



Advances in Respiratory Medicine

Formerly Pneumonologia i Alergologia Polska
Edited since 1926

XII Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca

15–17 listopada 2018 roku

Streszczenia



The Journal is indexed in the following databases: Index Medicus/Medline, EMBASE, EBSCO, Emerging Sources Citation Index (ESCI), Scopus, Index Copernicus 121,11 (2015), MNiSW 2015 (13 points).

www.journals.viamedica.pl


VIA MEDICA



Advances in Respiratory Medicine

www.journals.viamedica.pl

Formerly Pneumonologia i Alergologia Polska

Supplement 4

www.ptchp.org

Editor-in-Chief:

Wojciech J. Piotrowski — Łódź
wojciech.piotrowski@pneumonologia.viamedica.pl

Vice Editor-In-Chief:

Claudio Pedone — Rome
claudio.pedone@gmail.com

Contributing Editors:

Adam Białas — Łódź
adam.bialas@pneumonologia.viamedica.pl
Maciej Kupczyk — Łódź
maciej.kupczyk@pneumonologia.viamedica.pl
Sebastian Majewski — Łódź
sebastian.majewski@pneumonologia.viamedica.pl
Sonu Sahni — New York
sahni.sonu@gmail.com

Statistical Editor:

Agnieszka Skoczylas — Warsaw
Michał Poznański — Łódź

Managing Editor:

Kamila Reclaw

Editorial Advisory Board

Adam Antczak — Łódź, Poland
Ewa Augustynowicz-Kopeć — Warsaw, Poland
Halina Batura-Gabryel — Poznań, Poland
Andrey Belevskiy — Moscow, Russia
Wojciech Biernacki — London, Great Britain
Anna Bręborowicz — Poznań, Poland
Otto Burghuber — Vienna, Austria
Ryszarda Chazan — Warsaw, Poland
Ivane Chkhaidze — Tbilisi, Georgia
Joanna Chorostowska-Wynimko — Warsaw, Poland
Elżbieta Chyczewska — Białystok, Poland
Brendan Cooper — Birmingham, Great Britain
Sven-Erik Dahlén — Solna, Sweden
Wilfried De Backer — Antwerp, Belgium
Anna Doboszyńska — Olsztyn, Poland

Antonio M. Esquinas — Murcia, Spain
Dorota Górecka — Warsaw, Poland
Paweł Górski — Łódź, Poland
Sylvia Hartl — Vienna, Austria
Raffaele Antonelli Incalzi — Rome, Italy
Renata Jankowska — Wrocław, Poland
Sabina Janciauskiene — Hannover, Germany
Christer Janson — Uppsala, Sweden
Ewa Jassem — Gdańsk, Poland
Kozui Kida — Tokyo, Japan
Jerzy Kozielski — Zabrze, Poland
Piotr Kuna — Łódź, Poland
Jan Kuś — Warsaw, Poland
Henryk Mazurek — Rabka, Poland
Florin Mihaltan — Bucharest, Romania
Janusz Milanowski — Lublin, Poland
Tadeusz Orłowski — Warsaw, Poland
Bernard Panaszek — Wrocław, Poland
Władysław Pierzchała — Katowice, Poland
Tadeusz Plusa — Warsaw, Poland
Venerino Poletti — Forlì, Italy
Michał Poznański — Łódź, Poland
Stephen Rennard — Omaha, United States
Kazimierz Roszkowski — Warsaw, Poland
Monika Szturmowicz — Warsaw, Poland
Paweł Śliwiński — Warsaw, Poland
Branislava Savic — Belgrade, Serbia
Nikos Siafakas — Heraklion, Greece
Dragan Subotic — Belgrad, Serbia
Adam Torbicki — Otwock, Poland
Michał Unger — Philadelphia, United States
Arunas Valiulis — Vilnius, Lithuania
Martina Vašáková — Prague, Czech Republic
Jadwiga Wędzicha — London, Great Britain
Elżbieta Wiatr — Warsaw, Poland
Dariusz Ziara — Zabrze, Poland
Zofia Zwolska — Warsaw, Poland

Past Editors-in-Chief (most recent first)

Monika Szturmowicz — Warsaw
Dorota Górecka — Warsaw
Elżbieta Wiatr — Warsaw
Tadeusz Plusa — Warsaw

Opinions presented in the articles not necessarily represent the opinions of the Editors

Advances in Respiratory Medicine (ISSN 2451-4934) is published by VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk phone: +48 58 320 94 94, fax +48 58 320 94 60, e-mail: redakcja@viamedica.pl, dim@viamedica.pl

http://www.viamedica.pl, wap.viamedica.pl

project manager: ewa.reda@viamedica.pl

Editorial Address: Biuro ZG PTChP, ul. Wronia 45, lok. 132, Warszawa, Poland

Subscription Rates: Paper subscription, 6 issues incl. package and postage individual 60€

Paper subscription, 6 issues incl. package and postage institutional 90€. The above prices are inclusive of regular postage costs.

Payment should be made to: Fortis Bank Polska SA, Gdańsk, Poland, Acc.: PL 15 1600 1303 0004 1007 1035 9001; SWIFT: PPABPLPK.

Single issues, subscriptions orders and requests for sample copies should be send

to e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Electronic orders option available at: www.um.viamedica.pl

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising sales department, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland, phone: +48 58 326 78 20; e-mail: dsk@viamedica.pl

The Editors accept no responsibility for the advertisement contents.

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Legal note: https://journals.viamedica.pl/pneumonologia_i_alergologia_pol/about/legalNote

Editorial policy and information for authors available on www.piap.viamedica.pl.

Polish Ministry of Science and Higher Education score: 13 pts.

There are 5 educational pts. for the journal's subscription*



(* based upon the Minister of Health regulation of October 6, 2004 on a duty of professional training of physicians and dentist practitioners; Dz.U.04.231.2326 of Oct 22, 2004)



Copyright © 2018 PTChP

Spis treści

STRESZCZENIA WYKŁADÓW

Nintedanib — inhibitor angiogenezy w II linii leczenia raka gruczołowego płuc prezentacja przypadku	
Maciej Bryl	1
Leki immunokompetentne w schematach leczenia NDRP. Leki immunokompetentne i antyangiogenne	
Maciej Bryl	1
Immunoterapia — nowy standard w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Pembrolizumab w leczeniu I linii NDRP z przerzutami	
Maciej Bryl	1
Leczenie uzupełniające chirurgię z cechą R0. Leki antyangiogenne	
Maciej Bryl	1
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca	
Barbara Burakowska	2
Przeshkórna biopsja cienkoigłowa pod kontrolą tomografii komputerowej (TK)	
Barbara Burakowska	2
Organizacja opieki nad pacjentem onkologicznym w Kanadzie. Porównanie z praktyką polską	
Monika Cieplak	3
Stany nagłe u chorego na raka płuca — zapobieganie	
Izabela Chmielewska	3
Badania przesiewowe w raku płuca. Głos na nie!	
Joanna Didkowska	3
Management of pulmonary nodules	
Mina Gaga	4
Chirurgia. Minidebata — taktyka postępowania u chorych z NDRP w CS I	
Tomasz Grodzki	4
Segmentektomia — za. Minidebata — chirurgia NDRP w stopniu zaawansowania I i II	
Tomasz Grodzki	4
Profilaktyczna radioterapia ośrodkowego układu nerwowego (PCI, <i>proliferative cranial irradiation</i>) w drobnokomórkowym raku płuca (DRP)	
Piotr Jaśkiewicz	5
Leczenie uzupełniające chirurgię z cechą R0 — radioterapia	
Błędy przedlaboratoryjne i laboratoryjne w diagnostyce patomorfologicznej — jak ich uniknąć	
Ewa Kaznowska	5
Radioterapia wobec leków ukierunkowanych molekularnie u chorych na NDRP z przerzutami do OUN	
Magdalena Knetki-Wróblewska	5
Opieka nad chorym na raka płuca w trakcie nowoczesnego leczenia systemowego	
Magdalena Knetki-Wróblewska	6
Leczenie systemowe pierwotnych nowotworów grasicy	
Magdalena Knetki-Wróblewska	6
Leczenie uzupełniające chirurgię z cechą R0 — chemioterapia	
Magdalena Knetki-Wróblewska	6
Czynniki predykcyjne odpowiedzi w immuno-onkologii — stosować przy kwalifikacji do leczenia	
Paweł Krawczyk	7
Diagnostyka molekularna raka płuca w kontekście najnowszych wytycznych ESMO i PTOK	
Paweł Krawczyk	7
Nowe cele molekularne w raku płuca — inhibitory MET	
Paweł Krawczyk	7
To co chory na raka płuca wiedzieć powinien na temat badań klinicznych	
Paweł Krawczyk	7
Jak pracuje personel pielęgniarstwa przy badaniach klinicznych w Kanadzie?	
Janina Książek	8
Strategia postępowania diagnostycznego w raku płuca w praktyce. Doświadczenia własne ośrodków pulmonologicznych	
Renata Langfort	8
Badania koszykowe — gdzie, komu, po co?	
Iwona Lugońska	8
Oko w oko z prezesem Polskiego Towarzystwa Patologów i Konsultantem Krajowym w dziedzinie patomorfologii — trudne pytania	
Andrzej Marszałek	8
Stany nagłe u chorego na raka płuca — leczenie	
Janusz Milanowski	9
Profilaktyczna radioterapia OUN (PCI) w NDRP	
Marta Olszyna-Serementa	9
Analiza kohorty 35 445 operowanych pacjentów Krajowej Bazy Raka Płuca (KBRP) — przeżywalność w zależności od płci, wieku, stopnia zaawansowania oraz chorób towarzyszących	
Tadeusz Orłowski, Mariusz Adamek, Piotr Bieć, Anna Dąbrowska, Joanna Didkowska	9

Skutki uboczne immunoterapii oraz zarządzanie bólem — jak to się robi w Kanadzie?	
Monika Pawlak	11
Miejsce IKT EGFR w leczeniu NDRP — inhibitory 3 generacji (dakomitynib, ozymertynib)	
Piotr Potemski	11
Biopsje gruczołowe przez ścianę klatki piersiowej	
Grzegorz Rosiak	11
Opieka nad chorymi na raka płuca w trakcie radioterapii i chemioterapii	
Monika Rucińska	11
Badania przesiewowe raka płuca — TAK	
Witold Rzyman	12
Grasiczak — chirurgia	
Witold Rzyman	12
Leczenie uzupełniające chirurgię z cechą R0 — leki immunokompetentne	
Katarzyna Stencel	12
Skuteczność immunoterapii na przykładzie chorego na zaawansowanego NDRP, leczonego atezolizumabem w II linii	
Katarzyna Stencel	12
Taktyka postępowania u chorych na NDRP w CS I — radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa (SBRT)	
Rafał Suwiński	13
Postępowanie w przypadkach płynu w opłucnej — głos patomorfologa	
Małgorzata Szolkowska	13
Przydatność badań cytologicznych w ocenie czynników predykcyjnych, cytobloczki — TAK	
Małgorzata Szolkowska	13
Standard oceny materiału pooperacyjnego	
Małgorzata Szolkowska	14
Pierwotne nowotwory grasicy: „progress or not” — patomorfologia	
Małgorzata Szolkowska	14
Druga linia leczenia drobnokomórkowego raka płuca. Klasyczna chemioterapia	
Daria Świniuch, Rodryg Ramlau	15
Inhibitory NTRK	
Andrzej Tysarowski	15
Technika wykonywania badań śródoperacyjnych w chorobach płuc	
Krzysztofa Węsierska	15
Aktualne standardy, rekomendacje, zalecenia dotyczące oceny biomarkerów w NDRP	
Kamila Wojas-Krawczyk	15
Aktywatory limfocytów T	
Kamila Wojas-Krawczyk	16
Chory na raka płuca EGFR-zależnego	
Emil Wojda	16

STRESZCZENIA PRAC PLAKATOWYCH

Częstość występowania ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca	
Aleksandra Bożyk, Tomasz Kucharczyk, Bożena Jarosz, Kinga Krukowska, Paweł Krawczyk, Katarzyna Reszka, Juliusz Pankowski, Jarosław Buczkowski, Izabela Chmielewska, Marek Michnar, Robert Kieszko, Michał Szczyrek, Tomasz Grodzki, Grażyna Stopyra, Tomasz Kubiakowski, Bożena Kukiłka-Budny, Halina Batura-Gabryel, Barbara Kuźnar-Kamińska, Rodryg Ramlau, Wojciech Papiewski, Kamila Wojas-Krawczyk, Artur Czarnecki, Katarzyna Sikora, Aleksandra Szczęśna, Małgorzata Dudzińska, Grażyna Jagiełło, Janusz Milanowski	17
Extra-nodular lesions and extra-pulmonary findings in low-dose computed tomographies (LDCT) from a lung cancer screening study in miners and people without occupational exposure in the Silesian voivodeship	
Weronika Bułska-Będkowska, Sylwia Szablowska-Siwik, Ewa Wachuła, Damian Czyżewski, Mariusz Adamek	17
Profilowanie miRNome jako nowy obszar w diagnostyce różnicowej podtypów histopatologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca	
Radosław Charkiewicz, Tomasz Burzykowski, Jürgen Claesen, Daniele Peppe, Anetta Sulewska, Mirosław Kozłowski, Joanna Reszeć, Marcin Moniuszko, Wiesława Niklińska, Jacek Nikliński	17
Długoletnie przeżycie chorych z zaawansowanym miejscowo rakiem płuca i rozwinętym zespołem żyły głównej górnej leczonej pierwotnie paliatywnie	
Ewa Chlebowska	18
Skuteczność niwolumabu u chorych na NDRP ze znanym statusem ekspresji PD-L1	
Izabela Chmielewska, Aleksandra Grzywna, Sebastian Piórkowski, Bożena Jarosz, Małgorzata Borowiec-Bar, Justyna Błach, Michał Szczyrek, Tomasz Kucharczyk, Sławomir Mańdziuk, Agnieszka Kolak, Marta Dudzińska, Joanna Świrski, Jarosław Buczkowski, Juliusz Pańkowski, Paweł Krawczyk, Janusz Milanowski	18
Wpływ różnych stężeń niwolumabu w hodowlach limfocytów z komórkami dendrytycznymi na aktywność limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca	
Izabela Chmielewska, Kamila Wojas-Krawczyk, Irena Wieleba, Paweł Krawczyk, Janusz Milanowski	18
Wpływ obecności mutacji genu BRCA2 na skuteczność chemioterapii z udziałem związków platyny u chorej na drobnokomórkowego raka płuca z zespołem Schwarza-Barttera — opis przypadku	
Małgorzata Flis, Paweł Krawczyk, Izabella Drogoń, Katarzyna Kurek, Robert Kieszko, Jarosław Buczkowski, Janusz Milanowski	19
Ocena ekspresji ligandów szlaków niekanonicznych WNT/β-kateniny w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC). Doniesienie wstępne	
Paweł Golec, Jan Pancewicz, Grzegorz Łapuć, Piotr Dziegielewska, Wojciech Laudański, Piotr Tokajuk, Tomasz Dawidziuk, Wanda Niklińska, Mariusz Kozłowski	19

Zastosowanie testu ELISA do pomiaru stężenia mikroRNA-93 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca ze znanym statusem PD-L1 — badanie wstępne

Anna Grenda, Tomasz Kucharczyk, Paweł Krawczyk, Bożena Jarosz, Juliusz Pankowski, Justyna Szumiło, Michał Szczyrek, Marek Sawicki, Janusz Milanowski 19

Autoimmunologiczna niedoczynność przysadki w trakcie terapii niwolumabem u chorej na niedrobnokomórkowego raka płuca — opis przypadku

Aleksandra Grzywna, Robert Kieszko, Paweł Krawczyk, Katarzyna Kurek, Izabela Drogoń, Julita Poleszak, Justyna Błach, Kamila Wojaś-Krawczyk, Janusz Milanowski 20

Analiza opłacalności lobektomii płuca z dostępu klasycznego i VATS w warunkach obecnego finansowania przez NFZ

Joanna Lipińska, Marcin Wawrzycy, Sławomir Jabłoński 20

Młodzi pacjenci operowani z powodu raka płuca mają lepsze rokowanie

Tomasz Marjański, Robert Dziedzic, Danush Davoodi, Sofie Josefsson, Witold Rzyman 20

IDYLLA — automatyczna platforma PCR w diagnostyce mutacji EGFR materiału cytologicznego z biopsji transtorakalnej guzów płuca

Roman Monczak, Sylwia Magalas, Marcin Napierała, Marek Kowal, Piotr Wójcik 21

Badania przesiewowe raka płuca: czy doświadczenie zespołu badawczego wpływa na wyniki?

Marcin Ostrowski, Tomasz Marjański, Robert Dziedzic, Małgorzata Jelitto-Górska, Katarzyna Dziadziuszko, Witold Rzyman 21

Ocena przydatności metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS) do detekcji i analizy mutacji genu EGFR w tkance nowotworowej od chorych na NDRP — wyniki wstępne

Stefan Rudziński, Joanna Moes-Sosnowska, Adam Szepechciński, Katarzyna Duk, Aneta Zdrał, Urszula Lechowicz, Ewa Szczepulska-Wójcik, Renata Langfort, Tadeusz Orłowski, Joanna Chorostowska-Wynimko 21

Nieinwazyjna metoda wspomagającej diagnostyki nowotworów płuca. Badanie pilotażowe

Adam Rzechonek, Piotr Błasiak, Grzegorz Pniewski, Grzegorz Kacprzak, Beata Muszczyńska-Bernhard, Jarosław Adamiak, Monika Mościbrodzka 21

Ocena ekspresji PD-L1 (22C3) w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC) a odpowiedź na leczenie Pembrolizumabem (RPT)

— doświadczenie własne Centrum Onkologii w Warszawie

Olga Stanowska, Magdalena Knetki-Wróblewska, Piotr Wiśniewski, Monika Prochorec-Sobieszek 22

Przeciwnowotworowe i immunomodulujące działanie tlenku karlina (*carlina oxide*) izolowanego z dziewięcisiu bezłodygowego (*Carlina acaulis* L.)

Maciej Strzemski, Paweł Krawczyk, Anna Grenda, Kamila Wojaś-Krawczyk, Sylwia Woźniak, Artur Wnorowski, Krzysztof Józwiak, Dariusz Matosiuk, Magdalena Wójciak-Kosior, Janusz Milanowski 22

The Frequency of incidental findings and subsequent evaluation in pilot silesian study of early lung cancer detection with low-dose CT

Sylwia Szablowska-Siwik, Ewa Wachuła, Weronika Bulska-Będkowska, Damian Czyżewski, Mariusz Adamek 22

Zaburzenia funkcji tarczycy jako powikłanie leczenia niwolumabem wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Michał Szczyrek, Marta Dudzińska, Izabela Chmielewska, Joanna Świrski, Agnieszka Kolak, Robert Kieszko, Sławomir Mańdziuk, Paweł Krawczyk, Agata Smoleń, Janusz Milanowski, Agnieszka Zwolak 23

Ocena klinicznej przydatności monitorowania dynamiki poziomu zmutowanego genu EGFR we krwi obwodowej chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych IKT EGFR

Adam Szepechciński, Maciej Bryl, Grzegorz Czyżewicz, Katarzyna Duk, Aneta Zdrał, Stefan Rudziński, Mateusz Florczuk, Emil Wojda, Daria Świniuch, Rodryg Ramlau, Paweł Śliwiński, Aleksander Barinow-Wojewódzki, Joanna Chorostowska-Wynimko 23

Ocena częstości, cech klinicznych i patologicznych raków płuca rozpoznanych u pacjentek leczonych z powodu raka piersi

Marek Szwiec, Joanna Tomiczek-Szwiec, Paulina Myśliwiec, Małgorzata Wachowiak, Róża Poźniak-Balicka, Krzysztof Krasowski, Amadeusz Polak, Roman Lewandowski, Karolina Osowiecka, Beata Chomiak 23

Zaburzenia funkcji tarczycy jako powikłanie leczenia niwolumabem wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Michał Szczyrek, Marta Dudzińska, Izabela Chmielewska, Joanna Świrski, Robert Kieszko, Paweł Krawczyk, Agnieszka Kolak, Michał Łoziński, Sławomir Mańdziuk, Agata Smoleń, Janusz Milanowski, Agnieszka Zwolak 24

Afatynib w leczeniu pacjenta z rozpoznaniem raka gruczolowego płuca

Daria Świniuch, Katarzyna Stencel, Maciej Krawczyk, Rodryg Ramlau 24

EGFR mutations detection in circulating tumor DNA as useful predictive test for osimertinib treatment

Andrzej Tysarowski, Katarzyna A. Seliga, Magda Knetki-Wróblewska, Aleksandra Gos, Renata Zub, Dariusz Kowalski, Maciej Krzakowski, Janusz A. Siedlecki 24

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, Michał Wagrodzki, Katarzyna A. Seliga, Aleksandra Gos, Renata Zub, Marzenna Kotarska-Puerto, Dariusz Kowalski, Maciej Krzakowski, Janusz A. Siedlecki, Monika Prochorec-Sobieszek 25

Wdrożenie systemu Lung-RADS™ w NDTK — szansa na lepszą kontrolę nadrozpozniwalności (overdiagnosis) w skriningu raka płuca?

Ewa Wachuła, Sylwia Szablowska-Siwik, Anita Gorzelak, Damian Czyżewski, Mariusz Adamek 25

Wpływ rozedmy na liczbę i jakość guzów płuca rozpoznanych w skriningowej NDTK klatki piersiowej w populacji zamieszkującej tereny Śląska

Ewa Wachuła, Sylwia Szablowska-Siwik, Sergiusz Nawrocki, Damian Czyżewski, Mariusz Adamek 25

Rzadka przyczyna guzów płuc oraz powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia imitująca raka płuca

Małgorzata Wojtyś, Agnieszka Piekarska, Michał Kunc, Wojciech Biernat, Jan Maciej Zaucha, Janusz Wójcik, Piotr Waloszczyk, Konrad Ptaszyński, Jacek Alchimowicz, Bartosz Kubisa, Piotr Lisowski, Tomasz Grodzki 26

SPRAWOZDANIA

Pielęgniarki onkologiczne w Toronto

Janina Książek, Monika Pawlak 27

Relacja z wyjazdu naukowego

Marcin Ostrowski 27

STRESZCZENIA WYKŁADÓW

W1

Nintedanib — inhibitor angiogenezy w II linii leczenia raka gruczołowego płuc prezentacja przypadku

Maciej Bryl

Oddział Onkologii Klinicznej Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. E. i J. Zeylandów w Poznaniu

Odkrycie zjawiska angiogenezy i jego powiązania z procesem nowotworzenia doprowadziło do powstania nowych form terapii guzów łitych, w tym w niedrobnokomórkowego raka płuca. Jednym z takich leków jest nintedanib-inhibitor wielokinazowy. Blokuje on kinazę tyrozynową receptorów VEGFR 1–3, PDGFR α i β i FGFR 1–3. W badaniach pierwszej fazy ustalono dawkowanie na 200 mg co 12 godzin. W ramach badania trzeciej fazy LUME — Lung 1 badano kombinację nintedanibu z docetaksem. Badanie uzyskało pozytywne wyniki w zakresie PFS oraz OS w grupie chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka. W zaplanowanej wcześniej analizie potwierdzono największą efektywność terapii u chorych z progresją w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii — mediany OS wyniosły odpowiednio 10,9 v. 7,9 miesiąca (HR 0,75, $p = 0,0073$). Aktualne zalecenia ESMO opisują to leczenie jako możliwą do rozważenia opcję terapeutyczną po niepowodzeniu chemioterapii lub immunoterapii. Prezentowany przypadek dotyczy 65-letniej chorej diagnozowanej od marca 2016 roku. W wywiadzie kaszel od kilku miesięcy bardziej nasilon. Hospitalizowana z powodu krwioplucia — TK guz płuca lewego, w wywiadzie nadciśnienie — stabilne. W bronchoskopii zmiany w LS 5 — obrzęk błony śluzowej z przewężeniem światła, pobrana cytologia: rak niedrobnokomórkowy. Skierowano chorą na PET CT: w badaniu pojedyncza zmiana w LS 5. Wykonano segmentektomię LS 5, wynik his-pat: Gruczolakorak pT1aN0. Zdecydowano o dalszej obserwacji. W toku obserwacji w maju 2017 roku w TK stwierdzono podejrzenie wznowy — wykonano PET CT: w badaniu wznowa w węzłach śródpiersia i przerzut do kręgu L4. Przeprowadzono radioterapię paliatywną zmiany w kręgu L4. Badanie EGFR i ALK ujemne. Pierwsza linia leczenia: pemetreksed z cisplatyną (od 17.08.2017 do 25.10.2017). Ocena radiologiczna: po 2 cyklach stabilizacja, po 4 cyklach progresja — nowe zmiany w śródpiersiu. Druga linia leczenia: docetaksel z nintedanibem od listopada 2017 roku. W ocenie po 2 cyklach poprawa, która utrzymywała się do sierpnia 2018 roku. Pojawiły się objawy neurologiczne — w TK zmiana w mózgowiu — chorą skierowano na zabieg neurochirurgiczny. Obecnie jest po leczeniu operacyjnym i radioterapii CUN.

W2

Leki immunokompetentne w schematach leczenia NDRP. Leki immunokompetentne i antyangiogenne

Maciej Bryl

Oddział Onkologii Klinicznej Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. E. i J. Zeylandów w Poznaniu

Pozytywne wyniki połączenia immunoterapii z chemioterapią stanowiły podstawę do dalszych badań nad możliwością łączenia różnych klas leków. Pojawiło się wiele przesłanek przedklinicznych sugerujących możliwy synergistyczny efekt połączenia leków immunokompetentnych z antyangiogennymi. Dodatkowo przeprowadzono ocenę takich terapii w ramach badań pierwszej fazy. Obecnie przedstawiono analizę badania IMPower 150 oceniającego w jednym z ramion połączenie atezolizumabu, bewacyzumabu paklitakselu i karboplatyną. W ramieniu kontrolnym zastosowano bewacyzumab, paklitaksel i karboplatynę. Uzyskano znamienne wyniki w zakresie czasu wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego. Na uwagę zasługuje fakt efektywności leczenia w grupie chorych z przerzutami do wątroby oraz pacjentów z obecnością aktywujących mutacji EGFR i ALK (po wcześniejszym leczeniu celowanym). Połączenie leków immunokompetentnych i antyangiogennych z chemioterapią wydaje się kolejną opcją w arsenale terapii NDRP.

W3

Immunoterapia — nowy standard w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Pembrolizumab w leczeniu I linii NDRP z przerzutami

Maciej Bryl

Oddział Onkologii Klinicznej Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. E. i J. Zeylandów w Poznaniu

Pembrolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do inhibitorów receptora programowanej śmierci (PD-1). Lek potwierdził swoją skuteczność w monoterapii u pacjentów z niepowodzeniem chemioterapii. Pozytywne wyniki badania pierwszej fazy (Keynote 001) pozwoliły na określenie biomarkera odpowiedzi, jakim jest ekspresja liganda PD-L1 na komórkach nowotworowych w próbce guza. Na tej podstawie zaprojektowano badanie Keynote 24, w którym chorych z wysoką ekspresją tego biomarkera (PD-L1 ≥ 50) losowo przydzielano do leczenia pembrolizumabem bądź standardową chemioterapią pierwszej linii. Z badania wykluczono chorych z obecnością mutacji somatycznych EGFR i ALK, aktywnymi chorobami autoimmunologicznymi oraz chorych leczonych immunosupresyjnie w tym w szczególności sterydoterapią. Uzyskano większy odsetek odpowiedzi ORR (44,8% v. 27,8%) i większą medianę czasu wolnego od progresji choroby PFS 10,3 miesiąca (95% CI, 6,7–NR) v. 6 miesięcy (95% CI, 4,2–6,2) co było wynikiem znamionym statystycznie (HR = 0,50; 95% CI, 0,37–0,68; $p < 0,001$). Badanie zakładało możliwość zastosowania leku badanego w grupie kontrolnej po progresji (crossover). Realnie leki immunokompetentne otrzymało 62,3% grupy kontrolnej. Pomimo to uzyskano znamienny wynik w zakresie czasu przeżycia całkowitego OS (HR = 0,63 95% CI 0,47–0,86 $p = 0,002$) mediany wyniosły odpowiednio 30 miesięcy i 14,2 miesiąca. W kolejnym badaniu Keynote 189 pembrolizumab losowo dołączano do chemioterapii składającej się z pochodnych platyny i pemetreksedu. Badanie było pozytywne w zakresie wydłużenia PFS, OS i zwiększenia ORR. Efektywność leczenia korelowała z poziomem ekspresji PD-L1, lecz badanie było pozytywne nawet u osób z ujemnym wynikiem. W obu badaniach profil toksyczności był podobny do ocenionego wcześniejszych badaniach i związanego z aktywacją układu immunologicznego.

W4

Leczenie uzupełniające chirurgię z cechą R0. Leki antyangiogenne

Maciej Bryl

Oddział Onkologii Klinicznej Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. E. i J. Zeylandów w Poznaniu

Pomimo poprawy w zakresie technik wykrywania i diagnozowania raka płuca nadal niewielki odsetek chorych jest diagnozowanych i leczonych z powodu choroby w pierwszym stopniu zaawansowania. U większości operowanych chorych stwierdza się przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych lub rozmiary guza przekraczające 4 cm. Przeżycia pięcioletnie wahają się w granicach 30–60% chorych. W celu poprawy tej sytuacji stosuje się wówczas uzupełniające leczenie systemowe, lecz jego efektywność choć znamienna nie jest zadowalająca. W poszukiwaniu sposobów zwiększenia odsetka wyleczeń podjęto próbę zastosowania leczenia antyangiogennego, biorąc pod uwagę pozytywne wyniki badania E4599 opublikowanego przez Sandlera i wsp. Ukazała się praca Wakelee i wsp., w której do standardowej chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie losowo dołączano bewacyzumab u połowy pacjentów. Zrekrutowano 1501 osób z czego 752 otrzymały lek badany. W ramach chemioterapii podawano winorelbine, gemcytabinę, docetaksel lub pemetreksed (histologia niepłaskonabłonkowa). Planowe leczenie obejmowało 4 cykle leczenia cytostatycznego, a w grupie z bewacyzumabem (badanie nie było przeprowadzane metodą ślepej próby) rok terapii tym lekiem. Nie wykazano różnic w przeżyciu całkowitym HR = 0,99 (95% CI 0,82–1,19; $p = 0,90$). Nie przeprowadzono innych istotnych doświadczeń z leczeniem antyangiogennym w grupie chorych leczonych uzupełniająco.

W5

Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca

Barbara Burakowska

Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Twórcą systemu TNM klasyfikacji nowotworów złośliwych, który powstał w latach 1943–1952 był Pierre Denoix. W 1993 roku opublikowano „Suplement TNM”, który promował jednolity system, następnie kolejne wydania ukazywały się z lat 2001–2003. W 2009 opublikowano siódmą klasyfikację TNM.

