

**Joanna Chorostowska-Wynimko**

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

## Rak płuca w 2020 r.

**R**ak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby zgonów nowotworowych. Zgodnie z ostatnimi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 r. na raka płuca zachorowało 21 545 osób, a zmarły 23 324 osoby, co czyni go główną przyczyną zgonów onkologicznych w Polsce (23,4%). Co więcej, w ostatnich dekadach zapadalność i umieralność z powodu raka płuca wśród kobiet rośnie, a wśród mężczyzn pozostaje na stabilnym poziomie [1]. Skala problemu i niekorzystna dynamika epidemiologiczna stały się w ostatnich latach bodźcem do poszukiwania nowych rozwiązań i wręcz rewolucyjnych zmian w standardach diagnostyki i leczenia tego nowotworu, a także wprowadzenia do rutynowego postępowania klinicznego nowych terapii i nowych technologii. Tempo, w jakim poszerza się zakres wiedzy i umiejętności wymaganych od poszczególnych specjalistów zajmujących się tą grupą chorych, narzuca również zmiany w organizacji opieki i procedur klinicznych, a w szczególności ściślejszą i bardziej efektywną współpracę lekarzy różnych specjalności. Fundamentalne znaczenie zespołów wielodyscyplinarnych ułatwiających i narzucających taką formę organizacji ośrodków odpowiedzialnych za diagnostykę i leczenie raka płuca, i to w rozumieniu znacznie szerszym niż konsylia lekarskie, podkreśla kilka ważnych dokumentów opublikowanych w minionym roku, zwłaszcza wspólne zalecenia kilkunastu europejskich towarzystw lekarskich i stowarzyszeń pacjentów [2]. Ten dokument dosyć szczegółowo wskazuje, jak powinna wyglądać optymalna struktura ośrodka lub ściśle

współpracujących ośrodków pulmonologicznych, torakochirurgicznych i onkologicznych, aby zapewnić szybką, nowoczesną i skuteczną diagnostykę i terapię raka płuca.

Tego typu ośrodki powinny powstawać zwłaszcza tam, gdzie rozwijany jest program wczesnej diagnostyki raka płuca metodą niskodawkowej tomografii komputerowej. Warto przypomnieć, że rozruch Ogólnopolskiego Programu Wczesnego Wykrywania Raka Płuca za Pomocą Niskodawkowej Tomografii Komputerowej w 2020 r. zbiegł się z wybuchem pandemii COVID-19, jednak w miarę postępu programu szczepień należy oczekiwać stopniowego powrotu do zaplanowanych aktywności. W tym kontekście bardzo istotna jest współpraca pomiędzy lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej a specjalistami chorób płuc, którzy powinni identyfikować osoby z grup ryzyka kwalifikujące się do screeningu. Kryteria przyjęte przez program to wiek 55–74 lat, wywiad palenia co najmniej 20-paczkolet i ewentualny okres abstynencji tytoniowej nie dłuższy niż 15 lat. Palacze i byli palacze eksponowani na działanie szkodliwych związków wziewnych, z rodzinnym wywiadem raka płuca lub ze współistniejącymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego, takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc czy śródmiąższowe włóknienie płuc, mogą być włączani do programu od 50. roku życia. Wspólne stanowisko Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Europejskiego Towarzystwa Radiologów opublikowane w 2020 r. podkreśla krytyczne znaczenie współdziałania różnych specjalności, zwłaszcza pulmonologów (kwalifikacja do

programu) i radiologów (ocena badań obrazowych), dla powodzenia programów wczesnej diagnostyki raka płuca [4].

Etap właściwej diagnostyki, już celowanej na raka płuca, narzuca konieczność sprawnego wykonania i umiejętnej oceny badań obrazowych, zwłaszcza tomografii komputerowej klatki piersiowej, które ukierunkowują dalsze postępowanie, szczególnie badania inwazyjne wykonywane w celu pobrania materiału do oceny patomorfologicznej. Doświadczenia z europejskiego badania screeningowego NELSON opublikowane w 2020 r. wskazują, że pierwszy etap realizacji, pierwsza runda badań tomograficznych, wiąże się z istotnym wzrostem liczby chorych wymagających dodatkowych procedur diagnostycznych (nawet o 19%) [5]. Co więcej, guzki wymagające diagnostyki inwazyjnej są w przytłaczającej większości drobne, o średnicy ok. 1–1,4 mm, i zlokalizowane obwodowo. To wskazuje na konieczność udziału w diagnostyce doświadczonych i dobrze wyposażonych ośrodków endoskopii interwencyjnej współpracujących z równie doświadczonymi ośrodkami patomorfologicznymi. Ważne jest zachowanie standardów pobrania, transportu, opracowania i oceny materiału biopsyjnego, które w 2020 r. opublikowało Polskie Towarzystwo Patologów [6]. Dokument ten określa m.in. zalecaną liczbę wycinków w zależności od techniki pobrania oraz wskazuje zalecany zakres oceny patomorfologicznej. Co istotne, podkreśla znaczenie prawidłowo przeprowadzonych procedur patomorfologicznych dla dalszej diagnostyki molekularnej. U osób z zaawansowanym procesem chorobowym, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego patomorfologodzy są zobligowani do wykonania oceny biomarkerów predykcyjnych metodą immunohistochemii. W warunkach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia dla raka płuca jest to ekspresja białka fuzyjnego ALK i PD-L1 u chorych na niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) lub tylko PD-L1 w przypadku płaskonabłonkowego NDRP. Dalsza diagnostyka, obejmująca ocenę obecności specyficznych zmian molekularnych w komórkach nowotworowych w obrębie genów EGFR, ALK lub ROS1, powinna zostać wykonana równocześnie w laboratorium legitymującym się odpowiednimi certyfikatami europejskiego programu kontroli jakości. Ekspertyza i doświadczenie ośrodków diagnostyki molekularnej nabierają coraz większego znaczenia. Ostatnie zalecenia amerykańskie opublikowane pod koniec 2020 r. znacząco poszerzyły wskazania

