które nie wykazują jednoznacznych objawów przemawiających za ich łagodnym charakterem, ocenia się jako zmiany niejednoznaczne lub złośliwe. W wielu pracach udowodniono że, pomiar stopnia wzmocnienia kontrastem guzka w dynamicznym badaniu TK może być pomocny w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych, w oparciu o różnice w unaczynieniu i przepływie krwi. W dynamicznym badaniu aparatami wielorzędowymi wykazano przydatność oceny krzywej wzmocnienia i wypłukiwania kontrastu w czasie, wzmocnienie o 20–25 jH i 31 jH w czasie wypłukiwania, uważa się za kryterium o wysokiej czułości i swoistości w różnicowaniu zmian złośliwych i łagodnych. Wzmocnienie guzka kontrastem poniżej 15–20 jH sugeruje jego łagodny charakter. Jednak metoda ta nie jest szeroko stosowana, z uwagi na zwiększoną dawkę promieniowania, jej czasochłonność, konieczność dodatkowego opracowania i to, że jest mniej zadowalająca niż badanie RM czy PET/CT. Znajomość typowych cech guzków łagodnych w płucach i ich dokładna ocena u pacjentów bez wywiadu choroby nowotworowej może zmniejszyć ilość wykonywanych badań kontrolnych, jak i badań inwazyjnych.

04

Results from a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment: the lung cancer experience

Allison M. Deal¹, Amylou C. Dueck², Lauren J. Rogak³, Ethan M. Basch¹

¹UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, New York, USA

²Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA

³Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

Background: We previously reported significant benefits in quality of life, emergency room utilization, and overall survival outcomes associated with web-based symptom monitoring with patient-reported outcomes (PROs) relative to standard care from a large single-center randomized controlled trial in patients receiving chemotherapy for metastatic solid tumors (Clinicaltrials.gov: NCT00578006). Here, we present a post-hoc analysis from this trial, limited to the lung cancer subgroup.

Methods: Patients receiving routine outpatient chemotherapy for metastatic solid tumors (lung, breast, gynecologic, genitourinary) at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA, were randomly assigned to self-report 12 common symptoms via tablet computers (“PRO intervention”), or to standard care. Treating physicians received symptom report printouts at visits and nurses received email alerts when participants reported severe or worsening symptoms. Comparisons between groups were made using a Fisher’s Exact test for changes in EQ-5D index scores from baseline to 6 months, a cumulative incidence function with death treated as a competing event for time to first ER visit, and the Kaplan-Meier method for overall survival.

Results: Between September 2007 and January 2011, 766 patients were randomized, including 201 (26%) lung cancer patients. Median age was 63 (range 26–86), 85% white, 48% female, and 32% with less than high school education. Similar to the entire study results, EQ-5D scores improved among more participants in the self-reporting arm than in the standard care arm (49% vs 14%; $p = 0.01$), and fewer lung cancer participants in the self-reporting arm visited the ER compared with standard care (39% vs 53% at 1 year; $p = 0.02$). Survival results were assessed in June 2016 after a median follow up of 7 years and 67% of all study participants had died. Median overall survival in the self-reporting intervention arm was no longer than in the standard care arm (16.3 vs 16.2, $p = 0.5$) in lung cancer patients.

Conclusions: In this subgroup analysis from a large single-center randomized controlled trial, lung cancer patients who systematically self-reported symptoms during outpatient chemotherapy reported improved QOL and fewer ER visits. In contrast to the overall survival benefit seen in the entire study sample, no survival difference was seen for lung cancer patients. These results should be interpreted with caution as there was not adequate power in this subgroup post-hoc analysis, and further prospective evaluation may be warranted. These single-center results are being further evaluated in a national multicenter implementation trial.

05

Rola technika/diagnostyki laboratoryjnego w procesie diagnostycznym raka płuca — aspekt badania cytologicznego

Ewelina Dobek

Zakład Patologii, Kielce, Polska

Wstęp: Dobre przygotowanie i wykonanie preparatu cytologicznego warunkuje prawidłowo postawioną diagnozę przez lekarza patomorfologa. Rola jaką odgrywa diagnosta/technik jest bardzo istotna w przebiegu procesu diagnostycznego raka płuca, ponieważ bierze on udział w formułowaniu schematów postępowania z materiałem.

Materiał i metody: Głównymi źródłami materiału cytologicznego do diagnostyki raka płuc są materiały pobrane z oskrzela podczas rutynowej bronchofiberoskopii jak wycinki, popłuczyny, materiał pobrany bezpośrednio z guza lub węzłów chłonnych śródpiersiowych kontrolą USG (EBUS-TBNA) bądź ścianę przełyku (EUS-FNA), czy materiał uzyskany w wyniku biopsji cienkoigłowej transtorakalnej lub nawet narządów obwodowych. Metod postępowania z materiałem cytologicznym jest wiele, natomiast nowoczesne metody immunohistochemiczne i molekularne wymuszają walidowane schematy postępowania. Istotną rolę przy każdej technice odgrywa dobrze dobrany utrwalacz oraz znajomość jego cech oraz ograniczeń. Utrwalanie materiału cytologicznego utrwalaczami na bazie alkoholu skutkuje dobrą jakością zachowania szczegółów cytologicznych, ułatwia eliminację śluzu, krwi, wysięku zapalnego oraz zmian martwiczych, co ma przełożenie na efektywność metody. Stosując się do w pełni zwalidowanych procedur diagnosta/technik jest w stanie przygotować materiał cytologiczny na przykład w postaci cytobloku, który jest dedykowany ocenie ważnych czynników rokowniczych w przypadku choroby nowotworowej. Zbuforowana formalina jest akceptowalnym, ale mniej polecanym utrwalaczem, ponieważ wpływa negatywnie na zachowanie morfologicznych szczegółów jąder komórkowych, powoduje denaturację DNA oraz w przypadku wydłużenia utrwalania może dawać fałszywie ujemne wyniki.

Wnioski: Podstawową zaletą wykonania cytobloku jest możliwość oceny cech histopatologicznych guza, wykonania pełnego panelu badań z zakresu IHC, w tym walidowanego dla PD-L1 oraz biologii molekularnej pod kątem między innymi mutacji genów EGFR i ALK bez konieczności ponownego pobierania materiału od pacjenta. Bloczek parafinowy w którym zatopiony jest osad komórkowy może być archiwizowany przez długi czas, co stanowi kolejną zaletę metody.

06

Biologia i znaczenie kliniczne rearanżacji genów *NTRK* i *ROS1* w raku płuca

Rafał Dziadziuszko

Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

Wstęp: W ostatniej dekadzie nastąpił gwałtowny postęp wiedzy w zakresie biologii i genetyki raka płuca, co stało się podstawą wprowadzenia terapii ukierunkowanych molekularnie. Mutacje *EGFR* i rearanżacje *ALK* w komórkach nowotworu są obecnie przedmiotem rutynowych oznaczeń molekularnych w diagnostyce chorych na raka gruczołowego płuca w Polsce, niosąc ze sobą możliwość zastosowania drobnocząsteczkowych inhibitorów odpowiednich kinaz tyrozynowych. Wiele innych molekularnych markerów predykcyjnych jest obecnie wykorzystywanych w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych – do tej grupy należą między innymi mutacje genów *HER2*, *BRAF* i *MET* oraz rearanżacje genów *RET*, *ROS1* i *NTRK1-3*.

Materiał i metody: Rearanżacja genu *ROS1* występuje u około 1–2% chorych na raka gruczołowego płuca, częściej osób niepalących tytoniu i w młodszej grupie wiekowej. Gen *ROS1* koduje białko będące receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej i dotychczas niepoznanym ligandzie. Onkogenne i transformujące właściwości białka *ROS1* zostały opisane w modelu raka niedrobnokomórkowego płuca w 2007 roku. Najczęstszymi partnerami fuzyjnymi translokacji *ROS1* są geny *CD74*, *EZR* i *SLC34A2*. Ze względu na wysokie podo-

bieństwo strukturalne do białka ALK, niektóre inhibitory ALK posiadają aktywność hamowania ROS1. W badaniu klinicznym I fazy PROFILE 1001, zastosowanie kryzotybinu w grupie chorych z rearanżacją *ROS1* określoną na podstawie badania FISH było związane ze znaczącą korzyścią kliniczną – odsetkiem odpowiedzi 72% i medianą czasu przeżycia wolnego od progresji 19 miesięcy. Obecnie w badaniach klinicznych znajduje się kilka leków hamujących białko ROS1, spośród których najbardziej zaawansowane dane kliniczne dotyczą cerytynibu i entrektybinu. Przedstawione na Kongresie WCLC 2017 dane dotyczące entrektybinu wskazują na wysoki odsetek odpowiedzi (78%), medianę czasu PFS wynoszącą około 30 miesięcy oraz bardzo dobrą tolerancję leczenia (dane cząstkowe z badania STARTRK-2 oraz wcześniejszych badań klinicznych).

Geny kodujące receptory neurotropowe (NTRK 1–3) mogą ulegać rearanżacji w wielu guzach litych, w tym w raku płuca (częstość występowania < 1%). Kodowane przez nie białka stanowią nowy, atrakcyjny cel molekularny dla odpowiednich inhibitorów, do których należą między innymi larotrektybib oraz entrektybib.

07

Synergiczny efekt radioterapii i immunoterapii

Rafał Dziadziuszko

Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

Wstęp: Leki z grupy inhibitorów PD1 lub PD-L1 wykazują aktywność u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab został zarejestrowany w 2. linii leczenia na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych. W grupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworu, pembrolizumab jest lekiem bardziej skutecznym od chemioterapii.

Materiał i metody: Zastosowanie radioterapii prowadzi do szeregu zjawisk biologicznych, wzmacniających przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, m. in. do wzrostu ekspresji antygenu PD-L1 w komórkach nowotworu oraz do zwiększenia ekspozycji komórek prezentujących antygen (APC) na antygeny nowotworowe. Badania przedkliniczne wskazują na zależność stymulowanej przez odpowiednie leki odpowiedzi immunologicznej od zastosowania wcześniejszej radioterapii, w tym od sposobu frakcjonowania dawki. Retrospektywna analiza badania klinicznego KEYNOTE-001 wskazuje na dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego czasu przeżycia. Zastosowanie durwalumabu jako leczenia podtrzymującego u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania prowadzi do istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do placebo (badanie PACIFIC, mediana PFS odpowiednio 16,8 vs 5,6 miesięcy). Prowadzone obecnie badania przedkliniczne oraz kliniczne wskazują na synergistyczny efekt radioterapii i immunoterapii, którego znaczenie kliniczne z pewnością zostanie wykorzystane w strategii leczenia NDRP w najbliższych latach.

08

Electromagnetic navigate bronchoscopy: expanding option in lung care

Lars Ek

Dpt of Heart and Lung Diseases Skåne University Hospital, Lund, Sweden

Practical approach to the use of SuperD in daily work to quickly diagnose and initiate surgical treatment. The first part of my lecture is a discussion of how we approach the patient with a solitary pulmonary nodule (SPN)?

- Definition: what is a SPN.
- The magnitude of the problem.
- Which SPN needs morphological diagnosis and when to wait and see?
- Why morphological diagnosis – why not go for surgery directly?
- Available techniques — fluoroscopy, radial ultrasound (miniprobe), transthoracic needle aspiration (TTNA) and ENB.

Then we are going to discuss what electromagnetic navigation bronchoscopy (ENB) can contribute to solve the problem of diagnosis of SPN:

- Short description of the technique.
- Requirements.
- Indication and contraindication.
- Learning curve.
- Practical aspects.

The last part of my speech will summarise clinical datas and our own results regarding the yeild of the technique.

09

Zintegrowane badania PET/MRI. Projekt MOBIT**Dorota Jurgilewicz**

Samodzielną Pracownia Laboratorium Obrazowania Molekularnego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

Ogromny rozwój technologiczny ostatnich lat poszerzył znacznie możliwości diagnostyki obrazowej. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (PET/CT) z 18F-fluorodeoksyglukozą (FDG) odgrywa znaczącą rolę w ocenie stopnia zaawansowania (TNM) raka płuca. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowego badania hybrydowego PET/MR (jednoczasowe badanie pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z badaniem rezonansu magnetycznego) daje możliwości lepszej wizualizacji tkanek miękkich i struktur w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz wiąże się z istotną redukcją dawki promieniowania jonizującego. W projekcie MOBIT oceniana jest przydatność kliniczna PET/MRI w diagnostyce i w monitorowaniu leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC). Od grudnia 2016 roku do października 2017 roku przeprowadzono $n = 369$ badań pacjentów ze zdiagnozowanym w tomografii komputerowej guzem płuca. Badania wykonywane są trzykrotnie: w ocenie TNM w ramach kwalifikacji do leczenia operacyjnego, 3 miesiące i 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Obrazowanie PET/MR przeprowadzane jest za pomocą 3-teslowego aparatu Biograph mMR (Siemens) 60 ± 10 minut po podaniu dożylnym FDG w dawce 4 MBq/kg masy ciała. Po skanie całego ciała z użyciem bramkowanego oddechu wykonywane jest badanie MR z kontrastem gadolinowym klatki piersiowej z użyciem sekwencji: T1 VIBE, T2 HASTE, T2 BLADE. Uzyskane obrazy poddawane są analizie jakościowej i ilościowej z oceną lokalizacji, ilości i aktywności zmian z wyczeniem SUVmax (maksymalny wystandaryzowany wskaźnik wychwytu) FDG z użyciem oprogramowania Syngovia (Siemens). Wstępne wyniki badań wskazują na dużą przydatność badania PET/MR w kompleksowej diagnostyce pacjentów z NSCLC, szczególnie w detekcji zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych, w ocenie naciekania struktur klatki piersiowej (naczynia, opłucna), w wykrywaniu przerzutów odległych (w tym do ośrodkowego układu nerwowego), w planowaniu radioterapii oraz w ocenie skuteczności leczenia.

10

Diagnostyka mikroskopowa raka płuca — kiedyś**Ewa Kaznowska**

Katedra Nauk Morfologicznych Zakład Patomorfologii Uniwersytetu Rzeszowskiego, Polska

Rak płuca w ciągu niespełna półtora wieku stał się poważną chorobą społeczną będącą obecnie przyczyną około miliona zgonów rocznie na całym świecie. Pierwsze propozycje klasyfikacji raka płuca powstały w 1924 roku w oparciu o cechy morfologiczne obserwowane w mikroskopie świetlnym i naturalny przebieg wyróżnionych typów raka. Zostały one uwzględnione w pierwszej edycji klasyfikacji histologicznej guzów płuca WHO z 1967 roku. Od tamtej pory klasyczny podział raka płuca na 4 główne typy histopatologiczne podlegał stałym modyfikacjom w miarę rozwoju technik badawczych począwszy od barwień histochemicznych, poprzez ocenę ultrastruktury z zastosowaniem mikroskopu elektronowego i wykorzystanie metod immunohistochemii w celu identyfikacji podtypów raka. W ciągu minionej dekady nastąpił szybki rozwój zaawansowanych technik biologii molekularnej w badaniach nad nowotworami, a dzięki postępom w zrozumieniu złożoności biologii raka płuca, wkroczyliśmy w erę medycyny spersonalizowanej. W chwili obecnej nadrzędne znaczenie ma precyzyjne określenie mikroskopowego podtypu raka i jego profilu molekularnego. Rozpoznanie wyłącznie typu histologicznego raka płuca oraz określenie stopnia jego zaawansowania nie wystarcza już do ustalenia wariantu postępowania leczniczego, tak jak było to przyjęte w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, jednak niezmiennie stanowi podstawę diagnostyki histopatologicznej.

11

Jak pobieranie i przygotowanie materiału do badań molekularnych wpływa na ich wynik?**Paweł Krawczyk**

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

Precyzyjna diagnostyka genetyczna i immunohistochemiczna (IHC) mutacji w genie *EGFR*, ekspresji nieprawidłowego białka ALK i rearanzacji genu *ALK* ma olbrzymie znaczenie dla prawidłowej kwalifikacji chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) do terapii ukierunkowanych molekularnie. Niestety sposób pobierania, a następnie przygotowania materiału pobranego z guza lub przerzutów nowotworowych często uniemożliwia przeprowadzenie prawidłowego procesu diagnostycznego czynników predykcyjnych. W celu pobrania materiału u chorych na zaawansowane postaci NDRP najczęściej wykorzystuje się obecnie

modyfikacje technik bronchoskopowych, w tym biopsję cienkoigłową przezoskrzelową wykonywaną pod kontrolą USG. Tego rodzaju materiał zawiera często niewielką liczbę komórek nowotworowych. Badanie mutacji genu *EGFR* metodą real-time PCR możliwe jest w DNA wyizolowanym z komórek nowotworowych z preparatów cytologicznych wybarwionych hematoksyliną i eozyną oraz z materiałów przechowywanych w postaci bloczków parafinowych, a nawet, u wybranych chorych, z wolnego, nowotworowego DNA krążącego we krwi obwodowej. Natomiast badanie nieprawidłowości *ALK* metodą IHC i fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) może być wykonane tylko w materiale prawidłowo utrwalonym w formalinie i archiwizowanym w postaci bloczków parafinowych (konieczność wytworzenia cytoblocków w przypadku posiadania materiału z biopsji cienkoigłowej). Miejsce występowania komórek nowotworowych musi być zaznaczone przez patomorfologa, który decyduje o przekazaniu materiału do badań genetycznych (nie dotyczy to wolnego, nowotworowego DNA). Badania czynników predykcyjnych u chorych na NDRP wykonywane są najczęściej w sposób sekwencyjny. Po wykluczeniu obecności mutacji w genie *EGFR*, przystępuje się do diagnostyki nieprawidłowości *ALK*. Metodą IHC ocenia się ekspresję nieprawidłowego białka *ALK* na powierzchni komórek nowotworowych, a w przypadku jej wykrycia potwierdza się obecność rearanżacji genu *ALK* metodą FISH. Niestety niewłaściwy sposób archiwizacji materiału cytologicznego lub tkankowego (nieodpowiedni roztwór formaliny, zbyt długi lub zbyt krótki czas utrwalania, nieodpowiednia proporcja pomiędzy objętością utrwalacza i wycinka, nieodpowiednia temperatura parafiny) powoduje, że wyniki badania nieprawidłowości genów *EGFR* i *ALK* mogą być nieprawidłowe. Degradacja DNA w wyniku chemicznej i termicznej obróbki materiału może skutkować niediagnostycznymi lub fałszywie ujemnymi wynikami badania mutacji genu *EGFR* metodą real-time PCR. W przypadku badania nieprawidłowości *ALK* w niewłaściwie przygotowanym materiale obserwujemy najczęściej niediagnostyczne lub fałszywie dodatnie wyniki badania IHC i niediagnostyczne wyniki badania FISH. Najbardziej niebezpieczna sytuacja powstaje w przypadku uzyskania fałszywie dodatniego wyniku badania IHC i braku możliwości potwierdzenia rearanżacji genu *ALK* metodą FISH (niediagnostyczne badanie FISH).