Od stycznia 2017 roku obowiązuje nowa ósma edycja. Klasyfikacja TNM Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC) i Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC) opiera się na przesłance, że nowotwory złośliwe w tej samej lokalizacji anatomicznej i rodzaju histologicznym mają podobny rozwój. Pierwotny nieleczony guz (*tumor* — T) powiększa się, następnie występują przerzuty do węzłów chłonnych regionalnych (*lymph node involvement* — N) i przerzuty odległe (*distant metastases* — M).

Ocenia się trzy składowe naturalnego przebiegu nowotworu złośliwego: Cecha T — zaawansowanie pierwotnego guza nowotworowego, Cecha N — brak lub obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych,

Cecha M — brak lub obecność przerzutów do narządów odległych.

Stosowanie numerycznych podgrup składowych TNM wskazuje na postępujące zaawansowanie nowotworu złośliwego:

— TX, T0, Tis, T1mi, T1a,b, T2 a,b, T3, T4,

— NX, N0, N1, N2, N3,

— M0, M1a, M1b, M1c.

Rozpoznanie nowotworu powinno być potwierdzone badaniem mikroskopowym.

System TNM w odniesieniu do wszystkich umiejscowień nowotworu obejmuje:

1. Klasyfikację kliniczną (cTNM, TNM) — dane uzyskane przed leczeniem pierwotnym — badania kliniczne, wyniki badań obrazowych, endoskopii, biopsji, małej torakotomii.
2. Klasyfikację patologiczną (pTNM) — dane uzyskane sprzed leczenia uzupełnione o dodatkowe dowody uzyskane po leczeniu — badania histopatologiczne po wycięciu guza, węzłów chłonnych.
3. Klasyfikację przy ponownym leczeniu (rTNM) — ponowna ocena zaawansowania choroby w przypadkach nawrotu po leczeniu.
4. Klasyfikację autopsyjną (aTNM) — ocena rozległości nowotworu w badaniu pośmiertnym, dotyczy też przypadków nie stwierdzenia nowotworu złośliwego przed zgonem.

Klasyfikacja TNM nowotworów płuca obejmuje raki niedrobnokomórkowe w tym rakowiaki i raki drobnokomórkowe.

Najważniejsze zmiany w ósmej edycji klasyfikacji TNM dotyczą wielkości guza i wskazują na znacznie progностycznej cechy T.

Wielkość guza jest oceniana w badaniu TK klatki piersiowej przez wyznaczenie największego wymiaru litej części lub części inwazyjnej na podstawie badania patologicznego. W przypadku zmian częściowo litych podaje się wymiar komponentu litego i matowej szyby w badaniu TK oraz komponentu inwazyjnego i tapetującego w badaniu histopatologicznym. Wielkość guzów jest oceniana co 1 cm do 5 cm. Guzy większe niż 5 cm i mniejsze lub równe 7 cm kwalifikowane są jako T4. Guzy zajmujące oskrzela główne, niezależnie od odległości od rozwidlenia tchawicy, ale bez jego zajęcia lub powodujące niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuc są klasyfikowane jako T2. Stwierdzenie nacieku na przeponę przez guz kwalifikuje zmianę jako T4.

Cecha N charakteryzująca zmiany w węzłach chłonnych pozostała jak w siódmej edycji.

W nowej edycji wprowadzono podgrupy cechy M oceniającej przerzuty odległe, dodano cechę M1c, wskazując na liczne przerzuty poza klatką piersiową w jednym lub wielu narządach, natomiast poprzednia cecha M1b określa pojedynczy przerzut do innego narządu lub pojedynczy przerzut do węzłów chłonnych poza opisanymi w cesze N.

Obecna klasyfikacja TNM pozwala określić stopień zaawansowania raka płuca miejscowego i ogólnoustrojowego i na podstawie tych informacji wybrać najkorzystniejsze leczenie. Jest też najistotniejszym czynnikiem rokowniczym.

W6

Przeznaczona biopsja cienkoigłowa pod kontrolą tomografii komputerowej (TK)

Barbara Burakowska

Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

Szerokie zastosowanie wielorzędowej tomografii komputerowej w diagnostyce chorób narządów klatki piersiowej spowodowało zwiększone wykrywanie zmian w płucach i śródpiersiu wymagających rozpoznania histopatologicznego, w celu zastosowania odpowiedniego dalszego postępowania leczniczego. W tych sytuacjach biopsje pod kontrolą metod obrazowych stanowią główne narzędzie w celu uzyskania materiału cytologicznego i tkankowego.

Przeznaczona biopsja cienkoigłowa zmian w klatce piersiowej może być wykonana pod kontrolą: USG, fluoroskopii RTG, tomografii komputerowej (TK) i fluoroskopii TK.

Aktualnie najczęściej biopsje zmian w płucach i śródpiersiu, które nie mogą być ocenione w badaniu bronchoskopowym lub wynik bronchoskopii czy badania EBUS jest niekonkluzywny wykonywane są pod kontrolą TK z fluoroskopią lub bez. Ultrasonografia jest stosowana w przypadkach zmian w płucach przylegających do ściany klatki piersiowej lub zmian w obrębie samej ściany klatki piersiowej.

Wskazania do biopsji przez ścianę klatki piersiowej:

- 1) nowy lub powiększający się guzek lub masa w płucu,
- 2) liczne guzki w płucach u pacjentów bez potwierdzonej choroby nowotworowej lub będących w długiej remisji,
- 3) ogniskowe zagęszczenia miąższowego bez potwierdzenia czynnika infekcyjnego,
- 4) masy we wnętrzu przy braku zmian w bronchoskopii lub niemożności wykonania bronchoskopii,
- 5) niezdiagnozowane guzy śródpiersia,
- 6) biopsja lub powtórna biopsja zmiany nowotworowej złośliwej w celu kwalifikacji do terapii celowanej.

Przeciwwskazania do biopsji przez ścianę klatki piersiowej:

- 1) brak zgody pacjenta na badanie,
- 2) brak możliwości współpracy z pacjentem (np. związany z dolegliwościami bólowymi, czy niemożnością wstrzymania oddechu),
- 3) zaburzenia krzepnięcia grożące zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych (INR > 1,5, APTT wydłużone 1,5 powyżej normy, liczba płytek krwi poniżej 50.000/ μ l),
- 4) zaburzenia czynności oddechowych związanych np. z przebytą pneumonią, zaawansowaną rozemną, nadciśnieniem płucnym (FEV₁ < 35% normy).

Przy zachowaniu odpowiedniej kwalifikacji pacjentów oraz zmian w płucach i śródpiersiu przeznaczona biopsja cienkoigłowa wykazuje wysoką dokładność diagnostyczną i jest badaniem bezpiecznym obciążonym niewielkim odsetkiem groźnych powikłań. Trafność w rozpoznawaniu zmian złośliwych ocenia się w różnych pracach w granicach 64–97%, czułość 82–99%, swoistość 86–100%, natomiast wykazuje ona stosunkowo niską czułość 10–40% w rozpoznawaniu łagodnych zmian. Wyniki fałszywie ujemne ocenia się w granicach 6–54%.

Najczęstsze powikłania to: odma opłucnowa występująca średnio w około 21% przypadków, wymagająca drenażu w około 8%, krwawienie do miąższu płucnego w około 7–15% przypadków, krwopłucie 1–5%. Pozostałe powikłania występujące sporadycznie należą do groźnych związanych z ryzykiem zgonu na poziomie 0,07–0,15%, są to zatrzymanie krążenia i/lub oddychania, wstrząs, rozległy krwotok do opłucnej czy zator powietrzny z częstotnością występowania na poziomie 0,01–0,21%. Bardzo rzadkim powikłaniem jest wszczepienie komórek nowotworowych w przebiegu igły. W literaturze częstość występowania tego powikłania ocenia się w granicach 0,012–0,061% i częścię obserwowanym po biopsji gruboigłowej zmian w pierwotnych nowotworach opłucnej.

Biopsja cienkoigłowa polega na wprowadzeniu igły w obręb klatki piersiowej i umieszczeniu jej koniuszka z podejrzaną zmianą (położenie igły jest kontrolowane za pomocą obrazowania TK), następnie aspiracji materiału do igły. Po uwiocznieniu materiału w końcówce igły, materiał jest przenoszony na szkiełka podstawowe i zabezpieczony w roztworze

alkoholu, pozostała część umieszczana w roztworze stosowanym do wykonywania preparatów typu Cell-Block.

Biopsja cienkoigłowa pod kontrolą TK jest metodą inwazyjną, ale obciążoną niewielkim procentem groźnych powikłań, jednak jej skuteczność zależy od wielu czynników, zarówno klinicznych, jak i technicznych, które wpływają na ostateczny wynik, czyli uzyskanie rozpoznania i bezpieczeństwo pacjenta.

W7

Organizacja opieki nad pacjentem onkologicznym w Kanadzie. Porównanie z praktyką polską

Monika Cieplak

Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

W Toronto znajduje się jeden z największych szpitali onkologicznych w Kanadzie. Leczy znacznie więcej pacjentów niż Warszawskie Centrum Onkologii, a pracuje praktycznie wyłącznie w systemie jednodniowym. Pacjenci na leczenie dojeżdżają z domu, natomiast zamiejscowi są codziennie dowożeni. Taka konstrukcja systemu opieki zdrowotnej nad pacjentem w Kanadzie funkcjonuje już od początku lat 70. XX wieku.

W Polsce najczęściej pacjenci trafiają do szpitala tylko dlatego, że mieszkają za daleko i nie mogą codziennie dojeżdżać na kilkunastominutowe zabiegi. System ten generuje dużo wyższe koszty leczenia pacjentów oraz wydłuża czas oczekiwania na leczenie. W prezentacji przedstawiono drogę pacjenta od początku do końca pobytu w szpitalu w Toronto. Od momentu wejścia poprzez wizyty u pielęgniarki i lekarza po otrzymanie leczenia i wypis ze szpitala. Zawiera również opis alternatywnych form opieki medycznej nad pacjentem, takich jak opieka domowa czy opieka nad pacjentem paliatywnym. Chcąc porównać to z polską praktyką, należy się zastanowić, dlaczego nie udało się rozwiązać tak prostej rzeczy, która w innych krajach funkcjonuje dobrze.

W8

Stany nagłe u chorego na raka płuca — zapobieganie

Izabela Chmielewska

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

Stan nagły może wystąpić na każdym etapie choroby nowotworowej. Szybkie wykrycie objawów, ustalenie rozpoznania i natychmiastowe wdrożenie leczenia może przedłużyć życie oraz poprawić jego jakość nawet w schyłkowym okresie choroby. Według danych amerykańskich chorzy na raka płuca trafiają znacznie częściej na oddziały ratunkowe niż pacjenci z innymi rodzajami nowotworów i połowa z tych pobytów kończy się hospitalizacją. Przyczyny wystąpienia sytuacji zagrażających życiu mogą wynikać z różnych przyczyn: chorób współistniejących, choroby nowotworowej lub są powikłaniem stosowanego leczenia. W większości przypadków rokowanie w stanach nagłych zależy od prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki i szybkiego wdrożenia leczenia. Są jednak sytuacje, którym można skutecznie zapobiegać [1, 2].

Zatorowość płucna występuje 4 razy częściej u pacjentów z chorobą nowotworową niż u chorych bez wywiadu onkologicznego. Chorzy poddani chemioterapii charakteryzują się 6-krotnie wyższym skorygowanym ryzykiem wystąpienia VTE (*venous thromboembolism*) w porównaniu ze zdrową populacją. Rutynowa profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych chemioterapii w trybie ambulatoryjnym nie jest zalecana. Powinna być jednak rozważona u chorych, u których stwierdza się duże ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). W grupie chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca to ryzyko jest większe. Wyniki perspektywnych randomizowanych badań wskazują na istotne zmniejszenie częstości występowania ŻChZZ u chorych poddawanych chemioterapii, którzy otrzymywali farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową w stosunku do pacjentów, którzy takiej profilaktyki nie mieli [3]. Częstym powikłaniem leczenia, które może prowadzić do infekcji, sepsy i potencjalnie śmierci jest gorączka neutropeniczna wywołana chemioterapią. Stosowanie czynników wzrostu granulocytów zaleca się w pierwotnej i wtórnej profilaktyce. Wydaje się, że stosujemy zbyt mało pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej w stosunku do wyciecznych. Najlepszą metodą uniknięcia powikłań związanych z neutropenią jest zapobieganie jej rozwojowi. Zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) umożliwia prowadzenie optymalnego leczenia bez konieczności zmniejszania dawki cytotoksyków. Uzasadnia to podawanie G-CSF zwłaszcza podczas leczenia o założeniu radykalnym oraz u osób w starszym wieku. Ocena ryzyka gorączki neutropenicznej na początku każdego cyklu powinna obejmować schemat chemioterapii i związane z nim powikłania oraz czynniki ryzyka związane z wynikami badań chorego. Zastosowanie

profilaktyki pierwotnej rozważa się wówczas, gdy w wyniku stosowanej chemioterapii prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej jest równe lub wyższe niż 20% bądź gdy wynosi 10–20% i dodatkowo istnieją czynniki ryzyka zależne od stanu klinicznego chorego, zwiększające całkowite ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej przynajmniej do 20%. Profilaktyka wtórna polega na zastosowaniu G-CSFu chorych, u których po pierwszym cyklu chemioterapii wystąpiła neutropenia z gorączką, a jej ponowne pojawienie się może wymagać zmniejszenia intensywności leczenia, pogorszy jego wynik i jakość życia chorego [4, 5].

Piśmiennictwo:

1. Halfdanarson TR, William J, Hogan WJ, Madsen BE. Emergencies in hematology and oncology. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(4): 609–641.
2. Futoshi K, Kunihiro K, Hirozo S, Manabu N. Lung cancer patients frequently visit the emergency room for cancer-related and -unrelated issues. *Mol Clin Oncol.* 2014; 2: 322–326.
3. Wojtkiewicz MZ, Sierko E, Tomkowski W et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancers treated conservatively. *Oncol Clin Pract.* 2016; 12: 67–91.
4. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Herrstedt Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27 (suppl. 5): v111–v118.
5. Krzakowski M., Jassem J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Praca zbiorowa. *Onkol Prakt Klin.* 2011; 7 (supl. B): 70–96.

W9

Badania przesiewowe w raku płuca. Głos na nie!

Joanna Didkowska

Centrum Onkologii w Warszawie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem mężczyzn na świecie i również w Polsce. W krajach rozwiniętych, w tym w naszym kraju, charakteryzuje się rosnącą tendencją zachorowalności wśród kobiet i malejącą wśród mężczyzn. Ograniczenie skutków społecznych i finansowych raka płuca jest wyzwaniem stojącym przed zarządzającymi ochroną zdrowia. Zgodnie z trzema walki z rakiem (prewencja pierwotna, wtórna — skринing, trzeciorzędowa — leczenie) należy wdrożyć w Polsce najskuteczniejszy wariant postępowania. W przypadku raka płuca najskuteczniejszą, najtańszą i najbezpieczniejszą formą interwencji jest prewencja pierwotna. W Polsce od początku lat 80. ubiegłego wieku liczba palących mężczyzn zmniejszyła się o ponad połowę (63% w 1982 roku v. 30% w 2014 roku), kobiet o 8 punktów procentowych (29% v. 21%). Spadek częstości palenia wśród mężczyzn spowodował szybko zauważalny (najpierw w młodszych grupach wieku) spadek umieralności. W latach 1995–2015 dzięki prewencji pierwotnej ocalono prawie 90 tysięcy mężczyzn. Dzięki prewencji pierwotnej został w Polsce osiągnięty główny cel prewencji wtórnej, czyli zapobieżono prawie 90 tysiącom zgonów mężczyzn, a umieralność z powodu raka płuca na poziomie populacyjnym w latach 1992–2015 zmniejszyła się o 30%.

Ocena efektów badań skринingowych nie przynosi rozstrzygnięć dotyczących wpływu prowadzenia badań przesiewowych na umieralność z powodu raka płuca oraz na kwestie ekonomiczne (efektywność kosztowa). Wręcz przeciwnie wyniki badań *Danish Lung Cancer Screening* i *Italung* nie wykazały istotnego spadku umieralności z powodu raka płuca, natomiast skринing okazał się skuteczny w przypadku chorób układu krążenia. Wykazany w niektórych badaniach (NLST, NELSON) spadek umieralności był spadkiem względnym, a nie obserwowanym w populacji generalnej, a zatem skринingi te nie spełniały podstawowego założenia dobrze zorganizowanego badania przesiewowego — spadku umieralności w populacji generalnej. Jednym z fundamentalnych kryteriów skринingu jest pewność, że leczenie wcześniej wykrytej choroby daje lepsze wyniki. Wykazane w niektórych badaniach wskaźniki przeżyć nie uwzględniają tak zwanego wyprzedzenia diagnostycznego (*lead time*). Wykrycie nowotworu 2–18 lat przed pojawieniem się objawów klinicznych wydłuża życie ze świadomością choroby, nie przedłuża całkowitego czasu życia pacjenta. Dyskusyjna pozostaje również czułość i specyficzność obranego testu (NDTK). Nadrozpoznowalność (*overdiagnosis rate*) oszacowano na 18%. Ryzyko zgonu związane z operacją wynosi 5–8%. Około 11% pacjentów poddanych operacji nie miało nowotworu złośliwego. Chciałabym opatrzyć swoje stanowisko komentarzem znalezionym w Internecie (<https://pulmccm.org/lung-cancer-review/lung-cancer-screening-ct-benefits-risks/>):

„Wnioski na temat badań przesiewowych w kierunku raka płuca zależą od wartości i opinii na temat badań przesiewowych w ogóle. Jeśli pracujesz w medycynie jako firma, wszystkie te tury badania, fałszywe alarmy i przypadkowe znaleziska oraz przestraszeni pacjenci stanowią fantastyczny strumień przychodów, zwłaszcza jeśli wykonasz właściwy marketing — oops, chodziło o «zasieg». Motyw zysku może uratować życie — to jest w DNA systemu opieki zdrowotnej w USA.”

Niestety przeniesione do Europy.

W10

Management of pulmonary nodules

Mina Gaga

Prezes ERS; Uniwersytet w Atenach

In daily clinical practice, radiologists and pulmonologists are faced with incidental radiographic findings of pulmonary nodules. Deciding how to manage these findings is very important as many of them may be benign and require no further action but others may represent early disease and, importantly, early stage lung cancer and require prompt diagnosis and definitive treatment. As the diagnosis of pulmonary nodules includes invasive procedures which can be relatively minimal, such as bronchoscopy or trans-thoracic aspiration or biopsy, but also more invasive procedures such as thoracic surgical biopsies and as these procedures are linked to anxiety and to cost, it is important to have clearly defined algorithms for the description, management and follow up of these nodules. Clear algorithms for the imaging protocols and the management of positive findings should also exist in lung cancer screening programs, which are already established in the USA and which will hopefully be established in Europe and worldwide, particularly after the favourable data of the NELSON Study, recently presented.

Currently, there are a number of guidelines on the management of pulmonary nodules, depending on their size and radiographical appearance as well as the patient's risk for cancer, eg history smoking, personal or family history of cancer, exposure to radon or other carcinogens etc. Such guidelines are the Fleischner guidelines, the British Thoracic Society guidelines and the American Association of Thoracic Surgeons guidelines [1–3].

For example, in the Fleischner guidelines GGO opacities < 6 mm in low risk patients require no follow up while those > 6 mm require follow up at 6 or 12 months and then every 2 years.

Solid nodules < 4 mm in low risk individuals require no follow up, in high risk patients, follow up at 12 months is recommended. For nodules larger than > 8 mm follow up at 3, 9 and 24 months is recommended. However, there is no complete agreement among guidelines, problems that need to be solved are the length of interval in each case and the overall time in follow up. Multiple nodules are another important issue. As each case is different and decisions may be life-saving but may also have a negative impact on the life of patients, each case should be discussed in a multidisciplinary board and better, in a high output center.

In case of high lung cancer suspicion or histologically proven cancer of stage IA, surgical treatment through lobectomy or segmentectomy can be considered and alternatives for inoperable patients include stereotactic radiation, SBRT, or radiofrequency ablation [4–6].

References:

1. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284(1): 228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659.
2. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR et al. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70 Suppl 2:i11–ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
3. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144(1): 33–38. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.060.
4. Subramanian M, McMurry T, Meyers BF, Puri V, Kozower BD. Long-Term Results for Clinical Stage IA Lung Cancer: Comparing Lobectomy and Sublobar Resection. *Ann Thorac Surg* 2018; 106(2): 375–381. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2018.02.049.
5. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070–1076. doi: 10.1001/jama.2010.261.
6. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2018; 121(19): 3491–3498. doi: 10.1002/cnrc.29507.

W11

Chirurgia

Minidebata — taktyka postępowania u chorych z NDRP w CS I

Tomasz Grodzki

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji PUM Szczecin

Rak płuca pozostaje ciągle jednym z największych „zabójców ludzkości”. Najlepsze wyniki leczenia są osiągane we wczesnych stadiach choroby. „Złotym standardem” leczenia NDRP pozostaje wycięcie płata z limfadenektomią, jednak wzorem innych nowotworów poszukuje się zarówno sposobów minimalizowania urazu operacyjnego (VATS, RATS), jak i oszczędzenia miąższu płucnego (wycięcie segmentu zamiast płata).

W latach 1973–2018 ukazało się 1534 publikacji na temat oszczędzających operacji w I stadium TNM, 88% z Azji. Poza dość starym i krytykowanym,

ale jedynym randomizowanym badaniem Ginsberga z 1995 roku nie przeprowadzono większych badań randomizowanych na temat odległych przeżyć po wycięciu segmentu v. płata płuca (zwłaszcza w guzach poniżej 2 cm średnicy). Dwa duże badania randomizowane (JCOG0802 i CALBG 140503) są na ukończeniu, ale nie zostały jeszcze opublikowane. Metaanaliza Cao i wsp. z 2014 roku wykazała nieistotne statystycznie różnice w długości przeżycia po obu typach operacji.

Wobec faktu, że po leczeniu operacyjnym NDRP do 60% chorych umiera z powodu przerzutów odległych, a nie z powodu wznowy miejscowej, toczy się dyskusja na temat celowości usuwania węzłów chłonnych oraz rodzaju limfadenektomii. Ostatnio promowana jest tak zwana *lobe specific lymphadenectomy*, która według Deng H-Y i wsp. w doniesieniu z 2018 roku przynosi równoważne wyniki w porównaniu ze standardowym wycięciem węzłów chłonnych.

Odrębnym zagadnieniem pozostaje sprawność układu oddechowego po wycięciu płata w stosunku do wycięcia segmentu czy resekcji klinowej (niepolecanej w leczeniu operacyjnym NDRP) u palaczy i niepalących. W badaniu własnym udowodniono, że po wycięciu segmentu i jednoczesnym rzuceniu palenia tytoniu parametry spirometryczne chorych poprawiają się w sposób istotny statystycznie po operacji, zaś wskaźniki wentylacji i perfuzji obniżają bardzo nieznacznie. Przy wycięciu płata ubytki spirometryczne, perfuzyjne i wentylacyjne są większe.

W12

Segmentektomia — za

Minidebata — chirurgia NDRP w stopniu zaawansowania I i II

Tomasz Grodzki

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

„Złotym standardem” leczenia NDRP pozostaje wycięcie płata z limfadenektomią, jednak wzorem innych nowotworów poszukuje się sposobów minimalizowania urazu operacyjnego (VATS, RATS), jak i oszczędzenia miąższu płucnego (wycięcie segmentu zamiast płata).

W latach 1973–2018 ukazało się 1534 publikacji na temat oszczędzających operacji w I stadium TNM, w tym 88% z Azji. Poza dość starym i krytykowanym, ale jedynym randomizowanym badaniem Ginsberga z 1995 roku nie przeprowadzono większych badań randomizowanych na temat odległych przeżyć po wycięciu segmentu v. płata płuca (zwłaszcza w guzach poniżej 2 cm średnicy). Jedne z pierwszych publikacji przedstawili autorzy z Polski (Grodzki i wsp. Marginal or wedge resection of lung cancer — a five years follow up with comparison to the results of a radical surgical treatment. *Electr J Pathol and Histol* 1998; 4(4): 984–071). Wyniki 5-letnich przeżyć sięgały 43%. Obecnie są znacznie lepsze i dochodzą do 88% przy resekcji klinowej I 100% przy wycięciu segment z powodu GGO (Zhong i wsp. 2018). Jeśli porównać badania autorów z Azji i Europy oraz USA, okazuje się, że pacjenci rasy żółtej żyją dłużej. W stadium II NDRP lepsze wyniki po lobektomii v. segmentektomia nie zostały podważone.

Dwa duże badania randomizowane (JCOG0802 i CALBG 140503) są na ukończeniu, ale nie zostały jeszcze opublikowane. Najnowsza metaanaliza Cao i wsp. wykazała nieistotne statystycznie różnice w długości przeżycia po obu typach operacji.

Toczy się dyskusja na temat celowości usuwania węzłów chłonnych oraz rodzaju limfadenektomii. Liczne doniesienia — od starych (Hata 1990) do nowych (Ma i wsp. 2013) potwierdzają znaczenia usunięcia węzłów chłonnych zarówno w aspekcie diagnostycznym (właściwe określenie TNM), jak i leczniczym. Ostatnio promowana jest tak zwana *lobe specific lymphadenectomy*, która według Deng i wsp. w doniesieniu z 2018 roku przynosi równoważne wyniki w porównaniu ze standardowym wycięciem węzłów chłonnych.

Odrębnym zagadnieniem pozostaje sprawność układu oddechowego po wycięciu płata w stosunku do wycięcia segmentu czy resekcji klinowej (niepolecanej w leczeniu operacyjnym NDRP) u palaczy i niepalących. W badaniu własnym udowodniono, że po wycięciu segmentu i jednoczesnym rzuceniu palenia tytoniu parametry spirometryczne chorych poprawiają się w sposób istotny statystycznie po operacji, zaś wskaźniki wentylacji i perfuzji obniżają się bardzo nieznacznie. Przy wycięciu płata ubytki spirometryczne, perfuzyjne i wentylacyjne są większe.

Polecane piśmiennictwo:

1. Villamizar N, Swanson SJ. Lobectomy vs segmentectomy for NSCLC (T < 2 cm). *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3: 160–166.
2. Cao C, Gupta S, Chandrakumar D et al. Meta-analysis of intentional sublobar resections versus lobectomy for early stage NSCLC. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3: 134–141.
3. Xue W, Duan G, Zhang X et al. Meta-analysis of segmentectomy versus wedge resection in stage IA non-small-cell lung cancer. *Onco Targets and Therapy* 2018; 11: 3369–3375.

W13

Profilaktyczna radioterapia ośrodkowego układu nerwowego (PCI, *proliferative cranial irradiation*) w drobnokomórkowym raku płuca (DRP)

Piotr Jaśkiewicz

Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Drobnokomórkowy rak płuca jest typem nowotworu o bardzo złym rokowaniu, niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego. Charakteryzuje się szybką progresją miejscową, jak również olbrzymią tendencją do dawania przerzutów odległych. Podstawową metodą leczenia pozostaje chemioterapia, a w przypadku wyłącznego zaawansowania miejscowego leczenie skojarzone obejmujące chemioterapię i radioterapię (sekwencyjną, lub jednoczasową). U ponad 10% pacjentów z rozpoznaniem DRP, w chwili postawienia diagnozy stwierdza się przerzuty do mózgu (OUN), a u pozostałych 50% chorych przerzuty do OUN pojawiają się w ciągu 2 lat. U ponad 80% chorych z rozpoznaniem DRP w badaniach autopsyjnych stwierdza się obecność przerzutów do OUN. Wykazano, że zastosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI) u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem płuca, po przebytej radykalnej chemioradioterapii, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na zastosowane leczenie, w istotny sposób wpłynęło na zmniejszenie ryzyka rozwoju przerzutów do OUN (59 wobec 33%), co przyczyniło się do wydłużenia czasu przeżycia o 5% w obserwacji 3-letniej, osiągając medianę 16–20 miesięcy. Odsetek przeżyć 5-letnich w tej grupie wyniósł 10–20%.

Podjęmowane próby eskalacji dawki i zmiany wielkości dawki frakcyjnej w obszarze OUN nie wpłynęły na poprawę wyników, a często pogarszały jakość życia chorych i wpływały na zwiększenie ryzyka wczesnych działań niepożądanych.

W randomizowanym badaniu klinicznym 3 fazy grupy EORTC z 2007 roku prowadzonym przez Slotmana i wsp. porównano zastosowanie PCI wobec obserwacji w grupie chorych na DRP w postaci rozległej po przebytej chemioterapii I linii. Wykazano redukcję ryzyka przerzutów do OUN w obserwacji rocznej o 25% (40 v. 15%) co przełożyło się na zwiększenie odsetka przeżyć jednorocznych (27 v. 13%). Wyniki tego badania stały się podstawą wytyczenia nowego standardu leczenia DRP w stadium rozsiewu u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na zastosowaną chemioterapię. Wynik aktualnie opublikowanego badania fazy 3 prowadzone w Japonii w 47 ośrodkach przez Takahashi i wsp. nie potwierdził korzyści terapeutycznych z zastosowaniem PCI OUN, u chorych z DRP w stadium rozsiewu, leczonych wcześniej paliatywną chemoterapią.

W14

Leczenie uzupełniające chirurgię z cechą R0 — radioterapia

Piotr Jaśkiewicz

Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rola radioterapii u pacjentów z rozpoznaniem NDRP po leczeniu chirurgicznym z cechą R0 pozostaje kontrowersyjna. Na podstawie dostępnych randomizowanych badań klinicznych i metaanaliz wyniki wskazują na niekorzystny wpływ na przeżywalność chorych z uzupełniającą radioterapią po leczeniu chirurgicznym w stopniu zaawansowania pooperacyjnego I i II. Na podstawie 9 randomizowanych badań klinicznych — w grupie 2128 chorych względne ryzyko zgonu wyniosło 21%, co w obserwacji dwuletniej zmniejszyło całkowity czas przeżycia z 55 do 48%. Z analizy podgrup wynika, że korzyści z uzupełniającej radioterapii nie odnoszą chorych w I i II stopniu zaawansowania pooperacyjnego (cecha N0 i N1). U chorych w stopniu IIIA (cecha N2) odnotowano korzyść kliniczną pod postacią zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej, bez wpływu na całkowity czas przeżycia. Prezentowana metaanaliza jest obciążona wieloma wadami, a w szczególności stosowaniem przestarzałych technik napromieniania, braku planowania 3D z zastosowaniem tomografii komputerowej, czego konsekwencją była wysoka toksyczność leczenia głównie ze strony tkanki płucnej i serca. Ostatnie analizy z badań randomizowanych i nierandomizowanych oraz metaanaliz wskazują, że zastosowanie pooperacyjnej radioterapii u chorych z pooperacyjną cechą N2, podobnie jak już rutynowe stosowanie uzupełniającej chemioterapii, może mieć istotny wpływ na poprawę wyników leczenia i przekładać się na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Ze względu na ryzyko nawrotu miejscowego u chorych z cechą N2 wynoszące 30–60%, u chorych po radykalnej operacji NDRP z cechą N2 zaraz po zakończeniu chemioterapii należy rozważać uzupełniające napromienianie (PORT) z zastosowaniem nowoczesnych technik napromieniania, zwracając szczególną uwagę na narządy krytyczne, jak płuca, serce, rdzeń kręgowy i przełyk.