do pełnej diagnostyki molekularnej – na wszystkich chorych na NDRP, w tym raka płaskonabłonkowego, zwiększyły też liczbę obligatoryjnie ocenianych biomarkerów. Poza ekspresją białka PD-L1 analizie powinny podlegać geny: *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF*, *RET*, *NTRK*, oraz mutacje pomijające w eksonie 14 genu *MET* [7]. Diagnostyka molekularna wymaga więc zastosowania szeregu nowoczesnych, wyskospecjalistycznych metod, dobieranych w zależności od analizowanego biomarkera, rodzaju i jakości próbki. Podstawowym narzędziem staje się sekwencjonowanie nowych generacji. Wyzwaniem dla klinicystów jest interpretacja wyników badań. Będzie więc rosło praktyczne znaczenie zespołów wielodyscyplinarnych.

Obok tradycyjnych metod – radioterapii i chemioterapii – od kilku lat do leczenia zaawansowanej postaci raka płuca dostępne są leki ukierunkowane molekularnie oraz leki immunokompetentne. W 2020 r. poszerzono program lekowy o drugą generację inhibitorów ALK (alektynib, certynib). Pojawiła się możliwość stosowania tej grupy leków zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia, również w formie terapii sekwencyjnej (np. u chorych z rearanżacją genu ALK – inhibitor kinazy ALK I lub II generacji w pierwszej linii leczenia, a po progresji ewentualna kwalifikacja do leczenia kolejnym inhibitorem kinazy ALK). Uzupełniono również listę preparatów immunokompetentnych do stosowania w drugiej linii leczenia o atezolizumab. Dzięki kluczowym zmianom wprowadzonym pod koniec 2020 r. wkraczamy w nowy rok z dostępem do inhibitora kinazy EGFR II generacji – ozymertynibu już w I linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP, również u chorych z klinicznie stabilnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, oraz z możliwością korzystania z leczenia konsolidującego durwalumabem po jednoczesnej chemioterapii u chorych w III stopniu zaawansowania. Pacjenci z wszystkimi podtypami NDRP otrzymali również szansę na leczenie immunokompetentne niezależnie od poziomu ekspresji białka PD-L1. Pembrolizumab może być stosowany, nawet jeśli ekspresja PD-L1 jest < 50% – w takiej sytuacji w skojarzeniu z chemioterapią dobraną odpowiednio do podtypu raka.

W tym kontekście szybka, kompletna i kompleksowa diagnostyka zmian w płucach, a później raka płuca, obejmująca pełny zakres markerów zgodnie z aktualnym programem lekowym, nabiera coraz większego znaczenia. Stworzenie ośrodków szybkiej diagnostyki i leczenia raka płuca w Polsce staje

się pilną potrzebą. W 2020 r. dały temu wyraz dwa dokumenty opracowane przez grupę ekspertów reprezentujących różne specjalności zaangażowane w opiekę nad tą grupą chorych. Zachęcam do ich lektury, dają bowiem doskonały obraz trudności, również organizacyjnych, z którymi borykamy się na co dzień [8, 9].

#### Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. [www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl) [dostęp: 15.01.2021].
2. Berghmans T, Lievens Y, Aapro M i wsp. European Cancer Organisation Essential Requirements for Quality Cancer Care (ERQCC): Lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 150: 221-239.
3. [https://www.power.gov.pl/media/72320/Zalacznik\\_17\\_Ogolnopolski\\_Program\\_WWRP.pdf](https://www.power.gov.pl/media/72320/Zalacznik_17_Ogolnopolski_Program_WWRP.pdf) [dostęp: 15.01.2021].
4. Kauczor H-U, Baird A-M, Blum TG i wsp. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900506.
5. Koning H, Aals C, Jong P i wsp. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382: 503-513.
6. Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii. <http://pol-pat.pl/index.php/2020/08/29/standardy-i-wytyczne-w-patomorfologii/> [dostęp: 15.01.2021].
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2021, December 15<sup>th</sup>, 2020.
8. Chorostowska-Wynimko J, Kranke R, Antczak A i wsp. Diagnostyka raka płuca: stan obecny i obszary poprawy. *Pneum Pol* 2020; 1: 68-84.
9. Chorostowska-Wynimko J, Kranke R, Antczak A i wsp. Kompleksowa diagnostyka raka płuca: koncepcja i model funkcjonalny. *Pneum Pol* 2020; 1: 85-92.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko  
Zakład Genetyki i Immunologii  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
e-mail: [j.chorostowska@gmail.com](mailto:j.chorostowska@gmail.com)