12

Algorytm postępowania w terapiach zaawansowanego NDRP (w którym miejscu jesteśmy, sytuacja w Polsce na tle osiągnięć)

Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

Stosowany w Europie algorytm postępowania terapeutycznego w miejscowo zaawansowanym i zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) precyzują zalecenie *European Society for Medical Oncology* (ESMO). Uwzględniają one wszystkie terapie zarejestrowane w procedurze centralnej w krajach UE. Podstawowym czynnikiem decydującym o wyborze metody leczenia (poza czynnikami, które mogą zdyskwalifikować chorego od leczenia systemowego, np. zły stan sprawności) jest rozpoznanie patomorfologiczne nowotworu. U chorych na raka płaskonabłonkowego, u których stwierdza się ekspresję cząsteczki PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych w I linii leczenia możliwe jest zastosowanie pembrolizumabu. U pozostałych chorych stosuje się chemioterapię dwulekową opartą na związkach platyny i jednym z cytostatyków III generacji (z wyjątkiem pemetreksedu) ewentualnie w połączeniu z nectinumabem. W II linii leczenia u chorych na raka płaskonabłonkowego można zastosować jeden z inhibitorów immunologicznych punktów kontroli (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab), jeśli immunoterapia nie była stosowana w I linii leczenia. Chemioterapia II lub III (po niepowodzeniu immunoterapii) linii wykorzystuje monoterapię docetaksemem. U chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy w I linii leczenia stosuje się: inhibitory kinazy tyrozynowej *EGFR* w przypadku wykrycia mutacji w genie *EGFR*, kryzotylinb w przypadku wykrycia rearanżacji genu *ALK*, pembrolizumab u chorych z ekspresją PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych i bez nieprawidłowości genów *EGFR* i *ALK* lub chemioterapię opartą na związkach platyny i pemetreksedzie ewentualnie z dodatkiem bewacyzumabu u pozostałych chorych (po zakończeniu chemioterapii możliwe jest u wybranych chorych leczenie podtrzymujące). Schemat II linii leczenia uzależniony jest od profilu molekularnego i immunologicznego komórek nowotworowych oraz od rodzaju zastosowanej terapii I linii. W przypadku oporności komórek nowotworowych na IKT *EGFR* I i II generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib) w mechanizmie selekcji klonu komórek nowotworowych z mutacją Thr790Met genu *EGFR* stosuje się ozymertynib. Alektynib i cerytynib można zastosować u chorych z wtórną opornością na kryzotylinb. Inhibitory immunologicznych punktów kontroli można wykorzystywać w terapii II linii u chorych wcześniej nie leczonych immunoterapią oraz u chorych z mutacjami genu *EGFR* i rearanżacją genu *ALK* po wyczerpaniu możliwości terapii ukierunkowanych molekularnie. Chemioterapia II linii obejmuje docetaksel w połączeniu z nintedanibem. Polscy chorzy na NDRP mogą otrzymać chemioterapię, ale mają ograniczony dostęp do innowacyjnych leków onkologicznych. Refundacją w ramach programów lekowych objęte są: erlotynib i gefitynib w I i II linii leczenia, afatynib w I linii leczenia, ozymertynib u chorych z wtórną opornością na jeden z wyżej wymienionych leków oraz kryzotylinb w II linii leczenia. Brak jest refundacji immunoterapeutyków oraz leków antyangiogennych. W ciągu najbliższych miesięcy należy się spodziewać nowych rejestracji IKT *EGFR*, *ALK* i *ROS1* w I linii leczenia chorych na NDRP, ale te terapie będą mogły być wykorzystane w Polsce dopiero po objęciu ich refundacją, a proces refundacyjny zajmuje w naszym kraju około 2 lat.

13

Znaczenie ekspresji PD-L1 w określaniu wskazań do leczenia chorych na NDRP

Paweł Krawczyk

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

Immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych stała się przełomem w leczeniu chorób nowotworowych, w szczególności niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) i czerniaka. W leczeniu zaawansowanego NDRP zastosowanie znalazły przeciwciała anti-PD-1 (*programmed death 1*) — niwolumab i pembrolizumab oraz anti-PD-L1 (*programmed death ligand 1*) — atezolizumab. Niestety nie wszyscy chorzy odnoszą korzyść ze stosowania wymienionych leków. Czynnikiem predykcynym kwalifikującym do leczenia miała być ekspresja cząsteczki PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i immunologicznych naciekających guz. Jednak chorzy na płaskonabłonkowego raka płuca odnoszą zazwyczaj większą korzyść z terapii II linii niwolumabem niż docetaksel niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Mediana czasu życia chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych jest dłuższa w przypadku zastosowania u nich niwolumabu niż docetakselu. Natomiast korzyść ze stosowania niwolumabu i docetakselu u chorych z takim rozpoznaniem nowotworu, ale bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych jest porównywalna. Pembrolizumab obniża ryzyko zgonu w porównaniu do standardowej chemioterapii zarówno w I jak i w II linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych (w kwalifikacji do terapii pembrolizumabem w I linii leczenia niezbędne jest stwierdzenie ekspresji PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych). Atezolizumab wykazuje przewagę nad chemioterapią II linii za pomocą docetakselu u chorych na NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych i immunologicznych. Rozbieżne wyniki badań klinicznych nad rolą ekspresji PD-L1 jako czynnika predykcynego w kwalifikacji do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontroli mogą wynikać z istotnych różnic w sposobie badania i oceny ekspresji PD-L1 metodą immunohistochemiczną (IHC). Do ujednoczenia sposobu prowadzenia testów IHC mają doprowadzić wyniki międzynarodowych badań Blue Print 1 i 2. Jednak nawet najlepiej opracowany test diagnostyczny nie umożliwi dokładnego określenia ekspresji PD-L1 w drobnych wycinkach z guza (heterogenność guza) oraz nie pozwoli na przewidywanie zmian w ekspresji PD-L1 zachodzących pod wpływem wcześniejszej chemioterapii.

14

Niedobnokomórkowy rak płuca w stadium zaawansowanym — obecne możliwości leczenia systemowego wobec wytycznych

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

Systemowe leczenie jest — obok radioterapii i objawowego postępowania — jedną z metod wykorzystywanych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. Zastosowanie określonej metody leczenia zależy od czynników demograficzno-klinicznych chorego oraz charakterystyki patomorfologicznej i molekularnej nowotworu. Większość chorych, którzy kwalifikują się do systemowego leczenia, powinno otrzymywać chemioterapię (pierwsza linia — schematy 2-lekowe z pochodnymi platyny, druga linia — docetaksel lub pemetreksed). Chorzy, u których nowotwór wykazuje obecność aktywujących mutacji w genie *EGFR* lub rearanzacji genów *ALK* lub *ROS1*, powinni — według wytycznych — otrzymywać odpowiednie leki ukierunkowane molekularnie (anty-*EGFR* lub anty-*ALK/ROS1* w pierwszej lub drugiej linii leczenia). Zastosowanie nowych możliwości leczenia z wykorzystaniem immunoterapii lub inhibitorów angiogenezy powinno być — według międzynarodowych wytycznych — rozważane w zależności od uwarunkowań rejestracyjnych i refundacyjnych. Lekowy program w Polsce obejmuje obecnie stosowanie pemetreksedu w pierwszej (schemat 2-lekowy) lub drugiej linii leczenia (monoterapia), inhibitorów tyrozynowej kinazy *EGFR* I i II generacji w pierwszej (afatynib, erlotynib i gefitynib) lub drugiej linii leczenia (erlotynib i gefitynib) oraz III generacji (ozymertynib) w drugiej linii leczenia, inhibitora *ALK* (kryzotynib) w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Leki cytotoksyczne — inne niż pemetreksed — są w Polsce stosowane z wykorzystaniem katalogu substancji czynnych wykorzystywanych w chemioterapii. Ewolucja możliwości systemowego leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym jest w Polsce niewątpliwa, ale konieczne jest określenie możliwości finansowania leczenia pierwszej linii z udziałem kryzotynibu oraz stosowania podczas leczenia drugiej linii immunoterapii (szczególnie chorzy na raka płaskonabłonkowego) i nintedanibu (lek antyangiogeny — chorzy na raka gruczołowego).

15

Złośliwy międzybłoniak opłucnej — leczenie antyangiogenne i immunoterapia

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest u większości chorych rozpoznawany w stadium zaawansowanym. Standardem systemowego leczenia pierwszej linii chorych jest chemioterapia z udziałem cisplatyny i pemetreksedu. Czas przeżycia całkowitego chorych poddawanych chemioterapii według wymienionego schematu wynosi 14 miesięcy. Wyniki leczenia drugiej linii po wystąpieniu progresji choroby są niezadowolające. Oba fakty stanowią uzasadnienie dla poszukiwania metod bardziej skutecznego leczenia systemowego. Dodanie do chemioterapii pierwszej linii bewacyzumabu (lek o działaniu antyangiogennym) w badaniu MAPS pozwoliło wydłużyć o około 3 miesiące czas przeżycia całkowitego chorych (mediana — odpowiednio — 19 i 16 miesięcy) przy większej częstości występowania niepożądanych działań typowych dla inhibitorów angiogenezy (nadciśnienie tętnicze i inne powikłania sercowo-naczyniowe). Nintedanib, który jest również lekiem o działaniu antyangiogennym, w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii wydłużył czas przeżycia całkowitego o około 4 miesiące w badaniu LUME-MESO (mediana — odpowiednio — 18 i 14 miesięcy). Badania nad wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej dotyczyły drugiej linii leczenia chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej chemioterapii z udziałem cisplatyny i pemetreksedu. W badaniu MAPS-2 stosowano niwolumab samodzielnie lub w skojarzeniu z ipilimumabem i w obu ramionach badania osiągnięto przeżycie 1-roczone u około 50% chorych. Podobne obserwacje pochodzą z badania KETNOTE-028 (mediana czasu przeżycia całkowitego — około 18 miesięcy). Leki antyangiogenne i immunoterapia są obiecującymi metodami leczenia systemowego chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stadium zaawansowanym. Konieczne są dalsze badania prospektywne w celu określenia podgrup chorych z największymi szansami osiągnięcia korzyści w następstwie stosowania obu metod leczenia.

16

Rak płuca — to trzeba wiedzieć

Renata Langfort

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Jeszcze na początku XX wieku, rak płuca należał do rzadko spotykanych chorób nowotworowych. Od lat 50. poprzedniego wieku rozpoczął się dramatyczny wzrost zachorowań na całym świecie, określane nawet rodzajem epidemii. Obecnie w większości krajów na świecie, w tym również w Polsce rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z przyczyn nowotworowych zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn. Niewątpliwie jedną z przyczyn tak gwałtownego wzrostu zachorowań jest rozpowszechniony nałóg palenia papierosów, jak również zanieczyszczenie środowiska.

Rokowanie w raku płuca nadal jest niekorzystne, 5 lat przeżywa tylko 17% chorych. Niska przeżywalność związana jest przede wszystkim z późnym rozpoznaniem choroby. U 70% pacjentów nowotwór jest diagnozowany w zaawansowanym stadium, gdy najbardziej skuteczne leczenie operacyjne, nie jest możliwe. Inną przyczyną późnego wykrycia choroby jest brak skutecznych programów przesiewowych pozwalających na wykrycie raka we wczesnym stadium rozwoju.

W ok. 10%–15% przypadków rak płuca pojawia się u osób nigdy niepalących papierosów i zwykle dotyczy młodych kobiet, częściej wykazuje utkanie gruczolakoraka, jak również charakteryzuje się odmiennym profilem molekularnym (*EGFR, ALK, PTEN, PIK3CA*), w porównaniu z rakami płuca stwierdzanymi u palaczy (*KRAS, STK11, SMARCA4*).

Ponad 85% przypadków raka płuca odpowiada rakowi niedrobnokomórkowemu (NDRP), pozostałe 15% rakowi drobnokomórkowemu (RDP). Odróżnienie obu postaci morfologicznych jest istotne ze względu na różne rokowanie i odmienny sposób leczenia.

Rak drobnokomórkowy w momencie rozpoznania zwykle jest chorobą uogólnioną, wymagającą leczenia skojarzonego, natomiast algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia NDRP zależy od stopnia zaawansowania klinicznego. W nieoperacyjnych postaciach NDRP, przed podjęciem odpowiedniego leczenia istotne jest określenie czy rak jest płaskonabłonkowy, gruczolowy, czy typu NOS (*not otherwise specified*), czyli nie wykazuje morfologicznych cech różnicowania wymienionych podtypów. Ustalenie morfologii NDRP wynika z konieczności wykonania badań immunohistochemicznych i testów molekularnych, pozwalających na wyodrębnienie grupy chorych, u których możliwe byłoby zastosowanie tzw. terapii celowanej.

Ponieważ w około 70% przypadków rozpoznanie nieoperacyjnego NDRP opiera się na badaniu materiału cytologicznego lub małych wycinków, najczęściej pobranych w trakcie bronchofiberoskopii, niezwykle istotna jest świadomość racjonalnego dysponowania materiałem, który służy nie tylko do ustalenia rozpoznania, ale także jest niezbędny do określenia biomarkerów o predykcyjnym znaczeniu. W związku z tym istotna jest nie tylko współpraca interdyscyplinarna (klinicysta-radiolog-patomorfolog-biolog molekularny), ale również kształcenie zespołów techników i diagnostów laboratoryjnych, którzy są odpowiedzialni za właściwe przygotowanie materiału cytologicznego i histologicznego.

17

Jak, kiedy i komu oznaczać ekspresję PD-L1?**Renata Langfort**

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Rosnąca liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca zarówno na świecie, jak i w Polsce stała się przyczyną poszukiwania skutecznych metod leczenia. Leczenie operacyjne, przynoszące największe korzyści, możliwe jest jedynie w małej grupie, około 30% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Dla pozostałych pacjentów jedyną szansą leczenia pozostaje chemioterapia lub/i radioterapia. W ostatnich latach pojawiły się nowe możliwości. Po terapii celowanej inhibitorami kinazy tyrozynowej, obecnie duże nadzieje wiąże się z immunoterapią, której założeniem jest

oddziaływanie na układ immunologiczny pacjenta, zablokowany przez nowotwór. Przywrócenie komórkom, od których zależy sprawna obrona organizmu, jakimi są limfocyty, zdolności do niszczenia komórek nowotworowych prowadzi do zahamowania wzrostu i zniszczenia komórek raka. Pomimo skuteczności działania immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał przeciwko receptorom PD-1 (*programmed death receptor*) i cząsteczce PD-L1 (*programmed death ligand*), pojawia się wiele pytań i wątpliwości. Niewątpliwie, spektakularne efekty działania immunoterapii widoczne są w grupie chorych z potwierdzoną badaniem immunohistochemicznym (IHC) ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych. Ale skuteczne działanie immunoterapii stwierdza się również wśród chorych, u których nie wykazano ekspresji PD-L1, jak również jej wystąpienie nie zawsze wiąże się z odpowiedzią na leczenie przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-PD-L1. W związku z tym pojawia się pytanie dotyczące wartości predykcyjnej wykonywanych badań IHC.

Problemem jest również wybór testu kwalifikującego do leczenia. Dotychczas zarejestrowane leki blokujące cząsteczkę PD-1, która znajduje się na limfocytach lub ligand dla niej, PD-L1, obecny na komórkach nowotworowych oraz komórkach immunologicznych prezentujących antygen są związane z odrębnymi testami IHC. Każdy test wymaga innej platformy diagnostycznej, jak również w każdym jest stosowany inny punkt odcięcia, czy różna skala decydujące o możliwości podjęcia leczenia.

Problemem jest także dostępność materiału, na podstawie którego należy ocenić ekspresję PD-L1. Testy IHC zostały zwalidowane w odniesieniu do materiału pooperacyjnego, który pozwala na wykonanie wielu badań dodatkowych, podczas gdy zdecydowana większość chorych jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby, w oparciu o małe wycinki lub materiał cytologiczny, które znacznie ograniczają możliwości wykonania wielu badań.

Ograniczenia i trudności wynikające z dostępności materiału wymagają wypracowania odpowiedniego algorytmu diagnostycznego, który pozwalałby racjonalnie nim dysponować. Prowadzone obecnie wielośrodkowe badania zmierzają do wyboru jednego, najbardziej swoistego przeciwciała kwalifikującego do leczenia każdym z preparatów.

18

Międzybłoniak opłucnej, rozrost reaktywny czy przerzut?**Renata Langfort**

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Opłucna jest narządem, w którym mogą pojawiać się zarówno pierwotne nowotwory złośliwe, spośród których najczęstszym jest międzybłoniak (MM, *malignant mesothelioma*), przerzuty nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych oraz zmiany zapalne, odczynowe, często ze współistniejącym rozrostem komórek mezotelium lub włóknieniem podścieliska.

Przerzuty występują około 20-krotnie częściej niż pierwotne nowotwory opłucnej i najczęściej są spowodowane rakiem jajnika, trzonu macicy, gruczołu piersiowego, żołądka i nerki.

Ponad 40% pierwotnych raków płuca, głównie gruczołowych nacieka opłucną płucną, niekiedy w postaci szerzącego się obwodowo nacieku, powodującego pogrubienie opłucnej i objawy sugerujące MM (tzw. *pseudomesotheliomatous adenocarcinoma*).

Rozpoznanie MM, a przede wszystkim jego różnicowanie z innymi nowotworami złośliwymi zajmującymi opłucną oraz z reaktywnymi zmianami mezotelium stanowią ogromny problem diagnostyczny. Trudności te są związane z rodzajem i wielkością pobieranego materiału oraz z różnorodnością morfologiczną międzybłoniaków. W związku z tym, że choroby opłucnej często manifestują się nawracającym płynem w jamie opłucnowej, materiałem ocenianym przez patomorfologa jest na ogół materiał cytologiczny (rozmary oraz cytobloczki), bądź niewielkie wycinki pobrane w trakcie biopsji opłucnej. Unikatowość materiału wymaga nie tylko racjonalnego zlecenia badań dodatkowych, ale także dużego doświadczenia ze strony lekarza patomorfologa. Niezwykle istotna jest również współpraca interdyscyplinarna pomiędzy specjalistami zajmującymi się rozpoznaniem i leczeniem chorób opłucnej.

Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa MM opłucnej wymaga wykorzystania panelu odpowiednio dobranych przeciwciał immunohistochemicznych (IHC). Wskazane jest zastosowanie przynajmniej dwóch markerów charakterystycznych dla komórek międzybłonia i dwóch, których dobór zależy od rodzaju nowotworu, z którym różnicuje się MM. Ograniczenie badań IHC związane jest z czułością i swoistością stosowanych markerów oraz z typem histologicznym MM. O ile w diagnostyce MM nabłonkowych IHC jest bardzo pomocna, to w MM mięsakiowatych i desmoplastycznych bywa zawodna.

Duże problemy przysparza odróżnienie MM od reaktywnego rozrostu międzybłonia. Przede wszystkim ze względu na brak przeciwciał umożliwiających odróżnienie nowotworowych komórek mezotelium od zmienionych odczynowo. Najczęściej wykorzystywane markery

IHC (EMA, desmina, GLUT-1, p53, Ki-67) często pozwalają na przybliżenie rozpoznania, ale interpretacja odczynów wymaga ogromnego doświadczenia patomorfologa.

Ponadto, jednym z istotnych kryteriów morfologicznych MM jest naciekanie podścieliska przez komórki nowotworowe. Materiał cytologiczny, nawet wzbogacony o cytobloczki oraz wielkość wycinków mogą nie pozwolić na stwierdzenie zajęcia tkanek otaczających komórki międzybłonka.

Diagnostyka MM i różnicowanie z chorobami nowotworowymi i nienowotworowymi jest niezwykle trudne. Specyficzność i czułość reakcji IHC w aspekcie diagnostyki różnicowej nie sięga 100%, dlatego wnioski należy wyciągać z dużą ostrożnością, zawsze w kontekście danych klinicznych i obrazu radiologicznego, w ośrodkach mających doświadczenie diagnostyczne.

19

Możliwości diagnostyczne oceny rearanżacji ALK

Renata Langfort

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Rozwój medycyny personalizowanej jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat i wprowadzenie nowych metod leczenia zmieniły zasady diagnostyki mikroskopowej pierwotnego raka płuca.

Jeszcze do niedawna, największe znaczenie w wyborze leczenia zaawansowanej postaci raka płuca miało odróżnienie raka drobno- od niedrobnokomórkowego (NDRP). Obecnie istotne stało się również określenie postaci morfologicznej NDRP. Sprecyzowanie podtypu NDRP wynika z konieczności wykonania testów molekularnych w celu identyfikacji mutacji, których wykrycie pozwala na zastosowanie odpowiedniej terapii celowanej.

W nieoperacyjnych postaciach NDRP, rekomendowany aktualnie algorytm diagnostyczny wymaga ustalenia postaci morfologicznej NDRP, a u chorych z rozpoznaniem gruczolakorakiem bądź rakiem o immunofenotypie gruczolakoraka, NDRP z komponentem gruczolakoraka lub NDRP, bez możliwości określenia podtypu (NDRP typu NOS), wykonania badań molekularnych w kierunku występowania mutacji *EGFR*. W przypadku negatywnego wyniku testu na obecność mutacji *EGFR*, konieczne jest oznaczenie obecności rearanżacji *ALK*. Do wykrycia fuzji genu *ALK* wykorzystywana jest przede wszystkim metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH), z zastosowaniem sond DNA (*dual-labeled break-apart*) z fluorescencyjnymi barwnikami, badania immunohistochemiczne (IHC) oraz łańcuchowa reakcja polimerazy z użyciem odwrotnej transkryptazy (RT-PCR). Ostatnia z metod, ze względu na wysokie koszty jest rzadko wykorzystywana, natomiast najczęściej stosowane są badanie FISH i IHC. Metoda FISH w niektórych krajach, w tym również w Polsce jest wymagana do oznaczenia obecności rearanżacji *ALK* przed podjęciem terapii celowanej. Jednak coraz powszechniejsze staje się badanie IHC, które pod wieloma względami wydaje się lepsze niż FISH. Przede wszystkim jest tańszą metodą, szybszą, łatwiejszą w ocenie, bardziej dostępną, nie wymagającą specjalnego wyposażenia, zwłaszcza mikroskopu fluorescencyjnego, możliwą do wykonania w każdym zakładzie patomorfologii dysponującym pracownią immunohistochemiczną. Ponadto badanie jest możliwe do wykonania zarówno w materiale tkankowym, utrwalonym i zatopionym w bloczkach parafinowych (FFPE), jak również cytologicznym.