W15

Błędy przedlaboratoryjne i laboratoryjne w diagnostyce patomorfologicznej — jak ich uniknąć

Ewa Kaznowska

Kliniczny Szpital Wojewódzki im. F. Chopina w Rzeszowie

Podstawowym celem diagnostyki mikroskopowej nowotworów płuc jest dokładne określenie typu i podtypu histologicznego raka. W uzupełnieniu rozpoznania histologicznego istotną rolę odgrywają badania immunohistochemiczne i molekularne, których poprawna interpretacja wymaga przede wszystkim przestrzegania wystandaryzowanych procedur dotyczących etapu pobierania, utrwalania i przeprowadzania materiału tkankowego. Ocena morfologiczna obejmuje nie tylko potwierdzenie obecności nowotworu, ale również identyfikację artefaktów powstałych w następstwie niewłaściwego postępowania z tkanką w etapie przedlaboratoryjnym lub laboratoryjnym, które mogą obniżyć jej przydatność diagnostyczną. Systematyczna kontrola jakości, przestrzeganie rekomendowanych zasad opracowania materiału tkankowego, jak również stałe kształcenie lekarzy i techników, wpisują się w dobrą praktykę pracowni patomorfologicznych i pozwalają zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia błędów.

W16

Radioterapia wobec leków ukierunkowanych molekularnie u chorych na NDRP z przerzutami do OUN

Magdalena Knetki-Wróblewska

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego stanowią istotny problem kliniczny u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Szczególną grupę chorych stanowią chorzy z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* i rearanżacji w genie *ALK*. W momencie rozpoznania choroby zmiany wtórne zlokalizowane w OUN stwierdza się u około, odpowiednio, 20% i 30–40% chorych, a w toku obserwacji ich obecność rozpoznaje u ponad 50% chorych.

Udokumentowano aktywność inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* (TKI) wobec przerzutów do OUN. Jednak zdolność przenikania bariery krew-mózg przez leki z tej grupy nie jest zadowalająca, a większość danych klinicznych opiera się na analizach retrospektywnych niewielkich grup chorych heterogennych zarówno pod względem stosowanych TKI, jak i leczenia miejscowego. W praktyce klinicznej (zgodnie z zapisami Programów Lekowych) chorzy, u których stwierdzono zmiany wtórne w OUN, są kwalifikowani do napromieniania mózgowia, a leczenie TKI może być stosowane pod warunkiem uzyskania poprawy klinicznej i stabilizacji w badaniach obrazowych. Do niedawna standardową procedurą było napromienianie całego mózgowia (WBRT). Biorąc jednak pod uwagę długotrwałe odpowiedzi na leczenie systemowe w tej grupie chorych i możliwość wystąpienia późnych powikłań WBRT, rekomenduje się — o ile jest to możliwe — stosowanie radioterapii stereotaktycznej. TKI trzeciej generacji — ozymertynib — wykazuje wyższą zdolność penetracji do OUN w modelach przedklinicznych. Jego aktywność — w tym również wobec zmian w obrębie OUN — oceniano prospektywnie w badaniu FLAURA. Analizie poddano grupę 128 chorych z obecnością zmian wtórnych w momencie kwalifikacji do badania, przy czym obrazowanie OUN nie było obligatoryjne, a przeprowadzane jedynie w przypadku klinicznego podejrzenia obecności przerzutów. U 66% chorych uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie w obrębie OUN. Wstępne napromienianie OUN przeprowadzono u 25% chorych z tej grupy. Wykazano przewagę ozymertynibu nad gefitynibem w zakresie czasu wolnego od progresji zmian w OUN.

W badaniu ALEX prospektywnie porównano skuteczność alektynibu (w modelach przedklinicznych wskazano na wysoką zdolność penetracji alektynibu do OUN) wobec kryzotylnibu u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca i obecnością rearanżacji *ALK*. Wykazano znaczącą przewagę alektynibu nad kryzotylnibem w zakresie wpływu na PFS (34,8 v. 10,9 mies.). Prospektywnie oceniono również wartość leków w obrębie OUN. W grupie 122 chorych z obecnością zmian wtórnych w OUN w momencie kwalifikacji do leczenia (46 chorych przeżyło uprzednio RTH) wykazano istotną wyższość alektynibu w zakresie wydłużenia PFS w obrębie OUN oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi w obrębie OUN zarówno w grupie chorych poddanych radioterapii, jak i u chorych bez leczenia miejscowego — odpowiednio 85,7% v. 71,4% i 78,6% v. 40,0%.

Podsumowując, należy podkreślić, że decyzje o stosowaniu radioterapii u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca i wymienionymi zmianami molekularnymi powinny być podejmowane w zespole wielodyscyplinarnym. Omawiana grupa chorych jest hete-

rogena — zarówno pod względem liczby zmian czy współwystępujących objawów klinicznych, jak i możliwości zastosowania określonych leków ukierunkowanych molekularnie. Nie ulega wątpliwości, że skuteczność leków z grup TKI EGFR i TKI ALK wobec zmian zlokalizowanych w OUN jest różna. Należy podkreślić istotną rolę radioterapii stereotaktycznej oraz potrzebę prowadzenia badań z losowym doбором chorych, które w prospektywny sposób oceniają aktywność leków wobec zmian zlokalizowanych w OUN i wartość napromieniania mózgowia w tej szczególnej grupie chorych.

Polecane piśmiennictwo:

1. Remon J, Besse B. Brain metastases in oncogene-addicted non-small cell lung cancer patients: incidence and treatment. *Front. Oncol* 2018; 8: 88. doi: 10.3389/fonc.2018.00088.
2. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC. CNS Response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated egfr-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; JCO2018783118. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118.
3. Gadgil S, Peters S, Mok T et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Annals Oncol* 2018; doi.org/10.1093/annonc/mdy405
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated alk-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
5. Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (Suppl): 9043 (abstract).

W17

Opieka nad chorym na raka płuca w trakcie nowoczesnego leczenia systemowego

Magdalena Knetki-Wróblewska

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Do niedawna u chorych z rozpoznaniem raka płuca, którzy nie mogą być poddani leczeniu radykalnemu, można było rozważyć jedynie zastosowanie paliatywnej chemioterapii lub paliatywnej radioterapii. W leczeniu systemowym najczęściej stosowano schematy dwulekowe oparte na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna), a u chorych w nieco gorszym stanie ogólnym lub w wieku podeszłym schematy jednolekowe (najczęściej gemcytabina, winorelbina). W ostatnich latach wykazano skuteczność leków o innych mechanizmach działania. W codziennej praktyce klinicznej rutynowo wykorzystuje się diagnostykę molekularną. Pozwala to na identyfikację czynników predykcyjnych dla leków ukierunkowanych molekularnie. U około 10% chorych z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego płuca o utkaniu innym niż rak płaskonabłonkowy (przede wszystkim chorzy z rakiem gruczołowym płuca) stwierdza się obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR*. Zastosowanie w tej grupie chorych leków z grupy doustnych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) takich jak afatinib, gefitinib, erlotynib czy osymertynib znacząco poprawiło rokowanie i wydłużyło czas przeżycia chorych. U około 5% chorych stwierdza się rearanżacje w genie *ALK*. Zastosowanie takich leków jak kryzotynib czy alectynib charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością niż konwencjonalna chemioterapia. Drugą grupą leków od niedawna stosowanych w Polsce w ramach rutynowej praktyki klinicznej są leki immunoregulujące. W Polsce dostępne są obecnie dwa leki z tej grupy: niwolumab i pembrolizumab. Dotychczas nie określono jednoznacznie czynników predykcyjnych dla immunoterapii. Kwalifikacja chorych opiera się zatem na wskazaniach rejestracyjnych i konkretnych wskazaniach klinicznych. Nowe grupy leków charakteryzują się odmiennym niż chemioterapia profilem działań niepożądanych. W przypadku leków ukierunkowanych molekularnie dominują zmiany skórne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka). Natomiast w czasie immunoterapii chorzy najczęściej skarżą się na osłabienie. Istotne znaczenie kliniczne mają działania niepożądane wynikające z nadmiernej aktywacji układu immunologicznego — najczęściej zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy). Obserwowane są również immunopochodne zapalenia płuc, biegunki czy zmiany skórne. W leczeniu działań niepożądanych związanych z działaniem układu immunologicznego wykorzystuje się glikokortykosteroidy.

W18

Leczenie systemowe pierwotnych nowotworów grasicy

Magdalena Knetki-Wróblewska

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Pierwotne nowotwory grasicy stanowią heterogenną grupę nowotworów śródpiersia o niskiej częstości występowania (rocznie w Polsce ok. 50

nowych przypadków). Istotne znaczenie rokownicze ma typ histologiczny nowotworu według Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia się typy A, AB, B1, B2 i B3 oraz raka grasicy (najczęściej rak płaskonabłonkowy). Podstawową metodą leczenia pierwotnych nowotworów grasicy stanowi zabieg operacyjny.

Leczenie systemowe chorych z rozpoznaniem pierwotnego nowotworu grasicy może być prowadzone zarówno z intencją radykalną — jako element postępowania wielodyscyplinarnego — jak i z intencją paliatywną, u chorych, u których stopień zaawansowania zmian nie pozwala na zastosowanie leczenia miejscowego, lub u chorych po niepowodzeniu wcześniej przeprowadzonego leczenia miejscowego. W postępowaniu neoadiuwantowym największe znaczenie mają schematy oparte na pochodnych platyny.

Podobnie u chorych w stadium zaawansowanym oraz w dobrym stopniu sprawności powinny być stosowane wielolekowe schematy oparte na cisplatinie (w połączeniu z dokсорubicyną, cyklofosfamidem i, opcjonalnie, winkrystyną). W przypadku rozpoznania raka grasicy preferowanym schematem jest dwulekowy schemat chemioterapii oparty na karboplatynie i paklitakselu. Wśród schematów chemioterapii wskazywanych jako możliwe do zastosowania w przypadku nawrotu choroby są schematy dwulekowe: karboplatyna i paklitaksel, cisplatyna i etopozyd oraz kapecytabina i gemcytabina, a także pemetreksed. W przypadku późnego nawrotu choroby można rozważyć zastosowanie schematu chemioterapii stosowanego wcześniej. Dostępne dane wskazują też na skuteczność leków ukierunkowanych molekularnie — sunitynibu (przede wszystkim w odniesieniu do raka grasicy) oraz ewerolimusu. Leki te nie uzyskały rejestracji w omawianym wskazaniu.

U chorych z rozpoznaniem pierwotnego nowotworu grasicy oceniano również skuteczność i bezpieczeństwo leków immunoregulujących. Zastosowanie pembrolizumabu pozwoliło na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie u około 20% chorych. Należy jednak zwrócić uwagę na wyższe ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Leki z tej grupy nie uzyskały jeszcze rejestracji w omawianym wskazaniu.

Polecane piśmiennictwo:

1. Padda SK, Yao X, Antonicelli A et al. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the international thymic malignancy interest group retrospective database. *J Thorac Oncol* 2017; 13(3): 436–446. doi: 10.1016/j.jtho.2017.11.118.
2. Zucali PA, De Pas T, Palmieri G et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018; 36 (4): 342–349. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4078.
3. Thomas A, Rajan A, Berman A et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 177–186. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71181-7.
4. Giaccone G, Kim C, Thompson J et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19:347–55. Doi 10.1016/S1470-2045(18)30062-7.
5. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v40–v55.

W19

Leczenie uzupełniające chirurgię z cechą R0 — chemioterapia

Magdalena Knetki-Wróblewska

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Wartość chemioterapii w leczeniu uzupełniającym chorych po radykalnym zabiegu chirurgicznym oceniano w kilku badaniach z losowym doбором chorych. Ich wyniki podsumowano w metaanalizie LACE i stały się one podstawą do uznania chemioterapii uzupełniającej za standard postępowania w określonej grupie chorych.

Wykazano korzyść kliniczną pod postacią wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od nawrotu choroby. W odniesieniu do całej analizowanej populacji wykazano zwiększenie odsetka chorych, którzy przeżyli 5 lat o 5,4%.

Zastosowanie adiuwantowej chemioterapii rekomenduje się u chorych w dobrym stopniu sprawności poddanych leczeniu operacyjnemu w II i III stopniu klinicznego zaawansowania. Największą korzyść obserwowano u chorych otrzymujących schemat oparty na cisplatinie i winorelbina. Pozwala na zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich o około 9% (a w stopniu III o ok. 15%). Chorzy w wieku podeszłym stanowili niewielki odsetek w badaniach, na których oparto metaanalizę LACE. Kwalifikacja tych chorych do leczenia uzupełniającego powinna być szczególnie rozważna. W grupie chorych > 80. rż. nie wykazano korzyści w odniesieniu do wpływu na czas przeżycia całkowitego.

Polecane piśmiennictwo:

1. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3552–3559. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.

- Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 220–228. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c814e7.
- Cuffie S1, Booth CM, Peng Y et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1813–21. doi: 10.1200/JCO.2011.39.3330.

W20

Czynniki predykcyjne odpowiedzi w immuno-onkologii — stosować przy kwalifikacji do leczenia

Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) może być skutecznie leczony immunoterapią ukierunkowaną na immunologiczne punkty kontroli za pomocą przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) lub anty-PD-L1 (atezolizumab, durwolumab). W I linii leczenia zamiast standardowej chemioterapii może zostać zastosowany pembrolizumab w chemioterapii u chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych po wykluczeniu obecności w nich mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*. W badaniu KEYNOTE 024 wykazano, że u takich chorych skuteczność pembrolizumabu jest wyższa od skuteczności chemioterapii opartej na związkach platyny w zakresie odpowiedzi na leczenia (więcej o 27%), przeżycia wolnego od progresji (zysk 3,6 miesiąca) i przeżycia całkowitego (zysk 15,8 miesiąca). Dlatego badania tych czynników predykcyjnych muszą być wykonane w ramach rutynowej diagnostyki u każdego pacjenta kwalifikującego się do immunoterapii pembrolizumabem. Dowodem na to są wyniki badania CheckMate 026, w którym niwolumab lub chemioterapia I linii były stosowane u chorych z ekspresją PD-L1 na minimum 5% komórek nowotworowych. Udział chorych z niskim odsetkiem komórek z ekspresją PD-L1 w tym badaniu spowodował, że nie udało się wykazać większej skuteczności niwolumabu nad chemioterapią w zakresie wydłużenia czasu od progresji i całkowitego przeżycia. W II linii terapii u chorych na NDRP dopuszczone jest stosowanie niwolumabu i atezolizumabu u chorych bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych oraz pembrolizumabu u chorych z ekspresją PD-L1 na zaledwie 1% komórek nowotworowych. Choćż możliwa jest odpowiedź na tego rodzaju terapię w tej grupie chorych, bywa jednak rzadka, a wystąpienie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla immunoterapii. Trwają intensywne badania nad nowymi czynnikami predykcyjnymi dla immunoterapii: obciążenia nowotworu mutacjami (*tumor mutation burden*) oraz wystąpienia niestabilności mikrosatelitarnej. Odkrycia te pozwolą na ściśle określenie grupy chorych, którzy mogą odnieść korzyść z immunoterapii w poszczególnych liniach leczenia, jednocześnie pozwalając pacjentom uniknąć działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontroli.

W21

Diagnostyka molekularna raka płuca w kontekście najnowszych wytycznych ESMO i PTOK

Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

W październiku 2018 roku ukazały się zalecenia *European Society for Medical Oncology* (Planchard i wsp. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl. 4): 192–237) dotyczące zasad diagnostyki i leczenia chorych na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Polskie zalecenia opracowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej mają się ukazać w listopadzie 2018 roku. Należy zauważyć, że istnieje coraz większy rozdźwięk między zaleceniami europejskimi a możliwościami zastosowania różnych terapii (a co za tym idzie dostępnością do diagnostyki) w Polsce (terapię refundowane w ramach programów lekowych). Rekomendacje ESMO u chorych na raka płaskonabłonkowego przewidują konieczność badania nie tylko ekspresji PD-L1 w kwalifikacji do I linii leczenia za pomocą pembrolizumabu, ale także zalecają wykonanie badania liczby mutacji somatycznych w guzie nowotworowym (TMB, *tumor mutation burden*) w kwalifikacji do terapii I linii za pomocą niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem. Te same badania należy wykonać u chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy, ale dopiero po wykluczeniu nieprawidłowości genetycznych, których obecność może kwalifikować do terapii ukierunkowanych molekularnie. Zalecenie ESMO jako niezbędne badania, które bezwzględnie należy wykonać u takich chorych w momencie podejmowania decyzji terapeutycznych, wymieniają następujące badania:

mutacji w genie *EGFR* (eksony 18–21), rearanżacji genu *ALK* lub ekspresji nieprawidłowego białka *ALK*, rearanżacji genu *ROS1*, mutacji w genie *BRAF* (kodon 600). Rekomendacje ESMO za niezbędne uważają także badanie mutacji T790M w genie *EGFR* u chorych w progresji po początkowo skutecznej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR*. Nie ma jednak konieczności badania profilu molekularnego u chorych progresujących po terapii inhibitorami *ALK*. Badanie wolnego krążącego DNA może być wykorzystane w celu diagnostyki mutacji i rearanżacji genowych w przypadku braku dostępności do materiału z pierwotnych i przerzutowych zmian nowotworowych oraz w każdym przypadku u chorych progresujących w trakcie terapii ukierunkowanych molekularnie zwłaszcza w kwalifikacji do badań klinicznych. Coraz większy nacisk kładzie się na konieczność wykonywania jednoczesnej diagnostyki genetycznej wszystkich markerów molekularnych za pomocą techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*).

W22

Nowe cele molekularne w raku płuca — inhibitory MET

Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

c-MET (*c-mesenchymal-epithelial transition factor*) jest jednym z receptorów powierzchniowych o aktywności kinazy tyrozynowej, który odpowiada za aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków RAS/RAF/ERK/MAPK i AKT/PIK3CA/mTOR, prowadzącą do proliferacji komórek nowotworowych. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wykryto wiele nieprawidłowości w genie *MET*, w tym tak zwane *skipping mutations* w eksonie 14, mutacje punktowe, powielenie liczby kopii genu. W badaniu III fazy METLung chorych z wysoką ekspresją c-MET na komórkach nowotworowych otrzymywali przeciwciało anty-MET (onartuzumab) i erlotynib. Nie wykazano skuteczności takiej terapii. Podobne wyniki otrzymano w badaniu III fazy MARQUEE, w którym porównywano skuteczność monoterapii erlotynibem z terapią erlotynibem w połączeniu z tiwantynibem (inhibitorem kinazy tyrozynowej *MET*). Jednak w badaniu tym wykazano, że chorych z amplifikacją genu *MET* mogą odnieść korzyść z terapii tiwantynibem w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. W badaniu PROFILE 001 wykazano możliwość wystąpienia odpowiedzi na leczenie kryzotynibem (inhibitor kinaz *ALK*, *ROS1* i *MET*) u chorych z amplifikacją genu *MET*. Amplifikacja genu *MET* jest także mechanizmem oporności komórek nowotworowych na terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR*. W badaniu fazy Ib stosuje się sawolitinib w połączeniu z gefitynibem u chorych ze zwiększoną liczbą kopii genu *MET*, mutacją genu *EGFR* i wtórną opornością na inhibitory *EGFR*. Jednak największe efekty przynosi terapia inhibitorami *MET* u chorych z mutacjami w eksonie 14 genu *MET*, które występują u około 3% chorych głównie na raka gruczołowego. Wyniki wczesnych badań klinicznych z kaboazantynibem wykazały skuteczność tego leku u takich chorych. W retrospektywnej analizie dotyczącej skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej *MET* (tepotynib, glesatynib, kryzotynib, kapmatynib i ABBV-399) u chorych z mutacjami w eksonie 14 genu *MET* wykazano wydłużenie czasu życia chorych otrzymujących te leki do 24,6 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji u chorych leczonych kryzotynibem wyniosła 7,4 miesiąca. Wydaje się, że badanie genu *MET* wejdzie niedługo do rutynowej diagnostyki u chorych na NDRP bez nieprawidłowości w genach *EGFR*, *ALK* i *ROS1*.

W23

To co chory na raka płuca wiedzieć powinien na temat badań klinicznych

Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Badania kliniczne to badania naukowe prowadzone z udziałem ludzi w celu odkrycia lub potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leków. Przeprowadzenie badań klinicznych wymaga zgody właściwych urzędów (w Polsce Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz pozytywnej opinii niezależnej komisji bioetycznej. Przestrzeganie zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (*Good Medical Practice*) w trakcie trwania badania klinicznego zapewnia bezpieczeństwo pacjentom biorącym w nim udział. Uczestnictwo w badaniu klinicznym jest zawsze dobrowolne, a pacjent może wycofać swoją zgodę w każdym momencie trwania badania. Przed badaniami klinicznymi prowadzone są eksperymenty przedkliniczne sprawdzające skuteczność leku na liniach komórkowych (eksperymenty *in vitro*) oraz jego bezpieczeństwo na zwie-

rządach. W I fazie badań klinicznych nowy lek podawany jest chorym po raz pierwszy. Badanie tej fazy mają za zadanie wykazać bezpieczeństwo leku, określić jego bezpieczną dawkę, wykazać efekt terapeutyczny, zbadać farmakokinetykę i farmakodynamikę leku. Badania I fazy są często prowadzone w jednej małej grupie chorych (wszyscy chorzy otrzymują lek badany). W badaniach klinicznych II fazy bierze udział zazwyczaj większa liczba chorych, a skuteczność badanego leku jest porównywana do placebo lub innego schematu leczenia. W badaniach tych ani chory ani lekarz może nie wiedzieć, jaki lek jest stosowany (badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby), a pacjent losuje rodzaj terapii (randomizacja). W badaniach III fazy biorą udział duże grupy chorych z całego świata (badania wieloośrodkowe). Są to najczęściej badania randomizowane i prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w których skuteczność i bezpieczeństwo badanego leku porównuje się do skuteczności standardowego leczenia danej jednostki chorobowej. Na podstawie wyników badań fazy III (rzadziej II) lek może uzyskać rejestrację do stosowania na pewnym obszarze (leki onkologiczne uzyskują rejestrację w procedurze centralnej na terenie całej Unii Europejskiej). Bezpieczeństwo i skuteczność leku dopuszczonego do obrotu może być jeszcze potwierdzana w badaniach obserwacyjnych IV fazy. Badania kliniczne niosą nie tylko korzyści, ale także pewne ryzyko dla pacjenta. Po stronie korzyści należy wymienić dostęp do najnowocześniejszych innowacyjnych terapii, które często mają wielokrotnie wyższą skuteczność niż starsze metody leczenia, szeroki dostęp do wymaganych procedur diagnostycznych często niedostępnych w rutynowym postępowaniu diagnostycznym i ścisła kontrola procedur leczenia. Ryzyko udziału w badaniach klinicznych wiąże się z prawdopodobieństwem wylosowania placebo zamiast leku badanego (badania II lub III fazy) oraz nieznaną toksycznością terapii, a nawet pogorszeniem rokowania w wyniku stosowania eksperymentalnego leczenia (badania I fazy).

W24

Jak pracuje personel pielęgniarski przy badaniach klinicznych w Kanadzie?

Janina Książek

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Badania kliniczne to nieodłączny element w rozwoju współczesnej medycyny. To badania nad nowymi lub już istniejącymi lekami, a także nad metodami leczenia. Zanim jakiegokolwiek nowe leczenie raka, w tym raka płuca, zostanie zatwierdzone do standardowego stosowania, należy je przetestować w badaniach klinicznych. Pielęgniarki stanowią tu integralną część zespołu badawczego, a ich udział w badaniach zawsze opiera się na aktualnych aktach prawnych.

Celem pracy jest przedstawienie roli pielęgniarek w badaniach klinicznych w Kanadzie. Materiał powstał w wyniku obserwacji uczestniczącej podczas „Personalized Learning Program in Nursing-Clinical Research” w Princess Margaret Cancer Center w Toronto oraz analizy piśmiennictwa.

Udział pielęgniarek w badaniach klinicznych w Kanadzie i Polsce różni się schematami organizacyjnymi ale zawsze jest prowadzony według zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP, *Good Clinical Practice*). Kanadyjskie pielęgniarki dzięki ogromnemu doświadczeniu i dużej samodzielności zawodowej przyczyniają się do optymalizacji badanych metod i czuwają nad jakością życia pacjentów. Na szczególną uwagę zasługują rozbudowany program edukacji pacjenta i jego rodziny. Model, który autorka miała możliwość obserwować jest niezwykle prosty i jednocześnie skuteczny — niestety do jego wprowadzenia w Polsce wymagane są olbrzymie zmiany organizacyjne.

W25

Strategia postępowania diagnostycznego w raku płuca w praktyce. Doświadczenia własne ośrodków pulmonologicznych

Renata Langfort

Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

W ciągu ostatnich lat istotnym zmianom uległy zasady postępowania diagnostycznego w przypadkach rozpoznania raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP). Zmiany te są przede wszystkim związane z wykryciem wielu zaburzeń molekularnych w komórkach raka płuca. Wiadomo już, że rak płuca nie jest jednorodną chorobą, a identyfikacja występujących nieprawidłowości molekularnych daje możliwość zastosowania leków tak zwanych ukierunkowanych molekularnie, czyli z zastosowaniem terapii celowanej. Wykrycie mutacji w komórkach raka płuca i wprowadzenie leczenia ukierunkowanego molekularnie stało się przełomem w terapii zaawansowanych postaci raka płuca, pozwoliło na wyodrębnienie grupy chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści kliniczne z zastosowa-

nego leczenia. Obecnie terapia celowana inhibitorami kinaz stała się standardem postępowania terapeutycznego w zaawansowanych postaciach raka niedrobnokomórkowego płuca.

Następnym, istotnym krokiem było wprowadzenie terapii inhibitorami punktów kontroli immunologicznej, w której do walki z nowotworem wykorzystywany jest własny układ immunologiczny pacjenta, zablokowany przez komórki raka. Zablokowanie farmakologiczne punktów kontroli immunologicznej umożliwia aktywację komórek odpornościowych i pozwala na ograniczenie a nawet całkowitą remisję nowotworu.

Wprowadzone nowe metody leczenia, zarówno lekami ukierunkowanymi molekularnie, jak i inhibitorami punktów kontroli immunologicznej zmieniły w istotny sposób zasady postępowania diagnostycznego z materiałem patomorfologicznym.

Dotychczas najważniejsze było rozpoznanie mikroskopowe raka, określenie jego typu — czy jest to rak drobno- czy niedrobnokomórkowy. Obecnie ważne stało się także ustalenie postaci morfologicznej NDRP, to znaczy czy rak jest płaskonabłonkowy, czy gruczołowy i w zależności od rozpoznania histopatologicznego wykonanie predykcyjnych testów, czyli badań umożliwiających wykrycie tak zwanych biomarkerów — czynników pozwalających na wybór właściwego leczenia.

W związku z tym, że zdecydowana większość przypadków raka płuca jest ustalana na podstawie małych wycinków lub oparta na materiale cytologicznym (rozmaży, cytobłoczki), niezwykle istotne jest ustalenie algorytmu postępowania diagnostycznego, który zapewniłby racjonalne wykorzystanie unikatowego materiału histologicznego i cytologicznego. Dawalby możliwość nie tylko rozpoznania typu i podtypu raka, ale także wykonania predykcyjnych testów molekularnych bez narażania chorego na konieczność wykonania kolejnego inwazyjnego badania w celu pobrania dodatkowego materiału.

W26

Badania koszykowe — gdzie, komu, po co?

Iwona Lugowska

Oddział Badań Wczesnych Faz, Centrum Onkologii

— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rozwój nowych leków w onkologii wymaga przeprowadzenia badań klinicznych, które w dobie medycyny precyzyjnej, jako kluczowe kryterium wymagają obecności określonego profilu molekularnego determinującego odpowiedź na leczenie, a nie jak wcześniej — rozpoznania histopatologicznego nowotworu.

Badania te nazywane są koszykowymi (*basket studies*), a przykład jednego z nich stanowi LOXO-101 oceniające skuteczność larotrectinibu u chorych z potwierdzoną mutacją TRK niezależnie od typu histologicznego nowotworu (*tissue agnostic*). W badaniu tym wykazano skuteczność leku na poziomie 75–80% i obecnie trwa rejestracja leku przez *Food and Drug Administration*. Na podstawie wyników uzyskanych w innym badaniu koszykowym II fazy zarejestrowano pembrolizumab do leczenia chorych ze stwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) niezależnie od histologii nowotworu.

Badania koszykowe mają jednak swoje ograniczenia: różna czułość oznaczeń markera prognostycznego w IHCH, FISH czy NGS — wpływa na kwalifikację do leczenia, a występowanie rzadkich mutacji wymaga również wykonania oznaczeń u znacznej populacji chorych tak, aby uzyskać odpowiednią wielkość prób badanej. Jednak najistotniejsze jest to, że potwierdzenie występowania markera nie zawsze jest związane z odpowiedzią na leczenie: u chorych na nowotwory BRAF dodatnie w przypadku czerniaków — odpowiedź na leczenie inhibitorami BRAF wynosi 45–50%, natomiast w przypadku raka jelita grubego jest < 5%.

Do października 2018 roku w www.clinicaltrials.gov zarejestrowano ponad 30 badań koszykowych i ich znaczenie stale wzrasta ze względu na rozwój onkologii spersonalizowanej, a także możliwości rejestracji nowych leków, których skuteczność i bezpieczeństwo wykazano już w II fazie badań klinicznych.

W27

Oko w oko z prezesem Polskiego Towarzystwa Patologów i Konsultantem Krajowym w dziedzinie patomorfologii — trudne pytania

Andrzej Marszałek

Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Po opublikowaniu pod koniec grudnia 2017 roku Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie standardów organizacyjnych opieki zdrowotnej w dziedzinie patomorfologii warto zwrócić uwagę na kilka istotnych elementów

wynikających z wyżej wspomnianego dokumentu. Po pierwsze dokument jasno precyzuje, że kierownikiem zakładu patomorfologii jest lekarz specjalista patomorfolog, a w zakładzie patologii muszą się znajdować co najmniej: pracownia cytologii i pracowni histopatologii, w których jest możliwe wykonywanie, na miejscu, badań śródoperacyjnych, badań immunohistochemicznych i histochemicznych oraz są zapewnione dostęp do pracowni sekcijnej i możliwość wykonywania badań genetycznych dla celów diagnostyki patomorfologicznej. Ponadto, we wspomnianym dokumencie wskazano zakres czynności wykonywanych w zakładzie patologii (patomorfologii) oraz wskazane osoby, które mają uprawnienia do ich wykonywania. Kolejnym fundamentalnym elementem dokumentu jest wskazanie, że „rozpoznanie patomorfologiczne to ustalony i podpisany przez lekarza posiadającego tytuł specjalisty w dziedzinie patomorfologii lub lekarza posiadającego specjalizację drugiego stopnia w dziedzinie patomorfologii wynik badania patomorfologicznego, wynikający z oceny makroskopowej i mikroskopowej, przy uwzględnieniu dostępnych danych klinicznych, wyników badań histochemicznych, immunohistochemicznych, molekularnych, oraz — w określonych przypadkach — zawierający ocenę czynników predykcyjnych i prognostycznych”. Ponadto, zapisy dokumentu pozwalają na stałą aktualizację procedur patomorfologicznych, ponieważ zamieszczono zapis: „w zakładzie patomorfologii [...], pracowni histopatologii, pracowni cytologii, pracowni cytometrii przepływowej oraz pracowni sekcijnej wykonuje się czynności z zakresu patomorfologii zgodnie z wiedzą opartą na dowodach naukowych oraz rekomendowanymi przez Polskie Towarzystwo Patologów, [...], konsultanta krajowego w dziedzinie patomorfologii [...] wytycznymi lub zaleceniami dotyczącymi sposobu postępowania z materiałem po pobraniu od pacjenta albo ze zwłok, sposobu postępowania z materiałem tkankowym podczas badania makroskopowego, przygotowania materiału do badania oraz zasad opisu badania patomorfologicznego”.

