

14. svetová konferencia o karcinóme pľúc v Amsterdame

Úvod

14. svetová konferencia o karcinóme pľúc (WCLC, *World Conference on Lung Cancer*) sa konala 3. – 7. júla 2011 v kongresovom centre RAI Amsterdam. Išlo o najväčšiu medzinárodnú konferenciu usporiadanú IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) a najväčšou konferenciou zameranou na problematiku karcinómu pľúc, aká sa doteraz konala. Základné čísla o konferencii, v porovnaní s predchádzajúcou (San Francisco, 2009), ktorá držala rekordy doteraz, sú v tabuľke 1. (1, 2).

Prekvapujúce bolo, že asi 1 500 účastníkov sa registrovalo až pri začiatku konferencie. To mohol byť jeden z dôvodov organizačných problémov, ktoré sa prejavili trošku nesprávnym odhadom či podcenením záujmu o program a návštevnosť, zvlášť niektorých sekcií. Ale, samozrejme, klady konferencie, hlavne odborná kvalita programu, výrazne prevládali drobné problémy. Čo sa týka kľúčových prezentácií, dovolil by som si čitateľom priblížiť v prvom rade tie, ktoré odzneli na „*Presidential Symposium*“, t. j. tie, ktoré vedecký výbor konferencie pokladal za najlepšie.

Genómová charakteristika a cielená liečba pri skvamocelulárnom karcinóme pľúc

Pokroky v molekulárnej biológii sa pri liečbe karcinómu pľúc doteraz týkajú (oveľa) viac adenokarcinómov (AC), resp. iných typov nemalobunkového karcinómu pľúc (NMBKP), než skvamocelulárneho karcinómu (SCK). Práca uskutočnená pod vedením NCI (*National Cancer Institute*) USA, na ktorej sa podieľali viaceré centrá v USA a (jedno) v UK, uviedla výsledky detailnej genómovej analýzy 118 SCK a k nim pridružených normálnych, nenádorových vzoriek (3). Lepšie poznanie genómových abnormalít pri SCK má veľký význam pre určenie nových cieľov budúcich cielených liečiv (tabuľka 2).

Tabuľka 1. WCLC v číslach.

	WCLC 2009, San Francisco	WCLC 2011, Amsterdam
Zúčastnené krajiny	85	> 90
Registrovaní účastníci	6 215	7 031*
Počet prijatých abstraktov	1 531	1 880
Počet členov IASLC	1 994	2 692

* Publikované: 7 000, spresnené organizátormi na 7 031



Tabuľka 2. Výsledky genómovej analýzy skvamocelulárneho karcinómu pľúc, naznačujúce nové ciele liečby – súhrn.

Gén	Abnormalita	Výskyt
FGFR1	Amplifikácia	20 – 25 %
FGFR2	Mutácia	5 %
PIK3CA	Mutácia	9 %
PTEN	Mutácia/delécia	18 %
CCND1	Amplifikácia	8 %
CDKN2A	Delécia/mutácia	45 %
PDGFRA	Amplifikácia/mutácia	9 %
EGFR	Amplifikácia	10 %
MCL1	Amplifikácia	10 %
BRAF	Mutácia	3 %
DDR2	Mutácia	4 %
ERBB2	Amplifikácia	2 %

Zlepšenie prežitia starších pacientov so štádiom I NMBKP v Holandsku medzi rokmi 2003 – 2009

V Holandsku bolo v rokoch 2001 až 2009 v staršej populácii (930 000 vo veku 75 rokov a viac) zistených celkom 4 605 prípadov NMBKP v štádiu I: 37 % bolo liečených chirurgicky, 34 % bolo liečených rádioterapiou, 29 % nebolo liečených (4). V roku 2003 bolo neliečených takmer 40 % starších pacientov. Ak pre stav pacienta nebola použitá chirurgická resekcia, často nebola použitá ani štandardná rádioterapia. Analýza údajov Národného onkologického registra ukázala, že postupné rozšírenie stereotaktickej ablatívnej rádioterapie (SABR), ku ktorému došlo v rokoch 2003 – 2007, viedlo k významnému zlepšeniu celkového prežitia starších pacientov so štádiom I NMBKP (tabuľka 3) (4).