Obecnie są dostępne dwa przeciwciała; D5F3 i 5A4, charakteryzujące się podobnie wysoką czułością i swoistością. Pierwsze z nich jest wykorzystywane jako diagnostyczny test towarzyszący (*companion diagnostic test*), kwalifikujący do leczenia inhibitorami ALK.

Za dodatnią uważa się silną reakcję ziarnistą cytoplazmatyczną, czasami z podkreśleniem błony komórkowej. Każdy odsetek komórek nowotworowych wykazujących intensywną reakcję jest uznawany za dodatni wynik. Ocena reakcji IHC nie wymaga określenia liczby komórek nowotworowych wykazujących ekspresję, natomiast istotne jest odróżnienie odczynów nieswoistych. W związku z tym konieczne jest wykonywanie jednoczesnej kontroli pozytywnej i negatywnej.

Rekomendowany algorytm diagnostyczny zaleca wykonanie badania FISH w przypadkach, w których badaniem IHC stwierdza się dodatnią reakcję z przeciwciałem D5F3, niezależnie od jej intensywności i rozległości. Negatywna reakcja IHC wskazuje na brak rearanżacji ALK w komórkach raka i nie wymaga badania FISH.

W związku z tym, diagnostyka IHC może być stosowana jako metoda przesiewowa umożliwiająca wyodrębnienie grupy chorych, u których należy przeprowadzić badanie FISH w celu potwierdzenia lub wykluczenia występowania rearanżacji ALK.

Ogromna większość NDRP rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium choroby, w oparciu o materiał cytologiczny i małe, kilkumilimetrowe wycinki, najczęściej pobrane w trakcie bronchofiberoskopii. Ze względu na unikatowość materiału, konieczność racjonalnego wykorzystania w celu nie tylko ustalenia rozpoznania, ale również określenia biomarkerów pozwalających na zastosowanie właściwego leczenia, najkorzystniejsze jest opracowanie materiału w jednym ośrodku, dysponującym zapleczem patomorfologicznym z możliwością wykonania badań molekularnych.

20

Co ważne w diagnostyce patomorfologicznej i czego oczekiwać od patomorfologa?

Renata Langfort

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Podstawowym celem badania patomorfologicznego jest stwierdzenie występowania komórek nowotworowych w ocenianym materiale, określenia czy nowotwór jest łagodny, czy złośliwy, w przypadku nowotworu złośliwego ustalenia typu morfologicznego (rak vs mięsak vs chłoniak). Rozpoznanie raka wymaga odpowiedzi na pytanie, czy zmiana jest pierwotnym rakiem płuca, czy przerzutem nowotworu z innego narządu. Nie zawsze jest to łatwe i możliwe. Pomocne w ustaleniu rozpoznania mogą być badania immunohistochemiczne, z wykorzystaniem odpowiednio dobranego panelu przeciwciał, a przede wszystkim korelacja z danymi klinicznymi. Informacja o przeszłości onkologicznej pacjenta, opis badania histopatologicznego z uwzględnieniem stopnia zaawansowania przebytej choroby, zastosowanego leczenia, a przede wszystkim możliwość porównania preparatów mikroskopowych aktualnej zmiany z wcześniejszą są kluczowe dla ustalenia właściwej diagnozy. Różnicowanie pomiędzy pierwotnym a przerzutowym nowotworem ma kluczowe znaczenie dla dalszego sposobu postępowania z chorym.

Do niedawna najistotniejszym czynnikiem rokowniczym było odróżnienie raka drobnokomórkowego od niedrobnokomórkowego (NDRP), co wynikało z odmiennego przebiegu i leczenia obu chorób. Od kilku lat, od momentu wprowadzenia nowych metod leczenia, przede wszystkim terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej, niezwykle ważne jest również określenie postaci morfologicznej NDRP, zwłaszcza u chorych z zaawansowaną, nieoperacyjną postacią raka. Ustalenie podtypu NDRP wynika z konieczności wykonania testów molekularnych, które pozwalają na wyodrębnienie grupy pacjentów kwalifikujących się do terapii celowanej.

W związku z tym, że zdecydowana większość rozpoznań mikroskopowych jest ustalana w oparciu o unikatowy materiał cytologiczny i wycinki pobrane w trakcie bronchofiberoskopii, istotny jest racjonalny wybór badań dodatkowych, które służą nie tylko do ustalenia rozpoznania, ale również do określenia biomarkerów predykcyjnych, pozwalających na wybór odpowiedniej terapii.

Właściwe rozpoznanie patomorfologiczne oraz racjonalne postępowanie z materiałem cytologicznym i histologicznym zależą od dobrej współpracy interdyscyplinarnej pomiędzy pulmonologiem, radiologiem, torakochirurgiem i biologiem molekularnym. Tworzenie zespołów specjalistów zajmujących się diagnostyką i leczeniem raka płuca, najlepiej na bazie ośrodków dysponujących w swoich strukturach możliwością wykonania nie tylko badania patomorfologicznego, ale także molekularnego byłoby najlepszym rozwiązaniem. Zapewniałoby szybkie rozpoznanie, określenie czynników predykcyjnych kwalifikujących do leczenia.

21

Advances in immuno-oncology

Natasha B. Leighl

University of Toronto, Canada

Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada

The advent of immune checkpoint inhibitors in lung cancer has rapidly changed the current paradigm of treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. Currently, 3 agents are approved in the second-line setting, nivolumab and atezolizumab in all advanced NSCLC patients, and pembrolizumab in those with PDL-1 staining (tumour proportion score, TPS, $\geq 1\%$ second line). More recently, first-line pembrolizumab has demonstrated better response, progression-free and overall survival, as well as quality of life compared to first-line platinum doublet chemotherapy in patients with PDL-1 strongly positive tumours (TPS $\geq 50\%$, 22C3 antibody) with advanced *EGFR/ALK* wild type NSCLC. In the setting of stage III unresectable NSCLC, maintenance durvalumab, a PDL-1 inhibitor, has demonstrated a median progression-free survival benefit of 11 months, and mature survival data are pending. Interestingly, patients did not experience higher rates of pneumonitis in the treatment arm versus placebo, but they did not have better quality of life despite the progression-free survival advantage. The US Food and Drug Administration has recently approved the combination of pembrolizumab plus pemetrexed/carboplatin in the first-line setting, irrespective of PDL-1 expression, based on a small phase II study showing better response rate, progression-free and recently overall survival compared to pemetrexed/carboplatin alone. Toxicity was higher in the combination arm, with increased response rates in patients with both PDL-1 negative and strongly positive tumours with the combination.

Exciting activity has been seen with combination checkpoint inhibitors in small cell lung cancer and mesothelioma, (nivolumab plus ipilimumab), and also with single agent therapy. Activity has also been seen in thymic carcinoma, although with a concerning incidence of autoimmune toxicities.

Identification of predictive biomarkers for patient selection is also an area of active investigation. In addition to PDL-1 tumour expression, tumour mutation burden in tumour and blood appear associated with benefit from checkpoint inhibitors. Additional potential biomarkers include gene signatures (e.g. interferon gamma), concurrent mutations (e.g. *LKB1/STK11*, *MET*, *EGFR* wild type), and the presence of neoantigens.

Moving forward, trials are ongoing testing PD-1 axis inhibitors in the adjuvant setting, and in combination with other immune agents and chemotherapy. Exciting combinations are underway including the combination of IDO inhibitors plus PD-1 checkpoint inhibitors

with a response rate in a phase II study of 39% in patients with both PDL-1 negative and positive tumours. Other exciting combinations are under investigation including vaccines and other novel immunotherapy agents.

22

Systemic treatment of lung cancer in 2030

Robert Pirker

Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Austria

Systemic therapy of lung cancer currently includes chemotherapy, targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. Systemic treatment depends on tumor histology, molecular tumor characteristics, tumor stage, and patient-related factors including age, performance status and co-morbidity. Several advances in systemic therapy both in the palliative and curative settings will occur until 2030. In advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), palliative chemotherapy will remain a cornerstone of systemic therapy in 2030, particularly in patients without driver mutations. Novel anticancer drugs with improved efficacy and/or better tolerability will enter clinical practice. Guidance of chemotherapy by predictive molecular biomarkers in routine practice, however, will remain unlikely because of the molecular complexity of NSCLC. Relevant advances will occur with immune therapies. These include novel immune checkpoint inhibitors, better selection of patients by predictive biomarkers, and combinations of immune checkpoint inhibitors with other immune therapies or chemotherapy. In patients with driver mutations, next generation tyrosine kinase inhibitors will enter clinical practice. These drugs will more specifically target the mutations including resistance mutations. The most appropriate scheduling of tyrosine kinase inhibitors will also have been better defined by 2030. Finally, the systemic therapies will increasingly be judged based on their values. In locally advanced NSCLC, chemoradiotherapy will remain standard by 2030, although immune checkpoint inhibitors will have entered clinical practice in selected patients. In patients with completely resected NSCLC, adjuvant chemotherapy will remain standard treatment and immune checkpoint inhibitors as well as tyrosine kinase inhibitors probably will be established as standard treatment in selected patients.

In patients with small cell lung cancer, improvements in systemic treatment have been difficult to be achieved and, therefore, any prediction in potential treatment advances by 2030 would remain speculative.

23

Badanie STARTRK-2 w Polsce i na świecie

Rodryg Ramlau

Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Wstęp: Odkrycie istotnych zmian genetycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) doprowadziło do rozwoju nowych terapii celowanych i nowego paradygmatu leczenia chorych z nowotworami płuc. Do 69% chorych z zaawansowanym NDRP może mieć potencjalnie aktywny cel molekularny. Chorzy z nowotworami posiadający określone zmiany genetyczne odnoszą korzyści z terapii ukierunkowanych molekularnie, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej (IKT). Mutacje EGFR i fuzje ALK wykryte zostały u chorych z gruczołowym NDRP i wiążą się z wystąpieniem odpowiedzi klinicznej na IKT EGFR i IKT ALK. Cały czas, zwłaszcza w gruczołowym NDRP, wykrywane są nowe mutacje i amplifikacje genów, które potencjalnie mogą być poddane terapiom ukierunkowanym molekularnie, włączając ERBB2, BRAF i MET, a także fuzje ROS1, RET i NTRK (trzy geny: NTRK1, NTRK2 i NTRK3, kodujące trzy proteiny: TrkA, TrkB i TrkC). Ostatnio wykazano aktywność IKT charakterystycznych dla rodziny NTRK, jak również ROS1 i ALK w podgrupie chorych z guzami litymi, w tym z NDRP, u których występują fuzje tych genów. Chorzy z nowotworami wywołanymi przez fuzje genów NTRK, nie mają dostępnych zaakceptowanych ukierunkowanych molekularnie opcji terapeutycznych. Znaczenie tych zmian genetycznych dla chorych z NDRP i odpowiadający mu potencjał inhibitorów NTRK jako nowej linii leczenia w NDRP, jest w tej chwili przedmiotem badań. Lukę w leczeniu NDRP stanowią też leki ukierunkowane molekularnie, które przekraczają barierę krew-mózg i są stosowane w leczeniu przerzutów do mózgu. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest powszechną lokalizacją przerzutów u chorych z NDRP. 40–50% chorych ma przerzuty do OUN w czasie trwania choroby [1], a do 22% ma przerzuty w momencie rozpoznania NDRP [2]. Zaobserwowano, że entrektynib (RXDX-101), silny i selektywny inhibitor kinaz NTRK, ROS1 i ALK, będący w toku badań, dostępny w formie doustnej, wykazuje penetrację do OUN. W badaniach przedklinicznych na myszach dotyczących NDRP wywołanego przez fuzje ALK i dającego przerzuty do mózgu, entrektynib zwiększył wskaźnik przeżycia do 57 dni vs 34 dni ($p < 5 \times 10^{-4}$).

Materiał i metody: W dwóch badaniach klinicznych fazy pierwszej (ALKA-372-001 i STARTRK-1), 119 chorych było leczonych entrektynibem [3]. Analizowano skuteczność w subpopulacji chorych z obecnością fuzji NTRK, ROS1 lub ALK, którzy wcześniej nie byli leczeni IKT odpowiednimi dla wykrytych fuzji i którzy otrzymali entrektynib w dawkach skutecznych terapeutycznie.

STARTRK-2 (*Studies of Tumor Alterations Responsive to Targeting Receptor Kinases-2*) jest globalnym wieloośrodkowym badaniem fazy drugiej, prowadzonym metodą otwartej próby oraz realizowanym metodą „koszykową” (*basket study*) w leczeniu inhibitorem kinaz tyrozynowych — entrektynibem, chorych z miejscowo zaawansowaną lub uogólnioną postacią guzów litych z obecnością fuzji genów NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 lub ALK. Badanie nadal rekrutujące w 150 ośrodkach na świecie.

Wyniki: Dla 24 chorych w badaniach fazy pierwszej z pozaczaszkowymi guzami litymi, odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) wyniósł 79% (19/24) z zachowaniem dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa. Odpowiedź zaobserwowano u 5/8 chorych z pierwotnymi lub wtórnymi nowotworami OUN, włączając w to chorego z NDRP z wykrytą fuzją genu NTRK1 i kilku chorych z NDRP z wykrytymi fuzjami ROS1. Chory z NDRP z wykrytą fuzją SQSTM1-NTRK1 miał 15–20 przerzutów do OUN podczas wizyty wejściowej do badania, bez wcześniejszego napromieniania, uzyskał całkowitą odpowiedź śródczaszkową przy zastosowaniu terapii entrektynimem trwającą 15 miesięcy (do momentu pozyskania danych). Chorzy z NDRP z fuzjami ROS1 wykazali również silną regresję przerzutów do OUN [3, 4]. W kohorcie 32 chorych z NDRP z obecnością fuzji ROS1, nie leczonych wcześniej inhibitorami ROS1, leczonych entrektynimem w fazie 1 i w fazie 2 badania STARTRK-2, u 25 chorych wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (ORR) wyniósł 78% (na podstawie oceny badaczy). Odpowiedź na leczenie była oceniana w oparciu o kryteria RECIST 1.1. 11 z 32 chorych miało przerzuty do OUN podczas wizyty wejściowej do badania. Odpowiedź obiektywną na leczenie zaobserwowano u 64% (7/11) chorych, potwierdzono odpowiedź na leczenie w obrębie OUN według kryteriów RECIST na poziomie 71% (5/7) u chorych z mierzalnymi zmianami w OUN (na podstawie niezależnej zaslepionej oceny centralnej).

Entrektynim był dobrze tolerowany, ponad 200 chorych leczonych było rekomendowaną dla fazy 2 dawką, działania niepożądane były odwracalne i występowały głównie na poziomie 1-2 stopnia [3, 4].

Wnioski: Łącznie, dotychczas przedstawione dane dostarczają przekonujących dowodów do dalszej identyfikacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc bez lub z obecnością przerzutów do mózgu, z obecnością fuzji genów NTRK1, NTRK2, NTRK3 oraz ROS1. Entrektynim wykazał silną przecinowotworową aktywność u badanych chorych z fuzjami NTRK i ROS1 w różnych typach nowotworów, włączając chorych z przerzutami do mózgu czy też pierwotnymi nowotworami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [3, 4]. Ponieważ występowanie fuzji genów rodziny NTRK jest stosunkowo rzadkie i rutynowa diagnostyka w kierunku fuzji tych genów nie jest standardową praktyką, większość chorych, którzy cierpią na nowotwory wywołane przez fuzje genów NTRK, jest leczona jako chorzy z nieznanym statusem molekularnym.

Badanie STARTRK-2 jest aktywne w pięciu polskich ośrodkach onkologicznych. Została wprowadzona dwuceściowa diagnostyka molekularna: preskryning wykonywany jest przy użyciu szybkich technik immunohistochemicznych, a następnie wykonywane jest sekwencjonowanie następnej generacji. Ten nowatorski, dwustopniowy skryning molekularny, pozwala istotnie obniżyć koszty oraz oszczędnie wykorzystywać dostępną próbkę tkanki nowotworowej chorego.

Piśmiennictwo

- Peters S, Bexelius C, Munk V, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016; 45: 139–162, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.009), indexed in Pubmed: [27019457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27019457/).
- Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, et al. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol.* 2006; 1(3): 205–210, indexed in Pubmed: [17409858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17409858/).
- Drilon A, Siena S, Ou SHI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrektynim: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017; 7(4): 400–409, doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-1237](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237), indexed in Pubmed: [28183697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183697/).
- Ahn MJ, Cho BC, Siena S, et al. Entrektynim in patients with locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *WCLC* 2017.

24

Kryzotynib w drugiej linii leczenia u chorej na raka gruczołowego z rearanżacją ALK

Katarzyna Stencel^{1,2}, Daria Świniuch¹, Rodryg Ramlau^{1,2}

¹Oddział Chemioterapii, Poznań Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K.Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Rearanżacja w genie *ALK* występuje u około 3–5 % chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Chorzy z rearanżacją *ALK* mogą być skutecznie leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK*- kryzotynibem. W pracy przedstawiono skuteczność terapii i działania niepożądane podczas leczenia kryzotynibem u chorej na raka gruczołowego płuca lewego z rearanżacją w genie *ALK*. W maju 2010 roku u 40-letniej kobiety, bez objawów choroby badania obrazowe klatki piersiowej wykazały nieprawidłowości. W lipcu 2010 roku wykonano resekcję klinową płuca lewego. U pacjentki zdiagnozowano gruczolakoraka śluzowego w stopniu zaawansowania IIIA (T4N0M0). Chora otrzymała 4 cykle chemioterapii uzupełniającej (cisplatyna i winorelbina). W lipcu 2014 roku w badaniach obrazowych stwierdzono rozsiew choroby nowotworowej (T4, N2, M1b), któremu towarzyszyły suchy kaszel i mrowienie skóry klatki piersiowej po stronie guza. Badaniem fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) w materiale biopsyjnym z guza pierwotnego wykryto rearanżację w genie *ALK*. Rozpoczęto leczenie kryzotynibem w dawce 250 mg 2 × dziennie. W ciągu dwóch tygodni obserwowano ustąpienie objawów choroby, a w ocenie radiologicznej po dwóch miesiącach stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. Z powodu powtarzającej się neutropenii 3. stopnia, leczenie kryzotynibem przerwano na 1 tydzień oraz dwukrotnie zredukowano dawkę leku do dawki 250 mg raz dziennie. Objawy niepożądane takie jak zaburzenia widzenia w stopniu 2. i bradykardia w stopniu 1. były mniej nasilone po zmniejszeniu dawki leku. Kontrolne badanie tomografii komputerowej z września 2017 roku nadal wykazuje częściową odpowiedź na leczenie pomimo stosowania kryzotynibu w najniższej zarejestrowanej dawce. Obecnie nie obserwuje się neutropenii w stopniu wyższym niż 1.

25

Radioterapia czy chirurgia w terapii wczesnych stadiów zaawansowania raka płuca?