Wszystkie powyższe zapisy pozwalają na wprowadzenie standaryzacji działalności lekarskiej w zakresie patomorfologii oraz pozwalają na aktualizację systemu licencji Polskiego Towarzystwa Patologów, które podstawowym zadaniem jest podniesienie jakości badań patomorfologicznych. Jednocześnie umożliwia wprowadzenie systemu akredytacji. Wszystkie wspomniane działania, zmierzają do ustalenia możliwości wprowadzenia finansowania badań patomorfologicznych na tożsamy sposób jak w przypadku innych świadczeń medycznych, tj. bezpośrednio przez płatnika.

W28

Stany nagłe u chorego na raka płuca — leczenie

Janusz Milanowski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Stany nagłe u chorego na raka płuca, stanowiące zagrożenie życia, mogą być wywołane obecnością samego guza i jego rozrastaniem się w obrębie klatki piersiowej, a także pośrednio związane z nowotworem oraz leczeniem (efekty niepożądane).

Stany nagłe bezpośrednio związane z nowotworem:

- pierwotne zajęcie mięszu płucnego,
- niedrożność dróg oddechowych,
- *Lymphangitis carcinomatosa*,
- wysięk opłucnowy,
- wysięk osierdziowy,
- zatorowość płucna,
- niedodma.

Stany nagłe pośrednio związane z nowotworem:

- zapalenie płuc, sepsa,
- zaburzenia elektrolitowe,
- zespoły paraneoplastyczne,
- wodobrzusze.

Stany nagłe związane z leczeniem:

- stany pooperacyjne,
- popromienne zapalenie/zwłóknienie płuc,
- kardiomiopatia po chemioterapii,
- zaburzenia immunologiczne po immunoterapii (biegunka, *enterocolitis*, zaburzenia immunologiczne i endokrynne, śródmiąższowe zapalenie płuc).

Wymienione stany nagłe w różnym stopniu przyczyniają się do śmierci chorych na raka płuca. Najczęstszymi przyczynami zgonu są: wzrost guza i przerzutów (30%), infekcje (20%), krwawienie z układu oddechowego (12%) i zatorowość płucna (10%). U większości chorych współistnieją różne mechanizmy prowadzące do zagrożenia życia. Wczesne wprowadzenie intensywnego leczenia tych stanów pozwala na istotne wydłużenie życia i poprawę jakości życia pacjentów.

W29

Profilaktyczna radioterapia OUN (PCI) w NDRP

Marta Olszyna-Serementa
Centrum Onkologii w Warszawie

Ryzyko przerzutów do mózgu NDRP waha się w granicach 5–40%, a dochodzi do tego niepowodzenia głównie do 2 lat od diagnozy. PCI było przedmiotem badań z randomizacją chorych z miejscowo zaawansowanym NDRP. Wykazano statystycznie zmniejszenie ryzyka powstania przerzutów do mózgu, jednak bez wpływu na przeżycie całkowite i czas wolny od choroby. Dodatkowo PCI wiąże się z toksycznością wczesną i późną. Zarówno powikłania neurologiczne (ograniczenie zdolności poznawczych, zaburzenia pamięci) oraz nieneurologiczne (nudności, bóle głowy, utrata włosów) występują statystycznie częściej po zastosowaniu PCI, są to głównie toksyczności 1. i 2. stopnia. Objawowe przerzuty do mózgu mają negatywny wpływ na jakość życia chorych, co może przemawiać za włączeniem PCI z oszczędzeniem hipokampa do standardowej terapii chorych z NDRP w CSIII po zakończeniu radykalnego leczenia miejscowego. Jednak w obliczu możliwości wykorzystania MR w kontroli chorych i zastosowania radioterapii stereotaktycznej w przypadku zdiagnozowania przerzutów oraz pierwszych wyników włączenia durvalumabu do leczenia chorych w CS III, sugerujących obniżenie ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu, PCI wydaje się nie być odpowiednim postępowaniem.

W30

Analiza kohorty 35 445 operowanych pacjentów Krajowej Bazy Raka Płuca (KBRP) — przeżywalność w zależności od płci, wieku, stopnia zaawansowania oraz chorób towarzyszących

Tadeusz Orłowski¹, Mariusz Adamek², Piotr Biecek², Anna Dąbrowska², Joanna Didkowska³

¹Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Śląski Uniwersytet Medyczny Zabrze

³Centrum Onkologii w Warszawie

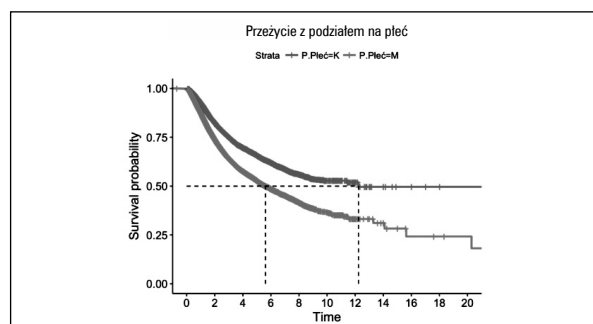
Krajowa Baza Raka Płuca (KBRP) stanowi rejestr pacjentów operowanych w ośrodkach torakochirurgicznych. Zawiera systematycznie gromadzone dane podzielone na kilka zakresów:

- 1) dane epidemiologiczne dotyczące palenia tytoniu, narażenia na czynniki szkodliwe, wywiadu rodzinnego oraz schorzeń towarzyszących;
- 2) dane dotyczące diagnostyki i oceny przed leczeniem operacyjnym;
- 3) wieloaspektowe dane na temat leczenia operacyjnego;
- 4) dane odnoszące się do ostatecznego rozpoznania histopatologicznego z immunohistochemią oraz stopnia złośliwości i zaawansowania klinicznego;
- 5) dane dotyczące opieki około- i pooperacyjnej.

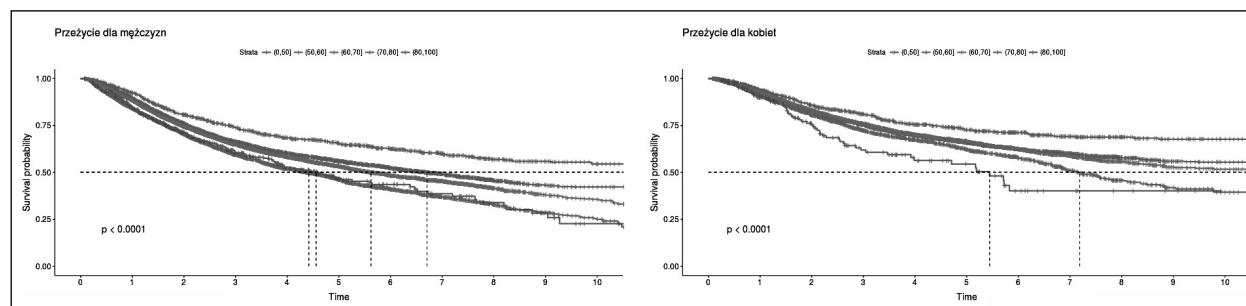
W przybliżeniu baza zawiera po kilkadziesiąt danych (predyktorów, zmiennych niezależnych zarówno ilościowych oraz kategoryalnych) dla każdego pacjenta, co umożliwia, przy liczebności bazy przekraczającej 35 tysięcy, identyfikację istotnych czynników prognostycznych dla populacji.

Celem niniejszej analizy jest ocena krzywych przeżycia pacjentów ($n = 35\,445$) operowanych z powodu raka płuca w latach 2007–2016, w zależności od płci, wieku, stopnia zaawansowania oraz chorób towarzyszących. Kobiety stanowią 35,4% ($n = 12\,562$), mężczyźni 64,6% ($n = 22\,881$) ogółu pacjentów. Czynne palenie tytoniu zadeklarowało 32,7% ($n = 11\,599$), chorych, przy czym całkowitą konsumpcję tytoniu określoną poniżej 20 paczkałat podało 52,7% ($n = 18\,690$) operowanych.

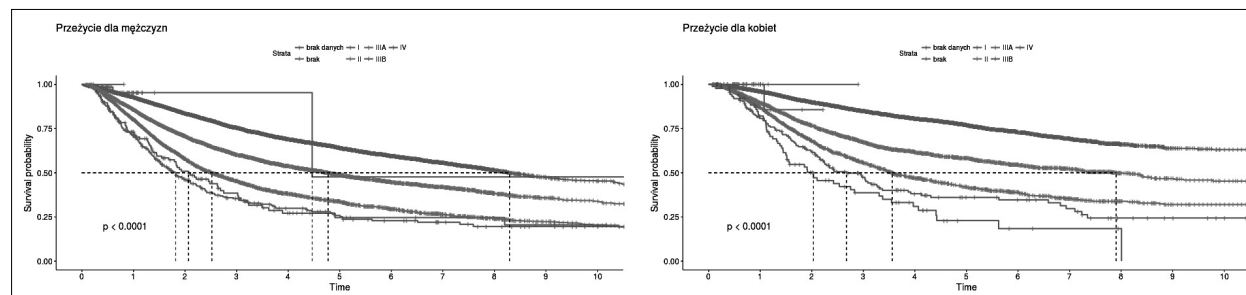
Całkowite 5-letnie przeżycie u kobiet jest o kilkanaście procent wyższe niż u mężczyzn i wynosi odpowiednio: 65,2 i 53,4% (ryc. 1).



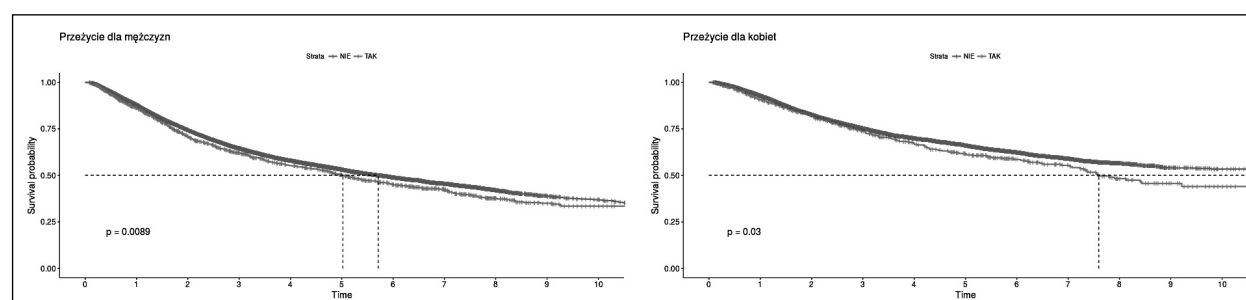
Rycina 1.



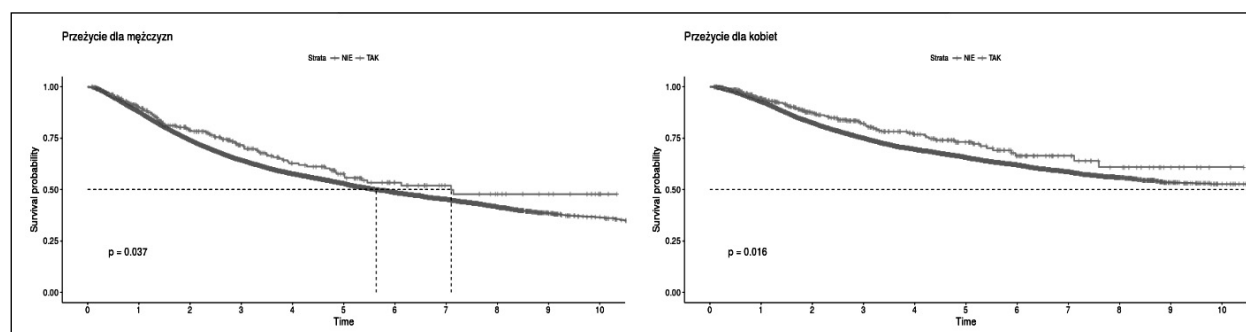
Rycina 2.



Rycina 3.



Rycina 4.



Rycina 5.

Przeżycie jest znacznie lepsze dla kobiet w podziale na grupy wiekowe (ryc. 2) i wynosi w przedziałach wiekowych „(0,50]”, „(50,60]”, „(60,70]”, „(70,80]”, „(80,100]”, dla mężczyzn odpowiednio: 65,4%, 55,9%, 53,1%, 45,9% i 46,6%; dla kobiet odpowiednio: 72,5%, 65,8%, 66,5%, 62,0% i 54,1%. Wszystkie różnice są znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Podobnie przeżywalność jest znacznie wyższa dla kobiet w odniesieniu do stopnia zaawansowania klinicznego (ryc. 3). Dla stadium I i II 5-letnie przeżycie dla mężczyzn wynosi odpowiednio: 64% i 49%, podczas gdy dla kobiet odpowiednio: 77% i 58%. Przeżycie jest znamienne wyższe ($p < 0,0001$) u kobiet, które nie deklarowały aktywnego palenia ($n = 5078$ v. $n = 7459$ [aktywne palaczki])

w okresie gdy poddane były leczeniu operacyjnemu. Zależność ta nie jest obserwowana dla mężczyzn.

Obecność przewlekłego zapalenia oskrzeli u obu płci znamienne statystycznie obniża przeżycie - M, $n = 1373$; K, $n = 52$ (ryc. 4).

Przeciwnie do PZO, występowanie astmy oskrzelowej zwiększa znamienne przeżycie u obu płci przeżycie — M, $n = 324$; K, $n = 401$ (ryc. 5).

U mężczyzn, których rodzice chorowali na nowotwory złośliwe, stwierdza się dłuższe przeżycie ($p = 0,015$; $n = 1016$).

Wnioski:

1. Pięcioletnie przeżycie dla kobiet jest znamienne wyższe zarówno dla przedziałów wiekowych oraz cech T, N i M.

2. Deklarowana abstynencja tytoniowa u kobiet ma pozytywny wpływ na krzywą przeżycia.
3. Występowanie chorób towarzyszących wpływa na przeżycie u pacjentów operowanych na raka płuca.
4. W kohorcie KBRP nie odnotowano zależności krzywych przeżycia od: życia w mieście przemysłowym, ekspozycji na metale ciężkie, azbest, promieniowanie jonizujące, narażenia na sadzę oraz palenia papierosa.

W31

Skutki uboczne immunoterapii oraz zarządzanie bólem — jak to się robi w Kanadzie?

Monika Pawlak

Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Immunoterapia jest obecnie dziedziną najszybciej się rozwijającą, postrzeganą jako bardzo aktywna, strategią leczenia systemowego nowotworów. Główną koncepcją immunoterapii rozwijającej się w XX wieku była hiperstimulacja układu odpornościowego mająca na celu przełamanie mechanizmów immunosupresji indukowanej przez nowotwory. Korzyści okazywały się czasem jednak nieefektywne, a w niektórych przypadkach wiązały się z wysoką nieakceptowalną dla chorego toksycznością. Od 2013 roku, gdy immunoterapia została okrzyknięta przełomem roku, dokonał się gwałtowny rozwój tej dziedziny na poziomie zarówno badań podstawowych, przedklinicznych, jak i klinicznych.

Ból nowotworowy jest tematem szczególnie trudnym, nie tylko dla pacjenta, ale również dla jego rodziny. Podczas leczenia onkologicznego chorzy walczą nie tylko z bólem, ale również o życie. Nowotwór zmusza człowieka do walki z własnym osłabionym ciałem z jednej strony, a z drugiej — pacjent jest postawiony przed ciężką diagnozą, która nie raz może zniszczyć mu dotychczasowe życie. Szczególnym zadaniem zespołów terapeutycznych na oddziałach onkologicznych jest przygotowanie pacjenta na to, co może go czekać w trakcie rozwoju choroby, ale również zabezpieczyć jego organizm tak, aby jakość życia była jak najwyższa.

Celem prezentacji jest przedstawienie skutków ubocznych immunoterapii oraz zarządzania bólem na podstawie modelu poznanego w Kanadzie. Informacje przeanalizowano na podstawie piśmiennictwa i materiałów otrzymanych od zespołu terapeutycznego w Princess Margaret Hospital podczas „Personalized Learning Program in Nursing-Clinical Research”. Pozwoliło to na opracowanie ogólnego zarysu pracy pielęgniarek w immunoterapii i zarządzania bólem w Kanadzie. W pracy przedstawiono badania dotyczące poziomu wiedzy samych pielęgniarek, a także zakresów edukacyjnych potrzebnych do dobrej współpracy z pacjentem. Omówiono problematykę działań ubocznych leków stosowanych w immunoterapii oraz to jak pacjent powinien radzić sobie z bólem nowotworowym. Przedstawiono również alternatywne metody leczenia bólu u pacjenta.

Pomijając różnice w poziomie uprawnień pielęgniarek, leczenie odbywa się na podobnych zasadach, zespół terapeutyczny przykładu bardzo dużą wagę do edukacji pacjenta i jego rodziny. Wiedza i zasoby edukacyjne personelu pozwalają na śmiało stwierdzenie, że ten szpital jest na bardzo dobrej drodze w dalszym rozwoju.

W32

Miejsce IKT EGFR w leczeniu NDRP — inhibitory 3. generacji (dakomitynib, ozymertynib)

Piotr Potemski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Dakomitynib jest inhibitorem tak zwanej 2. generacji i nieodwracalnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej receptorów rodziny HER, w tym EGFR. W badaniu III fazy ARCHER 1050 porównano ten lek do gefitynibu w I linii terapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością tak zwanej mutacji wrażliwości EGFR. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), a drugorzędowym — między innymi czas całkowitego przeżycia (OS). Dakomitynib istotnie wydłużył PFS (mediana 14,7 v. 9,2 mies.; HR 0,59; 95%CI 0,47–0,74; $p < 0,001$), a także OS (mediana 34,1 v. 26,8 mies.; HR 0,76; 95%CI 0,58–0,99; $p = 0,044$). Trądzikowe zapalenie skóry oraz biegunka stopni 3–4 występowały częściej u leczonych dakomitynibem. Ozymertynib jest inhibitorem tak zwanej 3. generacji i nieodwracalnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej EGFR, także w przypadku obecności

mutacji oporności na inhibitory pierwszej generacji — T790M. W badaniu III fazy z randomizacją AURA3 u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami 1. generacji z obecnością mutacji T790M, ozymertynib porównano z chemioterapią pemetrekselem z cisplatyną (karboplatiną). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS i stwierdzono jego istotne wydłużenie (mediana 10,1 v. 4,4 mies.; HR 0,30; 95%CI 0,23–0,41; $p < 0,001$). Podobną aktywność leku jak w całej grupie obserwowano także u pacjentów z przerzutami do mózgu. Z kolei w badaniu III fazy z randomizacją FLAURA przeprowadzonym u wcześniej nieleczonych pacjentów z obecnością tak zwanej mutacji wrażliwości EGFR, ozymertynib porównano do inhibitorów 1. generacji. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS i stwierdzono jego istotne wydłużenie (mediana 18,9 v. 10,2 mies.; HR 0,46; 95%CI 0,37–0,57; $p < 0,001$). Aktywność leku była podobna także u pacjentów z przerzutami do mózgu. Objawy niepożądane stopni 3–4 występowały rzadziej u leczonych ozymertynibem.

W33

Biopsje gruboigłowe przez ścianę klatki piersiowej

Grzegorz Rosiak

Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie

Dynamiczny rozwój medycyny personalizowanej w ostatnich latach wiąże się z rozwojem badań molekularnych i badaniami nad nowymi lekami. Taki postęp zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce jest uzależniony od dostarczenia odpowiedniego materiału do badań molekularnych.

Przezsłonna biopsja gruboigłowa jest często wykorzystywaną metodą uzyskiwania materiału tkankowego. Typowymi wskazaniami do przezsłonnej biopsji gruboigłowej jest obecność nowej lub powiększającej się zmiany podejrzananej (pierwotnej lub wtórnej) czy różnicowanie między zmianami pooperacyjnymi i wznową. O ile zmiany położone centralnie są zwykle biopsjowane podczas bronchoskopii, to w przypadku zmian obwodowych metodą z wyboru jest biopsja transtorakalna. Najlepszą metodą monitorowania biopsji przezsłonnej płuca jest tomografia komputerowa (TK), przy czym dostępność fluoroskopii TK znacznie ułatwia wykonywanie takich zabiegów.

Biopsje gruboigłowe pod kontrolą TK wykazują wysoką skuteczność (> 80%), pozwalają na ocenę histopatologiczną guza i w zdecydowanej większości zapewniają wystarczającą ilość materiału, aby wykonać badania genetyczne. Poważne powikłania, wymagające interwencji, są rzadkie. Najczęstszym powikłaniem jest odma występująca u około 40% pacjentów, jednak drenaż jest wymagany jedynie u kilku procent. Kolejnym możliwym powikłaniem jest krwawienie, ale w mniej niż 1% przypadków wymaga ono interwencji, na przykład embolizacji.

W erze medycyny personalizowanej biopsje gruboigłowe są niezbędnym elementem procesu diagnostycznego. Wynika to z ich wysokiej skuteczności diagnostycznej, niewielkiego odsetka poważnych powikłań, a także możliwości zapewnienia materiału do badań molekularnych.

W34

Opieka nad chorymi na raka płuca w trakcie radioterapii i chemioterapii

Monika Rucińska

Katedra Onkologii Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Leczenie raka płuca obejmuje, oprócz leczenia chirurgicznego, radioterapię i leczenie systemowe. Zarówno radioterapia, jak i leczenie systemowe są obciążone licznymi wczesnymi i późnymi powikłaniami. Odczyny wczesne występują w trakcie leczenia i krótko po jego zakończeniu. Odczyny miejscowe wywołane radioterapią dotyczą samego płuca, ale też i innych narządów klatki piersiowej (np. przełyku, serca). Chemioterapia, działając systemowo, może uszkadzać liczne narządy i prowadzić do ich przejsiowej lub trwałej dysfunkcji (np. przewód pokarmowy, nerki, nerwy obwodowe). Uszkodzenie szpiku kostnego i zespół zmęczenia są głównymi powikłaniami ogólnoustrojowymi zarówno radioterapii, jak i chemioterapii. Powikłania leczenia onkologicznego są w zasadzie nieuniknione, gdyż zależą od fizycznego i chemicznego wpływu stosowanej terapii na poszczególne tkanki i organy. Odczyny są szczególnie silnie wyrażone w przypadku równoczesnego stosowania radio- i chemioterapii, co obecnie ma często miejsce ze względu na korzystny wpływ kojarzenia metod na rokowanie. Opieka nad pacjentem w trakcie radioterapii i leczenia systemowego obejmuje więc także zapobieganie i leczenie powikłań terapii onkologicznych. Znacząca rola w tych działaniach przypada pielęgniarkom, które nie tylko wykonują czynności lecznicze i pielęgnacyjne, ale i edukują i wspierają pacjentów. Ze względu na specyfikę choroby nowotworowej opieka

sprawowana w tym okresie przez pielęgniarkę powinna dotyczyć zarówno sfery fizycznej, jak też psychicznej i społecznej pacjentów.

W35

Badania przesiewowe raka płuca — TAK

Witold Rzyman

Gdański Uniwersytet Medyczny

W 2011 roku ukazały się w „New England Journal of Medicine” wyniki randomizowanego badania *National Lung Screening Trial* wśród 53 454 osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca, którzy zostali rozlosowani do dwóch ramion badania — 3-letniej obserwacji przy zastosowaniu niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) i klasycznego RTG klatki piersiowej. Wynik tego badania wykazał ponad 20-procentowy spadek umieralności w grupie NDTK, co skutkowało wprowadzeniem tego badania jako standardowego testu przesiewowego w publicznym sektorze ochrony zdrowia w USA w 2015 roku.

We wrześniu 2018 roku na dorocznej konferencji *World Conference of Lung Cancer* w Toronto zaprezentowano wyniki długo oczekiwanego, europejskiego, randomizowanego badania NELSON, w którym 15 822 osoby z grupy obciążonej dużym ryzykiem zachorowania na raka płuca zostały rozlosowane do grupy z badaniem NDTK lub do grupy obserwacyjnej. Wykazano w tym badaniu 26-procentowy spadek umieralności w grupie NDTK — 25% u mężczyzn i 39–61% u kobiet.

Te dwa badania stanowią kamienie milowe w diagnostyce raka płuca. Potwierdzają one możliwość zmiany w diagnozowaniu tej choroby, w której późne wykrycie jest źródłem bardzo złych wyników leczenia prowadzącego do 5-letniego przeżycia jedynie u 15% chorych. Wobec braku nowych możliwości terapeutycznych w najbliższych dekadach badanie przesiewowe jako druga linia profilaktyki pierwotnej czyli walki z nikotynizmem jest jedyną nadzieją na poprawę fatalnych statystyk dotyczących raka płuca.

Program badań przesiewowych przy zastosowaniu NDTK jest zupełnie nową, bardzo trudną dziedziną medycyny, która wymaga poza nakładami finansowymi, organizacji i kontroli jakości w celu osiągnięcia dobrych wyników i minimalizacji działań niepożądanych tak chętnie kontestowanych przez przeciwników badań przesiewowych. Pełna świadomość ujemnych stron tej procedury pozwoli na znaczące zmniejszenie ich wpływu na potencjalne zagrożenia dla osób z grupy dużego ryzyka zachorowania na raka płuca, które zdecydowały się na uczestniczenie w takim badaniu. Trzeba zaproponować również zmianę podejścia społecznego do skutków palenia tytoniu, czyli chorób tytoniozależnych, które przez wielu są postrzegane jako rzecz wstydliva, co przeszkadza im w uczestniczeniu w badaniach przesiewowych. Nałóg palenia tytoniu, który przez lata był propagowany przez firmy tytoniowe z towarzyszącą rolą mediów społecznych został oficjalnie ogłoszony jako przyczyna wielu chorób cywilizacyjnych dopiero na początku XXI wieku. Cała grupa ludzi, którzy rzucili nałóg palenia, jest nadal obciążona dużym ryzykiem zachorowania na te choroby.

W36

Graszcak — chirurgia

Witold Rzyman

Gdański Uniwersytet Medyczny

Graszcak jest rzadkim nowotworem śródpiersia przedniego występującym z częstością 1–1,5 przypadków/milion mieszkańców. W Polsce w 2010 roku zarejestrowano 40 zachorowań na graszcaka, co stanowiło 20% nowotworów złośliwych śródpiersia i 0,03% wszystkich nowotworów w Polsce. Stopień zaawansowania nowotworu i doszczętne leczenie chirurgiczne są jedynymi znanymi czynnikami rokowniczymi. Istnieje wiele patologicznych klasyfikacji graszcaka, z których największe zastosowanie ma obecnie klasyfikacja WHO/ITMIG.

Dzięki charakterystycznemu obrazowi radiologicznemu i umiejscowieniu w przednim śródpiersiu można chirurgiczne leczenie graszcaków w większości przypadków wykonać bez przedniej biopsji guza, co ma znaczenie ze względu na możliwość miejscowego rozsiewu. Według wskazań NCCN należy unikać biopsji grasicy.

Całkowita resekcja graszcaka wraz z otaczającymi tkankami miękkimi śródpiersia i strukturami anatomicznymi w razie ich naciekania jest standardem leczenia tego nowotworu. Wykonanie doszczętnej resekcji to najważniejszy czynnik rokowniczy. Wyniki leczenia są najlepsze w I i II stopniu zaawansowania. Przeżycie dziesięcioletnie po doszczętnej resekcji wynosi w tych stadiach 85–98%, a w stopniu III 26–84%. W stopniu IV zaawansowania, jak również w przypadku wznowy śródopłucnowej, chirurgiczne leczenie ma również podstawowe znaczenie, nawet jeśli nie jest doszczętne. W stopniach III i IV zaawansowania ogólnie przyjęte jest

stosowanie uzupełniającego leczenia onkologicznego w różnych konfiguracjach. Nie ma opracowanych standardów postępowania w tym nowotworze ze względu na rzadkie występowanie i jedynie niewielkie serie leczonych chorych w poszczególnych badaniach.

Obecnie przedmiotem debaty jest sposób dostępu chirurgicznego. Nadal standardowym dostępem pozostaje podłużne przecięcie mostka dające doskonały wgląd w struktury śródpiersia i możliwość doszczętnej operacji. Stopniowo jednak coraz większy odsetek chorych na graszcaka szczególnie w stopniu I i II zaawansowania jest operowanych za pomocą wideotorakoskopii. W Japonii na podstawie ankiety *Japanese Association for Thoracic Surgery* (JATS) stwierdzono, że w 2013 roku wideotorakoskopowe resekcje nowotworów nabłonkowych grasicy stanowiły 40%. W przypadku nowotworów neuroendokrynnych i operacyjnych raków grasicy techniki miniinwazyjne zastosowano jedynie w 22% przypadków. Standaryzacja stosowanych dostępów do chirurgicznego leczenia jest mało prawdopodobna w przyszłości ze względu na ograniczone możliwości przeprowadzenia randomizowanych badań w tej dziedzinie.

W37

Leczenie uzupełniające chirurgię z cechą R0 — leki immunokompetentne

Katarzyna Stencel

Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poddanych resekcji chirurgicznej miąższu płucnego, u których w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono stopień zaawansowania II–IIIA oraz nie stwierdzono komórek nowotworowych w linii cięcia (R0), standardem postępowania jest pooperacyjna chemioterapia uzupełniająca. W metaanalizie LACE wykazano, że zastosowanie chemioterapii adjuwantowej wiąże się z poprawą 5-letnich przeżyć o około 5%, przy czym skojarzenie cisplatyny z winorelbina okazało się najszybsze, z poprawą 5-letnich przeżyć o około 9%. Wciąż jednak trwają badania nad skutecznością i bezpieczeństwem innych niż klasyczne leczenie cytostatyczne metod terapeutycznych mających na celu poprawę rokowania chorych po radykalnych zabiegach chirurgicznych. Wobec niewątpliwie skuteczności leków immunokompetentnych w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca, ocenie podlega możliwość ich zastosowania w leczeniu uzupełniającym. W chwili obecnej toczą się cztery badania kliniczne oceniające skuteczność immunoterapii w tym wskazaniu. W badaniu klinicznym ANVIL (EA5142), które jest częścią dużego projektu badawczego ALCHEMIST, ocenia się skuteczność w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i czasu wolnego od nawrotu choroby (DFS, *disease free survival*) u chorych leczonych niwolumabem przez okres jednego roku w porównaniu z chorymi poddanymi standardowej obserwacji. Podobnie w badaniach klinicznych IMpower 010 i PEARLS-EORTC oceniana jest skuteczność odpowiednio atezolizumabu stosowanego przez okres jednego roku oraz pembrolizumabu stosowanego przez okres jednego roku w porównaniu z placebo. Skuteczność durwolumabu w leczeniu uzupełniającym radykalny zabieg chirurgiczny u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest oceniana w badaniu klinicznym BR31-CCTG.