SABR je ambulantne podávaná, vysoko efektívna metóda liečby s lokálnou mierou kontroly ochorenia nad 90 %. Aj keď bolo počas sledovaného obdobia (2001 – 2009) potvrdené aj zlepšené celkové prežitie pacientov liečených resekciou nádoru ($p < 0,0001$), „starší pacienti,

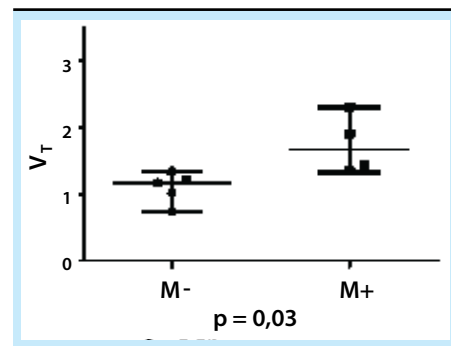
Onkológia (Bratislava), 2011; roč. 6 (5): 306–308

Tabuľka 3. Štádium I NMBKP u starších pacientov v Holandsku – zlepšenie výsledkov liečby rádioterapiou (RT) pri dostupnosti stereotaktickej ablatívnej rádioterapie (SABR).

	2001 – 2003	2007 – 2009
Dostupnosť SABR	Nie	Plne*
Miera použitia RT	31,7 %	37,7 %
Medián celkového prežitia	16,8 mes.	26,1 mes.
HR, p	HR: 0,59 (95 %CI: 0,50 – 0,70), $p < 0,0001$	

*použitá u 70 % liečených RT

Obrázok 1. Objemová distribúcia (V_T) [^{11}C] erlotinibu pri PET u pacientov s NMBKP s pozitívnym (M+) alebo negatívnym (M-) mutačným stavom EGFR.



ktorí sú schopní podstúpiť chirurgickú resekciu, by mali byť informovaní o SABR ako o alternatívnej kuratívnej metóde, zvlášť ak 30-dňová mortalita u chirurgických pacientov bola 3,9 % a 90-dňová 7 %“ (4).

In-vivo určenie pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami receptora epidermálneho rastového faktoru pomocou [^{11}C]erlotinibu a pozitronovej emisnej tomografie

Práca uskutočnená v centrách v Holandsku a vo Švédsku zaujala hlavne originálnou myšlienkou a efektívnosťou jej overenia. Je známe, že približne 10 % pacientov s AC pľúc má aktívne mutácie EGFR (receptora epidermálneho rastového faktoru). Títo pacienti sú štandardne liečení tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI) EGFR. Nádorové vzorky sú však nezriedka príliš malé na určenie mutačného stavu EGFR. Keďže mutovaný EGFR má väčšiu afinitu ku EGFR TKI, zvýšené nádorové vychytávanie [^{11}C]erlotinibu pri PET (pozitronovej emisnej tomografii) by

mohlo umožniť určenie pacientov s mutovaným EGFR. Túto hypotézu overili autori v súbore 10 pacientov. Päť malo NMBKP s aktivujúcou mutáciou EGFR (M+) a 5 NMBKP bez nej (M-). Posúdená bola objemová distribúcia (VT, bez jednotiek) [¹¹C]erlotinibu pri PET. Nádorová akumulácia [¹¹C]erlotinibu bola preukazne vyššie v skupine M+ než v skupine M- (VT: 1,70 vs. 1,18, $p = 0,03$) (obrázok 1) (5).