Rafał Suwiński

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

Liczne doniesienia naukowe wykazały, że radioterapia stereotaktyczna (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*) jest wysoce skuteczną metodą leczenia podgrupy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnych stopniach zaawansowania miejscowego którzy, z uwagi na schorzenia współistniejące, nie mogli być zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego. W ostatnich latach podjęto też próby zastosowania SBRT u chorych potencjalnie operacyjnych. Wyniki tych badań, w tym zwłaszcza metaanaliza badań STARS i ROSEL sugerują, zdaniem niektórych autorów, podobną skuteczność miejscową SBRT i leczenia chirurgicznego. Wnikliwa analiza dostępnych obecnie dowodów naukowych nie pozwala jednak w wiarygodny sposób udokumentować jednakowej skuteczności leczenia chirurgicznego i SBRT w grupie chorych potencjalnie operacyjnych. Zalecenia ASTRO jednoznacznie wskazują, że SBRT powinna być rutynowo stosowana wyłącznie w przypadkach nieoperacyjnych, natomiast w przypadkach o wysokim ryzyku operacyjnym o wyborze optymalnej metody leczenia powinien decydować zespół interdyscyplinarny. Tym samym, w terapii wczesnych stadiów zaawansowania raka płuca, radioterapia i chirurgia nie powinny być traktowane jako konkurencyjne metody terapeutyczne: każda z tych metod powinna, bowiem, znaleźć zastosowanie w odmiennej sytuacji klinicznej.

26

AIS, MIA czy ADC inwazyjny?

Małgorzata Szołkowska

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Jeden z częstszych problemów w diagnostyce nowotworów płuc stanowią tzw. „zmiany tapetujące”, tj. zmiany nowotworowe lub nie-nowotworowe, w których komórki nabłonkowe wyściełają powierzchnię przegród międzypęcherzykowych. Do tej grupy należą przede wszystkim: atypowy rozrost gruczolakowaty pneumocytów (AAH, *atypical adenomatous hyperplasia*), rak gruczolowy *in situ* (AIS, *adenocarcinoma in situ*), rak gruczolowy z minimalną inwazją (MIA, *minimally invasive adenocarcinoma*) i rak gruczolowy typu tapetującego (*lepidic adenocarcinoma*). W niektórych przypadkach problem diagnostyczny stanowią mogą również: bronchiolizacja pęcherzyków płucnych oraz drobnoguzkowy rozrost pneumocytów typu II (MNPH, *micronodular type II pneumocyte hyperplasia*).

AAH to bezobjawowa zmiana wykrywana przypadkowo w badaniu mikroskopowym lub tomokomputerowym, średnicy do 0,5 cm, słabo odgraniczona od otaczającego mięszu płuca. Komórki są sześciennie lub walcowate, często dwujądrowe i często z inkluzjami wewnątrzjądrowymi. Pomiedzy komórkami widoczne są wyraźne odstępy. Przegrody międzypęcherzykowe zwykle są tylko nieznacznie pogrubiałe i lekko zwłókniałe bez przemiany miofibroblastycznej.

AIS jest zmianą dobrze ograniczoną, średnicy do 3 cm, w CT opisywaną jako obszar matowej szyby. Komórki o niedużej atypii i zwykle monotonnej morfologii upakowane są gęsto jedna obok drugiej bez odstępow międzykomórkowych. Brak jest martwicy, naciekania podścieliska lub opłucnej, brak zatorów w naczyniach. Utkanie jest wyłącznie typu tapetującego, nie-słuzowego lub słuzowego. Komórki raka nie zhuszczają się do światła przestrzeni powietrznych. Przegrody międzypęcherzykowe są nieco pogrubiałe z zaznaczoną przemianą miofibroblastyczną.

MIA to dobrze ograniczona zmiana średnicy do 3 cm z ogniskiem inwazji średnicy do 0,5 cm. Inwazja definiowana jest jako obecność komponentu naciekającego (np. brodawkowego, drobnobrodawkowego itp.) lub wnikanie komórek raka w podścielisko z jego wyraźną przemianą miofibroblastyczną. Brak jest martwicy, naciekania opłucnej i naczyń. W badaniu tomokomputerowym MIA ma postać obszaru matowej szyby z ogniskiem litym.

Raka gruczolowego typu tapetującego rozpoznaje się, gdy zostanie przekroczone któreś z kryteriów opisanych wcześniej, tj. zmiana przekracza 3 cm, obszar naciekania przekracza 0,5 cm, występuje martwica, naciekanie opłucnej lub zatory w naczyniach. Przemiana miofibroblastyczna podścieliska jest wyraźna i rozlana.

Bronchiolizacja (*lambertosis*) może być zjawiskiem jedno lub wielogniskowym. Występuje w części środkowej zrazików, około- lub przyskrzelikowo. Towarzyszy zwykle różnym chorobom zapalnym z włóknieniem. Czasem proces jest bardzo nasilony, wnika głęboko w zraziki płuca budząc podejrzenie raka gruczolowego. Komórki nie wykazują atypii i mają cechy nabłonka oskrzelikowego, często urzęsionego. W podścielisku przegród może być obecne różnie nasilone włóknienie i można stwierdzić obecność włókien mięśni gładkich, co może być mylnie uznane za przemianę miofibroblastyczną.

MNPH jest specyficznym rozrostem pneumocytów występującym, przede wszystkim, u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (TSC, *tuberous sclerosis complex*), rzadziej pojawia się u młodych kobiet ze sporadyczną postacią limfangioleiomiomatozy. Jest dobrze ograniczoną, kilkumilimetrową zmianą, często wielogniskową. Na ogół ma postać niewielkiego guzka zbudowanego z powiększonych, monotonne wyglądających pneumocytów tapetujących nieco pogrubiałe przegrody międzypęcherzykowe, przez co bywa mylona z AIS. W podścielisku przegród nie stwierdza się przemiany miofibroblastycznej.

Obraz mikroskopowy rozrostów typu tapetującego bywa trudny, ale dokładna znajomość cech morfologicznych komórek i podścieliska, lokalizacji zmian, obrazu radiologicznego i klinicznego zwykle pomaga ustalić prawidłowe rozpoznanie.

27

Diagnostyka i medycyna personalizowana

Adam Szpechciński

Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest główną przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie. Od czasu zdefiniowania na nowo raka płuca, jako choroby genetycznej, zmieniło się również podejście do diagnozowania i leczenia tej patologii, skutkując rozwojem medycyny spersonalizowanej. Medycyna personalizowana wymaga zintegrowanego podejścia klinicznego, łączącego precyzyjne diagnozowanie choroby na poziomie molekularnym i terapię z użyciem selektywnych leków, działających specyficznie na komórki nowotworowe obciążone konkretną zmianą genetyczną. Aktualnie najpowszechniej stosowaną formą personalizowanej terapii NDRP jest leczenie ukierunkowane molekularnie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Korzystna odpowiedź na leczenie IKT EGFR warunkowana jest innym niż płaskonabłonkowy podtypem morfologicznym NDRP oraz obecnością somatycznych mutacji genu *EGFR*. Inną formą terapii personalizowanej w NDRP jest leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej ELM4-ALK chorych z niezmutowanym genem *EGFR*, u których potwierdzono obecność rearanżacji genu *ALK*.

Postęp badań naukowych nad lepszym zrozumieniem mechanizmów odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nowotworu zaowocował w ostatnich latach rozwojem immunoterapii opartej na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych. Leki te specyficznie blokują szlaki sygnałowe pozostające pod kontrolą białka receptorowego PD-1 i jego ligandu PD-L1. Wobec kontrowersji związanych z efektywnością rokowania odpowiedzi chorych na immunoterapię jedynie w oparciu o badanie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworu, nadal poszukuje się dodatkowych biomarkerów predykcyjnych dla tej strategii leczenia raka płuca.

Badanie tkanki nowotworowej pozostaje złotym standardem w klinicznej diagnostyce molekularnej raka płuca. Analiza pozakomórkowego DNA (cell-free DNA, cfDNA) jest obecnie wdrażana w diagnostykę molekularną raka płuca jako alternatywa dla badania tkanki nowotworowej, przede wszystkim w tych przypadkach, gdy tradycyjna biopsja nie jest możliwa lub pozyskany tą drogą materiał tkankowy jest z różnych przyczyn nieadekwatny do badania.

Wraz z pogłębianiem naszej wiedzy o molekularnych mechanizmach procesu nowotworowego płuc typowane są kolejne cele dla nowych strategii terapeutycznych i biomarkery predykcyjne, których faktyczna skuteczność jest przedmiotem aktualnie prowadzonych badań klinicznych. Dalszy rozwój medycyny personalizowanej zależy w dużym stopniu od skuteczności diagnostyki molekularnej i możliwości wiarygodnej analizy wielu biomarkerów jednocześnie metodami o wysokiej przepustowości jak sekwencjonowanie nowej generacji (NGS).

28

Międzybłoniak opłucnej — obecne standardy leczenia

Daria Świniuch¹, Rodryg Ramlau^{1, 2}

¹Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny im. Przemienienia Pańskiego, Poznań, Polska

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

Złośliwy międzybłoniak opłucnej należy do relatywnie rzadkich nowotworów, chociaż w ostatnich latach zachorowalność na niego wzrasta. Głównym udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju międzybłoniaka jest ekspozycja na azbest (ok. 80% chorych). Nowotwór ten częściej występuje u mężczyzn, a średni wiek zachorowania wynosi 60 lat. Częstymi objawami choroby są duszność, ból klatki piersiowej, nagromadzenie płynu w jamie opłucnej. W określeniu stopnia zaawansowania TNM wykorzystuje się m.in. tomografię komputerową klatki piersiowej, rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną a także ultrasonografie przezoskrzelową (EBUS). Rozpoznanie międzybłoniaka powinno opierać się na wyniku badania histopatologicznego z materiału uzyskanego m.in. drogą biopsji torakoskopowej. Wyróżniamy następujące podtypy histologiczne (nabłonkowy, mieszany, mięsakowaty i desmoplastyczny). W terapii międzybłoniaka opłucnej stosuje się leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię. U chorych z niskim stopniem zaawansowania należy rozważyć radykalny zabieg chirurgiczny, który obejmuje zewnątrzopłucnową pneumonektomię lub pleurektomię z dekortykacją, następnie uzupełniającą chemio- i radioterapię. Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest nowotworem o niskiej chemiowrażliwości, jednak zastosowanie dwulekowej chemioterapii w leczeniu paliatywnym wydłuża czas całkowitego przeżycia. Największą skuteczność wykazuje schemat pemetrekseid z cisplatiną. Stosuje się również monolekowo doksorubicynę, gemcytabinę oraz winorelbina. W postępowaniu paliatywnym zastosowanie radioterapii ma na celu zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą. Powyższe leczenie zaleca się u chorych w dobrym stanie ogólnym, u pozostałych należy zapewnić odpowiednie leczenie objawowe.

Badania dodatkowe w diagnostyce raka płuca. Znaczenie badań immunohistochemicznych

Krzysztofa Węsierska

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Wstęp: Podstawowymi metodami diagnostycznymi wykorzystywanymi w badaniach mikroskopowych są badania histologiczne (barwienie hematoksyliną i eozyną), dodatkowe barwienia specjalne (np. mucycarmin, EvG) oraz reakcje immunohistochemiczne (IHC). Badanie immunohistochemiczne jest metodą polegającą na wykrywaniu różnych antygenów w materiale tkankowym i cytologicznym przy pomocy odpowiednio znakowanych przeciwciał.

Materiał i metody: Wprowadzenie badań immunohistochemicznych było dużym przełomem w diagnostyce patomorfologicznej. Przede wszystkim przyczyniło się do precyzyjniejszego różnicowania chorób limfoproliferacyjnych i mięsaków, jak również w wielu przypadkach pozwala na odróżnienie nowotworu pierwotnego od przerzutu. W płucach, w których przerzuty pojawiają się nawet częściej niż pierwotny nowotwór, badania IHC są niezwykle pomocne. Podobnie rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej, różnicowanie z naciekaniami opłucnej przez raka bądź inny nowotwór złośliwy wymaga diagnostyki IHC. Trudno sobie wyobrazić współczesną patomorfologię bez dostępu do badań immunohistochemicznych. Również w diagnostyce raka płuca badania IHC stały się niezbędne. Wprowadzenie terapii celowanej spowodowało zmianę algorytmu rozpoznawania pierwotnego zaawansowanego raka płuca. Istotne jest nie tylko odróżnienie raka drobnokomórkowego, ale w przypadku stwierdzenia raka niedrobnokomórkowego (NDRP) konieczne jest określenie czy rak wykazuje różnicowanie płaskonabłonkowe czy gruczołowe. W wielu przypadkach ustalenie postaci morfologicznej NDRP wymaga wykonania reakcji IHC, przede wszystkim z wykorzystaniem dwóch najbardziej swoistych i czułych markerów, jakimi są TTF-1 i p40. Ekspresja TTF-1 w jądrach komórek raka wskazuje na różnicowanie gruczołowe, natomiast p40 na różnicowanie płaskonabłonkowe.

W przypadku braku reakcji obu markerów, nowotwór określa się nazwą NDRP typu NOS (*not otherwise specified*), czyli rakiem bez możliwości ustalenia jego podtypu.

Konieczność sprecyzowania postaci morfologicznej NDRP jest związana z możliwością wykonania testów molekularnych, które pozwalają na stwierdzenie występowania mutacji EGFR w komórkach guza i ewentualne zastosowanie terapii celowanej.

W ostatnim czasie badania IHC znalazły także zastosowanie w wykrywaniu biomarkerów predykcyjnych. Stwierdzenie występowania ekspresji białka ALK w komórkach nowotworowych, potwierdzone badaniem FISH pozwala na leczenie celowane kryzotyńbem, natomiast wykrycie ekspresji PD-L1 umożliwia zastosowanie immunoterapii.

Wnioski: Dla pomyślnego przebiegu reakcji immunohistochemicznych kluczowe znaczenie ma właściwe przygotowanie materiału, przede wszystkim stosowanie formaliny o odpowiednim stężeniu i pH oraz przestrzeganie czasu utrwalania. Dbałość o przygotowanie i przechowywanie materiału ma niezwykle znaczenie i pozwala uniknąć tzw. błędów przedlaboratoryjnych.

Rola technika/diagnosty laboratoryjnego w procesie diagnostycznym raka płuca. Badanie histopatologiczne

Krzysztofa Węsierska

Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

Wstęp: Pracownia badań histopatologicznych, obok pracowni badań cytologicznych, śródoperacyjnych, immunohistochemicznych należy do niezwykle istotnych elementów strukturalnych Zakładu Patomorfologii. Jest miejscem, w którym odbywa się przyjmowanie i rejestrowanie materiału pobranego od pacjenta, pobieranie wycinków i przygotowywanie preparatów mikroskopowych. Sprawne funkcjonowanie pracowni ma niezwykle istotne znaczenie dla jakości badań histopatologicznych, jak również dla ustalenia właściwego rozpoznania przez lekarza patomorfologa.

Materiał i metody: W ostatnich latach, w związku z wprowadzeniem nowych metod leczenia zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca, jeszcze bardziej istotna stała się rola technika i diagnosty laboratoryjnego w procesie diagnostycznym. Niezwykle ważna jest świadomość odpowiedzialności za umiejętne postępowanie z otrzymanym materiałem, zwłaszcza z małymi wycinkami, pobranymi w trakcie bronchofiberoskopii. Racjonalne postępowanie zapewnia możliwość wykonania preparatów mikroskopowych, badań dodatkowych niezbędnych do ustalenia rozpoznania, jak również pozwala na wykonanie testów molekularnych i badań immunohistochemicznych koniecznych do podjęcia decyzji o zastosowaniu terapii celowanej i immunoterapii.

Rolą technika/diagnosty laboratoryjnego jest także odpowiednie zabezpieczenie nadesłanego materiału tkankowego. Wymaga ono stosowania odpowiedniej objętości i stężenia utrwalacza, właściwego pH, jak również nadzorowania temperatury, w którym pozostaje materiał oraz czasu utrwalania. Przestrzeganie wymienionych zasad ma niezwykle istotne znaczenie dla jakości i skuteczności badań dodatkowych, przede wszystkim immunohistochemicznych oraz molekularnych.

Istotną rolą technika i diagnosty laboratoryjnego jest nie tylko dbałość o jakość wykonywanych badań histopatologicznych, od czego często zależy prawidłowe rozpoznanie mikroskopowe, ale także sprawdzanie zgodności pomiędzy nadsyłałym skierowaniem do badania patomorfologicznego a opisem materiału zawartym na naczyniu.

Wnioski: Znaczenie techniki/diagnostyki laboratoryjnego w zakładzie patomorfologii jest obecnie niezwykle istotne. Od jego kompetencji i odpowiedzialności zależy racjonalne dysponowanie pobranym od chorego materiałem, ustalenie rozpoznania i podjęcie decyzji o wyborze właściwego leczenia.

31

Diagnostyka mikroskopowa raka płuca — dziś

Piotr Wiśniewski

Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

Diagnostyka histopatologiczna raka płuca w XXI wieku musi sprostać wymaganiom jakie stawia przed nią współczesna onkologia. Oprócz podstawowych informacji niezbędnych do podjęcia decyzji leczenia onkologicznego, takich jak stwierdzenie obecności nowotworu złośliwego, określenie jego typu, a także podtypu w przypadku raka niedrobnokomórkowego, koniecznym jest określenie statusu czynników predykcyjnych. Ocena mikroskopowa klasycznych cech różnicowania nowotworów pozostaje niezmienna, jednak wprowadzenie do codziennej diagnostyki immunohistochemii nie tylko ułatwia, ale też zwiększa możliwość precyzyjnego rozpoznania nowotworu i określenia podtypu raka. Ponadto niektóre cele terapii spersonalizowanej wykrywane są właśnie za pomocą badań immunohistochemicznych. Ponieważ materiał tkankowy raka płuca to w około 85% oligobiopaty i badania cytologiczne, każde badanie musi być dokładnie zaplanowane zgodnie z zalecanymi algorytmami diagnostycznymi i perfekcyjnie wykonane. Pracę techników ułatwiają nowoczesne urządzenia gwarantujące zachowanie wymaganych standardów. Należy jednak pamiętać, że nawet najnowsze urządzenia nie zastąpią pracy doświadczonych techników, a możliwość wielośrodkowych konsultacji, jaką daje telepatologia nie zmieni faktu, iż ostateczne rozpoznanie musi postawić doświadczony patomorfolog.

32

Immunoterapia raka płuca

Kamila Wojas-Krawczyk

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

Immunoterapia została zdefiniowana jako terapia, która pobudza układ immunologiczny do walki z nowotworem. Podstawowy podział immunoterapii obejmuje:

- immunoterapię czynną, oddziałującą na układ immunologiczny immunizowanego chorego w sposób antygenowo zależny (immunoterapia wykorzystująca szczepionki antygenowe) lub w sposób antygenowo niezależny (immunoterapia modulująca funkcję komórek układu immunologicznego, na przykład poprzez oddziaływanie na receptory immunologicznych punktów kontroli lub podawane cytokiny);
- immunoterapię bierną, obejmującą podanie choremu przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko kluczowym receptorom na powierzchni komórek nowotworowych (np. cetuksymab) lub immunoterapeutyków, które wygenerowane zostały w warunkach *in vitro* i podane choremu w celu stymulacji odpowiedzi immunologicznej (np. limfocyty CAR-T, komórki LAK czy TIL).

Niewątpliwie przełomem w immunoterapii chorób nowotworowych okazały się przeciwciała przeciwko cząsteczkom immunologicznych punktów kontroli. Cząsteczki te są obecne na powierzchni komórek układu immunologicznego i pełnią funkcje regulującą aktywność układu immunologicznego. Z uwagi na fakt, że to limfocyty T są populacją odpowiedzialną za swoistą przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, największe zainteresowanie skupia się na sposobach modulacji funkcji limfocytów T poprzez oddziaływanie na ich immunologiczne punkty kontroli. Na powierzchni limfocytów T znajdują się dwa typy cząsteczek immunologicznych punktów kontroli:

- cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału aktywującego limfocyt, do których zaliczamy m.in. cząsteczki CD28, CD134, CD137, CD357 („dodatnie” punkty kontroli)
- cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału hamującego limfocyt, do których zaliczamy m.in. cząsteczki CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3 („ujemne” punkty kontroli).