W38

Skuteczność immunoterapii na przykładzie chorego na zaawansowanego NDRP, leczonego atezolizumabem w II linii

Katarzyna Stencel

Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wyniki leczenia systemowego II linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą klasycznej chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed) są niezadowalające. Jedną z opcji terapeutycznych po stwierdzeniu progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii z udziałem pochodnych platyny stanowi immunoterapia. U chorych na płaskonabłonkowego zaawansowanego raka płuca istnieje możliwość zastosowania w II linii leczenia niwolumabu niezależnie od ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i ta opcja terapeutyczna jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach Programu Lekowego. W badaniach klinicznych potwierdzono również przewagę pembrolizumabu w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w stosunku do chemioterapii zarówno

u chorych na płaskonabłonkowego, jak i niepłaskonabłonkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 wynoszącą co najmniej 1%. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym 2. fazy POPLAR wykazano również skuteczność atezolizumabu w leczeniu II linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Skuteczność atezolizumabu potwierdzono w badaniu klinicznym 3. fazy OAK, do którego włączono 1225 chorych w stopniu zaawansowania IIIB/IV. Leczenie atezolizumabem wiązało się z redukcją ryzyka zgonu o 26% w porównaniu z chemioterapią, a mediana czasu OS wynosiła 13,8 i 9,6 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i chemioterapii. Wykazano, że korzyść z leczenia atezolizumabem wzrasta wraz ze wzrostem poziomu ekspresji PD-L1, ale jest również obecna u chorych bez ekspresji PD-L1. U chorych z TC0/IC0 leczonych atezolizumabem stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu o 25% w porównaniu z docetakselem (HR, 0,75, 95% CI, 0,59–0,96). W trakcie prezentacji przedstawiony zostanie przypadek kliniczny 54-letniej chorej na raka gruczołowego płuca leczonej atezolizumabem w II linii. U chorej, która przeżyła obustronną adrenalectomię z uwagi na obecność zmian przerzutowych oraz jednostronną nefrektomię z przyczyn jatrogennych i otrzymuje substytucyjne dawki mineralo- i glikokortykosteroidów, już w pierwszej ocenie skuteczności leczenia atezolizumabem w badaniach obrazowych stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie.

W39

Taktyka postępowania u chorych na NDRP w CS I — radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa (SBRT)

Rafał Suwiński

II Klinika Radioterapii i chemioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Nowe metody obrazowania guzów nowotworowych oraz udoskonalenie technik napromieniania stwarzają obecnie możliwość niemal całkowitego wyłączenia tkanek zdrowych z objętości, w których planowane jest podanie wysokiej dawki promieniowania. Stanowi to podstawę radioterapii stereotaktycznej (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*), tj. leczenia, w którym guz o niewielkiej objętości napromieniany jest z zastosowaniem bardzo wysokich dawek podanych jednorazowo lub w kilku frakcjach. Początkowo problemem w radioterapii stereotaktycznej guzów płuca była ruchomość oddechowa guza, co rozwiązano dzięki zastosowaniu bramkowania oddechowego lub napromieniania z opcją śledzenia (*tracking*). Wyniki badań z randomizacją (SPACE) wykazały przewagę radioterapii stereotaktycznej nad konwencjonalną w zakresie jakości życia chorych. W przypadku chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania miejscowego, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe z powodu schorzeń współistniejących, zastosowanie SBRT pozwala uzyskać ponad 90% wyleczeń miejscowych. Optymalnymi kandydatami do takiego leczenia są chorzy z guzem położonym obwodowo w miąższu płuca, o największym wymiarze mniejszym niż 5 cm. W licznych badaniach II fazy udokumentowano, że SBRT stosowana u chorych w I i II stopniu zaawansowania miejscowego jest dobrze tolerowana i wykazuje skuteczność miejscową porównywalną z leczeniem chirurgicznym. Badania ROSEL i STARS, których celem było wiarygodne porównanie skuteczności i tolerancji lobektomii i SBRT, zostały przedwcześnie zakończone. Jakkolwiek łączna analiza tych badań sugeruje przewagę SBRT nad lobektomią w zakresie przeżyć całkowitych, to większość ekspertów skłania się do opinii, że mogło to być wynikiem niezamierzonej selekcji chorych. Za standard leczenia chorych na NDRP w CS I nadal uważa się lobektomię, natomiast SBRT staje się preferowaną opcją w przypadku chorych obciążonych małym ryzykiem operacyjnym.

W40

Postępowanie w przypadkach płynu w opłucnej — głos patomorfologa

Małgorzata Szolkowska

Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Płyn w opłucnej może mieć charakter nowotworowy lub nienowotworowy. Szczególnie jednostronny wysięk budzi podejrzenie choroby rozrostowej, na przykład międzybłoniaka opłucnej. Płyn z opłucnej może być wartościowym materiałem do diagnostyki mikroskopowej i stanowić podstawę rozpoznania oraz określenia rodzaju nowotworu, o ile patolog dysponuje pełnymi danymi klinicznymi i radiologicznymi na temat choroby oraz ma możliwość wykonać z płynu cytobłoczek i reakcje immunohistochemiczne. Dane kliniczno-radiologiczne powinny zawierać między innymi informacje o tym:

- czy płyn jest jednostronny czy obustronny,
- czy nawraca,
- czy jest stwierdzane pogrubienie opłucnej albo guz płuca,

— czy pacjent choruje lub chorował na jakieś nowotwory lub inne choroby przewlekłe, na przykład kolagenozę.

Reprezentatywna objętość płynu (około 100 ml) powinna być nadesłana do badania mikroskopowego świeża, natychmiast po pobraniu. Z takiego materiału w zakładzie patomorfologii zaleca się w pierwszej kolejności wykonać rozmazy, natomiast z pozostałej objętości — cytobłoczek. Materiał w cytobloczku może być wykorzystany do wykonania reakcji immunohistochemicznych. Diagnostyka mikroskopowa płynu z opłucnej napotyka na dwa zasadnicze problemy: 1) różnicowanie pomiędzy komórkami nowotworowymi a odczynowymi; 2) różnicowanie komórek nowotworowych w celu określenia rodzaju choroby. W drugim przypadku reakcje immunohistochemiczne są zwykle bardzo pomocne. Zaleca się, aby wykonywać przynajmniej dwie reakcje pozytywne dla międzybłoniaka (np. kalretynina, cytokeratyna 5/6, WT-1, podoplanina/D2-40) oraz dwie pozytywne dla nowotworu, z którym w danym momencie obraz mikroskopowy wymaga różnicowania, najczęściej jest to rak płuca. Warto pamiętać, że w przypadku raka płuca płyn z opłucnej zawierający komórki nowotworowe może być dobrym materiałem do badań predykcyjnych.

Różnicowanie pomiędzy komórkami nowotworowymi a odczynowymi (czyli pomiędzy międzybłoniakiem a odczynowym międzybłonkiem) w materiale cytologicznym, jakim jest płyn z opłucnej, jest o wiele trudniejsze, ponieważ reakcje immunohistochemiczne (np. p53, desmina, EMA, GLUT-1 lub IMP3) często dają niejednoznaczne wyniki. Nowymi metodami rekomendowanymi do takiej diagnostyki są ocena utraty ekspresji białka BAP-1 metodą immunohistochemiczną oraz homozygotycznej delekcji *p16* stwierdzonej metodą FISH lub immunohistochemicznie przy użyciu białka MTAP (*methylthioadenosine phosphorylase*). Reakcje, wysoce swoiste dla nowotworów niezależnie od ich rodzaju, ale stosowane pojedynczo są stosunkowo mało czułe. Wdrażanie obu reakcji jednocześnie pozwala istotnie zwiększyć czułość wykrycia nowotworu złośliwego.

Należy się jednak liczyć z tym, że w części przypadków badanie cytologiczne płynu nie pozwoli na zróżnicowanie pomiędzy nowotworowym a odczynowym międzybłonkiem lub nie umożliwi określenia typu międzybłoniaka (epitelioidalny/dwufazowy/sarkomatyczny) i ostateczne rozpoznanie będzie wymagało weryfikacji histologicznej — biopsji chirurgicznej opłucnej (torakoskopowej lub otwartej) lub ewentualnie biopsji gruczołowej.

Polecane piśmiennictwo:

1. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(13): 1343–1373. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6394.
2. Husain AN, Colby TV, Ordoñez NG et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 89–108. doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA.

W41

Przydatność badań cytologicznych w ocenie czynników predykcyjnych, cytobłoczki — TAK

Małgorzata Szolkowska

Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Materiał cytologiczny do badania mikroskopowego może być przygotowany w formie rozmazów lub cytobłoczków. Cytobłoczek to zagęszczona zawiesina komórek przeprowadzana metodą histologiczną poprzez bloczek parafinowy, który jest krojony skrawki grubości 4 μm, barwione następnie hematoksyliną i eozyną (HE). Przygotowanie materiału cytologicznego tą metodą wydłuża nieco czas badania w stosunku do rozmazów (do 1 doby) i nieznacznie zwiększa jego koszt, ale pozwala zabezpieczyć większą liczbę komórek do oceny mikroskopowej, dodatkowych reakcji immunohistochemicznych (IHC) oraz badań predykcyjnych.

Rozmazy cytologiczne są niepowtarzalne, nawet jeśli zostały pobrane z tej samej zmiany i w czasie tego samego zabiegu. Mogą zawierać różną liczbę komórek nowotworowych. Prawidłowe wykonanie rozmazu wymaga znacznych umiejętności manualnych, aby nie był on zbyt gruby i nieprzezierny albo zbyt cienki i wysuszony. Pobranie materiału do pojemnika przygotowanego na cytobłoczek jest znacznie łatwiejsze dla operatora. Zaleca się wykonać kilka pobrań z jednej zmiany (około czterech). Materiał należy zalać utrwalcaczem, najlepiej 10-procentową zbuforowaną formaliną o obojętnym pH. Z obserwacji własnych wynika, że zawiesinę komórkową można też zabezpieczyć na krótki czas (ok. 15–20 minut) mieszaniną alkoholu zawierającymi substancje typu glikol polietylenowy. Związek ten ułatwia zagęszczenie komórek, zaś krótki czas przebywania w alkoholach nie niszczy ich morfologii ani immunoreaktywności. Zawiesinę należy następnie odwirować i zalać 10% zbuforowaną formaliną. Materiał z bloczka parafinowego może być wykorzystany do reakcji IHC, często nawet kilku, oraz nadaje się do wszystkich zalecanych obecnie badań predykcyjnych (mutacja w genie *EGFR*, białko fuzyjne ALK/IHC i rearranża-

cja genu *ALK/FISH*, ekspresja białka PD-L1). Ponieważ na badania dodatkowe wykorzystuje się kolejne skrawki z cytobłoczka i nie zużywa preparatów barwionych HE, pozostaje materiał porównawczy, jeśli obraz w reakcjach immunohistochemicznych nie pozwala na jednoznaczną identyfikację komórek nowotworowych. Skrawki krojone z cytobłoczka są powtarzalne, mają równą grubość i dobrą przezierność, pozwalają na znacznie lepszą względem rozmazów identyfikację markerów poszukiwanych w reakcjach IHC (np. *ALK/IHC*, PD-L1) lub *FISH* (np. *ALK/FISH*). Ponadto stosowanie techniki histologicznej umożliwia łatwą kontrolę jakości badania poprzez jednoczesowe wykonanie kontroli negatywnej i pozytywnej reakcji. Rozmazy cytologiczne przed wykonaniem dodatkowych badań, muszą być odbarwione z HE, co powoduje utratę dobrego obrazu morfologicznego, a liczba dodatkowych badań jest ograniczona liczbą poprawnie wykonanych rozmazów. Rozmazy nadają się do badania mutacji w genie *EGFR* i pod pewnymi warunkami mogą się nadawać do oceny *ALK/IHC* i *ALK/FISH*, natomiast nie zostały zwalidowane do badania ekspresji PD-L1. Nie jest jasne, jak powinna wyglądać kontrola jakości badania IHC i *FISH* w rozmazach cytologicznych.

Aktualne rekomendacje dotyczące postępowania z materiałem cytologicznym w diagnostyce raka płuca nie wykluczają wykonywania rozmazów cytologicznych, ale kładą nacisk na konieczność zabezpieczenia materiału do cytobłoczka w każdym rodzaju badania cytologicznego (np. nakłucia cienkoigłowe, wydzielinę z oskrzeli, płyny z jam ciała).

Polecane piśmiennictwo:

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (Eds): WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th ed). IARC: Lyon 2015.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244–285. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.

W42

Standard oceny materiału pooperacyjnego

Małgorzata Szolkowska

Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Badanie mikroskopowe resektowanego płuca z guzem obejmuje określenie typu i podtypu histologicznego raka zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku, stopnia zaawansowania choroby według systemu pTNM z 2016 roku (8th Ed. of the International Staging of Thoracic Malignancies), ocenę czynników prognostycznych oraz doszczętności zabiegu chirurgicznego.

Ustalenie typu histologicznego raka w materiale pooperacyjnym zwykle nie stanowi problemu. W razie konieczności diagnostykę mikroskopową można wesprzeć reakcjami immunohistochemicznymi. W przypadku raków gruczołowych zaleca się oszacowanie komponentów z dokładnością do 5%, a stopień zróżnicowania (G) zależy od podtypu histologicznego komponentów.

Ocena stopnia zaawansowania raka wymaga określenia w rutynowym badaniu histopatologicznym wielkości guza, naciekania i przekraczania opłucznej płucnej, obecności ognisk wtórnych (satelitarnych) oraz przerzutów w węzłach chłonnych wewnątrzplucnych i śródpiersiowych. W zmianach tapetujących o wielkości guza decyduje komponent inwazyjny. Do prawidłowej oceny naciekania opłucznej często niezbędne jest barwienie na włókna elastyczne, na przykład metodą EvG. Wszystkie guzki znalezione w miąższu płuca poza zasadniczą zmianą powinny być poddane ocenie mikroskopowej, ponieważ mogą stanowić ogniska satelitarne (pT3, pT4) lub kolejne zmiany pierwotne (pT(m)). Do badania mikroskopowego powinny też być pobrane wszystkie węzły chłonne znalezione w resektowanym materiale oraz węzły śródpiersia dodatkowo nadesłane przez chirurga. Bezpośrednie naciekanie węzła chłonnego przez raka traktowane jest jako przerzut do węzła. Każdy węzeł chłonny powinien być przeprowadzany oddzielnie, ponieważ istotna jest nie tylko obecność przerzutów, ale również liczba zajętych węzłów chłonnych, która ma znaczenie prognostyczne. Do innych czynników prognostycznych, których ocena jest obecnie zalecana w rutynowym badaniu mikroskopowym należy obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyńach limfatycznych i krwionośnych oraz obecność komórek raka w świetle pęcherzyków płucnych w miąższu płuca wokół guza (*spread through air spaces*).

Określenie doszczętności zabiegu chirurgicznego (pR) wymaga oceny makro- i mikroskopowej krawędzi oskrzeli i naczyń wewnątrz płuca oraz wszystkich dodatkowo resektowanych materiałów. Jako dodatni margines chirurgiczny powinna być również traktowana obecność komórek raka w popłuczynach z jamy opłucznej pobranych w czasie torakotomii oraz nacieku nowotworowy sięgający brzegu wycinka stwierdzony poza torebką resektowanego węzła chłonnego śródpiersia.

Polecane piśmiennictwo:

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th ed). IARC: Lyon 2015.
2. Rami-Porta R (ed). Staging Handbook in Thoracic Oncology. 2nd Ed. Orange Park, FL: Editorial Rx Press, 2016.
3. Kadota K, Nitadori J, Sima CS et al. Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 806–814. doi: 10.1097/JTO.0000000000000486.

W43

Pierwotne nowotwory grasicy: „progress or not” — patomorfologia

Małgorzata Szolkowska

Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Najważniejsze typy pierwotnych nowotworów grasicy to nowotwory nabłonkowe, chłoniaki i nowotwory z komórek płciowych. Najbardziej swoista i niespotykana poza utkaniem grasicy grupa nowotworów to nabłonkowe.

Wszystkie nowotwory nabłonkowe grasicy są złośliwe. Należą do nich grasiczaki, raki grasicy i nowotwory neuroendokrynne. Grasiczaki pod względem histologicznym dzielone są na pięć głównych podtypów: A, AB, B1, B2 i B3 oraz kilka podtypów rzadszych. Nowotwory te mają na ogół wieloletni przebieg i stosunkowo często współistnieją z paraneoplasticznymi chorobami autoimmunizacyjnymi, z których najbardziej charakterystyczna jest miastenia. Raki grasicy histologicznie przypominają raki innych narządów, najczęstszy jest rak płaskonabłonkowy. Na szczególną uwagę zasługuje nowo wyodrębniony w klasyfikacji podtyp raka „*NUT carcinoma*”, o szczególnie agresywnym przebiegu, występujący często u młodych osób. Rokowanie w rakach grasicy jest zdecydowanie mniej korzystne niż w grasiczakach. Bardzo rzadko rakom towarzyszą objawy paraneoplasticzne i raczej nie jest to miastenia. Nowotwory neuroendokrynne, do których należą rakowiaki oraz rak wielkokomórkowy neuroendokryny i rak drobnokomórkowy, są najrzadsze. Wszystkie mają skłonność do nawrotów choroby i przerzutowania. W około 30% rakowiaków obserwuje się objawy paraneoplasticzne pod postacią zaburzeń hormonalnych (najczęściej zespół Cushinga).

Do najważniejszych czynników prognostycznych w nowotworach nabłonkowych grasicy należą: typ histologiczny (grasiczaki v. pozostałe typy), stopień zaawansowania i doszczętność zabiegu chirurgicznego. Typ histologiczny powinien być ustalony zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku, która w ogólnych założeniach nie różni się istotnie od poprzedniej z 2004 roku. Do oceny stopnia zaawansowania choroby zaleca się od 2017 roku stosować system TNM zgodnie z kryteriami ustalonymi przez UICC/AJCC/IASLC/ITMIG w ósmym wydaniu Międzynarodowego Systemu Oceny Stopnia Zaawansowania Nowotworów Klatki Piersiowej (8th Ed. of the International Staging of Thoracic Malignancies). Jednak nadal ze względu na brak oficjalnych protokołów leczenia onkologicznego opartego na systemie TNM wiele ośrodków stosuje równolegle starszy system oceny według Masaoka-Koga. Poprawna ocena doszczętności zabiegu chirurgicznego w badaniu mikroskopowym wymaga dobrej komunikacji z chirurgiem, który wykonywał zabieg i może pomóc w określeniu marginesów resekcji.

Wyniki dotychczasowych badań molekularnych, w tym badania w ramach projektu *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), wykazały obecność zaledwie kilku istotnych mutacji somatycznych, na przykład w genie *GTF2I* locus L424H (mutacja występuje niemal wyłącznie w grasiczakach typu A i AB) lub zaburzeń w genach *HRAS*, *NRAS* i *TP53*. Ładunek mutacyjny w nowotworach nabłonkowych grasicy jest najniższy wśród wszystkich nowotworów litych u osób dorosłych. W rakach grasicy spotyka się różnorodne mutacje, jednak rzadko są one powtarzalne. Obecnie największe znaczenie kliniczne ma mutacja w genie *cKIT*, ale jest ona wykrywana zaledwie w kilku procentach tych nowotworów. Ocena ekspresji białka PD-L1 w nowotworach nabłonkowych grasicy przedstawiana w piśmiennictwie daje zachęcające wyniki, ale trudne do porównania, ponieważ autorzy analizują różne podtypy nowotworów, stosując niejednakowe klony przeciwciał oraz odmienne punkty odcięcia dla oceny reakcji. Obecnie nadal brakuje dobrych biomarkerów, które w nieoperacyjnych nowotworach nabłonkowych grasicy mogłyby być wykorzystane do kwalifikacji chorego do leczenia celowanego.

Polecane piśmiennictwo:

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th ed). IARC: Lyon 2015.
2. Rami-Porta R (ed). Staging Handbook in Thoracic Oncology. 2nd Ed. Orange Park, FL: Editorial Rx Press, 2016.

3. Radovich M, Pickering CR, Felau I et al. The integrated genomic landscape of thymic epithelial tumors. *Cancer Cell* 2018; 33(2): 244–258. doi: 10.1016/j.ccell.2018.01.003.
4. Girard N, Rufini E, Marx A et al. Thymic epithelial tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v40–55. doi: 10.1093/annonc/mdv277.

W44

Dруга линія лечення дробнокомórkowego рака пľука. Класычна хеміотэрапія

Daria Świniuch^{1,2}, Rodryg Ramlau^{1,2}

¹Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rak dробнокомórkowy (DRP) stanowi około 15% wszystkich nowotworów złośliwych pľуca, a jego główną przyczyną jest palenie tytoniu. Rokowanie chorych na DRP jest złe, co wynika z agresywnego przebiegu choroby oraz późnych rozpoznai już w stadium uogólnienia. Nowotwór ten charakteryzuje się dużą chemiowrażliwością i promieniowrażliwością, jednak nawrót następuje u większości chorych. Zastosowanie chemioterapii II. linii zależy od wielu czynników, między innymi stanu ogólnego chorego oraz czasu odpowiedzi na leczenie I linii.

W przypadku nawrotu nowotworu powyżej 3 miesięcy od pierwotnego leczenia, preferuje się powrót do chemioterapii stosowanej w I linii, tj. cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem. W przypadku gdy odpowiedź na leczenie trwa krócej niż 3 miesiące, rekomendowane jest stosowanie monoterapii topotekanem w formie doustnej bądź dożylniej lub wielolekowe schematy chemioterapii z udziałem antracyklin (doksorubicyna, cyklofosfamid i winkrystyna lub etopozyd). Należy pamiętać, że wskaźniki odpowiedzi na zastosowaną II linię chemioterapii oraz tolerancja leczenia są zwykle gorsze. Chorem z pierwotną opornością na leczenie, u których doszło do progresji choroby w trakcie stosowania I linii chemioterapii, należy zapewnić odpowiednie leczenie objawowe lub możliwość udziału w badaniach klinicznych. Aktywność w leczeniu рака dробнокомórkowego wydają się wykazywać także: docetaksel, paklitaksel, winorelbina, irynotekan, ifosfamid, gemcytabina, a także temozolomid, szczególnie u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Podejmując decyzję o kolejnej linii leczenia chorych na DRP, należy pamiętać każdorazowo o indywidualnym podejściu do chorego i konieczności przedyskutowania z nim proponowanej terapii.

W45

Inhibitory NTRK

Andrzej Tysarowski

Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rodzina receptorów kinazy neurotroponinowej (TRK) składa się z trzech receptorowych białek transmembranowych (TRKA, TRKB i TRKC) kodowanych przez geny *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3*. Receptory te mają właściwości kinaz tyrozynowych, ulegają ekspresji w tkance neuronalnej i odgrywają istotną rolę fizjologiczną w funkcjonowaniu układu nerwowego. Fuzje genowe obejmujące geny *NTRK* prowadzą do ekspresji chimericznych białek TRK, w których kinaza tyrozynowa jest konstytutywnie aktywowana, co nadaje transformowanym komórkom potencjał onkogenny prowadzący do niekontrolowanej proliferacji, wzrostu oraz zahamowania apoptozy. Fuzje z udziałem genów *NTRK* zostały opisane w wielu nowotworach zarówno pediatrycznych, jak i wieku dorosłego. Najczęściej fuzje genu *NTRK3* obserwuje się wśród rzadkich typów nowotworów, na przykład w wydzielniczym raku piersi czy ślinianek. Fuzje *NTRK* są natomiast rzadsze w częstych nowotworach, takich jak na przykład niedrobnokomórkowy rak pľуca (NDRP). Ich częstość w NDRP wynosi jednak nawet 1%. Dlatego białka chimeryczne powstałe w wyniku fuzji genowych z udziałem genów *NTRK* są od niedawna nowymi molekularnymi celami terapeutycznymi. Selekttywne hamowanie sygnalizacji TRK w modelach przedklinicznych powoduje śmierć komórek i regresję nowotworów. Wyniki wczesnych faz prób klinicznych wykazały, że guzy lite charakteryzujące się obecnością rearanżacji genów *NTRK* są wysoce wrażliwe na selektywne inhibitory kinazy tyrozynowej TRK (TKI), w tym larotrektynyb, który jest selektywny dla TRKA/B/C, i entretrektynyb — skierowany przeciwko TRKA/B/C, a także ALK i ROS1. Wstępne wyniki badań klinicznych z udziałem tych leków są zatem bardzo obiecujące, co uwiadcza potrzebę badania tych rearanżacji u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem pľуca.

Stosowana od niedawna w zaawansowanej diagnostyce molekularnej technika sekwencjonowania następnej generacji (NGS) jest efektywnym narzędziem do wykrywania zaburzeń genetycznych w tym fuzji genowych. Znaczenie analizy guzów litych na podstawie NGS do poszukiwania alternatywnych celów molekularnych dla leczenia celowanego, będzie więc z pewnością coraz większe w kontekście diagnostyki i medycyny personalizowanej w ciągu najbliższych lat.

W46

Technika wykonywania badań śródooperacyjnych w chorobach pľуca

Krzysztofa Węsierska

Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Pľуca w Warszawie

Badanie śródooperacyjne, zwane również badaniem doraźnym lub „intro-wym” jest jedną z istotniejszych procedur histopatologicznych wykonywanych w Zakładzie Patomorfologii i jednocześnie jedną z trudniejszych. Przede wszystkim wymaga dużego doświadczenia ze strony lekarza patomorfologa, umiejętności podejmowania szybkiej decyzji, ale także odpowiedzialnego zespołu diagnostów laboratoryjnych, od których sprawności zależy jakość badania oraz bardzo dobrej współpracy pomiędzy klinicystą, najczęściej chirurgiem i patomorfologiem. Technika badania śródooperacyjnego nie jest nową metodą, jego historia sięga ponad stu lat. Stopniowo zmianie ulegały stosowane techniki wykonania procedury oraz wskazania do wykonania badania. Obecnie najistotniejszym celem badania jest ustalenie charakteru zmiany, przede wszystkim czy jest zmianą nowotworową, czy o innym charakterze. W przypadku zmiany nowotworowej konieczne jest określenie jej potencjalnej złośliwości oraz pochodzenia — zmiana pierwotna bądź przerzutowa. Wśród innych wskazań ważna jest ocena marginesu chirurgicznego resekcji oraz ocena wartości diagnostycznej pobranego materiału do dalszych rutynowych procedur umożliwiających ustalenie ostatecznego rozpoznania. Wynik badania śródooperacyjnego przekłada się na rozległość wykonywanego zabiegu operacyjnego, w związku z tym jest to metoda diagnostyczna ściśle związana głównie z rozpoznawaniem i leczeniem chorób nowotworowych. Badanie wykonuje się w trakcie zabiegu chirurgicznego, w związku z czym jego czas zwykle jest bardzo ograniczony i nie powinien przekraczać 20–30 minut. Na jego skuteczność istotny wpływ ma stosowana technika przygotowania preparatów do oceny. Dostarczony do zakładu patomorfologii, nieutrwalony materiał, jest oceniany makroskopowo przez patomorfologa. Ze względu na ograniczenia czasowe zwykle pobiera się jeden wycinek z najbardziej reprezentatywnego miejsca, z którego wykonuje się cytologiczne preparaty, tak zwane odbitkowe (*im-printy*), następnie tkankę zamraża się w niskiej temperaturze i wykonuje preparaty mikroskopowe standardowo barwione hematoxyliną i eozyną (HE). Jedną z najbardziej zalecanych obecnie metod jest stosowanie izopentanu, w którym zanurza się pobrany wycinek, z wykorzystaniem do zamrażania ciekłego azotu. Metoda ta pozwala na zachowanie tkanek z minimalną ilością artefaktów, a wykonane preparaty jakościowo są zbliżone do materiału utrwalonego. Na wynik badania śródooperacyjnego wpływa wiele czynników. Poza wiedzą i doświadczeniem patomorfologa i diagnosty laboratoryjnego, niezwykle istotne są dane kliniczne przekazane przez lekarza klinicystę, dotyczące początku i przebiegu choroby, aktualnych badań obrazowych, ewentualnej przeszłości onkologicznej chorego i przebytego leczenia, jak również jasno sformułowany cel badania. Nie zawsze badanie śródooperacyjne kończy się satysfakcjonującą klinicystę odpowiedzią. Zdarza się, że nie udaje się ustalić ostatecznej diagnozy ze względu na jakość materiału, niewłaściwy wybór miejsca pobrania wycinka lub przekazanie materiału z niewłaściwej zmiany bądź konieczność wykonania dodatkowych badań, najczęściej immunohistochemicznych. Wówczas rozpoznanie zostaje odroczone do czasu wykonania pełnego badania histopatologicznego z utrwalonego materiału. Najczęściej prawidłowość rozpoznai patomorfologicznych jest bardzo wysoka i wynosi około 98,6%. Należy jednak podkreślić, że na wysoką skuteczność badania wpływa zapewnienie możliwości wykonywania badań śródooperacyjnych w strukturach szpitala, co pozwala na tworzenie zespołów interdyscyplinarnych współpracujących ze sobą, zapewniając szybki przepływ informacji, możliwość indywidualnego omówienia każdego przypadku przed planowanym zabiegiem.