Odpoveď na liečbu, v zmysle docielenej nádorovej regresie, bola iba u pacientov s vysokým vychytávaním [¹¹C]erlotinibu. Autori uzatvárajú, že použitie PET s [¹¹C]erlotinibom sa zdá byť nádejnou neinvazívnou in-vivo metódou výberu pacientov, ktorí môžu mať úžitok z liečby TKI (5). Zaujímavá je ešte skutočnosť, že expresia EGFR bola prítomná u 9 z 10 pacientov (u 5 s M+, u 4 s M-) a rozdiely vo VT [¹¹C]erlotinibu nesúviseli so stupňom expresie EGFR (5).

Vplyv investovania do hrudnej chirurgie na mieru resekcii pľúcneho karcinómu

Percento resekcii pri karcinóme pľúc v Anglicku nedosahuje medzinárodné štandardy. Dostupnosť špecializovanej hrudnej chirurgie sa pokladá za sub-optimálnu (6). Údaje získané Národným auditom karcinómu pľúc (*National Lung Cancer Audit*, LUCADA) v Anglicku a Walese poukázali v roku 2008 na veľké rozdiely v percentne resekcii medzi jednotlivými centrami. V roku 2008 malo iba 13 z 31 (42 %) chirurgických pracovísk, na ktorých boli robené resekcii karcinómu pľúc, k dispozícii aspoň dvoch hrudných chirurgov. V roku 2009 sa situácia zlepšila a aspoň 2 hrudných chirurgov malo 18 (58 %) pracovísk. Percento resekcii bolo v roku 2008 v 13 centrách, ktoré mali aspoň 2 hrudných chirurgov, významne vyššie ako v iných (miera resekcii: medián 21,4 % vs. 17,4 %, $p = 0,02$). V roku 2009, po zvýšení počtu hrudných chirurgov, stúplo aj percento resekovaných nádorov – o 46 % (medián zo 14,7 % na 21,4 %, $p = 0,02$). Audit poukázal aj na to, že prítomnosť chirurga pri rozhodovaní o liečbe karcinómu pľúc v multidisciplinárnom tíme tiež zvyšovala percento resekovaných karcinómov pľúc. Vzostup pľúcnych resekcii v Anglicku je možné pripísať hlavne zvýšeným investíciám do dostupnosti špecializovaných hrudných chirurgov. Aktuálne Anglicko potrebuje ďalších 25 – 30 hrudných chirurgov (6).

Ďalších šesť kľúčových prác bolo prezentovaných a diskutovaných v sekcii *Conference President's Selection* (Výber prezidenta konferencie). Ich hlavné výsledky:

1. Prežitie pacientov s karcinómom pľúc, ktorí sa zúčastnili štúdie porovnávajúcej deno-

Tabuľka 4. Celkové prežitie v štúdií FLEX v skupine s vysokým skóre EGFR IHC pozitivitou.

	Medián (mes.)	1 rok (%)	HR (95 %CI)
Celá skupina			
Chemo + cetuximab	12,0	50	0,73 (0,58 – 0,93)
Chemo	9,6	37	
Adeno CA			
Chemo + cetuximab	20,2	65	0,74 (0,48 – 1,14)
Chemo	13,6	52	
Skvamózny CA			
Chemo + cetuximab	11,2	44	0,62 (0,43 – 0,88)
Chemo	8,9	25	

Tabuľka 5. Kľúčové otázky a odpovede z diskusie k prednáškam vybraným prezidentom konferencie.

1. Mali by sme odporúčať denosumab k liečbe NMBKP so skeletálnymi metastázami?	Potrebné ďalšie štúdie
2. Mali by sme odporúčať amrubicín k liečbe pacientov s relapsovaným MBKP?	Možno
3. Je cisplatina superiorna v porovnaní s karboplatinou pri pokročilom NMBKP?	Nie, pri správnom dávkovaní
4. Udržiavanie pemetrexedom po 4 cykloch cisplatina plus pemetrexed?	Možno
5. IHC EGFR expresia ako prediktor prežitia pre cetuximab plus chemo?	Možno
6. Genetické testovanie na báze qPCR pre presnejšiu prognózu včasného NMBKP?	Možno

sumab vs. kyselina zoledronová, zameranej na prevenciu SREe (*skeletal-related events*, udalostí týkajúcich sa skeletu) (7) bolo zlepšené pri použití denosumabu v porovnaní s kyselinou zoledronovou (medián prežitia: 8,9 vs. 7,7 mes, HR 0,80, 95 %CI: 0,67 – 0,95, $p = 0,01$) (8).