W immunoterapii raka płuca znalazły zastosowanie przede wszystkim inhibitory tzw. „ujemnych” punktów kontroli — przeciwciała anti-PD-1, ale też anti-PD-L1. Cząsteczka PD-L1 jest naturalnym ligandem dla PD-1, a jej ekspresja pojawia się na powierzchni komórek raka płuca. Zablockowanie ujemnych punktów kontroli prowadzi do re-aktywacji funkcji limfocytów T. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce PD-1 to niwolumab i pembrolizumab - oba przeciwciała to immunoglobuliny klasy IgG4; niwolumab jest przeciwciałem w pełni ludzkim, natomiast pembrolizumab humanizowanym. Przeciwciała skierowane przeciwko cząsteczce PD-L1 to atezolizumab, durwalumab i awelumab. Blokują one cząsteczkę PD-L1 występującą bezpośrednio na komórkach nowotworowych oraz komórkach immunologicznych naciekających guz. Przeciwciała anti-PD-L1 to immunoglobuliny klasy IgG1; durwalumab i awelumab to przeciwciała ludzkie, natomiast atezolizumab jest przeciwciałem humanizowanym. Skuteczność kliniczna przeciwciał anti-PD-1 czy anti-PD-L1 została udowodniona w wielu badaniach klinicznych. W chwili obecnej w krajach Unii Europejskiej rejestrację do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca uzyskały przeciwciała: niwolumab (II linia leczenia), pembrolizumab (I i II linia leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych) oraz atezolizumab (II linia leczenia). W Polsce nadal czekamy na refundację tych immunoterapeutyków.

33

Canadian lung cancer nursing highlights

Dianne Zawisza

Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada

The diagnosis of cancer impacts every aspect of a patient's life and with immunotherapy changing the standard of care, it adds further complexities to the provision of that care. While immunotherapy as a single agent has its own set of management implications, the evolution of clinical trials involving doublet as well as new types of single agent therapies can potentially increase the toxicity profile. Clinical Trials Nurses in Canada are challenged to provide comprehensive care across the patient's journey that includes advocating to support decisions about their care. As Specialized Oncology Nurses in clinical trials, we need to ensure that patients fully comprehend their treatment plans and goals along with developing assessment skills to capture any adverse effects from immunotherapies. The introduction of a patient portal at The Princess Margaret Cancer Centre in January 2017, allows patients to access their hospital records and appointments. While an endeavour to improve the patient experience, this highlights the necessity for effective and ongoing communication with patients and their families.

34

Codzienna praktyka w Kanadzie — pielęgniarka odgrywa znaczącą rolę w wielodyscyplinarnym zespole medycznym

Dianne Zawisza

Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada

Pielęgniarki stały się bardziej wyspecjalizowane. Znaczna część tych, które odbyły co najmniej dwuletnią praktykę onkologiczną stały się Dyplomowanymi Pielęgniarkami Onkologicznymi. W konsekwencji poprawie uległa jakość wykonywanych zadań, komunikacja wewnątrz zespołów medycznych, a dzięki temu szybciej można rozwiązać konkretne problemy. Z mojej perspektywy, jako pielęgniarki zajmującej się badaniami klinicznymi, zdecydowanie zmienił się zakres prowadzonych badań, zwłaszcza po kątem działań niepożądanych leków. Pacjenci chorzy na raka płuca żyją dłużej, co często wiąże się z koniecznością nadzorowania wielu współistniejących ze sobą chorób, a to pociąga za sobą potrzebę koordynowania wielodyscyplinarnego zespołu (na przykład kardiologa w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych, immunologa w przypadku chorób autoimmunologicznych). Do tego dochodzi współpraca z rodziną. W ciągu ostatnich lat zwiększyła się nie tylko liczba pacjentów, ale również oczekiwanie co do jakości opieki medycznej. Co chwilę pojawiają się nowe terapie, zmieniają się procedury. Medycyna jest obecnie w fazie bardzo szybkiego rozwoju, co sprawia, że pielęgniarki mają coraz to nowe zadania i muszą się stale kształcić. Pielęgniarki onkologiczne są w pierwszej linii opieki nad pacjentami. Zapewniają opiekę, wsparcie na płaszczyźnie medycznej i psychicznej, koordynują pracę zespołu wielodyscyplinarnego, czuwają nad właściwą organizacją planu terapeutycznego. Współpracują z lekarzem prowadzącym. Pielęgniarki stały się lepiej wykształcone i pewne siebie. Opieka onkologiczna nie jest dla każdego, trzeba mieć specyficzne cechy osobowości, żeby pracować w zawodzie, który wiąże się z bardzo dużą ilością wyzwań. Pielęgniarki onkologiczne muszą wykazać się takimi cechami jak empatia, opiekuńczość, ciepło. Pielęgniarki pracują bardzo blisko z pacjentami i ich rodzinami. Mają pełne zaufanie zwłaszcza w kontekście doradzania w kwestii działań niepożądanych, planowania terapii, itp. To zaufanie oczywiście nie przychodzi od razu, ale jest budowane dzięki temu, że pacjent prowadzony jest przez dedykowaną mu osobę. Opieka jest dostosowywana do wymagań pacjenta, który otrzymuje odpowiednią pomoc i wsparcie ze strony pielęgniarki. Pielęgniarki pełnią bardzo ważną rolę w zespole, ich zadania i opinie są szanowane. Docenia się edukację i stale zachęca do pogłębiania wiedzy. Pielęgniarki, które obecnie pracują na oddziale, są w stanie aktywnie uczestniczyć w cotygodniowych spotkaniach wielodyscyplinarnych grup terapeutycznych, podczas których omawiane są konkretne przypadki pacjentów. Są równoprawnymi członkami zespołów medycznych. Każdy lekarz wspierany jest przez pielęgniarkę w pracy z pacjentem. Jednak obecnie to rzeczywiście wspólna praca, a nie asystowanie. Nowe pielęgniarki, które pojawiają się na oddziale chorób płuc, dzięki ciągłemu pogłębianiu wiedzy, mogą pełniej uczestniczyć w pracach zespołu. Mają większą odpowiedzialność względem pacjentów i leczenia.

Resekcja mnogich przerzutów do płuc z użyciem lasera Nd:Yag–1318 nm — doświadczenia własne

Paweł Zieliński, Wojciech Dyszkiewicz, Cezary Piwkowski, Mariusz Kasprzyk

Klinika Torakochirurgii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Warszawa, Polska

Wstęp: Laser neodymowo-jagowy o długości fali 1318 nm (Nd:Yag–1318 nm) dzięki swoim parametrom fizycznym zapewnia doskonale właściwości hemostatyczne i aerostatyczne co umożliwiło na jego szerokie zastosowanie w zabiegach resekcyjnych płuc.

Materiał i metody: W roku 2003 w Klinice Torakochirurgii UM w Poznaniu po raz pierwszy w Polsce wykorzystano laser Nd:Yag–1318 nm do resekcji mnogich przerzutów do płuc. Od tego czasu tą metodą zooperowano 524 chorych z pojedynczymi i mnogimi przerzutami nowotworowymi do płuc. W tej prezentacji przedstawiamy wczesne i odległe wyniki leczenia w wybranej grupie 118 chorych z przerzutami raka jelita grubego (47 chorych) lub nerki (34 chorych). Do zabiegu kwalifikowano chorych zarówno ze zmianami położonymi centralnie w płucu jak i obwodowo. Standardowym dostępem operacyjnym była torakotomia przednio-boczna. Technika operacyjna polegała na selektywnym usunięciu wszystkich ognisk przerzutowych z pozostawieniem zdrowego miąższu płuca. Czas obserwacji, jaki upłynął od usunięcia ogniska pierwotnego w tej grupie chorych wahał się od 5 miesięcy do 5 lat.

Wyniki: Liczba usuniętych ognisk przerzutowych u jednego chorego wynosiła 1–32, średnio 5,2. Nie było zgonu w okresie okołoperacyjnym ani żadnych poważnych powikłań oddechowych i krążeniowych. U jednego chorego wystąpił pooperacyjny krwiak opłucnej nie wymagający interwencji chirurgicznej. U 3 chorych stwierdzono przedłużony przeciek powietrza. Średni czas drenażu opłucnowego wyniósł 3,2 doby. Po roku od zabiegu żyło 74% chorych z rakiem jelita grubego i 85% z rakiem nerki. Po 3 i 5 latach przeżycia wynosiły odpowiednio: 39% i 59% oraz 27% i 52%.

Wnioski: Resekcje mnogich ognisk przerzutowych do płuc z zastosowaniem lasera Nd:Yag–1318 nm są bezpieczne i obciążone niską liczbą powikłań. Szczególnie zachęcające są odległe wyniki leczenia raka nerki.

01

Sygnatura genowa jako nowe narzędzie klasyfikacji podtypów histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca

Radosław Charkiewicz¹, Jacek Nikliński¹, Jürgen Claesen², Anetta Sulewska¹, Mirosław Kozłowski³, Anna Michalska-Falkowska¹, Joanna Reszcę⁴, Marcin Moniuszko⁵, Wojciech Naumnik⁶, Wiesława Niklińska⁷

¹Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²Interuniversity Institute for Biostatistics and Statistical Bioinformatics, Hasselt University, Belgium

³Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁴Zakład Patomorfologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁵Zakład Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁶I Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁷Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

Dynamiczny rozwój medycyny spersonalizowanej i nowych terapii antynowotworowych wymaga dokładnej klasyfikacji histologicznej podtypów niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Terapie ukierunkowane molekularnie, stosowane u chorych na zaawansowanego raka płuca, przynoszą największą korzyść terapeutyczną w przypadku guzów niepłaskonabłonkowych. Precyzyjna subklasyfikacja NSCLC jest kluczowym elementem w selekcji pacjentów do terapii spersonalizowanej. Metody histologiczne często nie pozwalają na rozpoznanie postaci histologicznej raka. W tej sytuacji wciąż poszukuje się nowych metod diagnostycznych, pozwalających na dokładne subtypowanie NSCLC.

Celem badania była globalna analiza ekspresji genów za pomocą techniki mikromacierzy ekspresyjnych u chorych we wczesnych stadiach zaawansowania pod kątem klasyfikacji podtypów NSCLC. Ocena ekspresji genów była przeprowadzona w zestawie klasyfikacyjnym liczącym 108 resekowanych, świeżo mrożonych próbek NSCLC. Wyniki analiz były potwierdzone w niezależnej grupie walidacyjnej obejmującej 44 guzy płuca.

Analiza zróżnicowanej ekspresji genów (*DEGs*) wykazała obecność specyficznych wzorów ekspresyjnych, które wyraźnie różniły się pomiędzy rakami gruczołowymi (*AC*) i płaskonabłonkowymi płuca (*SCC*). Analiza „prediction analysis of microarray” (PAM) pozwoliła na opracowanie i walidację 53-genowej sygnatury, stratyfikującej *AC* i *SCC* z dokładnością 93%. Procedura walidacyjna w niezależnej grupie chorych pokazała, że klasyfikator posiada doskonałe właściwości, umożliwiające subtypowanie *AC* z czułością 100% i specyficznością 88%. Analiza funkcjonalna GeneOntology (*GO*) dla 53 genów tworzących sygnaturę wykazała, że profil *SCC* jest istotnie nadreprezentowany przez kilka procesów biologicznych: *epidermis development, keratin filament, intermediate filament, structural constituent of cytoskeleton, extracellular exosome*.

Testy molekularne umożliwiają niezawodną klasyfikację podtypów NSCLC i mogą stanowić użyteczną strategię diagnostyczną w procedurze selekcji pacjentów do terapii celowanej. Wyniki powyższych badań zostały opublikowane w czerwcu 2017 roku na łamach czasopisma „Translational Oncology”.

02

Całkowita regresja w trakcie leczenia nivolumabem u chorego z rearanżacją genu ALK. Czy wybór leczenia był słuszny? Opis przypadku

Izabela Chmielewska¹, Anna Sieńko², Karolina Rożenek², Michał Szczyrek¹, Paweł Krawczyk¹, Janusz Milanowski¹

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

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice i Katedrze Pneumologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Wstęp: Rak płuca jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. Stanowi pierwszą przyczynę zgonu zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. Immunoterapia w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) doprowadziła do wydłużenia czasu przeżycia przy słabszych działaniach niepożądanych w stosunku do chemioterapii. Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciw cząsteczce PD-1.

Materiał i metody: Poniższy opis przypadku dotyczy 65-letniego mężczyzny, chorującego na gruczolakoraka płuca prawego. Chorobę rozpoznano w stadium IB, co umożliwiło przeprowadzenie lobektomii górnej prawej oraz uzupełniającej chemioterapii za pomocą karboplatyny i gemcytabiny. Chemioterapię przerwano po 3 cyklach ze względu na rozszerzenie choroby. Ponieważ istniała możliwość natychmiastowego włączenia pacjenta do programu rozszerzonego dostępu do leczenia nivolumabem, chory rozpoczął immunoterapię w dawce 3 mg/kg m.c. W komórkach nowotworowych nie stwierdzono mutacji genu EGFR, a ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych nie została zbadana. Po rozpoczęciu leczenia nivolumabem otrzymano pozytywny wynik na obecność rearanżacji w genie *ALK*. Jednak z uwagi na dobrą odpowiedź na immunoterapię, leczenie nivolumabem kontynuowano. Po 3 miesiącach leczenia uzyskano całkowitą regresję choroby. W trakcie leczenia wykonano dodatkowe badania immunohistochemiczne, stwierdzając brak ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (materiał pooperacyjny). Pacjent otrzymuje immunoterapię nivolumabem z dobrą tolerancją od 10 miesięcy. W kontrolnych badaniach obrazowych nie stwierdza się obecności zmian nowotworowych.

Wnioski: U pacjentów z obecną rearanżacją genu *ALK* leczenie powinniśmy rozpoczynać od leczenia inhibitorami ALK, a immunoterapię stosować w kolejnych liniach leczenia. Postępowanie terapeutyczne u tego chorego było niestandardowe, spowodowane ograniczeniami refundacyjnym i czasowymi. Niemniej jednak okazało się wyjątkowo skuteczne. Wydaje się, że obecność ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych nie jest jedynym, idealnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię niwolumabem u chorych z rearanżacją genu *ALK*. Jednak może to także wynikać z faktu, że ekspresja PD-L1 może ulegać zmianie pod wpływem chemioterapii.

Słowa kluczowe: rak płuc, immunoterapia, rearanżacja *ALK*, PDL-1

03

Prognostyczna wartość VEGF i OPN u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca leczonych z zastosowaniem radioterapii samodzielnej lub w skojarzeniu z chemioterapią

Malwina Czech¹, Jolanta Mrochem-Kwarciak¹, Regina Deja¹, Barbara Masłyk¹,
Beata Smolska-Ciszewska², Monika Giglok², Dorota Butkiewicz³, Tomasz Rutkowski⁴, Rafał Suwiński²

¹Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej, Centrum Onkologii- Instytut, Oddział Gliwice, Polska

²II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii Instytut, Oddział Gliwice, Polska

³Centrum Badań Translacyjnych, Centrum Onkologii Instytut, Oddział Gliwice, Polska

⁴I Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii Instytut, Oddział Gliwice, Polska

Wstęp: VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu) jest czynnikiem, który bierze udział w procesie neoangiogenezy. Osteopontyna (OPN) jest białkiem wpływającym na tworzenie przerzutów, zatem oba markery mogą być związane z większą agresywnością nowotworu. Celem pracy jest ocena znaczenia VEGF oraz OPN jako potencjalnych czynników prognostycznych u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca, leczonych z zastosowaniem radioterapii samodzielnej (RT) lub w skojarzeniu z chemioterapią (CHRT).

Materiał i metody: Badaną grupę stanowiło 129 pacjentów na płaskonabłonkowego raka płuca, leczonych w latach 2009–2014 radykalnie z zastosowaniem RT (30%) lub CHRT (70%). W analizowanej grupie 82% stanowili mężczyźni, 18% kobiety. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres 43–84 lata). Miejscowe zaawansowanie guza T1–2 oraz T3–4 stwierdzono odpowiednio u 51 (35%) i 95 (65%) chorych. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N+) były obecne u 126 (86%) chorych, a przerzuty odległe (M+) u 33 (23%) chorych. Stężenie VEGF oraz OPN oznaczono w osoczu krwi chorych, przed rozpoczęciem leczenia, metodą ELISA. Wpływ stężenia VEGF oraz OPN na przeżycie całkowite (OS) chorych w porównywanych grupach oceniono z użyciem testu *log-rank*, jako wartość odcięcia przyjmując medianę stężenia markerów.

Wyniki: Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 14 miesięcy. 3-letnie OS wynosiło 46 % i 73% odpowiednio u chorych z VEGF > 413 ng/ml i ≤ 413 ng/ml ($p = 0,012$). 3-letnie OS wynosiło 28 % i 77% odpowiednio u chorych z OPN > 103 ng/ml i ≤ 103 ng/ml ($p = 0,0015$). W analizie wieloczynnikowej stężenie VEGF ($p = 0,007$) oraz OPN ($p = 0,0001$) pozostało samodzielnym niezależnym od cechy T, N i M czynnikiem istotnie wpływającym na OS.

Wnioski: Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na potencjalną możliwość wykorzystania VEGF oraz OPN jako niekorzystnych czynników prognostycznych wskazujących subpopulację chorych wymagających zastosowania zwiększonej intensywności leczenia.

04

Zapadalność na nowotwory płuca w Polsce i Skandynawii

Jan Gawelko¹, Ewa Kaznowska¹, Marek Cierpiął-Wolan², Andrzej Kawecki¹

¹Uniwersytet Rzeszowski, Polska

²Wojewódzki Urząd Statystyczny w Rzeszowie, Polska

Wstęp: W zapadalności na nowotwory płuca u mężczyzn, w Europie najwyższe współczynniki standaryzowane — *Age Standardised Rate World* (ASR) — zarejestrowano w ostatniej dekadzie w krajach Europy Środkowo-Wschodniej (ASR 56,5) a u kobiet — w Europie Północnej (ASR 23,0).

ASR dla EU-27 w 2008 roku wynosił dla mężczyzn 47,4 a dla kobiet — 16,0.

Dania, Szwecja, Norwegia i Finlandia zaliczane są do krajów o niskiej zapadalności na raka płuca u mężczyzn. Ich średni ASR w 2014 r. wynosił 27,1 w tym 40,1 w Danii, 28,1 Finlandii, 32,4 Norwegii i 17,0 w Szwecji.

U kobiet wysoką zapadalność zarejestrowano w Danii ASR 34,7, Norwegii 25,3 i Szwecji 18,5 — przy niskiej w Finlandii — 13,2, a ich średni ASR wynosił 22,6.

W Polsce zaliczanej do krajów o wysokiej zapadalności u mężczyzn, najwyższy ASR- 77,9 zarejestrowano w 1995 roku, a najwyższą liczbę zachorowań — 16749 — w 1996 roku. Od tej pory utrzymuje się trend spadkowy z wartością ASR w 2014 roku 47,0 i liczbą zachorowań 14681.

U kobiet w Polsce ASR w 1995 roku wynosił 13,2 przy 3738 zachorowaniach, a w 2014 roku wynosił 18,7 przy 7322 zachorowaniach.

Wnioski:

1. W latach 1995–2014 zachorowania na raka u mężczyzn w Polsce zmniejszyły się o 11%, Danii — 15%, Finlandii — 3%, Norwegii — 22%, Szwecji — 11 %.
2. W latach 1995–2014 zachorowania u kobiet w Polsce wzrosły o 41%, Danii — 40%, Finlandii — 48%, Norwegii — 42%, Szwecji — 25%.
3. Najwyższą zapadalność u kobiet w Europie zarejestrowano w Danii, a u mężczyzn — na Węgrzech.

05

Ekspresja pozakomórkowego mikroRNA w osoczu jako epigenetyczny wskaźnik statusu mutacji genu EGFR u chorych na NDRP — ocena możliwości wykorzystania w diagnostyce molekularnej

Mateusz Florczuk¹, Adam Szpechciński¹, Michał Komorowski¹, Katarzyna Duk¹, Włodzimierz Kupis², Piotr Rudziński², Maciej Bryl³, Tadeusz Orłowski², Joanna Chorostowska-Wynimko¹

¹Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska

²Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska

³Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. E. i J. Zeylandów w Poznaniu, Polska

Wstęp: Mutacje genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) są jak dotąd jedynym potwierdzonym biomarkerem predykcyjnym w leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR) chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Skuteczność diagnostyki mutacji *EGFR* ogranicza jakość i ilość izolowanego DNA z dostępnego materiału tkankowego, komórkowego lub osocza krwi. Aktywność genu *EGFR* podlega regulacji ze strony mikroRNA (miRNA), małych, niekodujących cząsteczek RNA, których profil ilościowy i jakościowy istotnie zmienia się na skutek zaburzonych mechanizmów przekazywania sygnałów w komórce, zachodzących w przebiegu procesu nowotworowego w płucu. Zaletą miRNA jest ich wysoka stabilność w utrwalonym materiale tkankowym FFPE oraz obecność w osoczu krwi (pozakomórkowe miRNA). W niniejszej pracy oceniano diagnostyczną przydatność analizy ekspresji pozakomórkowych miRNA w ocenie statusu mutacji genu *EGFR* u chorych na NDRP.