W47

Aktualne standardy, rekomendacje, zalecenia dotyczące oceny biomarkerów w NDRP

Kamila Wojas-Krawczyk

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

Predykcyjne biomarkery w diagnostyce niedrobnokomórkowego рака pľуca (NDRP) muszą być bezwzględnie oznaczone w celu kwalifikacji do

leczenia I i II linii terapiami ukierunkowanymi molekularnie i immunoterapią chorych na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego NDRP. Diagnostyka ta różni się w zależności od typu patomorfologicznego raka płuca. U chorych na płaskonabłonkowego raka płuca, w kwalifikacji do terapii pembrolizumabem, konieczne jest oznaczenie ekspresji białka PD-L1 na komórkach nowotworowych wykorzystując technikę barwienia immunohistochemicznego. U chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy, w pierwszej kolejności wykonuje się badanie mutacji w genie *EGFR* (wszystkie najczęściej występujące mutacje w eksonach 18–21 genu *EGFR*), następnie badanie ekspresji nieprawidłowego białka ALK metodą IHC i/lub rearanżacji genu *ALK* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). Po wykluczeniu tych nieprawidłowości, kolejnymi zalecanymi badaniami jest ocena rearanżacji genu *ROS1* metodą FISH i ekspresji białka PD-L1 metodą IHC. Ponadto, na świecie zaleca się także, po wykluczeniu występowania wyżej wymienionych nieprawidłowości, przeprowadzenie szerszych badań genetycznych w następujących genach: *BRAF*, *MET*, *HER2*, *RET*, *KRAS*. Dopuszczalne jest również jednoczesne zbadanie wszystkich nieprawidłowości genetycznych za pomocą techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS) (zarówno u chorych na raka płaskonabłonkowego, jak i u chorych na raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy). Opisane nieprawidłowości powinno się badać w materiale pobranym z pierwotnego lub przerzutowego guza nowotworowego. W przypadku braku takiego materiału lub u chorych progresujących w trakcie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR*, dopuszczalne jest badanie nieprawidłowości genetycznych w wolnym krążącym DNA, przy zastrzeżeniu, że metoda ta może nie mieć wystarczającej czułości. Badanie genetyczne powinno umożliwić wykrycie nieprawidłowości genetycznych w przypadku obecności 20% komórek nowotworowych w badanym materiale. Owe kryteria spełniają takie metody, jak *real-time* PCR i sekwencjonowanie NGS. Laboratoria wykonujące diagnostykę biomarkerów muszą zapewnić odpowiednią jakość wykonywanych badań, o czym świadczy ich pozytywny udział w programach zewnętrznej kontroli jakości, prowadzonej między innymi przez *European Society of Pathology* (ESP) czy *European Molecular Quality Network* (EMQN).

W48

Aktywatory limfocytów T

Kamila Wojas-Krawczyk

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

Limfocyty T pełnią ważną rolę w układzie immunologicznym i są głównymi komórkami efektorowymi odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pełna aktywacja limfocytów T wymaga skoordynowanego udziału wielu receptorów powierzchniowych znajdujących się na ich powierzchni, które oddziałują z cząsteczkami na komórkach prezentujących antygen (APC). Synapsa immunologiczna to jedno z najważniejszych połączeń receptorowych pomiędzy limfocytom T a komórką prezentującą antygen. Głównym szlakiem stymulacji limfocytów T w tym oddziaływaniu jest prezentacja antygeny przez komórki APC w kontekście cząsteczek głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC I lub II klasy) receptorowi limfocytów T, czyli cząsteczce TCR. Jednak funkcjonalny wynik tego oddziaływania zależy od interakcji dodatkowych cząsteczek, zwanych kostymulującymi, które regulują aktywność limfocytów. Można je podzielić na dwie grupy:

- cząsteczki, których stymulacja wygasza aktywność limfocytów T, zwane ujemnymi punktami kontroli układu immunologicznego (np. PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3);
- cząsteczki, których stymulacja nasila aktywność limfocytów T, zwane dodatkowymi punktami kontroli układu immunologicznego (np. CD28, CD137, GITR, OX40).

Zastosowanie inhibitorów ujemnych punktów kontroli układu immunologicznego ma już bardzo silnie ugruntowaną pozycję w immunoterapii chorób nowotworowych. Obecnie, wiele uwagi poświęca się dodatkowemu wzmocnieniu skuteczności przeciwciał anty-PD-1 czy anty-CTLA-4 poprzez działanie na dodatnie punkty kontroli układu immunologicznego. W badaniach klinicznych testowane były już przeciwciała agonistyczne do cząsteczki CD137 (urelumab), stosowany w leczeniu różnych guzów litych w połączeniu z chemioterapią i/lub radioterapią; przeciwciała anty-OX40 (MEDI6469, MEDI6383) jak terapia adjuwantowa czy w połączeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4; przeciwciała anty-GITR (TRX518) czy anty-CD27 (varlilumab) w monoterapii czerniaka czy chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Z opisanym nowym podejściem do immunoterapii chorób nowotworowych związany jest ogromny potencjał kliniczny, dotyczący zwiększenia skuteczności immunoterapii skojarzonej. Z jednej strony, poprzez zablokowanie ujemnych punktów kontroli układu immunologicznego, usuwamy „hamulec” reakcji odpornościowej, z drugiej — stymulując dodatnie punkty kontroli, dostarczamy dodatkowego „paliwa” dla aktywności limfocytów. Należy jednak zwrócić uwagę, że jest to działanie ingerujące w sposób podwójny w aktywność limfocytów i w fizjologiczne mechanizmy regulujące działanie układu immunologicznego, co może się przekładać na zdecydowanie większą toksyczność takiej terapii skojarzonej.

W49

Chory na raka płuca EGFR-zależnego

Emil Wojda

II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Mężczyzna 47-letni chory na cukrzycę typu 1 leczoną insuliną, z nadciśnieniem tętniczym, nigdy niepalący papierosów, bez wywiadu uczuleń, bez narażenia zawodowego na substancje potencjalnie toksyczne w wywiadzie został przyjęty na oddział chorób wewnętrznych z powodu niepoddającego się leczeniu dwoma antybiotykami w warunkach ambulatoryjnych zapalenia płuc. W wywiadzie od 2 miesięcy kaszel, osłabienie, zmniejszenie tolerancji wysiłku, jadłowstręt, chudnięcie, ból prawej połowy klatki piersiowej, okresowo duszność spoczynkowa. W RTG klatki piersiowej masywne zmiany miażdżowe w polu dolnym i środkowym płuca prawego. W wykonanej tomografii komputerowej klatki piersiowej obraz zajęcia miąższu płuca prawego być może zapalny, zmiany lite z rozpadem, duża ilość płynu w prawej jamie opłucnowej, nie stwierdzono materiału zatorowego w płucnym łożysku tętniczym. W ECHO serca limfadenopatia śródpiersia, możliwość naciekania osierdzia, zmiany na nasierdziu. Wykonano bronchoskopię: obraz nacieku podśluzówkowego. W badaniu histopatologicznym rak niedrobnokomórkowy prawdopodobnie gruczołowy płuca z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR cT4N3M1b CS IVB* (11.2016). Wdrożono gefitinib z dobrym efektem i dobrą tolerancją leczenia, czas do progresji 10 miesięcy (do 09.2017). Oznaczono mutację T790M w biopsji płynnej: wynik pozytywny. Z powodu prawdopodobieństwa refundowania osimertinibu od 11.2017 przyjęto postawę wyczekującą. Obserwowano szybką nasiloną progresję głównie w wątrobie (objaw *flare*): bardzo zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, masywna zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych z nasilonymi objawami klinicznymi: stosowano leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej oraz leczenie wspomagające wątroby z dobrym efektem. Leczenie osimertinibem refundowane od 1.11.2017; pacjent spełnił wszystkie kryteria 16.11.2017 poza stanem sprawności ECOG = 4. Pomimo tego wdrożono leczenie, uzyskując spektakularną poprawę stanu ogólnego w ciągu kilku dni. Całkowita normalizacja parametrów laboratoryjnych, poprawa stanu sprawności do ECOG = 1 w ciągu 30 dni. Po 11 miesiącach nie zakończono leczenia (nie wykazano progresji, stan sprawności wg ECOG = 1). Po 10 miesiącach odnotowano znamienny wzrost aktywności niektórych enzymów wątrobowych.

STRESZCZENIA PRAC PLAKATOWYCH

P1

Częstość występowania ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Aleksandra Bożyk¹, Tomasz Kucharczyk¹, Bożena Jarosz², Kinga Krukowska³, Paweł Krawczyk¹, Katarzyna Reszka³, Juliusz Pankowski⁴, Jarosław Buczkowski¹, Izabela Chmielewska¹, Marek Michnar¹, Robert Kieszko¹, Michał Szczyrek¹, Tomasz Grodzki⁵, Grażyna Stopyra⁶, Tomasz Kubiowski⁶, Bożena Kukielka-Budny⁶, Halina Batura-Gabryel⁷, Barbara Kuźnar-Kamińska⁷, Rodryg Ramlau⁸, Wojciech Papiewski⁹, Kamila Wojaś-Krawczyk¹, Artur Czarnecki⁸, Katarzyna Sikora⁹, Aleksandra Szczęśna¹⁰, Małgorzata Dudzińska¹¹, Grażyna Jagiello¹², Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Instytut Genetyki i Immunologii GENIM Sp. z o.o. w Lublinie

⁴Szpital Specjalistyczny Chorób Płuc „Odrodzenie” im. K. Jelskiej w Zakopanem

⁵Katedra i Klinika Chorób Klatki Piersiowej i Transplantacji Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

⁷Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Katedra i Klinika Onkologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁹Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu

¹⁰Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w Otwocku

¹¹Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie

¹²Kujawsko-Pomorskie Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Wstęp: Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) może być skutecznie leczony przeciwciałami blokującymi immunologiczne punkty kontroli PD-1 lub PD-L1. Jedynym czynnikiem predykcyjnym dla immunoterapii, który był prospektywnie oceniany w badaniach klinicznych jest ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych. Pembrolizumab w I linii leczenia jest stosowany u chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych. Celem pracy była ocena częstości występowania ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych u chorych na NDRP.

Materiał i metody: Ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych została oceniona metodą immunohistochemiczną (IHC) u 300 chorych na zaawansowanego NDRP (mediana wieku 66 lat, 199 mężczyzn i 101 kobiet, 123 chorych na raka płaskonabłonkowego i 177 chorych na inne typy NDRP). Materiałem do badań były wycinki z guza lub biopsje cienkoigłowe (najczęściej EBUS-TBNA) utwardzone w formalinie i zatopione w blockach parafinowych. Barwienie IHC zostało przeprowadzone automatycznie w aparacie BenchMark GX firmy Ventana.

Wyniki: U 28% chorych na NDRP nie stwierdzono ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych, natomiast ekspresji PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych została stwierdzona u 21% chorych. Mediana odsetka komórek z ekspresją PD-L1 w całej badanej grupie wynosiła 5%, a w grupie chorych na NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 — 20%. Brak ekspresji PD-L1 występował z podobną częstością u kobiet i mężczyzn oraz u chorych starszych i młodszych (powyżej i poniżej 66. rż.). Brak ekspresji PD-L1 występował istotnie częściej u chorych na raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy (34,5%) niż u chorych na raka płaskonabłonkowego (18,7%, $p = 0,0027$) oraz nieistotnie częściej był stwierdzany w cytyobłokach (33,7%) niż w materiałach histologicznych (25,5%, $p = 0,14$). Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych występowała z podobną częstością we wszystkich badanych podgrupach i materiałach

Wnioski: Nieznacznie wyższy odsetek chorych bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w badanej populacji w porównaniu do danych literaturowych może wynikać z włączenia do badania dużej liczby chorych na raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy (59% grupy badanej) oraz z częstego przeprowadzenia badania w cytyobłokach (30,7% badanego materiału). Według naszych obserwacji około 25% chorych na zaawansowanego NDRP może być kwalifikowanych do immunoterapii pembrolizumabem w pierwszej linii terapii, jeśli spełniają oni pozostałe kryteria programów lekowych.

P2

Extra-nodular lesions and extra-pulmonary findings in low-dose computed tomographies (LDCT) from a lung cancer screening study in miners and people without occupational exposure in the Silesian voivodeship

Weronika Bulska-Będkowska¹, Sylwia Szablowska-Siwik², Ewa Wachuła², Damian Czyżewski³, Mariusz Adamek³

¹Department of Internal Medicine and Oncological Chemotherapy, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

²Department of Oncology, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

³Department of Thoracic Surgery, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Introduction: Concomitant smoking and exposure to occupational factors such as coal dust, may induce diseases of the lungs and other internal organs. Purpose was to comparatively assess the prevalence and nature of extra-nodular lesions and extra-pulmonary findings seen in low-dose computed tomography (LDCT) from a lung cancer screening study in miners and people without occupational exposure.

Material and methods: This was a retrospective analysis of 533 individuals, who took part in the Silesian Pilot Screening Program for Early Lung Cancer Detection. The study group consisted of miners ($n = 59$) and people without occupational exposure ($n = 474$). Statistical analysis was performed using Statistica 13.0 PL. Statistical significance was set at a p value below 0.05. Distribution of variables was evaluated by the Shapiro-Wilk test. The two groups were compared with the U Mann-Whitney test in case of non-normal data distribution. Chi-square test was used.

Results: The number of pack-years for miners was statistically higher than for screenees without occupational exposure ($M: 37$ vs 30 , $p = 0.01$). Emphysema was more often found in the group of miners (44.07% vs 31.50% , $p = 0.05$). COPD was also diagnosed more frequently in individuals exposed to coal dust than without occupational risk (45.76% vs 32.07% , $p = 0.035$). Extrapulmonary findings were reported in 86.44% of miners and 62.45% of people without occupational exposure ($p = 0.00027$). Degenerative changes in the skeleton, osteoporosis, calcification in vessels were found statistically more frequently in miners.

Conclusion: Long-term smoking, exposure to coal dust, physical work contribute to a faster development of COPD and osteoarticular diseases.

P3

Profilowanie miRNome jako nowy obszar w diagnostyce różnicowej podtypów histopatologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca

Radosław Charkiewicz¹, Tomasz Burzykowski², Jürgen Claesen², Daniele Peppe², Anetta Sulewska¹, Mirosław Kozłowski³, Joanna Reszeć⁴, Marcin Moniuszko⁵, Wiesława Niklińska⁶, Jacek Nikliński¹

¹Zakład Klinicznej Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

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

³Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁴Zakład Patomorfologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁵Zakład Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁶Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Pojawienie się nowych możliwości terapeutycznych raka płuca, takich jak leczenie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapia było jednoznaczne z koniecznością wykonywania dokładniejszej charakterystyki histopatologicznej i molekularnej NSCLC. Leki nowej generacji, które są precyzyjnie skierowane przeciwko konkretnym celom molekularnym wykazują dużą efektywność jedynie w stosunku do raków niepłaskonabłonkowych. Diagnostyka różnicowa NSCLC jest kluczowym elementem w selekcji pacjentów do terapii spersonalizowanej. Metody histologiczne są często niewystarczające do jednoznacznego rozpoznania podtypu NSCLC. Wymusza to potrzebę poszukiwania nowych biomarkerów wykazujących większą użyteczność diagnostyczną niż stosowane obecnie metody histopatologiczne.

Celem badania była globalna analiza ekspresji miRNA za pomocą techniki mikromacierzy u chorych we wczesnych stadiach zaawansowania pod ką-

tem klasyfikacji podtypów NSCLC. W pierwszym etapie, statystyczna ocena ekspresji miRNA była przeprowadzona w całej grupie 117 resekowanych próbek NSCLC. W celu oceny wiarygodności wyników, analiza statystyczna została ponownie przeprowadzona poprzez randomizowany podział całej grupy na zestaw treningowy (2/3 pacjentów) i zestaw testowy (1/3 pacjentów). Analiza różnicowa ekspresji miRNA wykazała obecność specyficznego profilu 38 miRNA, który wyraźnie stratyfikował raki gruczołowe i płaskonabłonkowe płuca. Kierunek zmian krotności ekspresji („down-regulation” lub „up-regulation”) dla poszczególnych miRNA w zidentyfikowanym profilu był całkowicie zgodny zarówno w całej grupie chorych jak również w zestawie treningowym i testowym. Analiza funkcjonalna KEGG dla 38 miRNA wykazała, że geny regulowane przez zidentyfikowane miRNA są istotnie nadreprezentowane przez kilka interesujących szlaków komórkowych: *p53 signaling pathway*, *FoxO signaling pathway*, *Proteoglycans in cancer*, *Apoptosis*, *Neurotrophin signaling pathway*. Analiza czynników miRnomowych w ocenie ich znaczenia w diagnostyce różnicowej NSCLC stanowi podstawę do opracowania użytecznego narzędzia diagnostycznego oraz dostarcza wielu ważnych informacji biologicznych.

P4

Długoletnie przeżycie chorej z zaawansowanym miejscowo rakiem płuca i rozwiniętym zespołem żyły głównej górnej leczonej pierwotnie paliatywnie

Ewa Chlebowska

Zakład Radioterapii Szpitala Uniwersyteckiego im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

W lipcu 2015 roku na Oddział Radioterapii w Zielonej Górze przyjęto 53-letnią pacjentkę w stanie ciężkim, WHO 3, z rozwiniętym zespołem żyły głównej górnej.

Na podstawie wykonanej wcześniej diagnostyki (KT, FOB, flebografia, biopsja przezoskrzelowa pod kontrolą USG) rozpoznano raka nerki z masywnym guzem przerzutowym śródpiersia. Chorą zdyskwalifikowano z leczenia operacyjnego nerki z powodu stanu ogólnego. Pacjentkę zakwalifikowano do radioterapii paliatywnej. Technika konformalną napromieniono obszar guza śródpiersia do dawki 20Gy w 10 frakcjach. Stosowano także leczenie farmakologiczne, objawowe. Uzyskano zmniejszenie duszności, obrzęków, poprawę stanu ogólnego chorej. Po zakończonej radioterapii pacjentkę w stanie ogólnym dobrym skierowano na oddział urologii, gdzie usunięto guz nerki lewej. Wynik badania histopatologicznego śródoperacyjnego wykazał *angiomyolipoma* nerki lewej. Przeanalizowano również ponownie preparaty z rozmazu cytologicznego z biopsji przezoskrzelowej guza śródpiersia i stwierdzono w rozmazie komórki rakowe typu gruczołowego o prawdopodobnym pierwotnym punkcie wyjścia z płuca.

W związku z dobrym stanem ogólnym pacjentki oraz dobrą odpowiedzią na radioterapię zdecydowano o radykalizacji leczenia- radiochemioterapii. We wrześniu 2015 roku techniką IMRT napromieniono ponownie obszar guza śródpiersia do dawki 45Gy w 25 frakcjach, równocześnie podając 2 cykle chemioterapii PN. Po zakończonym leczeniu chorą wypisano ze szpitala w stanie ogólnym dobrym, PS WHO1.

Obecnie chora jest regularnie kontrolowana, nie stwierdza się nawrotu choroby nowotworowej.

Przedstawiony przypadek ma zwrócić uwagę na możliwość korzyści z radykalizacji leczenia wybranych pacjentów pierwotnie kwalifikowanych jedynie do postępowania paliatywnego.

P5

Skuteczność niwolumabu u chorych na NDRP ze znanym statusem ekspresji PD-L1

Izabela Chmielewska¹, Aleksandra Grzywna¹, Sebastian Piórkowski¹, Bożena Jarosz², Małgorzata Borowiec-Bar¹, Justyna Blach¹, Michał Szczyrek^{1,4}, Tomasz Kucharczyk¹, Sławomir Mańdziuk^{1,3}, Agnieszka Kolak³, Marta Dudzińska⁴, Joanna Świrski⁴, Jarosław Buczkowski¹, Juliusz Pańkowski⁵, Paweł Krawczyk¹, Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumologii i Onkologii i Alergologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

⁴Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Szpital Specjalistyczny Chorób Płuc „Odrodzenie” im. K. Jalskiej w Zakopanem

Wstęp: Niwolumab jest pierwszym inhibitorem immunologicznych punktów kontroli stosowanym w II linii leczenia u chorych na niedrobnoko-

mórkowego raka płuca. Zastosowanie tego leku nie wymaga oznaczenia ekspresji PD-L1.

Materiał i metody: W grudniu 2016 roku w naszym ośrodku rozpoczęliśmy leczenie niwolumabem w ramach tak zwanego „poszerzonego dostępu do terapii”, a następnie ze środków programu lekowego NFZ. Łącznie rozpoczęło leczenie u 32 pacjentów (17 mężczyzn i 15 kobiet). 17 chorych miało rozpoznanie raka płaskonabłonkowego płuca, a pozostałych 15 raka gruczołowego. Wszyscy chorzy byli w miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym stopniu choroby (IIIB i IV). Przeważającą część stanowili palacze (26 palących v. 6 niepalących). Dla 20 pacjentów była to druga, dla pozostałych trzecia lub kolejna linia leczenia. U 59% pacjentów retrospektywnie oznaczono ekspresję PD-L1 w materiale archiwalnym za pomocą metody IHC z wykorzystaniem klonu przeciwciała SP263 w barwiarce BenchMark GX

Wyniki: Całkowitą i częściową odpowiedź na terapię niwolumabem stwierdzono odpowiednio u 3% i 6% chorych. U 25% pacjentów obserwowano stabilizację, a u pozostałych 66% pacjentów doszło do progresji choroby. PFS (*progression free survival*) dla całej grupy wyniósł średnio 7,09 miesiąca (mediana: 2,25 miesiąca). Istotna redukcja ryzyka wystąpienia progresji obserwowana była u osób palących (HR = 0,254; 95% CI: 0,068–0,945; p = 0,0409), bez mutacji genu *EGFR* (HR = 0,08; 95%CI: 0,012–0,055; p = 0,0103) oraz z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych (HR = 0,1801; 95%CI: 0,049–0,656; p = 0,0093) w porównaniu do chorych niepalących, z mutacją w genie *EGFR* i bez ekspresji PD-L1. Na skuteczność leczenia nie miało wpływu rozpoznanie patomorfologiczne, stopień zaawansowania, płeć i wiek chorych.

Wnioski: Wyniki leczenia naszych chorych są spójne z danymi z badań klinicznych CheckMate 017 i CheckMate 057, w których skuteczność niwolumabu była porównywana ze skutecznością docetakselu w II linii leczenia u chorych na NDRP.

P6

Wpływ różnych stężeń niwolumabu w hodowlach limfocytów z komórkami dendrytycznymi na aktywność limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Izabela Chmielewska, Kamila Wojas-Krawczyk, Irena Wieleba,

Paweł Krawczyk, Janusz Milanowski

Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wstęp: Immunoterapia ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli (przeciwciała przeciwko cząsteczkom PD-1 i PD-L1), wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu różnych typów nowotworów. Celem tej immunoterapii jest zablokowanie „ujemnych punktów kontroli” układu immunologicznego i przywrócenie naturalnej aktywności cytotoksycznej limfocytom T w środowisku guza lub węzłów chłonnych. Zablokowanie funkcji limfocytów może wynikać z połączenia cząsteczki PD-1 na ich powierzchni z cząsteczką PD-L1 znajdującą się między innymi na komórkach nowotworowych i komórkach prezentujących antygen (np. komórki dendrytyczne). Niwolumab jest pierwszym przeciwciałem anti-PD-1, które znalazło zastosowanie w terapii II linii u chorych na NDRP.

Materiał i metody: Celem pracy była ocena fenotypu limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych w hodowlach mieszanych złożonych z autologicznych komórek prezentujących antygen (komórki dendrytyczne) i autologicznych limfocytów w obecności różnych stężeń niwolumabu. W ciągu 5 dni hodowli z monocytów krwi chorych na raka gruczołowego płuca (IV stadium, chorzy przed otrzymaniem leczenia systemowego) generowane były komórki dendrytyczne, których specyficzność uzyskiwano dzięki stymulacji przez 48 godzin syntetycznymi peptydami nowotworowymi (50 ng peptydu/ml hodowli, użyto peptydów: MAGE-A3, MUC-1.2 i MUC-1.1). Następnie dojrzałe komórki prezentujące antygen hodowane były przez kolejne 48 godzin z autologicznymi limfocytami T w proporcji 1:10 oraz z następującymi stężeniami niwolumabu: 10, 30, 60 i 90 µg przeciwciała/ml hodowli. Po zakończeniu hodowli, przeprowadzono analizę cytometryczną fenotypu limfocytów T.

Wyniki: W hodowlach mieszanych zawierających niwolumab w stężeniu 10 µg/ml w porównaniu z hodowlami niezawierającymi przeciwciała anti-PD-1, stwierdzono:

- istotny ($p < 0.05$) wzrost odsetka aktywowanych limfocytów T CD8-pozytywnych (limfocyty T cytotoksyczne) i CD4-pozytywnych (limfocyty T pomocnicze, Th), wykazujących ekspresję receptora dla interleukiny 2 (CD25);
- istotny ($p < 0.05$) wzrost odsetka limfocytów T CD8-pozytywnych i CD4-pozytywnych, będących na wczesnym etapie aktywacji (komórki CD69-pozytywne);
- istotny ($p < 0.05$) wzrost odsetka limfocytów T CD8-pozytywnych wykazujących ekspresję markera aktywności cytotoksycznej (komórki CD107a-pozytywne).

- istotny ($p < 0.05$) wzrost odsetka limfocytów T CD4-pozytywnych posiadających ekspresję receptora dla IL-4 (komórki CD124-pozytywne) oraz limfocytów T CD4-pozytywnych posiadających ekspresję receptora dla IL-12 (komórki CD122-pozytywne) — pośredni dowód na stymulację odpowiedzi komórkowej typu Th1.

Nie zaobserwowano istotnych zmian w odsetku analizowanych limfocytów T w zależności od wzrostu stężenia niwolumabu powyżej 10 $\mu\text{g/ml}$ hodowli, ale odsetki aktywowanych limfocytów T w hodowlach z dodatkiem 30, 60 i 90 μg niwolumabu/ml hodowli były nieistotnie wyższe niż w hodowlach bez dodatku przeciwciała anti-PD-1.

Wnioski: Przeciwciała anti-PD-1, poza mechanizmem blokowania cząsteczki PD-1 na powierzchni limfocytów, mogą w istotny sposób wpływać na proces aktywacji tych komórek, a w szczególności nasilać naturalną cytotoksyczność limfocytów T CD8-pozytywnych oraz ukierunkowywać różnicowanie limfocytów T pomocniczych w kierunku komórek Th1. Aktywność ta obserwowana jest już w najmniejszym z zastosowanych stężeń niwolumabu. Wyniki eksperymentu można praktycznie wykorzystać do oszacowania dawki leku, która zapewni efekt terapeutyczny przy zminimalizowaniu skutków ubocznych terapii.

P7

Wpływ obecności mutacji genu BRCA2 na skuteczność chemioterapii z udziałem związków platyny u chorej na drobnokomórkowego raka płuca z zespołem Schwartza-Barttera — opis przypadku

Małgorzata Flis¹, Paweł Krawczyk², Izabella Drogoń¹, Katarzyna Kurek¹, Robert Kiesko², Jarosław Buczkowski², Janusz Milanowski²

¹Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

²Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wstęp: Rak płuca jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie, a liczba nowych rozpoznań nadal rośnie. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) cechuje się szybkim wzrostem i wczesnym pojawianiem się przerzutów odległych. Charakterystyczną cechą tego typu nowotworu jest częste współistnienie zespołów paraneoplastycznych (ok. 50% chorych). Zespoły paraneoplastyczne są klinicznie istotne, ponieważ mogą stanowić pierwszy objaw choroby nowotworowej. W pracy przedstawiono przypadek chorej na DRP ze współistniejącym zespołem Schwartza-Barttera i mutacją w genie *BRCA 2*, co z dużym prawdopodobieństwem miało wpływ na pozytywną odpowiedź na zastosowane leczenie z udziałem związków platyny.

Opis przypadku: Sześćdziesięciosiedmioletnia pacjentka, będąca nosicielką mutacji N372H w genie *BRCA2*, zgłosiła się do szpitala z powodu znacznego osłabienia, nudności i zawrotów głowy nasilających się od kilku dni. Całkowicie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych wskazywał na zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*). Występowanie tego zespołu powinno zawsze wzbudzać czujność onkologiczną, szczególnie u pacjentki tytoniu. Rozszerzono diagnostykę o badanie tomografii komputerowej, które ujawniło zmianę naciekową w płacie górnym płuca prawego oraz obecność pakietu węzłów chłonnych śródpiersia z cechami rozpadu i uciskiem na prawe oskrzele. Wykonano przezoskrzelową biopsję śródpiersia (EBUS-TNA, *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*). Z pobranego materiału uzyskano rozpoznanie raka drobnokomórkowego z ekspresją Ki-67 w 90% komórek nowotworowych (wysoka zdolność mitotyczna). Chorą zakwalifikowano do chemioterapii z udziałem karboplatyny i etopozyny. Po 2 cyklach leczenia wykonano tomografię komputerową i zaobserwowano znaczną regresję wielkości patologicznych węzłów chłonnych śródpiersia i niemal całkowitą regresję patologicznych ognisk w płacie górnym płuca prawego. Po 4 cyklach leczenia obraz choroby pozostawał stacjonarny.

Wnioski: *BRCA2* jest genem supresorowym (antyonkogenem), pełniącym funkcję negatywnego regulatora cyklu komórkowego i ma wpływ na utrzymanie stabilności materiału genetycznego. Gen *BRCA2* koduje białko *BRCA2*, którego główną funkcją jest udział w naprawie DNA. Komórki z mutacją powodującą utratę aktywności białka *BRCA1* lub *BRCA2*, wykazują zwiększoną wrażliwość na czynniki uszkadzające DNA, na przykład na promieniowanie jonizujące czy leki cytostatyczne wywołujące pęknięcia nici DNA. Obecność mutacji z jednej strony zwiększa ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej, z drugiej wpływa na wzrost skuteczności leków cytostatycznych poprzez synergistyczny wpływ na zaburzenie cyklu komórkowego i naprawy DNA, prowadzące do uszkodzenia komórek nowotworowych.

P8

Ocena ekspresji ligandów szlaków niekanonicznych WNT/ β -kateniny w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC). Doniesienie wstępne

Paweł Golec¹, Joanna Pancewicz², Grzegorz Łapuć¹, Piotr Dziegielewski¹, Wojciech Laudański¹, Adrian Tokajuk¹, Tomasz Dawidziuk¹, Wanda Niklińska², Mirosław Kozłowski¹

¹Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Zakład Histologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wstęp: Szlak sygnalizacyjny WNT/ β -kateniny odgrywa istotną rolę w proliferacji i polaryzacji komórek podczas rozwoju embrionalnego i homeostazy tkankowej. Niewłaściwa jego aktywacja jest kluczowa w inicjacji i progresji wielu rodzajów nowotworów, w tym raka płuca.

Celem badania była ocena profilu ekspresji ligandów szlaków niekanonicznych WNT/ β -kateniny na poziomie mRNA w resekowanych guzach, niezmięnionej tkance płucnej i liniach komórkowych NSCLC.

Materiał i metody: Analizę ekspresji wybranych genów oceniano metodą qPCR przy użyciu zestawów TaqMan. Reakcje prowadzono w 10 μl mieszaninach reakcyjnych w standardowych warunkach cyklicznych. Próbkę oceniano w trzech powtórzeniach. Względna ekspresję wybranych genów oszacowano metodą porównawczą $\Delta\Delta\text{Ct}$. Analiza statystyczna otrzymanych wyników została przeprowadzona testem Wilcozona dla par.

Wyniki: Badanie wykazało istotną statystycznie ($p < 0.05$) inhibicję ekspresji ligandów WNT-4, -5A, -7A i -11 w guzach w porównaniu do tkanki zdrowej. Ponadto, po podziale wyników w oparciu o podtypy NSCLC, wykazano statystycznie istotne zmiany ekspresji ligandów WNT5A, -7A -11 w gruczolakoraku, WNT7A, -11 w raku płaskonabłonkowym oraz WNT4, -5A, -7A, -11 w raku olbrzymiokomórkowym w porównaniu z kontrolą. Analiza materiału pochodzącego z linii komórkowych wykazała inhibicję ekspresji ligandów WNT4, -5A i -7A w porównaniu do kontroli. W komórkach Calu-3 i H520 zidentyfikowano nadekspresję WNT4 i -5A na poziomie mRNA.