Materiał i metody: Z prób osocza krwi o objętości 100 uL od 60 chorych na NDRP (podtyp inny niż płaskonabłonkowy), z których 31 posiadało somatyczną mutację aktywującą w genie *EGFR* potwierdzoną w materiale tkankowym i pozakomórkowym DNA, izolowano całkowite RNA zawierające frakcję miRNA. Stosowano kontrolę stopnia hemolizy osocza oraz wewnętrzną kontrolę wydajności izolacji. Ekspresję 5 wybranych miRNA (miR-504, miR-122, miR-195, miR-10b i miR-21) oceniano przy użyciu metody RT-qPCR. Wyniki analizowano w oparciu o różne sposoby normalizacji (miR-16 i miR-191 jako normalizatory). Poziom ekspresji miRNA korelowano ze statusem mutacji genu *EGFR*.

Wyniki: Spośród 5 badanych sekwencji pozakomórkowych miRNA jedynie ekspresja miR-504 istotnie korelowała ze statusem mutacji *EGFR* u chorych na NDRP, niezależnie od przyjętej metody normalizacji ($p = 0,0158$ i $p = 0,002$ dla normalizacji wg miR-16 i miR-191). W przypadku braku użycia normalizatora, związek ten nie był istotny statystycznie. Pozostałe miRNA, niezależnie od normalizatora, nie wykazywały statystycznie istotnych różnic w badanych grupach. Najsilniejszy związek ekspresji miR-504 obserwowano w podgrupie chorych na typ gruczołowy płuca ($p = 0,0004$ i $p = 0,001$ dla normalizacji z miR-16 i miR-191) z mutacją EGFR typu delecja w eksonie 19 genu ($AUC = 0,807$ $p < 0,0001$ dla normalizacji miR-191) w odniesieniu do grupy chorych z natywnym wariantem *EGFR*.

Podsumowanie: Nasze badania wykazały, że analiza ekspresji pozakomórkowego miR-504 w 100 uL osocza mogłaby uzupełnić rutynowe badanie DNA w diagnostyce mutacji genu EGFR, szczególnie prowadzone w oparciu o materiał skąpy, niewystarczający do miarodajnej analizy genetycznej. Kluczowe znaczenie w analizie ekspresji miRNA ma wewnętrzna kontrola jakości oraz metoda normalizacji wyników surowych. Konieczne są dalsze badania przydatności diagnostycznej pozakomórkowych miRNA, szczególnie pod kątem standaryzacji metod ich izolacji i analizy oraz strategii normalizacji.

06

Analiza metabolizmu tryptofanu we krwi chorych leczonych chemioterapią z powodu raka płuca w celu określenia skutecznego markera neurologicznych powikłań w przebiegu chemioterapii

Joanna Gazdulska¹, Sławomir Michalak², Joanna Rybacka-Mossakowska², Rodryg Ramlau³

¹Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu, Polska

²Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

³Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Wstęp: Objawy neuropatii w przebiegu jak i po zakończonej chemioterapii są jednym z najczęściej zgłaszanych powikłań wpływających na komfort życia chorych. Pomimo rozwoju nauki w chwili obecnej nie dysponujemy żadnymi czynnikami prognostycznymi, skutecznym leczeniem czy też metodami znoszącymi w/w objawy.

Materiał i metody: W badaniu udział wzięło 221 chorych z rozpoznaniem raka płuca leczonych chemioterapią w okresie od lutego 2013 do listopada 2014.

Od uczestników badania pobierana była krew przed rozpoczęciem oraz 6 miesięcy po zakończonym leczeniu w celu oznaczenia produktów metabolizmu tryptofanu. Ponadto chorzy byli badani neurologicznie przed rozpoczęciem i 6 m-cy po zakończonej chemioterapii.

Wyniki: Rak drobnokomórkowy występował u 25 chorych, rak płaskonabłonkowy u 62 chorych, rak gruczołowy u 85 chorych, rak wielkokomórkowy u 6 chorych i NOS u 43 chorych. Chorzy otrzymywali schematy chemioterapii składające się z cisplatyny lub karboplatyny w połączeniu z etopozydem lub winorelbina lub gemcytabiną czy premetreksedem. W badanej grupie chorych 6 miesięcy po leczeniu stwierdzono w 39 % objawy neuropatii czuciowo-ruchowej, w 36% objawy neuropatii ruchowej i w 16 % objawy zespołu mózdkowego. W analizie produktów metabolizmu tryptofanu wystąpienie nowych objawów neurologicznych w trakcie chemioterapii wiązało się ze wzrostem ekspresji aminotransferazy kinureniny (673,47:0–1346,94 pg/mg białka; mediana i zakres międzykwartylowy, $P < 0,05$). Analiza krzywych ROC wykazała istotne prognostycznie znaczenie aminotransferazy kinureniny w pojawieniu się neurologicznych powikłań w przebiegu chemioterapii.

Wnioski: Aktywność aminotransferazy kinureniny jest czynnikiem prognostycznym wystąpienia nowych objawów neuropatii w trakcie chemioterapii.

07

Olbrzymi liposarcoma śródpiersia tylnego — opis przypadku

Janusz J. Gołota¹, Tadeusz M. Orłowski², Michał Kiliańczyk¹

¹Kliniczny Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie, Polska

²Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska

Mięsaki śródpiersia to rzadka grupa mezenchymalnych nowotworów śródpiersia przedstawiana w literaturze jako pojedyncze doniesienia kazuistyczne. Liposarcoma stanowi 15% wszystkich mięsaków tkanek miękkich, a te rozwijające się w śródpiersiu stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów śródpiersia, zwykle rozwijają się w śródpiersiu przednim. Większość przypadków przedstawia się jako guzy w pobliżu struktur życiowych, co utrudnia ich diagnostykę i leczenie. Rozpoznawane są zwykle jako duże guzy o wielkości od 2,2 do 35,6 cm (mediana: 17,5 cm). Często są one bezobjawowe, a przy rosnącym rozmiarze objawy prezentują się bezpośrednio z nacisku lub ucisku innych narządów klatki piersiowej, takich jak serce, duże naczynia, przełyk i płuca. Operacja R0 jest optymalnym sposobem leczenia tłuszczakomięsaka śródpiersia. Liposarcoma jest mięsakiem chemiowrażliwym co skłania do stosowania chemioterapii adjuwantowej. Przedstawiamy przypadek 57-letniego pacjenta operowanego z powodu olbrzymiego guza śródpiersia tylnego. W badaniach radiologicznych uwagę zwracał szybko wzrastający guz z towarzyszącymi objawami narastającej duszności wysiłkowej i zaburzeń połykania. Wykonano resekcję guza o wymiarach 29 × 35 × 23 cm i wadze 7190 g w bloku z przeponą i przełykiem. Leczenie operacyjne uzupełniono chemioterapią wg programu ADIC (doksorubicyna 15 mg/m², dakarbazyna 150 mg/m², cyklofosfamid 50 mg/m²).

08

Ocena ekspresji krążących mikroRNA regulujących ekspresję enzymów niezbędnych w biogenezie mikroRNA DICER i DROSHA u chorych na raka płuca

Anna Grenda¹, Paweł Krawczyk¹, Michał Szczyrek^{1,4}, Barbara Kuźnar-Kamińska², Maciej Głogowski³, Anna Kopińska-Rolska¹, Marcin Nicoś¹, Halina Batura-Gabryel², Dariusz Kowalski³, Janusz Milanowski¹

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

²Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

⁴Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Wstęp: MikroRNA (miRNA) są jednoniciowymi cząsteczkami o długości ~ 20 nt. Regulują ekspresję genów na poziomie potranskrypcyjnym. Zaburzenie ekspresji mikroRNA jest cechą charakterystyczną nowotworów, w tym raka płuca. Status ekspresji wybranych mikroRNA może służyć jako czynnik predykcyjno-prognostyczny oraz diagnostyczny. DICER i DROSHA są enzymami niezbędnymi w biogenezie miRNA. Ich ekspresja również jest regulowana przez epigenetyczne mechanizmy związane z działaniem miRNA. Rak płuca jest nowotworem złośliwym diagnozowanym często w zaawansowanym, nieoperacyjnym stadium, a chemioterapia ma niewystarczającą skuteczność, aby zapewnić chorym długoletnie przeżycie. Ocena ekspresji wybranych mikroRNA może ułatwić wykrywanie raka płuca we wczesnych stadiach, stanowić uzupełnienie badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrycia tej choroby, jak również być pomocna w diagnostyce różnicowej raka drobno- i niedrobnokomórkowego płuca (DRP, NDRP).

Materiały i metody: Grupę badaną stanowiło 140 uprzednio nieleczonych chorych z rakiem płuca. U 120 chorych zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca (41 w stadium I–II, 79 w stadium III–IV), a u 20 chorych drobno- i niedrobnokomórkowego raka płuca. Grupę kontrolną stanowiło 45 osób zdrowych. Pomiar ekspresji mikroRNA-27a, -31, -182 oraz -195 w surowicy wykonano metodą qRT-PCR w aparacie real-time PCR Eco Illumina. Analizę ekspresji przeprowadzono z zastosowaniem metody ΔC_t oraz $2^{-\Delta\Delta C_t}$.

Wyniki: Wykazano, że miR-27a (regulator ekspresji *DROSHA*) wykazuje istotnie niższą ekspresję u chorych we wczesnych stadiach NDRP w porównaniu z osobami zdrowymi ($p=0,0002$). Niższa ekspresja tej cząsteczki występowała u chorych z zaawansowanym NDRP w stosunku do grupy chorych we wczesnych stadiach NDRP ($p = 0,005$). MiR-31 (regulator ekspresji *DICER*) wykazuje istotnie niższą ekspresję u chorych na DRP ($p = 0,014$), oraz u chorych z zaawansowanym NDRP ($p = 0,015$) w stosunku do osób zdrowych. Ponadto ekspresja miR-31 jest istotnie wyższa u chorych we wczesnych stadiach NDRP w porównaniu do chorych na DRP ($p = 0,002$). MiR-182 (regulator ekspresji *DICER*) wykazuje obniżoną ekspresję u chorych na zaawansowanego NDRP w porównaniu do osób zdrowych ($p = 0,00005$). Ponadto ekspresja tej cząsteczki jest istotnie niższa w DRP ($p=0,034$) oraz u chorych z zaawansowanym NDRP ($p=0,00009$) w porównaniu do osób we wczesnych stadiach NDRP. W przypadku miR-195 (regulator ekspresji *DICER* oraz *DROSHA*) okazało się, że ekspresja jest istotnie niższa w przypadku chorych z zaawansowanym NDRP ($p = 0,008$) w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto wykazano, że ekspresja miR-195 jest istotnie niższa u chorych z DRP ($p = 0,0005$), jak również u chorych z zaawansowanym NDRP ($p = 0,0009$) w porównaniu do chorych we wczesnych stadiach NDRP.

Wnioski: Badanie miR-31, miR-27, miR-182, miR-195, które mogą regulować ekspresję genów dla enzymów DICER oraz DROSHA wydaje się być użyteczne w diagnostyce DRP i NDRP. Obniżenie ekspresji wymienionych miRNA może podnosić ekspresję enzymu DICER oraz DROSHA, a co za tym idzie zwiększać zdolność komórek nowotworowych do produkcji onkogennych miRNA.

09

Analiza porównawcza wybranych powikłań u chorych poddanych resekcjom anatomicznym z powodu raka niedrobnokomórkowego płuca z dostępu klasycznego oraz VATS

Joanna Lipińska, Marcin Wawrzycki, Sławomir Jabłoński

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, Polska

Wstęp: W ostatnich latach na świecie, w tym w Polsce, coraz większy odsetek resekcji anatomicznych w raku niedrobnokomórkowym płuca stanowią zabiegi z małoinwazyjnych dostępów wideotorakoskopowych. Za tą techniką przemawiają między innymi doskonały efekt kosmetyczny oraz mniejsze w porównaniu z torakotomią dolegliwości bólowe po zabiegu, szybsza rekonwalescencja, a co za tym idzie skrócenie oczekiwania na chemio- i radioterapię. Krzywa uczenia technik małoinwazyjnych wymusza jednak przynajmniej w początkowym okresie wykonywania tych procedur możliwość wystąpienia powikłań takich jak: krwawienie śródoperacyjne, przetwarty przeciek powietrza czy też długi czas trwania operacji zwiększający ryzyko zakażenia miejsca operowanego. Celem pracy jest próba porównania czasu trwania hospitalizacji, częstości występowania zakażeń miejsca operowanego i przetwalego przecieku powietrza u chorych poddanych resekcjom anatomicznym płuca z powodu raka niedrobnokomórkowego płuca z dostępu klasycznego oraz VATS.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowią pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym płuca poddani resekcji anatomicznej (lobektomia, segmentektomia) w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej, Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi w latach 2015–2017 zarówno z dostępu klasycznego, jak i VATS.

Wyniki: Wyniki badania i wypływające z nich wnioski zostaną przedstawione w postaci plakatu.

10

Erytropoetyna oraz wskaźniki czerwonokrwinkowe w ocenie rokowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Jolanta Mrochem-Kwarciak¹, Aleksandra Chmura¹, Regina Deja¹, Beata Smolska-Ciszewska², Monika Giglok², Dorota Butkiewicz³, Tomasz Rutkowski⁴, Barbara Masłyk¹, Rafał Suwiński²

¹Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej, Gliwice, Polska

²II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Gliwice, Polska

³Centrum Badań Translacyjnych, Gliwice, Polska

⁴I Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Gliwice, Polska

Wstęp: U podstaw rozwoju niedokrwistości towarzyszącej nowotworom (ATN) leżą zaburzenia pomiędzy procesami wytwarzania i eliminacji erytrocytów. W swoim obrazie ATN wykazuje obniżoną liczbę retikulocytów (Ret), obniżone wydzielanie erytropoetyny (Epo) oraz zaburzenia gospodarki żelazem. W następstwie niedokrwistości rozwija się hipoksja tkankowa, co wzmacnia oporność na leczenie. Celem pracy była ocena wartości prognostycznej Ret i ich wskaźników oraz stężenia Epo, w odniesieniu do stężenia hemoglobiny (Hb) oznaczonych przed leczeniem u chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano grupę 129 kolejnych chorych leczonych w Centrum Onkologii-Instytucie z powodu NDRP. Stopień zaawansowania klinicznego oceniono jako IA (2%), IB (3%), IIA (3%), IIB (4%), IIIA (37%), IIIB (35%), IV (19%), mediana wieku wynosiła 64 lata. Samodzielną radioterapię (RT), radiochemioterapię (ChT/RT) oraz samodzielną chemioterapię (ChT) zastosowano odpowiednio u 42, 75 i 12 chorych. Badania hematologiczne wykonano przed rozpoczęciem leczenia, posługując się analizatorem hematologicznym Sysmex XE-2100, natomiast oznaczenia EPO wykonano metodą chemiluminescencji enzymatycznej wzmocnionej.

Wyniki: W grupie chorych z stwierdzoną niedokrwistością (Hb < 12 g/ml) wykazano ujemną korelację Hb z: liczbą Ret (p = 0,003), odsetkiem młodej frakcji retikulocytów (IFR) (p = 0,001), zawartością hemoglobiny w retikulocycie (Ret-Hb) (p = 0,001) oraz stężeniem Epo (p = 0,0001). U chorych z wysokim stężeniem Epo (p = 0,01) oraz wysokim odsetkiem IFR (p = 0,001) czas przeżycia całkowitego (OS) był istotnie krótszy od OS chorych, u których stężenie było poniżej przyjętej wartości odniesienia.

Wnioski: Niedokrwistość u chorych na NDRP posiada komponentę wzmoczonej, nieefektywnej erytropoezy, o czym świadczą podwyższone wskaźniki młodych form krwinek czerwonych i wysokie stężenie EPO przed leczeniem. Wysokie wyjściowe stężenie EPO i IFR jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym wskazującym na podwyższone ryzyko zgonu.

11

Ocena mutacji w genie EGFR w wolno-krążącym DNA w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na gruczolakoraka płuca

Marcin Nicoś¹, Kamila Wojas-Krawczyk^{1,2}, Paweł Krawczyk^{1,3}, Izabela Chmielewska¹, Magdalena Wójcik-Superczyńska¹, Katarzyna Reszka^{2,4}, Anna Góra-Florek⁵, Małgorzata Dudek⁵, Daria Świniuch⁶, Wojciech Papiewski⁷, Paulina Całka⁸, Marzanna Ciesielka⁸, Rodryg Ramlau⁶, Janusz Milanowski¹

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

²Lubelska Fundacja Chorych na Nowotwory „Jestem na Tak” w Lublinie, Polska

³Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

⁴Instytut Immunologii i Genetyki GENIM Sp. z o.o. w Lublinie, Polska

⁵Oddział Chorób Płuc i Gruźlicy, Samodzielny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie, Polska

⁶Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

⁷Oddział Pulmonologii i Onkologii Pulmonologicznej, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu, Polska

⁸Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Wstęp: Analiza mutacji w genie *EGFR* w cf-DNA (*circulating-free DNA*) u chorych na NDRP może być użytecznym narzędziem we wczesnym wykrywaniu oporności na IKT *EGFR* zależnej od selekcji klonu komórek nowotworowych z substytucją T790M. Wykrycie tej mutacji jest podstawą do kwalifikacji chorych do terapii z wykorzystaniem IKT *EGFR* trzeciej generacji (ozymertynib).

Materiały i metody: Przebadano 23 chorych (15 kobiet i 8 mężczyzn, mediana wieku 71 ± 9 lat) z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca z potwierdzoną w materiale z bloczka parafinowego lub cytobloku obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*. cf-DNA wyizolowano z osocza krwi pełnej uzyskanej w momencie kwalifikacji do terapii IKT EGFR (u 10 chorych krew pobierano w trakcie leczenia co dwa miesiące w momencie kontroli odpowiedzi na leczenie). Analizę obecności mutacji *EGFR* w cf-DNA oraz liczby kopii zmutowanego DNA przeprowadzono przy użyciu techniki PCR z wykorzystaniem zestawu *ctEGFR Mutation Analysis Kit* (Entrogen, USA, CE-IVD) w urządzeniu *Rotor-Gene real-time PCR* (Qiagen, Niemcy).

Wyniki: Analiza mutacji w cf-DNA potwierdziła obecność mutacji aktywujących genu *EGFR* u 19 chorych (19/23, czułość 82,61%). We wszystkich próbkach cf-DNA zawartość zmutowanego DNA (7,44%) była istotnie ($p < 0,000035$) niższa niż w materiale tkankowym (34,54%). Wyższe stężenie zmutowanego DNA w osoczu korelowało ze stopniem TNM zaawansowania choroby ($R = 0,53$; $p = 0,01$). W momencie uzyskania kontroli choroby w wyniku zastosowania IKT EGFR zaobserwowano szybki spadek stężenia zmutowanego cf-DNA (pierwsze dwa miesiące terapii) lub jego stabilizację na niskim poziomie, co odpowiadało radiologicznej i klinicznej odpowiedzi na leczenie. W momencie progresji nie dochodziło do wzrostu stężenia cf-DNA z pierwotną mutacją *EGFR*. W trakcie leczenia tylko u jednej chorej (1/10) w momencie progresji wykazano w cf-DNA obecność mutacji T790M. Chora odpowiedziała na leczenie ozymer-tytibem w kolejnej linii leczenia.

Wnioski: Badanie mutacji w genie *EGFR* we krwi obwodowej wykazuje niską czułość. Kilkakrotna analiza mutacji *EGFR* w cf-DNA może być pomocna w monitorowaniu skuteczności leczenia oraz wczesnego wykrycia progresji choroby w mechanizmie selekcji klonu komórek nowotworowych z mutacją T790M.

12

Pięcioletnia obserwacja uczestników Pomorskiego Pilotażowego Programu Badań Przesiewowych Raka Płuca w Polsce

Marcin Ostrowski¹, Tomasz Marjański¹, Michał Marczyk², Joanna Polańska², Witold Rzyman¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Zakład Analizy Eksploracyjnej Danych, Politechnika Śląska, Gliwice, Polska

Wstęp: Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) nowotwory złośliwe, choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca i POChP odpowiadają za ponad 75% wszystkich zgonów na świecie. Równocześnie posiadają jednakowe, modyfikowalne czynniki ryzyka - nikotynizm, złe nawyki żywieniowe, brak aktywności fizycznej oraz nadużywanie alkoholu. Uczestnicy programów przesiewowych raka płuca stanowią grupę wysokiego ryzyka zachorowania na wszystkie powyższe jednostki chorobowe.

Materiał i metody: W latach 2009–2011 8649 osób uczestniczyło w Pomorskim Pilotażowym Programie Badań Przesiewowych Raka Płuca. Wykryto 107 zachorowań na raka płuca (1,24%). Po 5 latach uzyskano rejestr wszystkich zdarzeń medycznych z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz zgonów z Głównego Urzędu Statystycznego. Analizie statystycznej poddano: 1) liczbę pacjentów z rozpoznaniem rakiem płuca po zakończeniu programu; 2) współwystępowanie chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP); 3) przeżycie uczestników.

Wyniki: W 5-letniej obserwacji stwierdzono 459 (5,3%) nowych zachorowań na raka płuca. Ponad 86% uczestników rozwinęło chorobę niedokrwienną serca (56%), cukrzycę (44%) i/lub POChP (35%). Spośród grupy ze zdiagnozowanym zachorowaniem na raka płuca 64% rozwinęło choroby sercowo-naczyniowe (41%), cukrzycę (25%) i/lub POChP (41%). Stwierdzono istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) częstsze współwystępowanie powyższych chorób oraz krótsze 5-letnie przeżycie (84% vs 96%, $p < 0,0001$) wśród osób ze zdiagnozowanym rakiem płuca.

Wnioski: Pięcioletnia obserwacja uczestników programu wskazuje, iż osoby ze zdiagnozowanym rakiem płuca częściej chorują na choroby sercowo-naczyniowe, cukrzycę i POChP. Pięcioletnie przeżycie jest niższe wśród chorych na raka płuca. Skumulowany 5-letni wskaźnik wykrywalności raka płuca wyniósł 6,5%. Program przesiewowy raka płuca posiada znaczący potencjał dla łączonego przesiewu raka płuca, chorób sercowonaczyniowych, cukrzycy i POChP, podnosząc społeczne znaczenie projektu.

13

Wpływ palenia tytoniu na występowanie nowotworów mnogich — analiza retrospektywna

Anna Romaszko-Wojtowicz^{1, 2}, Adam Buciński³, Anna Doboszyńska^{1, 2}

¹Klinika Pulmonologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska

²Samodzielny Publiczny Zespół Gruźlicy i Chorób Płuc w Olsztynie, Polska

³Katedra i Zakład Biofarmacji, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Polska

Wstęp: Obserwowany wzrost częstości występowania nowotworów mnogich sugeruje potrzebę badań tej problematyki. Według danych z literatury, czynne palenie tytoniu, zwiększa ryzyko wznowy oraz rozwoju kolejnych nowotworów. Przyczynia się ono również do skrócenia czasu życia chorych z już rozpoznany procesem nowotworowym.

Materiał i metody: Analizie retrospektywnej poddano dane 1622 chorych, z których wybrano 741 przypadków z rozpoznaniem przynajmniej jednym procesem nowotworowym, w tym 111 osób z rozpoznaniem nowotworów mnogich, hospitalizowanych w naszym ośrodku w okresie od stycznia 2013 roku do marca 2017 roku. U osób tych analizowano czas przeżycia, wpływ palenia tytoniu na ich występowanie oraz wpływ zaprzestania palenia na prognozę rozwoju następnych procesów nowotworowych.

Wyniki: Częstość występowania nowotworów mnogich w populacji chorych onkologicznych wyniosła 14,98%. Z pośród 111 przypadków z rozpoznaniem nowotworu mnogiego, większość pacjentów (98) miała dodatni wywiad w kierunku palenia tytoniu. Średnia ilość paczkolat to 34,93 (OS 26,67). Spośród osób z wywiadem palenia tytoniu, u tych, którzy rzucili palenie tytoniu, odstęp pomiędzy pierwszym a kolejnym nowotworem był dłuższy i wynosił 11,55 lat (OS 7,24) w porównaniu do osób, które po rozpoznaniu pierwszego nowotworu kontynuowały palenie (6,10 lat, OS 8,62) ($p = 0,005$). Wykazano również, że chorzy, którzy nigdy nie palili żyli dłużej, niż ci, którzy palili nadal ($p = 0,004$) oraz że ci którzy rzucili palenie żyli dłużej niż osoby nadal palące (0,027).

Wnioski: Zerwanie z nałogiem palenia po rozpoznaniu pierwszego nowotworu wydłuża czas do rozpoznania kolejnego nowotworu, jak również wydłuża całkowity czas przeżycia pacjentów od rozpoznania pierwszego nowotworu.

14

Rak płuc u chorych na łuszczycę — obserwacje własne

Barbara Rybacka-Chabros¹, Paweł Chabros², Aldona Pietrzak³, Jacek Gągała²,
Janusz Milanowski¹, Tomasz Mazurkiewicz², Dorota Krasowska³

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

²Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Wstęp: Ryzyko rozwoju raka płuc u chorych na łuszczycę jest związane nie tylko z dysregulacją immunologiczną, w której kluczową rolę odgrywa przewlekły stan zapalny, lecz także ze wspólnymi czynnikami ryzyka dla obu tych chorób. Są to czynniki konstytucjonalne (otyłość, zaburzenia lipidowe, insulinooporność), nałogi (palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu), czynniki środowiskowe (infekcje, urazy, toksyczne substancje chemiczne) oraz predyspozycje genetyczne. Leczenie immunosupresyjne stosowane w łuszczycy może także potencjalnie indukować karcinogenezę. Celem pracy była analiza porównawcza uznanych czynników ryzyka karcinogenezy u chorych z rakiem płuc i łuszczycą z chorymi na łuszczycę.

Materiał i metody: Analizowano grupę 235 chorych na raka płuc, w tym 76 chorych na łuszczycę i/lub łuszczycowe zapalenie stawów.

Wyniki: W grupie chorych na raka płuc i łuszczycę i/lub łuszczycowe zapalenie stawów w porównaniu do grupy chorych na raka płuc bez tych schorzeń, istotnie częściej obserwowano zaburzenia lipidowe, insulinooporność, nawracające infekcje, w tym także oportunistyczne. Odsetek palaczy był podobny w obu grupach.

Wnioski: Zaburzenia immunologiczne w przebiegu łuszczycy mogą nasilać konstytucjonalne czynniki ryzyka sprzyjające karcinogenezie i rozwojowi raka płuc.

15

Analgesia Nociception Index — nowy sposób obiektywnego monitorowania bólu u pacjentów po operacjach torakochirurgicznych.

Paweł Rybojad^{1, 2}, Beata Rybojad^{3, 4}, Paweł Piróg², Piotr Matuszewski²,
Sławomir Pawelec², Ireneusz Marczewski⁵

¹Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Polska

³Zakład Ratownictwa Medycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁴Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Polska

⁵Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Polska

Wstęp: Ból, podobnie jak temperatura, ciśnienie tętnicze krwi, tętno i ilość oddechów, jest uważany za piąty parametr życiowy i powinien być mierzony. Jest odczuciem subiektywnym, dlatego wciąż prowadzone są badania nad sposobami obiektywnej oceny jego natężenia. Jednym z nich jest ANI (*Analgesia Nociception Index*). Podstawą analizy jest stopień napięcia nerwu błędnego. Gdy pacjent nie odczuwa bólu, dominuje rytm przywspółczulny (wzrost HR podczas wdechu i spadek HR przy wydechu), co odpowiada wysokiej wartości współczynnika ANI. W sytuacji odczuwania silnego bólu przez pacjenta, reakcja układu przywspółczulnego ulega zakłóceniu w trakcie wydechu, a wartość współczynnika ANI obniża się. Zmiany w czasie rzeczywistym prezentowane są na monitorze w postaci wykresów i wartości liczbowych.

Materiały i metody: 45 chorych po operacjach torakochirurgicznych poddano 24-godzinnej obserwacji za pomocą ANI oraz 11-stopniowej skali numerycznej (NRS). Jednocześnie prowadzono adekwatną multimodalną analgezję farmakologiczną (oksykodon, pyralgin,

paracetamol, ketoprofen) w oparciu o stałe zlecenia i dodatkowe dawki „na żądanie”. Pomiary zapisywano na kartach obserwacji oraz w pamięci urządzenia, a następnie poddano analizie.

Wyniki: Przez większość badanego czasu, monitor ANI wskazywał u wszystkich pacjentów wartości powyżej 60, a w NRS 3 punkty (maks. 6). Jedynie w chwilach dyskomfortu, kaszlu lub gwałtownego ruchu, wartość na monitorze malała (min. do 27). Jeśli jednocześnie wartość ANI spadała i chory nie zgłaszał silniejszego bólu, tylko np. niemożność zaśnięcia- wystarczyło podać lek nasenny lub anksjolityk i wartość ANI się normalizowała.

Wnioski. Obiektywne monitorowanie bólu po operacjach torakochirurgicznych za pomocą ANI jest prostą, obiektywną metodą, a chwilowe spadki wartości mogą świadczyć o reakcji stresowej.

16

Niekodujące RNA mogą być potencjalnymi biomarkerami diagnostyki i przebiegu NDRP

Paweł Rybojad^{1,2}, Konrad Kwaśniak^{3,4}, Justyna Czarnik-Kwaśniak³, Katarzyna Pogoda³, Maria Pysznik^{3,4}, Olexandr Korchynsky³, Jacek Tabarkiewicz³

¹Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Polska

³Zakład Immunologii, Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań Innowacyjnych, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Polska

⁴Studium Medycyny Molekularnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Większość ludzkiego genomu koduje RNA, które nie kodują białek. Niekodujące RNA mogą wpływać na ekspresję genów w komórkach prawidłowych, ale również mogą mieć wpływ na progresję wielu chorób.

W projekcie skoncentrowaliśmy się na długich-niekodujących RNA (lncRNA) należących do rodziny niekodujących RNA (ncRNAs) dłuższych niż 200 nukleotydów oraz na długich intergenicznym niekodujących RNA (lincRNA) transkrybowanych z miejsc DNA pomiędzy miejscami kodującymi białka. W niniejszym badaniu oceniliśmy ekspresję ośmiu wybranych lncRNA: ((XLOC_005677 (linc-POU5F1-1), XLOC_002334 (linc-DARS), a także ncRNAs: NONHSAT143046 (LNC-CDH16-2:1), NEAT1_1, NEAT1_2, lincTCF7, lincDLX6, lincBANCR). Trzy z nich: XLOC_005677 (linc-POU5F1-1), XLOC_002334 (linc-DARS), NONHSAT143046 (LNC-CDH16-2:1) są przedstawione po raz pierwszy. Pozostałe lncRNA zostały poznane i mają wpływ na rozwój nowotworu, proliferację komórek oraz na ich zdolności do inwazyjności. Ekspresja niekodujących RNA była oceniona u 18 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i została skorelowana z ekspresją następujących genów: CXCR-4, EPCAM, TRIM 44, E-cadherin, CPEB-4 i OCT-4. Ponadto, porównaliśmy nasze wyniki z poziomem ekspresji genów i ncRNA uzyskanych od pacjentów z wynikami uzyskanymi z dwóch linii komórkowych A549 and H1975. Kontrolą endogenną dla tego badania były geny GAPDH i HPRT. Dodatkowo, porównaliśmy uzyskaną ekspresję wybranych genów i niekodujących RNA ze stopniem zaawansowania choroby. Nasze wyniki wskazują na wpływ lncRNAs na rozwój nowotworu i mogą prowadzić do opracowania nowych biomarkerów w diagnostyce, terapii czy prognozowaniu NDRP.

17

Porównanie natężenia bólu po torakotomiach i torakoskopiach — ocena obiektywna

Paweł Rybojad^{1,2}, Beata Rybojad^{3,4}, Paweł Piróg², Piotr Matuszewski², Sławomir Pawelec², Ireneusz Marczewski⁵

¹Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Polska

³Zakład Ratownictwa Medycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁴Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Polska

⁵Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Polska

Wstęp: Ból po torakotomii jest opisywany przez chorych jako bardzo silny, po torakoskopiach — zwykle jako znacznie słabszy, ale również wymagający analgezji. Od lat leki przeciwbólowe podaje się „na wycucie” lub na podstawie zgłaszanych dolegliwości przez chorego. Próby oceny natężenia bólu doprowadziły do powstania różnorodnych skal, ale zawsze zawierających elementy subiektywne. Obiektywną metodą oceny natężenia bólu jest nieinwazyjny pomiar ANI (*Analgesia Nociception Index*). Podstawą analizy jest stopień napięcia układu przywspółczulnego i bazuje na zmienności częstości pracy serca i różnicowaniu składowych jego rytmu w cyklu między wdechem a wydechem. Odczyt na monitorze w skali 0–100 (gdzie 100 oznacza maksymalny komfort i brak bólu) jest miarodajny, gdy pacjent nie otrzymuje leków wpływających na układ autonomiczny.

Materiały i metody: 25 chorych po torakotomiach (grupa T) i 20 po torakoskopiach (grupa V) poddano 24-godzinnej obserwacji przy pomocy ANI oraz 11-stopniowej skali numerycznej (NRS). Jednocześnie prowadzono adekwatną multimodalną analgezję farmakologiczną. Pomiary zapisywano na kartach obserwacji oraz w pamięci urządzenia, a następnie poddano analizie.

Wyniki: Przez większość badanego czasu, monitor ANI wskazywał w grupie T wartości > 60; w grupie V > 68, jedynie w chwilach dyskomfortu, kaszlu lub gwałtownego ruchu, wartość na monitorze malała (min. do 27 w grupie T i 36 w grupie V). W skali NRS chorzy z grupy T i V zgłaszali odpowiednio maksymalny ból na 6 i 5 punktów.

Wnioski: Monitorowanie bólu po operacjach torakochirurgicznych za pomocą ANI jest prostą i obiektywną metodą, umożliwiającą ocenę stopnia jego nasilenia w zależności od rodzaju przeprowadzonego zabiegu.

18

Charakterystyka epidemiologiczna i czynniki prognostyczne u chorych raka płuca do 45. roku życia

Katarzyna Stencel, Rodryg Ramlau

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

Wstęp: Rak płuca rzadko występuje u chorych przed ukończeniem 45. roku życia, a zgony młodych chorych na raka płuca stanowią 1–8%, w zależności od regionu.

Materiał i metody: Analiza retrospektywna danych dotyczących 127 chorych na raka płuca w wieku do 45 lat leczonych w latach 2007–2013. Stosunek liczby mężczyzn do kobiet w badanej populacji wynosił 1,48 w porównaniu z 2,42 w polskiej populacji chorych w latach 2007–2013. W badanej grupie odsetek chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego wynosił 43,3% w porównaniu z 30% chorych w populacji polskiej w roku 2010. Rozpoznanie choroby w IV stopniu zaawansowania wiązało się 4 razy większym ryzykiem zgonu z powodu raka płuca niż rozpoznanie w I i II stopniu zaawansowania, natomiast początkowy stan sprawności oceniony na 2 lub 3 według ECOG wiązało się odpowiednio z 4,5 razy oraz 15 razy większym ryzykiem zgonu niż stopień sprawności 0. Obecność przerzutów w co najmniej 3 narządach u chorych leczonych paliatywnie wiąże się z 8 razy większym ryzykiem zgonu w porównaniu z chorymi bez przerzutów odległych. Progresa choroby w trakcie leczenia 1 linii lub wkrótce po jego zakończeniu zwiększa ryzyko zgonu z powodu raka płuca 4,2 razy w porównaniu z chorymi z całkowitą lub częściową odpowiedzią. Z kolei zmniejszenie masy ciała w momencie rozpoznania w stopniu 2 według CTCAE zwiększa ryzyko zgonu 4,2 razy w porównaniu z chorymi bez zmniejszenia masy ciała.

Wnioski: Populacja młodych chorych na raka płuca wykazuje szereg odrębności w porównaniu do ogólnej populacji chorych. Czynniki prognostyczne u tych chorych są jednak podobne do opisywanych w populacji ogólnej.

19

Ocena wartości diagnostycznej allelospecyficzných testów qPCR do wykrywania mutacji genu EGFR w pozakomórkowym DNA u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Adam Szpechciński¹, Katarzyna Duk¹, Aneta Zdral¹, Piotr Wójcik², Włodzimierz Kupis³, Piotr Rudziński³, Maciej Bryl⁴, Grzegorz Czyżewicz⁵, Tadeusz Orłowski³, Joanna Chorostowska-Wynimko¹

¹Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

²Oncogene Diagnostics Sp. z o. o., Kraków, Polska

³Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Polska

⁴Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii, Poznań, Polska

⁵Oddział Onkologiczny, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków, Polska

Wstęp: Analiza molekularna pozakomórkowego DNA (cfDNA) pod kątem oceny statusu mutacji genu *EGFR* może w istotny sposób uzupełnić algorytm postępowania diagnostycznego w kwalifikacji chorych na zaawansowane postaci NDRP, szczególnie w przypadkach, gdy ilość i/lub jakość nowotworowego materiału tkankowego i cytologicznego jest niewystarczająca do badania genetycznego. Unikalna charakterystyka cfDNA wymaga stosowania odczynników i metod dedykowanych do tego typu materiału biologicznego. Pomimo dostępności komercyjnych zestawów do diagnostyki in vitro mutacji *EGFR* w cfDNA, wskazana jest wewnątrzlaboratoryjna walidacja całego procesu diagnostycznego. Celem niniejszej pracy było porównanie parametrów analitycznych dwóch popularnych zestawów do diagnostyki mutacji *EGFR* w pozakomórkowym DNA.

Materiał i metody: Status mutacji *EGFR* oceniano w cfDNA izolowanym z osocza krwi 107 chorych na NDRP (typ nie-płaskonablonkowy, stadium I–IV), pobranej przed leczeniem (n=80) lub po stwierdzeniu progresji podczas leczenia IKT *EGFR* (n=27) za pomocą dwóch różnych testów diagnostycznych IVD: ‘Cobas *EGFR* Mutation Test v2’ (Roche) oraz ‘Therascreen *EGFR* Plasma RGQ PCR Kit’ (Qiagen).

Wyniki: Ogólna zgodność pomiędzy wynikami analizy mutacji *EGFR* w tkance nowotworowej oraz osoczu od tych samych chorych wyniosła 62% (46% dla testu Cobas oraz 32% dla testu Therascreen) w całej badanej grupie, niezależnie od stadium choroby. Zgodność pomiędzy wynikami analizy tkanki i osocza wzrosła do 88% (83% Cobas, 56% Therascreen), gdy badano jedynie chorych na zaawansowane postaci NDRP (stadium III–IV). Test Cobas zaprezentował wyższą procentową zgodność wyników dodatnich dla tkanki i osocza (PPA = 83%) niż Therascreen (PPA = 56%). Obydwa testy wykazały 100% zgodność wyników ujemnych (NPA). Mutację oporności

T790M wykryto w 26% próbek cfDNA od chorych z progresją podczas leczenia IKT EGFR. U 12 (44%) chorych na zaawansowaną postać choroby, osocze było jedynym dostępnym materiałem biologicznym do diagnostyki molekularnej.

Wnioski: W naszych warunkach laboratoryjnych, test Cobas prezentował lepsze parametry analityczne niż test Therascreen w diagnostyce mutacji *EGFR* w osoczu chorych na zaawansowane postaci NDRP. Analiza mutacji *EGFR* w cfDNA może być problematyczna w laboratorium o niedostatecznym zapleczu technicznym i małym doświadczeniu personelu. Pomimo stosowania testów certyfikowanych IVD, zalecana jest zewnętrzna i wewnątrzlaboratoryjna walidacja procedury wykrywania mutacji *EGFR* w cfDNA z osocza.