Wnioski: Na podstawie przedstawionych wstępnych wyników nieprawidłowa ekspresja WNT5A może brać udział w rozwoju NSCLC. Zaburzenia ekspresji ligandów szlaku WNT/ β -kateniny w NSCLC sugeruje, że może odgrywać rolę w jego patogeniezie. Dalsze badania, z naciskiem na WNT5A, są niezbędne do oceny roli szlaków niekanonicznych WNT/ β -kateniny w NSCLC.

P9

Zastosowanie testu ELISA do pomiaru stężenia mikroRNA-93 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca ze znanym statusem PD-L1 — badanie wstępne

Anna Grenda¹, Tomasz Kucharczyk¹, Paweł Krawczyk¹, Bożena Jarosz², Juliusz Pankowski³, Justyna Szumiło⁴, Michał Szczurek^{1,5}, Marek Sawicki⁶, Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Szpital Specjalistyczny Chorób Płuc „Odrodzenie” im. K. Jelskiej w Zakopanem

⁴Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁶Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wstęp: Odpowiedź na immunoterapię przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-PD-L1 jest możliwa u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) bez ekspresji PD-L1 (*programmed death ligand 1*) wykrywanej metodą immunohistochemii (IHC) na komórkach nowotworowych. Dlatego istnieje konieczność poszukiwania innych czynników predykcyjnych dla immunoterapii u chorych na NDRP. Czynniki uzupełniającymi diagnostykę PD-L1 mogą stać się cząsteczki mikroRNA regulujące ekspresję PD-L1 na poziomie potranskrypcyjnym. Standardowo ocenę ekspresji tych cząsteczek przeprowadza się metodą qRT-PCR (*real time PCR* z etapem odwrotnej transkrypcji), a wynikiem jest ekspresja względna wyliczona w oparciu o kontrole wewnętrzne (*housekeeping genes*). Zastosowanie metody ELISA do oceny stężenia mikroRNA (ang. *miRNA Enzyme Immunoassays*, miREIA) daje możliwość pomiaru bezwzględnej ilości cząsteczek mikroRNA na podstawie krzywych standardowych, a sama metoda nie wymaga zaawansowanego sprzętu jakim jest aparat do qPCR.

Ocena stężenia mikroRNA-93-5p (cząsteczki zdolnej do dezaktywacji PD-L1 na poziomie potranskrypcyjnym, dane na podstawie bazy DIANA TOOLS) nową metodą miREIA, posiadającą potencjał szerokiego zastosowania praktycznego przy uzupełnianiu diagnostyki PD-L1 metodą IHC u chorych na NDRP.

Materiał i metody: W archiwalnym materiale tkankowym lub komórkowym przechowywanym w postaci bloków parafinowych lub cytobłoków uzyskanych od 41 chorych na NDRP zmierzono stężenie (aM/uL) mikroRNA-93 metodą immunoenzymatyczną miREIA. Wyniki skorelowano z odsetkiem komórek nowotworowych pozytywnych pod względem ekspresji PD-L1 oznaczoną metodą IHC z zastosowaniem przeciwciał 22C3 oraz SP142 oraz poziomem ekspresji mRNA dla PD-L1 oznaczonej metodą qRT-PCR. Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem programu Statistica 13.1.

Wyniki: Częstość występowania niskiego stężenia mikroRNA-93 (poniżej mediany) była istotnie większa u chorych na raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy w porównaniu do chorych na raka płaskonabłonkowego ($\chi^2 = 4,64$, $p = 0,03$). Ponadto, odsetek chorych z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 ($\geq 1\%$) na komórkach nowotworowych był wyższy w grupie chorych z wysokim stężeniem mikroRNA-93 niż w grupie chorych z niskim stężeniem tego mikroRNA ($p = 0,09$ w przypadku oceny ekspresji PD-L1 przeciwciałem 22C3 oraz $p = 0,05$ w przypadku oceny ekspresji PD-L1 przeciwciałem SP142).

Wnioski: Nowa metoda miREIA może być używana do pomiaru stężenia mikroRNA wyizolowanego z materiału z guza przechowywanego w postaci bloków parafinowych u chorych na NDRP, przy czym metoda ta wymaga dalszej standaryzacji. miRNA-93-5p może regulować ekspresję PD-L1 na poziomie mRNA, obniżając zdolność jego transkrypcji i powodując tym samym zmniejszenie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Należy przeprowadzić badania w większej grupie chorych, z kilkoma wybranymi mikroRNA o zdolności regulacji ekspresji PD-L1 w celu oceny przydatności tego rodzaju testu w kwalifikacji chorych na NDRP do immunoterapii.

P10

Autoimmunologiczna niedoczynność przysadki w trakcie terapii niwolumabem u chorej na niedrobnokomórkowego raka płuca — opis przypadku

Aleksandra Grzywna¹, Robert Kieszko¹, Paweł Krawczyk¹, Katarzyna Kurek¹, Izabela Drogoń¹, Julita Poleszak¹, Justyna Błach², Kamila Wojas-Krawczyk¹, Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie ²Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wstęp: W immunoterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wykorzystywane są inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej pod postacią przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) lub anty-PD-L1 (atezolizumab, durwolumab, awelumab). Stosowanie tych leków, oprócz ewidentnych korzyści dla niektórych chorych, wiąże się dość często z występowaniem działań niepożądanych. Toksyczność terapii anty-PD-1 lub anty-PD-L1 polega najczęściej na indukowaniu nadmiernej aktywności układu immunologicznego i powstawaniu chorób autoimmunologicznych.

Opis przypadku: Praca przedstawia opis przypadku osiemdziesięcioletniej kobiety, u której w 2016 roku wykonywano badania kontrolne pod kątem ewentualnej wznowy raka piersi. W badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej uwidoczniono guz w segmencie 10 płuca lewego oraz pakiet węzłowy we wnętrzu tego płuca. Na podstawie badania wycinka bronchoskopowego rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca. W badaniach czynników predykcyjnych stwierdzono brak mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji genu *ALK* oraz wykazano występowanie ekspresji PD-L1 na 1% komórek nowotworowych. Początkowo chorą leczono za pomocą chemioterapii oraz radioterapii, a w momencie progresji choroby pacjentkę zakwalifikowano do leczenia niwolumabem. U chorej w trakcie leczenia tym lekiem rozwinęły się objawy wieloosiowej niedoczynności przysadki. Badanie rezonansem magnetycznym wykazało zmianę o charakterze makrogruczolaka przysadki. W diagnostyce różnicowej uwzględniano autoimmunologiczne zapalenie przysadki w przebiegu terapii niwolumabem. U chorej zastosowano leczenie substytucyjne niedoczynności przysadki i tarczycy. Po wyrównaniu stężenia hormonów, kontynuowano immunoterapię, uzyskując remisję, a następnie stabilizację choroby utrzymującą się przez 2 lata.

Wnioski: Uszkodzenie przysadki mózgowej jest rzadkim powikłaniem immunoterapii u chorych na NDRP. Prawidłowa substytucja hormo-

nalna może umożliwić powrót do immunoterapii nawet u chorych z pierwotnie poważnymi zaburzeniami hormonalnymi. Korzyść z terapii niwolumabem mogą odnieść chorzy z odpowiednio leczonym uszkodzeniem przysadki i z niskim poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych.

P11

Analiza opłacalności lobektomii płuca z dostępu klasycznego i VATS w warunkach obecnego finansowania przez NFZ

Joanna Lipińska, Marcin Wawrzycki, Sławomir Jabłoński

Samodzielny Publiczny Uniwersytecki Szpital Kliniczny

im. Wojskowej Akademii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp: Odpowiednia taryfikacja świadczeń zdrowotnych, w tym procedur zabiegowych jest kluczowa dla racjonalnego gospodarowania środkami finansowymi w jednostkach ochrony zdrowia.

Celem pracy było porównanie całkowitych kosztów leczenia pacjentów poddanych usunięciu płata płuca (lobektomia) z dostępu przez torakotomię oraz małoinwazyjny dostęp VATS oraz odpowiedź na pytanie czy różnice w kosztach hospitalizacji w zależności od zastosowanego dostępu są na tyle duże, by uzasadnić różne wyceny dla tej procedury z dostępu tradycyjnego i małoinwazyjnego.

Materiał i metody: W pracy wykorzystano retrospektywne dane z dokumentacji medycznej oraz z raportów o kosztach leczenia pacjentów, u których wykonano lobektomię z dostępu klasycznego lub przez VATS z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Wyniki: Wykazano, że czas trwania operacji w zależności od rodzaju dostępu był zbliżony, a różnice nie wykazywały zależności statystycznej. Istotnie różniły się od siebie natomiast: średni czas pobytu pacjenta w szpitalu po operacji i średnie koszty samej procedury. Ogólna wartość kosztów hospitalizacji w zależności od wybranego dostępu dla lobektomii nie okazała się istotna statystycznie.

Wnioski: W pracy udowodniono, że ogólny koszt hospitalizacji pacjenta po zabiegu lobektomii z dostępu małoinwazyjnego VATS jest zbliżony do kosztów hospitalizacji po klasycznej torakotomii. Podobne koszty obu zabiegów przy znanych korzyściach związanych z dostępem VATS w postaci krótszej hospitalizacji i lepszej jakości życia pacjenta przemawiają na korzyść szerszego stosowania tego dostępu operacyjnego.

P12

Młodzi pacjenci operowani z powodu raka płuca mają lepsze rokowanie

Tomasz Marjański, Robert Dziedzic, Danush Davoodi, Sofie Josefsson, Witold Rzyman

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wstęp: Mediana wieku, w którym stwierdzone jest zachorowanie na raka płuca, wynosi 63 lata. Rak płuca jest rzadko rozpoznawany u osób przed 50. rokiem życia. Celem badania było porównanie wyników chirurgicznego leczenia pacjentów, u których rak płuca wystąpił przed 50. rokiem życia z wynikami leczenia pacjentów, u których rak płuca wystąpił później.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę prospektywnie zebranych danych klinicznych 1517 chorych leczonych operacyjnie w latach 2007–2015. Pacjentów podzielono na dwie grupy — grupa I (≤ 50 . roku życia) 78 chorych i grupa II (> 50 . roku życia) 1439 chorych. Przeprowadzono analizę populacji ogólnej, a w celu redukcji ryzyka błędu doboru grup badanych wykonano analizę danych dopasowanych statystycznie pod kątem wybranych cech klinicznych. Analizie poddano u 65 pacjentów ≤ 50 . roku życia i 453 starszych.

Wyniki: W populacji ogólnej nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w rozkładzie płci, cechy pTNM, typu zabiegu operacyjnego. U młodszych chorych częściej stwierdzano typowego rakowiaka (23,1% v. 2,6%, $p < 0,05$, OR 11,06 95%CI 5,695–21,360), i raka śluzowo-naskórkowego (2,6% v. 0,3%, $p < 0,05$, OR 7,547 95%CI 0,997–44,708), podczas gdy u starszych częściej stwierdzano raka płaskonabłonkowego (39,7% v. 23,1%, $p < 0,05$, OR 0,455 95%CI 0,256–0,799). Mediana współczynnika chorobowości Charlson wynosiła 0 u chorych młodszych i 1 u starszych ($p < 0,05$). Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat wynosiło 71,9% u chorych młodszych i 58,7% u chorych starszych ($p < 0,01$). Wyniki analizy chorych dobranych między innymi na podstawie typu histologicznego nowotworu, wykazały 77,6% prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat u chorych młodszych i 61,5% u chorych starszych ($p = 0,01$).

Wnioski: Pacjenci leczeni operacyjnie, u których rak płuca wystąpił przed 50. rokiem życia, mają lepsze rokowanie, niezależnie od typu histologicznego nowotworu.

P13

IDYLLA — automatyczna platforma PCR w diagnostyce mutacji EGFR materiału cytologicznego z biopsji transtorakalnej guzów płuca

Roman Monczak, Sylwia Magalas, Marcin Napierała, Marek Kowal, Piotr Wójcik

Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

Wstęp: ocena mutacji EGFR u pacjentów z określonymi typami raka płuca jest obecnie obowiązującym standardem. Ostatnio zaakceptowano w pełni także wykorzystanie w tym celu materiału cytologicznego.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 50 kolejnych pacjentów Szpitala Uniwersyteckiego im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze, u których wykonano biopsję transtorakalną pod kontrolą KT lub USG z powodu guza płuca i ustalono potrzebę oceny mutacji EGFR. Z uzyskanego materiału wykonano rozmaz cytologiczny, który zabarwiono HE, a pozostałą część utrwalono w 1 ml utrwalacza BD SurePath. Po stwierdzeniu obecności komórek raka w rozmazie wykonano preparaty w cytowirówce i wykonano badania immunocytochemiczne. Na podstawie obrazu mikroskopowego i wyników badań ICC ustalono rozpoznanie zgodnie z obowiązującą nomenklaturą WHO. Badanie zawiesiny komórkowej przeprowadzono z wykorzystaniem testu IDYLLA EGFR TEST RUO. Preparaty z rozmazem cytologicznym zeskanowano, a następnie przebadano w laboratorium Oncogene Diagnostics w Krakowie (Cobas ROCHE).

Wyniki: wykryto obecność mutacji genu EGFR w materiale pochodzącym od 7 (14%) pacjentów. Uzyskano 100-procentową zgodność w zakresie obecności i typu mutacji lub braku mutacji. W jednym przypadku w teście Cobas wykryto równocześnie obecność 2 mutacji i 1 mutacji w teście Idylla. Ustalenie pełnego rozpoznania z wykorzystaniem testu Idylla zajęło 2 dni robocze.

Wnioski: System IDYLLA jest dobrą alternatywą w badaniu mutacji EGFR. Pozwala na szybkie wykonanie testu na materiale cytologicznym, także w ośrodku bez doświadczenia w badaniach biologii molekularnej.

Badanie sfinansowano ze środków: NCN Polska (2015/17/B/ST/03704).

P14

Badania przesiewowe raka płuca: czy doświadczenie zespołu badawczego wpływa na wyniki?

Marcin Ostrowski, Tomasz Marjański, Robert Dziedzic, Małgorzata Jelitto-Górska, Katarzyna Dziadziuszko, Witold Rzyman

Gdański Uniwersytet Medyczny

Cel i wstęp: Wprowadzenie programów przesiewowych raka płuca na szeroką skalę w Europie pozostaje kwestią czasu. Dokonano analizy porównawczej Pomorskiego Pilotażowego Programu Badań Przesiewowych Raka Płuca (PPP) i programu Molltest BIS (MB), w których jeden zespół badawczy poddał badaniom ponad 14 000 osób. Oceniono wpływ doświadczenia zespołu badawczego na uzyskiwane wyniki.

Materiał i metody: W latach 2009–2011 8,649 osób (50.–75. rż., > 20 paczkolet) uczestniczyło w PPP, a w latach 2016–2017 5,534 (50.–79. rż., > 30 paczkolet) w MB. Stwierdzenie radiologicznie podejrzanych guzków płuc prowadziło do 1) inwazyjnej diagnostyki lub 2) dalszej, ścisłej obserwacji.

Wyniki: Dwukrotnie mniej guzków poddano dalszej obserwacji w MB 17,6% v. 34,7% w PPP ($p < 0,0001$). Do inwazyjnej diagnostyki skierowano 300 (3,5%) uczestników PPP i 199 (3,6%) MB ($p = 0,6890$). Częściej raka płuca stwierdzano w MB — 105 (1,90%) przypadków v. 107 (1,24%) w PPP ($p = 0,0016$). Resekcje chirurgiczne wykonano u 125 (1,5%) uczestników PPP i 80 (1,5%) MB ($p = 0,7385$), spośród których kolejno 19,2% i 15,0% było zabiegami daremnymi. Lobektomie lub segmentektomie w raku płuca wykonano u 84,0% uczestników PPP i 90,0% MB ($p = 0,2160$). Uczestników MB częściej kwalifikowano do zabiegów wideoskopowych — 73,0% v. 24,0% w PPP ($p < 0,0001$).

Wnioski: Nabyte doświadczenie prowadzi do redukcji liczby guzków kwalifikowanych do dalszej obserwacji przy jednoczesnym podniesieniu poziomu wykrywalności raka płuca. Częstość wykonywania inwazyjnej diagnostyki i daremnnych zabiegów chirurgicznych nie spada wraz ze wzrostem krzywej uczenia, w przeciwieństwie do częstszej kwalifikacji do oszczędzającego leczenia małoinwazyjnego.

P15

Ocena przydatności metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS) do detekcji i analizy mutacji genu EGFR w tkance nowotworowej od chorych na NDRP — wyniki wstępne

Stefan Rudziński¹, Joanna Moes-Sosnowska¹, Adam Szepechiński¹, Katarzyna Duk¹, Aneta Zdrał¹, Urszula Lechowicz¹, Ewa Szczepulska-Wójcik², Renata Langfort², Tadeusz Orłowski³, Joanna Chorostowska-Wynimko¹

¹Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Klinika Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Wstęp: Konwencjonalne metody diagnostyki molekularnej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), oparte na technikach *real-time* PCR, oferują bardzo dobre parametry analityczne (czułość, specyficzność), lecz ich wydajność jest ograniczona do analizy mutacji w kilku-kilkunastu amplikonach. Techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS) oferują wielokrotnie większą przepustowość przy zachowaniu wysokich parametrów analitycznych. Celem niniejszej pracy była wstępna ocena przydatności metody NGS do detekcji i analizy mutacji genu *EGFR* w NDRP, w odniesieniu do konwencjonalnych metod diagnostycznych.

Materiał i metody: Badano nowotworowy materiał tkankowy (16 — FFPE, 4 — rozmaz; utkanie nowotworowe 10–100%), uzyskany od 20 chorych na pierwotnego NDRP (17 — gruczolowy, 3 — NOS) ze znanym statusem mutacji *EGFR*, oznaczonym w ramach rutynowej diagnostyki metodą *real-time* PCR (Cobas, Roche). Biblioteki DNA skonstruowano pomocy zestawu TruSight Tumor15 (250 amplikonów, 15 genów; Illumina) i sekwencjonowano metodą NGS, w aparacie MiSeq (czułość testu: 5% allelu zmutowanego, Illumina). Wyniki analizowano przy użyciu programu Variant Interpreter (Illumina).

Wyniki: Wykazano 95-procentową zgodność pomiędzy wynikami analizy mutacji genu *EGFR* metodami NGS i Cobas. Dla 19 spośród 20 prób zgodnie określono status mutacji genu *EGFR* w obu analizach (8 — delecje w eksonie 19; substytucje: 2 — p.(Leu858Arg); 1 — p.(Gly719Ala); 1 — p.(Gly719Ser); 2 — p.(Gly719Ser)+p.(Ser768Ile); 1 — p.(Leu858Arg)+p.(Thr790Met); 1 — p.(Leu858Arg)+p.(Ser768Ile); 1 — insercja p.(Ala767_Val769dup) w eksonie 20; 2 — brak mutacji), z częstością allelu zmutowanego w zakresie 8,25–92,82% (mediana 27,32%). Dla 1 próby (rozmaz, utkanie 10%, L858R) uzyskano bardzo niską częstość allelu zmutowanego w NGS (2,44%). Zidentyfikowano 1 rzadką substytucję *EGFR* (p.(Ile706Thr) niewykrywaną testem Cobas. Dodatkowo, w 16 próbach wykryto mutacje w sekwencjach 7 innych genów (*AKT*, *ERBB2*, *FOXL2*, *GNA11*, *KIT*, *PIK3CA*, *TP53*).

Wnioski: Metoda NGS umożliwia nie tylko specyficzną detekcję mutacji *EGFR*, lecz również dokładną identyfikację ich typu (zwłaszcza w przypadku delecji w eksonie 19) przy zachowaniu parametrów analitycznych zbliżonych do metody *real-time* PCR. Wyzwaniem pozostaje jakość utrwalonego materiału nowotworowego, która determinuje skuteczność analizy NGS. Badanie w toku.

P16

Nieinwazyjna metoda wspomagającej diagnostyki nowotworów płuca. Badanie pilotażowe

Adam Rzechonek^{1,2}, Piotr Błasiak^{1,2}, Grzegorz Pniewski², Grzegorz Kacprzak², Beata Muszczyńska-Bernhard³, Jarosław Adamiak³, Monika Mościbrodzka⁴

¹Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii, Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu

³Zakład Patomorfologii, Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu

⁴Wydział Prawa Administracji i Ekonomii, Katedra, Zakład Statystyki i Badań Operacyjnych Uniwersytetu Wrocławskiego

Wstęp: Celem pracy było określenie możliwości oceny nowotworów płuca na podstawie badań markerów nowotworowych, tomografii komputerowej i wybranych danych anamnestycznych.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 82 pacjentów, grupę kontrolną 10 chorych kwalifikowanych do diagnostyki inwazyjnej z przyczyn nie-nowotworowych. Wszyscy chorzy przyjęci zostali celem przeprowadzenia diagnostyki inwazyjnej, a u większości wykonano resekcję zmian. U wszystkich pacjentów oznaczono w surowicy pakiet markerów nowotworowych (zestawu Onco-Lung), na który składały się: CA 15, 3, NSE, CEA, PRO-GRP, CYFRA 21-1, SCC. Z obrazu CT określano lokalizację, wielkość oraz liczbę guzów, natomiast z wywiadu uzyskano informacje odczynu palenia tytoniu. Na podstawie zebranych danych dokonana została analiza matematyczna prawdopodobieństwa wystąpienia zmiany złośliwej według 3-punktowej skali ryzyka: „wysokie, umiarkowane i niskie” (według algorytmu firmy Intelligent Medical Solutions).

Wyniki: U 34 chorych (37%), oznaczenie ryzyka „umiarkowane” nie stanowiło wyniku ostatecznego i kwalifikowało chorego do powtórzenia testu minimum po 4 tygodniach. W pozostałej grupie 58 chorych (63%) czułość testu wynosiła 68%, swoistość 83%, pozytywna wartość predykcyjna 90,6%, negatywna wartość predykcyjna — 54%. Wyniki te ulegały widocznej poprawie przy zmianie większej lub równej 3 cm i wynosiły odpowiednio 95,5%, 77,8%, 1,30% i 87%.

Wnioski: Wstępne wyniki wskazują na praktyczną podatność testu do kwalifikacji do badań inwazyjnych osób z rozpoznanymi zmianami litymi w klatce piersiowej. Mogą być także przydatne w monitorowaniu terapii nowotworów płuca i eliminowaniu do badań inwazyjnych u pacjentów z grupy niskiego ryzyka zachorowania.

P17

Ocena ekspresji PD-L1 (22C3) w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC) a odpowiedź na leczenie Pembrolizumabem (RPT) — doświadczenie własne Centrum Onkologii w Warszawie

Olga Stanowska¹, Magdalena Knetki-Wróblewska², Piotr Wiśniewski¹, Monika Prochorec-Sobieszek³

¹Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii

— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii

— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Zakład i Pracownia Diagnostyki Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Wstęp: Ocena immunohistochemiczna ekspresji PD-L1 służy kwalifikacji pacjentów z zaawansowanym NSCLC do immunoterapii pembrolizumabem. Cele pracy: 1. Podsumowanie dotychczasowych doświadczeń ZPiDL-COI dotyczących oznaczania ekspresji PD-L1 w tej grupie chorych. 2. Skorelowanie ekspresji PD-L1 z oceną RPT u chorych leczonych w Programie Rozszerzonego Dostępu (EAP) oraz Programie Lekowym NFZ.

Materiał i metody: Oceniono 267 preparatów z NSCLC. Materiał świeży, FFPE, zawierający > 100 komórek raka (TC) barwiono anty-PD-L1 (klon 22C3) na platformie Dako. Chorych z ekspresją błonową > 1% TC po niepowodzeniu chemioterapii kwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w EAP (02–07.2017). Od 05.2018 chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 50% TC, nieleczonych systemowo, kwalifikowano do Programu NFZ. Określono dane kliniczne chorych — wiek, płeć, podtyp raka, wywiad tytoniowy oraz oceniono zależność statystyczną między ekspresją PD-L1 i odpowiedzią na leczenie według kryteriów RECIST 1.1.

Wyniki: Materiał był niediagnostyczny w 12,3–15% przypadków (skąpokomórkowość, nieprawidłowe utrwalenie, rozmaz cytologiczny). W grupie EAP, TPS > 1% uzyskało 48 pacjentów (59,2% reprezentatywnych preparatów), zakwalifikowano do leczenia 32 chorych (20 z TPS ≥ 50% i 12 z TPS1 — 49%). W grupie chorych NFZ, TPS ≥ 50% stwierdzono w 45 przypadkach (29,6% reprezentatywnych preparatów) — zakwalifikowano 16 pacjentów, 4 pozostaje w trakcie kwalifikacji. Łącznie zakwalifikowano 48 chorych (18% badanych), w 28 przypadkach obiektywnie oceniono RPT. W pierwszej ocenie częściową odpowiedź (PR) uzyskano u 8 chorych (2 z TPS ≥ 50%), stabilizację choroby (SD) u 13 chorych (10 z TPS ≥ 50%), a progresję (PD) u 7 (3 z TPS ≥ 50%).

Wnioski: 1. Konieczna jest istotna poprawa procedur związanych z pobieraniem materiału biopsyjnego oraz jego selekcji do konsultacji. 2. U większości chorych, u których oceniono odpowiedź na leczenie, uzyskano stabilizację choroby. 3. Konieczne są dalsze obserwacje chorych leczonych pembrolizumabem w celu weryfikacji procesu kwalifikacyjnego i diagnostyki prowadzonej w ramach rutynowej praktyki klinicznej.

P18

Przeciwnowotworowe i immunomodulujące działanie tlenu karlina (*carlina oxide*) izolowanego z dziewięciślu bezłodygowego (*Carlina acaulis* L.)

Maciej Strzemiński¹, Paweł Krawczyk², Anna Grenda², Kamila Wojas-Krawczyk², Sylwia Woźniak³, Artur Wnorowski⁴, Krzysztof Józwiak⁴, Dariusz Matosiuk³, Magdalena Wójcicki-Kosior¹, Janusz Milanowski²

¹Zakład Chemii Analitycznej, Katedra Chemii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Zakład Biofarmacji, Katedra Chemii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wstęp: W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił gwałtowny rozwój terapii ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii dedykowanych dla chorych na różne typy nowotworów, w tym przede wszystkim na czerniaka i niedrobn-

nomórkowego raka płuca. Poszukuje się nowych związków, które mogą działać przeciwnowotworowo lub immunomodulująco, wspomagając istniejące metody immunoterapii. Tlenek karlina (2-(3-Phenylprop-1-ynyl)furan) jest poliacetylenem stanowiącym główny składnik (< 95%) oleju eterycznego izolowanego z korzeni roślin niektórych taksonów z rodzaju *Carlina*. Rośliny te były powszechnie stosowane w medycynie historycznej i etnomedycynie jako środki lecznicze w różnego rodzaju schorzeniach skórnych.

Materiał i metody: Tlenek karlina wyizolowano metodą hydrodestylacji z korzenia dziewięciślu bezłodygowego (*Carlina acaulis* L.). Czystość związku (96,2%) określono za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas. Tożsamość związku potwierdzono za pomocą spektrometrii mas, Ramana, IR i NMR. Przeciwnowotworowe i immunomodulujące działanie wyizolowanego związku badano na liniach komórkowych C32 (ATCC® CRL-1585™), UACC-903 (RRID:CVCL_4052), UACC-647 (RRID:CVCL_4049). Jako kontrolę wykorzystano prawidłową linię fibroblastyczną BJ (ATCC® CRL-2522™). We wszystkich hodowlach zastosowano następujące stężenia tlenu karlina: 0,0; 3,125; 6,25; 12,5; 25,0; 50,0 µg/ml. Po zakończeniu hodowli z zebranych komórek wyizolowano RNA oraz oznaczono ekspresję mRNA dla genu *PD-L1* metodą qRT-PCR względem ekspresji mRNA dla genów *GAPDH* oraz *β-Aktyny*. Ekspresję 6 mikroRNA, będących epigenetycznymi regulatorami ekspresji *PD-L1* (miRNA-141, miRNA-200a, miRNA-200b, miRNA-200c, miRNA-1184, miRNA-1255a) oceniono względem ekspresji *U6RNA*, *GAPDH* oraz *β-Aktyny* metodą qRT-PCR. Odsetek komórek apoptotycznych i martwych oceniono za pomocą aneksyny V i jodku propidyny (PI) w cytometrze przepływowym.

Wyniki: Tlenek karlina wywołuje apoptozę i martwicę komórek linii czerniaka proporcjonalnie do dawki, przy czym stwierdza się większy odsetek komórek martwiczych (aneksyna V-PI+) niż komórek w fazie wczesnej (aneksyna V+/PI-) i późnej apoptozy (aneksyna V+/PI+). Natomiast w hodowli fibroblastów proporcjonalnie do dawki tlenu karlina stwierdza się wysoki odsetek komórek martwiczych, nieco niższy komórek w fazie wczesnej apoptozy i niemal zupełny brak komórek w fazie późnej apoptozy. Ekspresja mRNA dla genu *PD-L1* oraz badanych mikroRNA w komórkach czerniaka jest niezależna od dawki tlenu karlina. Ekspresja mRNA dla genu *PD-L1* jest najwyższa w hodowli z najwyższym stężeniem tlenu karlina (50 µg/ml), natomiast ekspresja badanych mikro-RNA — najwyższa w hodowlach prowadzonych z dodatkiem tlenu karlina w dawce 25 µg/ml.

Wnioski: Tlenek karlina działa proapoptotycznie oraz wywołuje martwicę zarówno komórek nowotworowych jak i prawidłowych fibroblastów. Nie wpływa na ekspresję genu *PD-L1* w komórkach czerniaka. Działa natomiast immunomodulująco na komórki fibroblastów (indukuje ekspresję genu *PD-L1*), co może doprowadzać do braku reakcji cytotoksycznej w stosunku do tkanki łącznej w trakcie immunoterapii za pomocą przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1 (zmniejszenie ryzyka powikłań immunoterapii).

P19

The frequency of incidental findings and subsequent evaluation in pilot silesian study of early lung cancer detection with low-dose CT

Sylwia Szablowska-Siwik¹, Ewa Wachuła¹, Weronika Bulska-Będkowska², Damian Czyżewski³, Mariusz Adamek³

¹Department of Oncology, School of Medicine with the Division of Dentistry

in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

²Department of Internal Medicine and Oncological Chemotherapy, School of Medicine

in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

³Department of Thoracic Surgery, School of Medicine with the Division of Dentistry

in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Introduction: The aim of this study was to assess the prevalence of clinically significant extrapulmonary findings in low dose chest CT (LDCT) for lung cancer screening in a cohort which participated in Pilot Silesian Study of Early Lung Cancer Detection.

Material and methods: We conducted a retrospective review of 1019 scans done in 601 participants of screening with LDCT. Reported incidental findings (IF's) other than pulmonary were classified by type and organ. Then we retraced the examinations that followed as a result of IF's including further diagnostic imaging, consultations and medical procedures.

Results: Of 876 extrapulmonary IF's found in 401 subjects, 483 (55.1%) were considered as non-cardiovascular. Majority of changes were related to skeletal system (291, 60.2%). Out of 147 abdominal findings the most common were liver, kidney and adrenal changes (48, 32 and 25 respectively). Cardiovascular IF's were found in 393 cases, of which the greatest clinical significance could have atherosclerotic lesions in coronary arteries and aorta diagnosed in 234 (59.5%) subjects. The other changes were related to calcifications in large vessels (140), valve defects (12). Six aortic aneurysms were identified that did not require further diagnostics and treatment. A total of 7 IF's were considered clinically significant and needed additional non-invasive diagnostic tests.

Conclusions: Taking into account the frequency of IF's occurrence, their potential impact should be included in the patient's shared decision making process. Screening programs should develop a standard approach for the assessment of IF's. However the incidence of medically important IF's in screening participant is relatively low.

P20

Zaburzenia funkcji tarczycy jako powikłanie leczenia niwolumabem wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Michał Szczyrek^{1,2}, Marta Dudzińska¹, Izabela Chmielewska², Joanna Świrski^{1,3}, Agnieszka Kolak², Robert Kiesko², Sławomir Mańdziuk², Paweł Krawczyk², Agata Smoleń⁴, Janusz Milanowski², Agnieszka Zwiolak^{1,3}

¹Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Klinika Endokrynologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

⁴Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wstęp: Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się dynamiczny rozwój nowych metod leczenia farmakologicznego raka płuc, w tym immunoterapii. Do tego grona należy niwolumab, będący przeciwciałem monoklonalnym, który poprzez hamowanie szlaku sygnałowego PD1-PD-L1 umożliwia wzrost aktywności limfocytów w mikrośrodowisku guza oraz w tkankach obwodowych. Celem badania była ocena występowania powikłań tyreologicznych w grupie pacjentów leczonych niwolumabem z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Materiał i metody: Badaniem objęto 23 pacjentów (12K, 11M, średnia wieku 66lat, $\pm$ 6,6SD) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB (n = 10) oraz IV (n = 13), w tym z rakiem płaskonabłonkowym (n = 9), rakiem gruczołowym (n = 12), NOS (n = 2). Czas obserwacji: od 12.2016–10.2018. Analizę objęto pacjentów Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii SPSK4 w Lublinie, włączonych do leczenia w ramach „programu rozszerzonego dostępu” do niwolumabu.

Wyniki: Przed włączeniem leczenia niwolumabem wszyscy pacjenci byli w eutyreozie, przy czym jedna osoba leczona była lewotyrosyną z powodu autoimmunizacyjnej choroby tarczycy. W toku immunoterapii u 5 pacjentów (21,7%) doszło do rozwoju zaburzeń tyreologicznych pod postacią: autoimmunizacyjnej choroby tarczycy (choroby Hashimoto) przebiegającej z niedoczynnością (n = 3, 13%) oraz subklinicznej nadczynności tarczycy (n = 2, 8,7%) (o niejasnym tle — w przypadku 1 pacjenta bez cech choroby autoimmunizacyjnej, drugi pacjent zmarł — brak możliwości oznaczenia przeciwciał). Zaburzenia funkcji tarczycy pojawiły się średnio po 2,8 miesiąca leczenia niwolumabem. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wiekiem zachorowania pacjenta, momentem włączenia niwolumabu, czasem trwania leczenia, linią zastosowanego leczenia jak też zmiennymi demograficznymi, co najprawdopodobniej jest wtórne do małej grupy badanej.

Wnioski: Leczenie niwolumabem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji gruczołu tarczowego, w szczególności na podłożu autoimmunizacyjnym, co implikuje potrzebę kontroli hormonalnej w trakcie procesu terapeutycznego. Powikłania endokrynologiczne mogą być skutecznie leczone farmakologicznie i nie wymagają odstawienia immunoterapii.

P21

Ocena klinicznej przydatności monitorowania dynamiki poziomu zmutowanego genu EGFR we krwi obwodowej chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych IKT EGFR

Adam Szepechiński¹, Maciej Bryl², Grzegorz Czyżewicz³, Katarzyna Duk¹, Aneta Zdrał¹, Stefan Rudziński¹, Mateusz Florczuk¹, Emil Wojda⁴, Daria Świniuch⁵, Rodryg Ramlau⁵, Paweł Śliwiński⁴, Aleksander Barinow-Wojewódzki², Joanna Chorostowska-Wynimko¹

¹Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu

³Oddział Onkologiczny Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie

⁴II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁵Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp: Płynna biopsja umożliwia detekcję mutacji genu *EGFR* (*EGFRm*+) w pozakomórkowym DNA niemal na każdym etapie postępowania klinicz-

nego; jest również potencjalnym narzędziem monitorowania skuteczności terapii IKT *EGFR* w czasie rzeczywistym. Prezentowana praca stanowi studium wykonalności ilościowego pomiaru pozakomórkowego DNA *EGFRm*+ we krwi obwodowej chorych na NDRP w trakcie leczenia IKT *EGFR* i wstępną ocenę możliwości wykorzystania tej metody w praktyce klinicznej.

Materiał i metody: 15 chorych (*EGFRm*+ w materiale tkankowym/cytologicznym) leczonych IKT *EGFR* w I linii (erlotynib n = 6, gefitynib n = 3, afatynib n = 6). Materiał stanowiła krew obwodowa pobierana prospektywnie: przed rozpoczęciem leczenia IKT *EGFR* (pomiar bazowy), co 4 tygodnie do potwierdzenia progresji (wg RECIST 1.1.) i po progresji. Detekcję i analizę mutacji *EGFR* w pozakomórkowym DNA z osocza chorych wykonano za pomocą platformy diagnostycznej 'Cobas' (Roche). Docelowa grupa badana: > 80 chorych na NDRP z mutacją aktywującą *EGFR* w tkance nowotworowej, leczonych IKT *EGFR*.

Wyniki: U 12 (80%) chorych odpowiedzi na leczenie towarzyszył spadek bazowego poziomu *EGFRm*+ w osoczu poniżej limitu detekcji w 1.–2. miesiącu terapii i następnie przez kolejne miesiące leczenia. U 3 (20%) chorych z odpowiedzią na leczenie nie wykryto *EGFRm*+ w osoczu przez cały okres obserwacji w badaniu. U 3 (20%) chorych bez odpowiedzi na IKT *EGFR* bazowy poziom *EGFRm*+ w osoczu nie obniżał się w okresie leczenia. Progresja molekularna (wzrost poziomu pozakomórkowego DNA *EGFRm*+) wyprzedzała kliniczną progresję choroby o 8-28 tygodni. U 4 (27%) chorych obserwowano jednoczesny wzrost stężenia pozakomórkowego *EGFRm*+ z mutacją aktywującą oraz mutacją oporności T790M. Wzrost stężenia T790M *EGFRm*+ poprzedzał kliniczne objawy progresji o 4–8 tygodni. Włączenie leczenia IKT *EGFR* III generacji w kolejnej linii skutkowało spadkiem poziomu T790M *EGFRm*+ poniżej limitu detekcji w 1.–2. miesiącu terapii.

Wnioski: Znacząca dynamika zmian poziomu (liczby kopii) DNA *EGFRm*+ w osoczu w trakcie leczenia IKT *EGFR* korelowała z odpowiedzią na lek i sygnalizowała molekularną progresję choroby na kilka miesięcy przed objawami klinicznymi. Badanie w toku.

P22

Ocena częstości, cech klinicznych i patologicznych raków płuca rozpoznanych u pacjentek leczonych z powodu raka piersi

Marek Szwieć^{1,2}, Joanna Tomiczek-Szwieć³, Paulina Myśliwiec¹, Małgorzata Wachowiak¹, Róża Poźniak-Balicka^{1,2}, Krzysztof Krasowski⁴, Amadeusz Polak⁴, Roman Lewandowski^{1,5}, Karolina Osowiecka⁴, Beata Chomiak¹

¹Lubuskie Centrum Onkologii Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego

³Opolskie Centrum Onkologii im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego, Zakład Histologii Uniwersytetu Opolskiego

⁴Centrum Monitorowania Chorób Nowotworowych Szpitala Uniwersyteckiego im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

⁵Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

⁶Katedra Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Wstęp: Pacjentki z rozpoznaniem rakiem piersi mają ryzyko rozpoznania kolejnego pierwotnego nowotworu na poziomie 15–45% [1]. Celem pracy była ocena częstości występowania, charakterystyka kliniczna, patologiczna rozpoznanych raków płuca oraz określenie wpływu kontroli onkologicznych na stadium zaawansowania rozpoznanych raków płuca w grupie pacjentek leczonych wcześniej z powodu raka piersi.

Materiał i metody: Analizę przeprowadzono w grupie 5081 pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi leczonych w Opolskim Centrum Onkologii (3693) i w Lubuskim Centrum Onkologii w Zielonej Górze (1388) w latach 2001–2014. Pacjentki były obserwowane do kwietnia 2018 roku. Dane dotyczące cech klinicznych i patologicznych rozpoznanych raków płuca uzyskano z analizy dokumentacji medycznej pacjentek.

Wyniki: Raka płuca rozpoznano u 25 pacjentek (0,5%). W 24 przypadkach zachorowania były metachroniczne. Średni czas od rozpoznania raka piersi do rozpoznania raka płuca wyniósł 5 lat (0,7–17 lat). Raka drobnokomórkowego rozpoznano u 6 (24%), niedrobnokomórkowego u 19 kobiet (76%). W przypadku raków drobnokomórkowych u pięciu rozpoznano chorobę w IV stopniu zaawansowania, a u jednej w stopniu IIIA. Radykalne leczenie chirurgiczne przeprowadzono u 3 pacjentek (15,8%). Zaawansowanie kliniczne w przypadku raków niedrobnokomórkowych ustalono dla 17 pacjentek. W 17,6% (3/17) stwierdzono I stopień zaawansowania, w 17,6% (3/17) II stopień, w 11,8% III, a w pozostałych 53,0% IV stopień zaawansowania. Na regularne kontrole z powodu przebytego leczenia raka piersi zgłaszało się 20 pacjentek. U 6 pacjentek wykonano obrazowe badanie w trakcie wizyty kontrolnej. W trakcie wizyt kontrolnych 80,0% pacjentek

nie zgłaszało objawów ze strony układu oddechowego, a rozpoznanie raka płuca odbyło się między zaplanowanymi badaniami kontrolnymi.

Wnioski: Jedynie w 4 przypadkach (20%) diagnostyka obrazowa została wykonana z powodu objawów zgłaszanych przez pacjentki podczas rutynowych kontroli. Regularne kontrole onkologiczne nie miały wpływu na wcześniejsze wykrycie raków płuca w grupie pacjentek leczonych z powodu raka piersi.

Piśmiennictwo:

1. Molina-Montes E, Requena M, Sanchez-Cantalejo E et al. Risk of second cancers cancer after a first primary breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015; 136(1): 158–171.

P23

Zaburzenia funkcji tarczycy jako powikłanie leczenia niwolumabem wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Michał Szczyrek^{1,2}, Marta Dudzińska¹, Izabela Chmielewska², Joanna Świrski^{1,3}, Robert Kieszko², Paweł Krawczyk², Agnieszka Kolak⁴, Michał Łoziński⁴, Sławomir Mańdziuk⁵, Agata Smoleń⁵, Janusz Milanowski², Agnieszka Zwolek^{1,3}

¹Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Klinika Endokrynologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

⁴Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

⁵Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Wstęp: Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się dynamiczny rozwój nowych metod leczenia farmakologicznego raka płuca, do których zalicza się immunoterapia. Do grupy immunoterapeutyków należy niwolumab, będący przeciwciałem monoklonalnym które przez hamowanie szlaku sygnałowego PD1-PD-L1 umożliwia wzrost aktywacji limfocytów w mikrośrodowisku guza oraz w tkankach obwodowych. Celem badania była ocena występowania powikłań tyreologicznych w grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych niwolumabem.

Materiał i metody: Badaniem objęto 23 pacjentów (12K, 11M, średnia wieku 66 lat, $\pm 6,6SD$) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB (n = 10) oraz IV (n = 13), w tym z rakiem płaskonabłonkowym (n = 9), rakiem gruczołowym (n = 12) oraz NOS (n = 2). Analizę objęto pacjentów Kliniki Pneumologii, Onkologii i Alergologii oraz Oddziału Onkologii Klinicznej i Chemioterapii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 4 w Lublinie włączonych do leczenia w ramach programu rozszerzonego dostępu do terapii niwolumabem i obserwowanych w okresie od listopada 2016 do października 2018 roku.

Wyniki: Przed włączeniem leczenia niwolumabem wszyscy pacjenci byli w eutyreozie, przy czym jedną osobę leczono lewotyrosyną z powodu autoimmunizacyjnej choroby tarczycy. W toku immunoterapii u 5 pacjentów (21,7%) doszło do rozwoju zaburzeń tyreologicznych pod postacią: autoimmunizacyjnej choroby tarczycy (choroby Hashimoto) przebiegającej z niedoczynnością (n = 3, 13%) oraz subklinicznej nadczynności tarczycy (n = 2, 8,7%) o niejasnym tle — w przypadku jednego pacjenta bez cech choroby autoimmunizacyjnej, drugi pacjent zmarł (brak możliwości oznaczenia przeciwciał). Zaburzenia funkcji tarczycy pojawiły się średnio po 2,8 miesiącach leczenia niwolumabem. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wiekiem zachorowania pacjenta, płcią, statusem palenia papierosów, czasem trwania leczenia, linią zastosowanego leczenia a ryzykiem wystąpienia zaburzeń tyreologicznych.

Wnioski: Leczenie niwolumabem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji gruczołu tarczowego, w szczególności o podłożu autoimmunizacyjnym, co implikuje potrzebę kontroli hormonalnej w trakcie procesu terapeutycznego. Powikłania endokrynologiczne mogą być skutecznie leczone farmakologicznie i najczęściej nie wymagają odstawienia immunoterapii.

P24

Afatynib w leczeniu pacjenta z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca

Daria Świniuch^{1,2}, Katarzyna Stencel^{1,2}, Maciej Krawczyk¹, Rodryg Ramlau^{1,2}

¹Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu, w tym afatynib, stanowią grupę leków stosowanych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* umożliwia dobór właściwego leczenia u pacjentów mających szansę odnieść realne korzyści z nowych terapii.

W pracy przedstawiono skuteczność terapii i działania niepożądane afatynibu u pacjenta z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca lewego z obecnością delekcji w eksonie 19 genu *EGFR*.

W wyjściowym badaniu PET 48-letniego pacjenta stwierdzono guz płuca lewego w stopniu IVA (T2a N3 M1a) z guzkami wtórnymi w obu płucach. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia pierwszej linii inhibitorem kinazy tyrozynowej w dawce 40 mg/dobę. Po 3 tygodniach leczenia w związku z dobrą tolerancją, dawkę zwiększono do 50 mg/dobę.

W ocenie obrazowej w tomografii komputerowej po 8 tygodniach leczenia stwierdzono stabilizację według RECIST 1.1. W kolejnej ocenie po 3 miesiącach stwierdzono częściową odpowiedź, opisana została wówczas spikularna masa w LS10 o wymiarach 17 × 10 mm.

Z uwagi na pojawienie się po 5 miesiącach leczenia zmian skórnych w stopniu 3., przerwano dawkowanie na 7 dni. Włączono doustnie antybiotyki, miejscowo maść steroidową i antybiotykiem oraz emolienty. Po uzyskaniu poprawy do stopnia 1. toksyczności skórnej, wznowiono terapię afatynibem w zredukowanej dawce 40 mg/dobę.

W badaniu PET wykonanym z inicjatywy własnej pacjenta po 6 miesiącach leczenia stwierdzono całkowitą regresję metaboliczną i niemal całkowitą regresję morfologiczną guza płuca lewego oraz całkowitą regresję guzków przerzutowych w obu płucach. Opisywana wcześniej spikularna zmiana była nieaktywna metabolicznie. W badaniu tomografii komputerowej wykonanym po miesiącu zmiana spikularna miała wymiary 15 × 9 mm. Obecnie po 10 miesiącach leczenia utrzymuje się częściowa odpowiedź. W dalszym ciągu stwierdza się obecność w LS10 spikularnej zmiany o wymiarach 15 × 9 mm oraz zmiany skórne w stopniu 1. Pacjent kontynuuje leczenie afatynibem.

P25

EGFR mutations detection in circulating tumor DNA as useful predictive test for osimertinib treatment

Andrzej Tysarowski^{1,2}, Katarzyna A. Seliga¹, Magda Knetki-Wróblewska³, Aleksandra Gos¹, Renata Zub¹, 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. As malignant cells evolve, mutations triggering *EGFR*-resistance against 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. Standard *EGFR* testing in tumor biopses has many drawbacks (eg. insufficient/not accessible tumor

tissue) and only tumor fragment is tested. Hence, analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) released from malignancy cells seem an alternative method, also for monitoring therapy response.

The aims of the study are: to present the results of qPCR-based ctDNA analysis in the group of: 60 patients before TKI therapy and 45 patients during TKI treatment and to assess the efficacy of osimertinib treatment in p.Thr790Met-positive patients.

In a group of patients before TKI treatment, activating mutations were present in 11/60 (18%) cases. In 28/45 (62%) patients during treatment, the p.Thr790Met resistance mutation was detected, in 23 of them osimertinib treatment was introduced. In 12/23 cases (52%) partial response was observed, while in 9/23 (39%) stabilization and in 2/23 (9%) progression occurred. Our result indicate *EGFR* testing in ctDNA is an effective and rapid method for therapy response monitoring. Introduction of osimertinib is beneficial for majority of p.Thr790Met-positive patients.

P26

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, Aleksandra Gos², Renata Zub², Marzenna Kotarska-Puerto⁴, Dariusz Kowalski³, Maciej Krzakowski³, 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

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

⁴Roche, Basel, Switzerland

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.

82 clinical specimens screened by IHC were positive and further analyzed by NGS. The presence of gene fusions was confirmed molecularly in 14 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.

P27

Wdrożenie systemu Lung-RADS™ w NDTK — szansa na lepszą kontrolę nadrozpoznowalności (overdiagnosis) w skriningu raka płuca?

Ewa Wachuła¹, Sylwia Szablowska-Siwik¹, Anita Gorzelak¹, Damian Czyżewski², Mariusz Adamek²

¹Katedra Onkologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra Radioterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Katedra Torakochirurgii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Wstęp: Duży odsetek wyników fałszywie pozytywnych wymusił modyfikację metod oceniających zmiany w NDTK używanej w skriningu raka

płuca. Pierwotnie za wynik pozytywny uznawano guzki nieuwypnione ≥ 4 mm, natomiast aktualnie ACR LungRADS rekomenduje guzki ≥ 6 mm należące do kategorii 3 i 4. To pozwoliło na redukcję wyników fałszywie pozytywnych i uniknięcie efektu „overdiagnosis” (niepotrzebnych interwencji).

Materiał i metody: Retrospektywnie przeanalizowano 601 pierwszorundowych skanów NDTK, wykonanych w latach 2010–2012 u bezobjawowych ochotników Śląskiego Pilotażowego Programu Wykrywania Wczesnego Raka Płuca z historią palenia przynajmniej 20 paczkalet, którzy aktywnie palili tytoń lub rzucili palenie w ciągu ostatnich 15 lat. Dokonano analizy interwencji nieinwazyjnych (dodatkowe badania TK z kontrastem) i inwazyjnych (bronchoskopie, EBUS, biopsje, operacje) realnie wykonanych, a następnie dokonano oceny guzków według systemu Lung-RADS™, szeregując je do 2, 3, 4A i B grupy. Oszacowano odsetek interwencji, których można było uniknąć przy zastosowaniu kryteriów ACR LungRADS™.

Wyniki: U 265 osób zidentyfikowano 1016 guzków o morfologii litej, częściowo-litej i nielitej. Wykonano 87 interwencji, w tym 58 (66,6%) nieinwazyjnych i 29 (33,3%) inwazyjnych. Wśród guzków należących do kategorii 4A i B zidentyfikowano 8 raków, 1 guzek złośliwy został przeoczony (wynik fałszywie ujemny), w 1 przypadku rozpoznano przerzuty raka jelita grubego. Przy zastosowaniu kryteriów LungRADS™ można było uniknąć wykonania 34,4% badań nieinwazyjnych oraz 8% interwencji inwazyjnych w kategoriach 2 i 3.

Wnioski: System klasyfikacji ACR LungRADS okazał się praktycznym narzędziem do oceny guzków płuca, dzięki któremu udało się istotnie ograniczyć efekt „overdiagnosis” szczególnie w kategorii 2 gdzie prawdopodobieństwo raka płuca wynosi $< 1\%$.

P28

Wpływ rozedmy na liczbę i jakość guzków płuca rozpoznanych w skryningowej NDTK klatki piersiowej w populacji zamieszkującej tereny Śląska

Ewa Wachuła¹, Sylwia Szablowska-Siwik¹, Sergiusz Nawrocki², Damian Czyżewski³, Mariusz Adamek³

¹Department of Oncology, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

²Department of Radiotherapy, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

³Department of Thoracic Surgery, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Wstęp: Niskodawkowa tomografia komputerowa (NDTK) w skriningu raka płuca jest przydatnym narzędziem w rozpoznawaniu guzków płuca oraz rozedmy płucnej. W pracy przeanalizowano wpływ obecności rozedmy na profil ilościowy i jakościowy guzków płucnych.

Materiał i metody: Zbadano 601 NDTK u bezobjawowych ochotników Śląskiego Pilotażowego Programu Wykrywania Wczesnego Raka Płuca (WWRP) z historią palenia przynajmniej 20 paczkalet. Rekrutację przeprowadzono w latach 2010–2012. Rozpoznano 1016 guzków, które retrospektywnie stratyfikowano do 4 grup: Grupa 1 — rozedma bez guzków ($n = 107$); Grupa 2 — rozedma współistniejąca z guzkami ($n = 99$); Grupa 3 — guzki bez rozedmy (166); Grupa 4 — bez guzków i rozedmy ($n = 229$). Oceniono wpływ rozedmy i czynników demograficznych na guzki.

Analizę statystyczną wykonano w programie IBM SPSS Statistics wersja 24, wykorzystując testy Shapiro-Wilka, Manna-Whitneya, chi-kwadrat. Wszystkie testy były dwustronne, za poziom istotności przyjęto $\alpha = 0,05$.

Wyniki: Guzki płuca stwierdzono w 265 (44,1%) badaniach NDTK, rozedmę w 206 (34,3%). 40,3% guzków (410/1016) koegzystowało z rozedmą 48 v. 42% ($p = 0,003$). Szacunkowo 1,99 guzka przypadło na 1 osobę w Grupie 2, a 1,53 w Grupie 3. W Grupie 2 rozpoznano 3 wczesne raki płuca, a w Grupie 4 — 4 (HR = 0,7 95% CI 0,16–1,02). Według prognoz co 136 guzek był potencjalnie złośliwy u co 33 osoby w sub-kohorcie z rozedmą, a co 151 guzek u co 41 osoby w sub-kohorcie bez rozedmy. W Grupie 2 częściej rozpoznawano większe guzki (przynajmniej jeden > 5 mm, w zakresie od 6–19 mm; $p = 0,009$), w 90% były mnogie ($p = 0,024$), częściowo-lite (93,4 v. 88,4; $p = 0,003$); Guzki współistniejące z rozedmą dominowały u ludzi starszych (66 v. 63 lata; $p = 0,001$) z długim czasem ekspozycji na tytoń (średnia paczkalet: 39,3 v. 33,6, $p < 0,003$).

Wnioski: Guzki częściej były rozpoznawane w koegzystencji z rozedmą, u osób starszych, przewlekłe palących. U osób z grupy dużego ryzyka raka płuca obecność rozedmy może stanowić dodatkowe kryterium włączenia do skriningu i powinno budzić czujność onkologiczną.

P29

Rzadka przyczyna guzów płuc oraz powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia imitująca raka płuca

Małgorzata Wojtyś¹, Agnieszka Piekarska², Michał Kunc³, Wojciech Biernat³, Jan Maciej Zaucha², Janusz Wójcik¹, Piotr Waloszczyk⁴, Konrad Ptaszyński⁵, Jacek Alchimowicz¹, Bartosz Kubisa¹, Piotr Lisowski⁶, Tomasz Grodzki¹

¹Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra i Zakład Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴NZOZ Zdunomed Szczecin

⁵Zakład Patomorfologii, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie

⁶Studenckie Koło Naukowe Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

Wstęp: Choroba Castlemana (CD) to rzadka jednostka chorobowa w której dochodzi do nienowotworowego rozrostu komórek układu limfatycznego w węzłach chłonnych lub poza nimi. Choroba Castlemana może występować we wszystkich częściach ciała: w tkance limfatycznej klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy oraz szyi, a także tkankach pozalimfatycznych

(płuca, trzustka, krtań, mięśnie). Siedemdziesiąt procent jej przypadków jest zlokalizowanych w obrębie klatki piersiowej.

Materiał i metody: Dokonano analizy retrospektywnej wyników badań histopatologicznych wszystkich pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem CD w latach 2002–2018 w dwóch ośrodkach akademickich w Polsce.

Wyniki: Grupa chorych z rozpoznaniem CD liczyła 21 osób, w tym 12 kobiet. Pacjenci byli w wieku od 15 lat do 79 lat z chorobą zlokalizowaną w różnych obszarach: szyja (5 osób), klatka piersiowa (8 osób), dół pachowy (1 osoba), jama brzuszna (4 osoby), uogólniona limfadenopatia (3 osoby). U jednego z pacjentów występowała limfadenopatia śródpiersia oraz obustronne nacieki płuc. U innego pacjenta stwierdzono nacieki w obu płucach oraz ogniska osteolityczne w kręgosłupie. Cechy kliniczne i radiologiczne sugerowały raka płuca. Pomimo szeroko zakrojonej diagnostyki nie ustalono etiologii zmian. Rozpoznanie uzyskano dopiero na podstawie materiału operacyjnego. W opisanej grupie dominowała postać naczyniowo-szklista (62%). Postać zlokalizowana występowała u 13 pacjentów (62%) i obejmowała 11 postaci naczyniowo-szklistych oraz dwie postaci plazmatyczno-komórkowe. Pozostałe 8 przypadków wieloogniskowych stanowiły dwie osoby z postacią naczyniowo-szklistą, pięć osób z postacią plazmatyczno-komórkową oraz jedna z postacią mieszaną.

Wnioski: Trudności w rozpoznaniu CD zdarzają się często, gdyż może ona imitować inne jednostki chorobowe, w tym także raka płuca. Badanie histopatologiczne jest niezbędne dla potwierdzenia ostatecznego rozpoznania.

SPRAWOZDANIA

S1

Pielęgniarki onkologiczne w Toronto

Janina Książek¹, Monika Pawlak²

¹Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego Katedry Pielęgniarstwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Polska Grupa Raka Płuca (PolGRP) we współpracy z Polskim Stowarzyszeniem Pielęgniarek Onkologicznych (PSPO) wyłoniła w 2018 roku stypendystki do programu szkoleniowego w Toronto:

- dr n. med Janina Książek — specjalistka pielęgniarstwa chirurgicznego, kierownik Zakładu Pielęgniarstwa Chirurgicznego Katedry Pielęgniarstwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Prezes Terenowego Oddziału Stowarzyszenia Pielęgniarek Onkologicznych w Gdańsku, Wiceprezes Stowarzyszenia Walki z Rakiem Płuca w Gdańsku;
- mgr Monika Pawlak — specjalistka pielęgniarstwa onkologicznego, pielęgniarka oddziałowa Oddziału Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
- mgr Monika Cieplak — pielęgniarka pracująca w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie.

Współpraca Polskiej Grupy Raka Płuca oraz *Princess Margaret Hospital w Toronto* — UHN (*University Health Network*), zaowocowała opracowaniem programu — *Personalized Learning Program TM* (PLPTM), który pozwolił dwóm stypendystkom (dr Janinie Książek i mgr Monice Pawlak) uczestniczyć w tygodniowym szkoleniu, a trzeciej pielęgniarce (Monice Cieplak) w wizycie obserwatorskiej. Udział w *Personalized Learning Program* został potwierdzony certyfikatem z odbytego szkolenia.

Ponadto, dzięki PolGRP reprezentantki wzięły udział w *World Conference of Lung Cancer*, gdzie był szeroko rozbudowany program pielęgniarstwa. Sesje pielęgniarstwa podzielono na panele: badania kliniczne, pielęgniarstwo w radioterapii, chemioterapii, immunoterapii. Interesujący okazał się panel — TeleNursing, gdzie część państw przedstawiała szeroko zaawansowane działania w tym zakresie. Można było się przekonać, że część krajów zaczyna już promować takie działania jako wizyty patronażowe

bądź diagnostyczno-terapeutyczne. Swoimi doświadczeniami stypendystki będą się dzielić na konferencjach organizowanych przez PolGRP i PSPO.

S2

Relacja z wyjazdu naukowego

Marcin Ostrowski

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

W dniach 26–28 września 2018 roku miałem przyjemność obserwować pracę lekarzy w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej oraz zwiedzić laboratoria badawcze szpitala *Princess Margaret Cancer Centre* będącego częścią *University Health Network* w Toronto (Kanada).

Princess Margaret Cancer Centre jest jednym z największych ośrodków kompleksowego leczenia onkologicznego na świecie. Obejmuje ponad 26 klinik i 200 łóżek szpitalnych i zatrudnia ponad 3000 pracowników, hospitalizuje ponad 400 tysięcy osób rocznie.

W Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej wykonuje się ponad 170 przeszczepień płuc rocznie, co czyni ośrodek największym centrum przeszczepowym płuc w Ameryce Północnej. Ponadto, wykonuje się tam pełen profil leczenia chirurgicznego schorzeń klatki piersiowej, w tym zabiegi operacyjne robotem Da Vinci, sublobarne resekcje płuc i wideotorakoskopowe resekcje przełyku.

W 2017 roku na działalność naukową laboratoriów szpitala *Princess Margaret Cancer Centre* przeznaczono ponad 110 milionów dolarów amerykańskich, otworzono ponad 200 nowych projektów badawczych i opublikowano ponad 1190 artykułów naukowych. Wśród długiej historii ośrodka naukowego jest wiele przełomowych dokonań, między innymi odkrycie insuliny czy receptorów limfocytu T.

Cenny pobyt w *Princess Margaret Centre* był możliwy dzięki stypendium Polskiej Grupy Raka Płuca, z którego mogłem skorzystać. W jego ramach, poza pobytem w szpitalu, umożliwiono mi również czynne uczestnictwo w 19. Światowej Konferencji Raka Płuca (23–26 września br., Toronto, Kanada). Nabyta wiedza, poszerzone horyzonty i nowe kontakty bez wątpienia przysłużą się pracy naukowej i leczniczej po powrocie do domu.