20

Jakość życia chorych na raka płuca leczonych w Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii SPSK4 w Lublinie

Michał Szczyrek^{1, 2}, Małgorzata Michałowska³, Robert Kieszko², Janusz Milanowski², Jadwiga Daniluk¹

¹Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

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

³Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Celem pracy była ocena jakości życia chorych na raka płuca, określenie w której z jej sfer dokonały się największe zmiany z powodu choroby i leczenia oraz uzyskanie informacji pozwalających ją poprawić. Badanie przeprowadzono w okresie od marca do maja 2017 roku na grupie 100 pacjentów leczonych w Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii SPSK4 w Lublinie. W pracy wykorzystano autorski kwestionariusz ankiety, kwestionariusz EORTC — C30 (wersja 3.0) oraz EORTC QLQ — LC13. Autorski kwestionariusz ankiety zawierał 23 pytania oraz 5 pytań metryczki. Analizę statystyczną przeprowadzono w programie IBM SPSS Statistics. Za istotne uznano różnice charakteryzujące się współczynnikiem $p < 0,05$. Uzyskane wyniki pozwalają twierdzić, iż jakość życia pacjentów z rakiem płuca jest przeciętna i co ciekawe nie pogorszyła się istotnie pod wpływem choroby. Średnia subiektywnej ocen stanu zdrowia i jakości życia pacjentów wynosiły odpowiednio 4,21 oraz 4,22 w 7-stopniowej skali. Chorzy największy dyskomfort odczuwają w sferze funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania w rolach, natomiast nie uskarżają się na znaczące problemy w sferze poznawczej i społecznej

Słowa kluczowe: rak płuca, jakość życia

21

Skuteczność IKT EGFR u chorych na raka gruczołowego płuca z ultrazadkami mutacjami w genie EGFR — opisy przypadków

Paulina Terlecka¹, Paweł Krawczyk¹, Anna Grzywa-Celińska¹, Robert Kieszko¹, Justyna Miedzińska-Król¹, Katarzyna Kurek¹, Marcin Zieliński², Juliusz Pankowski², Artur Kowalik³, Janusz Milanowski¹

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

²Samodzielny Publiczny Szpital Specjalistyczny Chorób Płuc w Zakopanem, Polska

³Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

Odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR (*epidermal growth factor receptor*) u chorych na NDRP z rzadkimi mutacjami w genie *EGFR* nie była nigdy przedmiotem dużego badania klinicznego. Dlatego nasza wiedza o skuteczności IKT EGFR w tej grupie chorych opiera się na seriach opisów przypadków. Przedstawiamy dwa kolejne z nich.

U 61-letniej, niepalącej pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego gruczolakoraka prawego płuca w badaniu genetycznym materiału uzyskanego w drodze EBUS-TBNA przy użyciu techniki *real-time PCR* nie wykryto mutacji aktywującej genu *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*. Chora otrzymała chemioterapię z udziałem cisplatyny i pemetreksedu, która okazała się nieskuteczna (progresja po 2 cyklach chemioterapii). Rozpoczęto terapię II rzutu docetakselem w monoterapii. Leczenie zakończono po 2 cyklu z powodu dalszej progresji zmian. Z uwagi na nieodtytoniowy charakter nowotworu u chorej wykonano badanie mutacji w wybranych onkogenach za pomocą sekwencjonowania nowej generacji. Wykryto ultrazadką mutację c.2608C>T (p. H870Y) w eksonie 21 genu *EGFR*. Na tej podstawie zakwalifikowano chorą do terapii gefitynibem, nie uzyskując poprawy stanu chorej. Chora zmarła po drugim cyklu leczenia przed planowaną oceną skuteczności terapii.

U 34-letniej chorej wykonano w 2015 roku lobektomię górną prawej z powodu gruczolakoraka płuca w stadium I (nowotwór w 70% o typie tapetującym i w 30% o typie brodawkowym z miernym wydzielaniem śluzu). Wznowę procesu nowotworowego stwierdzono w marcu 2017 roku pod postacią guzków o typie mlecznej szyby, litych guzków podopłucnowych w obu płucach i powiększonych węzłów chłonnych węłki prawej. W materiale cytologicznym z bronchoaspiratu potwierdzono obecność komórek nowotworowych, w których techniką *real-time PCR* wykryto mutację p.E709X w eksonie 18 genu *EGFR*. Chora rozpoczęła leczenie afatynibem, który spowodował wystąpienie wysypki IV stopnia, a później także zanokcicy. Leczenie przerwano, a po zmniejszeniu stopnia toksyczności dzięki zastosowaniu tetracykliny i leczenia miejscowego, wznowiono terapię afatynibem w zredukowanej dawce do 30 mg. Po dwóch miesiącach leczenia stwierdzono częściową remisję, a następnie stabilizację choroby trwającą do dzisiaj (8 miesięcy) przy utrzymującej się toksyczności terapii w stopniu 2.

Wystąpienie odpowiedzi na leczenie IKT EGFR u chorych z bardzo rzadkimi mutacjami *EGFR* jest trudne do przewidzenia. Z opisów przypadków wynika, że chorzy z mutacjami w eksonie 21 genu *EGFR* zazwyczaj dobrze reagują na leczenie IKT EGFR, a u pacjentów z mutacjami w eksonie 18 genu *EGFR* odpowiedź jest słabsza. Nasze doświadczenia nie potwierdzają tych obserwacji.

22

EGFR mutations detection in circulating tumor DNA — summary of two years' experience

Andrzej Tysarowski^{1,2}, Katarzyna A. Seliga¹, Magda Knetki-Wróblewska³, Kinga Winiarczyk³, Dariusz Kowalski³, Maciej Krzakowski³, Janusz A. Siedlecki¹

¹Molecular And Translational Oncology, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

²Department of Pathology and Laboratory Medicine, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

³Department of Lung Cancer and Chest Tumor, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the commonest cancers. 10-35% patients have somatic mutations in *EGFR* gene leading to constant activation of its product (epidermal growth factor receptor), which influence sensitivity for tyrosine kinase inhibitors (TKI) treatment. Malignant cells evolve and mutations triggering EGFR-resistance TKIs may occur. According to literature data, in 66% of NSCLC patients with disease progresses after TKI, the p.Thr790Met mutation arise. In such cases, osimertinib treatment should be included. Thus, determination of *EGFR* status prior and during therapy is crucial. In standard practice tumor biopsies are used for *EGFR* testing. This has many drawbacks (eg. not accessible or insufficient tumor tissue) and only enable tumor fragment testing. Hence, analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) released from malignancy cells seem an alternative method, which also may be used for monitoring therapy response.

The aim of the study is to present the results of ctDNA analysis performed on the group of 105 patients: before TKI therapy (60 patients) and during TKI treatment (45 patients).

The ctDNA was isolated using Qiagen and Amoy kits. Mutations were detected using qPCR.

In a group of patients before TKI treatment, activating mutations were present in 11/60 (18%) cases, while in the other group in 28/45 (62%) of patients resistance mutation was detected.

Our result are in concordance with literature data and, therefore, we find ctDNA analysis an effective and rapid method for *EGFR* testing and therapy response monitoring.

23

STARTRK-2 Basket trial for TRK, ROS1 and ALK fusions in lung cancer patients treated in Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw

Andrzej Tysarowski^{1,2}, Michał Wądrodzki¹, Katarzyna A. Seliga², Steven J. Potts³, Jason H. Christiansen³, Marzenna Kotarska-Puerto³, Janusz A. Siedlecki², Monika Prochorec-Sobieszek¹

¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

²Molecular And Translational Oncology, The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

³Ignity, Inc., San Diego, United States

The STARTRK-2 (Studies of Tumor Alterations Responsive to Targeting Receptor Kinases) trial is a potentially registration-enabling Phase 2 global basket trial of the tyrosine kinase inhibitor entrectinib in patients with solid tumors harboring *TRK*, *ROS1*, or *ALK* gene fusions. Phase 1 studies of entrectinib reported a 79% Overall Rate of Response across multiple histology types in patients with gene fusions who were naïve to inhibitors of these targets, received an efficacious dose, and had extracranial disease. Diagnostic testing to identify these gene rearrangements is not yet part of standard clinical practice, due efficiency and cost challenges.

In this presentation, we report on the occurrence of *TRK*, *ROS1*, and *ALK* fusions in a subgroup of lung tumors.

The occurrence of *TRK*, *ROS1*, and *ALK* gene fusions in solid lung tumors was studied in FFPE specimens from 49 patients. In order to identify these fusions and select the patients eligible for the Phase 2 STARTRK-2 trial we used 2-step diagnostic test. The test comprised of IHC screening using a pan-receptor tyrosine kinase cocktail of antibodies targeting these five proteins followed by an RNA-based anchored multiplex-PCR next generation sequencing (NGS) assay performed in IHC positive specimens.

25 out of 49 clinical specimens screened by IHC were positive and further analyzed by NGS. The presence of gene fusions was confirmed molecularly in 7 of them.

Thus, the two-step testing approach proved to be an effective strategy to identify patient populations with low prevalence of molecular alterations and can be included into standard clinical practice.

24

Badanie liczby kopii genu PD-L1 jako potencjalny czynnik predykcyjny w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-PD-L1

Kamila Wojas-Krawczyk¹, Tomasz Kucharczyk¹, Paweł Krawczyk¹, Anna Grenda¹, Aleksandra Bożyk¹, Marcin Nicoś¹, Bożena Jarosz², Michał Szczurek^{1,5}, Juliusz Pankowski³, Justyna Szumiło⁴, Janusz Milanowski¹

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

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

³Pracownia Histopatologiczna, Samodzielny Szpital Specjalistyczny Chorób Płuc w Zakopanem, Polska

⁴Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁵Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Wstęp: Immunoterapia ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, w tym przede wszystkim wykorzystująca przeciwciała anti-PD-1 lub anti-PD-L1, wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu różnych typów nowotworów. W kwalifikacji chorych do tego typu terapii pomocne jest oznaczenie ekspresji cząsteczki PD-L1 na komórkach nowotworowych. Ekspresja PD-L1 nie jest jednak idealnym czynnikiem predykcyjnym. Brak jest standardów wskazujących uniwersalny sposób oceny ekspresji cząsteczki PD-L1 oraz odpowiedź na leczenie przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-PD-L1 u niektórych chorych występuje w przypadku braku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych.

Materiał i metody: Celem pracy było badanie liczby kopii genu *PD-L1* w komórkach nowotworowych oraz korelacja wyniku uzyskanego techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, z wykorzystaniem sondy fluorescencyjnej ZytoLight SPEC CD274/PDCD1LG/CEN9) z oceną ekspresji białka PD-L1 oznaczoną przy użyciu dwóch klonów przeciwciał monoklonalnych: SP142 (Roche Diagnostics) i 22C3 (DAKO). Oznaczenia wykonano w archiwalnych materiałach tkankowych i komórkowych przechowywanych w bloczkach parafinowych i pobranych od chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (n = 48).

Wyniki: Pozytywny wynik barwienia IHC ($\geq 1\%$ komórek nowotworowych) na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych z użyciem przeciwciała SP142 stwierdzono u 60,4% chorych, natomiast z użyciem przeciwciała 22C3 u 83,3% chorych. Mediana odsetka komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 ocenianą z użyciem przeciwciała SP142 wynosiła $2,5 \pm 36,4\%$, natomiast z użyciem przeciwciała 22C3 – $40 \pm 39,6\%$. Nieprawidłową liczbę kopii genu PD-L1 (≥ 3 kopie genu) stwierdzono u 41% chorych. Nieprawidłowość w postaci powielenia liczby chromosomu 9 stwierdzono u 23%, natomiast izolowaną nieprawidłowość genetyczną w postaci powielenia liczby kopii genu *PD-L1* stwierdzono u 13% chorych. Mediana liczby chromosomów 9 w jądrze komórkowym wynosiła $3,05 \pm 1,6$, mediana liczby kopii genu *PD-L1* wynosiła $2,86 \pm 1,1$. Liczba kopii genu *PD-L1* istotnie dodatnio korelowała z odsetkiem komórek wykazujących ekspresję cząsteczki PD-L1 oznaczoną przy użyciu przeciwciała SP142 (R = 0,355; p = 0,033) oraz oznaczoną przy użyciu przeciwciała 22C3 (R = 0,43; p = 0,0068).

Wnioski: Ocena liczby kopii genu *PD-L1* może być użyteczna w diagnostyce nieprawidłowości PD-L1 w komórkach nowotworowych. Przydatność wykorzystania techniki FISH do oznaczania nieprawidłowości w genie *PD-L1* w kwalifikacji do immunoterapii powinno być zweryfikowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem przeciwciał anti-PD-1 lub anti-PD-L1.

25

Zastosowanie metod znieczulenia regionalnego u chorych po torakotomii tylnobocznej i ocena jakości postępowania przeciwbólowego

Małgorzata Wojtyś¹, Józef Wąsikowski², Norbert Wójcik¹, Piotr Wasilewski², Janusz Wójcik¹, Tomasz Grodzki¹

¹Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

²Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Specjalistyczny Szpital im. prof. Alfreda Sokołowskiego, Polska

Wstęp: Znieczulenia regionalne — TEA (znieczulenie zewnątrzoponowe) i PVB (blokada przykręgową) — są często stosowanymi metodami postępowania przeciwbólowego po operacjach torakochirurgicznych. W badaniu porównano skuteczność obu metod w analgezyi pooperacyjnej z uwzględnieniem oceny jakości postępowania z bólem pooperacyjnym.

Materiał i metody: porównano 2 grupy chorych (każda po 30 osób) po torakotomii tylnobocznej. W każdej z grup badano: parametry hemodynamiczne, oddechow, nasilenie dolegliwości bólowych (NRS) w pierwszych 3 dobach pooperacyjnych, liczbę dni hospitalizacji, stosowanie dodatkowych leków przeciwbólowych, ocenę jakości postępowania z bólem pooperacyjnym przy użyciu skali klinicznych wskaźników jakości postępowania z bólem pooperacyjnym.

Wyniki: nie wykazano istotności statystycznej między grupami dla ciśnienia tętniczego krwi, częstości akcji serca, saturacji krwi tętniczej w kolejnych trzech dobach pooperacyjnych oraz liczbie dni hospitalizacji. Dla obu grup łącznie stwierdzono istotny statystycznie wzrost: wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego między I i III oraz II i III dobą oraz wartości tętna, a obniżenie wartości saturacji między

I i II oraz I i III dobą. Powikłania częściej występowały w grupie TEA ($p = 0,32$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych ani w ocenie nasilenia bólu w skali NRS w 3 kolejnych dobach po operacji. Nie było statystycznie istotnej różnicy w ocenie jakości postępowania przeciwbólowego z wyjątkiem najmniejszego odczuwanego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin (TEA vs PVB $p = 0,019$).

Wnioski: analizowane metody w ocenie jakości postępowania z bólem pooperacyjnym tylko w kategorii, najmniejszego odczuwanego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin różnią się istotnie statystycznie na korzyść TEA. Inne badane parametry nie różniły się statystycznie istotnie pomiędzy obu grupami.

Indeks Autorów

Adamek M.	E1	Głogowski M.	E25
Badurak P.	Streszczenia nie nadesłano	Gołota J.J.	E24
Basch E.	E3	Góra-Florek A.	E26
Batura-Gabryel H.	E25	Grenda A.	E25, E33
Bożyk A.	E33	Griesinger F.	Streszczenia nie nadesłano
Bryl M.	E23, E30	Grodzki T.	E33
Buciński A.	E27	Grzywa-Celińska A.	E31
Burakowska B.	E2	Jabłoński S.	E25
Butkiewicz D.	E22, E26	Jarosz B.	E33
Całka P.	E26	Jurgilewicz D.	E6
Cedzyńska M.	Streszczenia nie nadesłano	Kasprzyk M.	E20
Chabros P.	E28	Kawecki A.	E22
Charkiewicz R.	E21	Kaznowska E.	E6, E22
Charkiewicz-Falkowska R.	Streszczenia nie nadesłano	Kieszko R.	E31
Chmielewska I.	E21, E26	Kiliańczyk M.	E24
Chmura A.	E26	Knetki-Wroblewska M.	E32
Chorostowska J.	Streszczenia nie nadesłano	Komorowski M.	E23
Chorostowska-Wynimko J.	E23, E30	Konicz S.	Streszczenia nie nadesłano
Christiansen J.H.	E32	Kopińska-Rolska A.	E25
Cierpiał-Wolan M.	E22	Korchynsky O.	E29
Ciesielka M.	E26	Kotarska-Puerto M.	E32
Claesen J.	E19	Kowalik A.	E31
Czarnik-Kwaśniak J.	E29	Kowalski D.	E25, E32
Czech M.	E22	Kozłowski M.	E21
Czyżewicz G.	E30	Krasowska D.	E28
Daniluk J.	E31	Krawczyk P.	E6–E8, E21, E25, E26, E31, E33
Deal A.	E3	Krenke R.	Streszczenia nie nadesłano
Deja R.	E22, E26	Krzakowski M.	E8, E9, E32
Deja-Ciszewska R.	Streszczenia nie nadesłano	Kucharczyk T.	E33
Dobek E.	E4	Kupis W.	E23, E30
Doboszyńska A.	E27	Kurek K.	E31
Dudek M.	E26	Kuźnar-Kamińska B.	E25
Dueck A.	E3	Kwaśniak K.	E29
Duk K.	E23, 30	Kwaśniewski M.	Streszczenia nie nadesłano
Dyszkiewicz W.	E20	Langfort R.	E9–E12
Dziadziuszko K.	Streszczenia nie nadesłano	Leighl N.	E12
Dziadziuszko R.	E4, E5	Lipińska J.	E25
Ek L.	E5	Mańczuk M.	Streszczenia nie nadesłano
Florczuk M.	E23	Marczewski I.	E28, E29
Gawelko J.	E22	Marczyk M.	E27
Gazdulska J.	E24	Marjański T.	E27
Gągała J.	E28	Marx A.	Streszczenia nie nadesłano
Giglok M.	E22, E26	Masłyk B.	E22, E26
Giglok-Wynimko M.	Streszczenia nie nadesłano		

Matuszewski P.	E28, E29	Rutkowski T.	E22, E26
Mazurkiewicz T.	E28	Rybacka-Mossakowska J.	E24
Michalak S.	E24	Rybacka-Chabros B.	E28
Michalska-Falkowska A.	E21	Rybojad B.	E28, E29
Michałowska M.	E31	Rybojad P.	E28, E29
Miedzińska-Król J.	E31	Rzyman W.	E27
Milanowski J.	E21, E25, E26, E28, E31, E33	Seliga K.A.	E32
Moniuszko M.	E21	Siedlecki J.A.	E32
Mrochem J.	Streszczenia nie nadesłano	Sieńko A.	E21
Mrochem-Kwarciak J.	E22, E26	Smolska B.	Streszczenia nie nadesłano
Naumnik W.	E21	Smolska-Ciszewska B.	E22, E26
Nicoś M.	E25, E26, E33	Stencel K.	E14, E30
Niklińska W.	E21	Sulewska A.	E21
Nikliński J.	E21	Suwiński R.	E15, E22, E26
Norbart E.	Streszczenia nie nadesłano	Szczyrek M.	E21, E25, E31, E33
Olejniak A.	Streszczenia nie nadesłano	Szołkowska M.	E15
Orłowski T.	E23, E24, E30	Szpechciński A.	E16, E23, E30
Ostrowski M.	E27	Szumiło J.	E33
Pancewicz R.	Streszczenia nie nadesłano	Świniuch D.	E14, E16, E26
Pankowski J.	E31, E33	Tabarkiewicz J.	E29
Papiewski W.	E26	Terlecka P.	E31
Pawelec S.	E28, E29	Tysarowski A.	E32
Pietrzak A.	E28	Wagrodzki M.	E32
Pirker R.	E13	Wasilewski P.	E33
Piróg P.	E28, E29	Wawrzycki M.	E25
Piwkowski C.	E20	Wąsikowski J.	E33
Plużański A.	Streszczenia nie nadesłano	Węsierska K.	E17
Pogoda K.	E29	Winiarczyk K.	E32
Polańska J.	E27	Wiśniewski P.	E18
Potts S.	E32	Wojas-Krawczyk K.	E18, E26, E33
Prochorec-Sobieszek M.	E32	Wojtyś M.	E33
Pyszniak M.	E29	Wójcik J.	E33
Ramlau R.	E13, E14, E16, E24, E26, E30	Wójcik N.	E33
Reszcę J.	E21	Wójcik P.	E30
Reszka K.	E26	Wójcik-Superczyńska M.	E26
Rogak L.	E3	Zawisza D.	E19
Romaszko-Wojtowicz A.	E27	Zdrał A.	E30
Rożenek K.	E21	Zieliński M.	E31
Rudziński P.	E23, E30	Zieliński P.	E20