2. Amrubicín (1 x denne i.v.) po zlyhaní 1. línie liečby MBKP pri porovnaní s topotecanom (i.v. 5-dňový režim) nezlepšil celkové prežitie (primárny cieľ štúdie). Odpoveď na liečbu, prežitie bez progresie a kontrola symptómov favorizovali amrubicín (9).
3. Pri pokročilom NMBKP je v kombinácii s gemcitabínom dávka cisplatiny 50 mg/m² nedostatočná, dávka karboplatiny AUC6, čo sa týka prežitia, je rovnocenná s dávkou cisplatiny 80 mg/m² a výber medzi cisplatinou a karboplatinou ovplyvní kvalita života a toxicita liečby (10).
4. Udržiavacia liečba pemetrexedom po 4 cykloch chemoterapie cisplatinou plus pemetrexed predĺžila čas do progresie ochorenia (primárny cieľ štúdie) – medián: 4,1 vs. 2,8 mes. pri placebe, HR = 0,62 (95 %CI: 0,49 – 0,69), $p = 0,0001$. Z liečby mali úžitok aj pacienti s docielenu odpoveďou na úvodnú kombinovanú liečbu (HR = 0,48), aj pacienti so stabilizovaným ochorením (HR = 0,74) (11).
5. Už publikovaná štúdia FLEX preukázala zlepšené prežitie pacientov s EGFR-pozitívnym NMBKP pri pridaní cetuximabu k prvolíniovej liečbe cisplatinou a vinorelbínom (12). Aktuálne

prezentované údaje ukázali, že v skupine s vysokou expresiou EGFR (IHC skóre 200 a viac na škále 0 – 300) bol zvýšený počet odpovedí na liečbu, predĺžená doba do zlyhania liečby a doba celkového prežitia (tabuľka 4) (13).

6. Analýza expresie 11 génov v 413 parafínových vzorkách pacientov s resekciami NMBKP naznačila, že prognostické informácie získané týmto testom môžu po širšom overení ovplyvniť výber adjuvantnej liečby a aj chirurgického výkonu pri NMBKP (14). Prvé tri práce diskutoval dr. Lee z Londýna, ďalšie tri prof. Scagliotti z Turína. Ich závery, tak ako boli prezentované, sú v tabuľke 5.

Zaujali aj ďalšie prednášky a postery, okrem iných venované novým liekom, napr. crizotinib, afatinib, inhibítory cMET (15 – 17), novým možnostiam už používaných liekov, napr. erlotinib v prvej línii liečby pokročilého NMBKP (18) a myslím, že aj práce z SR (19, 20). IASLC vydala tiež prehlásenie o skríningu karcinómu pľúc. Pokladá za vhodné prediskutovať so silnými fajčiarimi vo veku 55 – 74 rokov možnosť skríningu s nízko-dávkovým CT. Súčasne upozorňuje, že jednotlivé štáty budú musieť urobiť svoje vlastné analýzy programu skríningu (21). IASLC umožnila prístup k abstraktom z podujatia a k tlačovým správam všetkým záujemcom o problematiku (<http://www.2011worldlungcancer.org>).

Záver

14. Svetová konferencia o karcinóme pľúc priniesla množstvo nových poznatkov zo

všetkých oblastí týkajúcich sa karcinómu pľúc. Nové rekordy návštevnosti, počtu abstraktov, stúpajúci počet členov IASLC – to všetko naznačuje, že karcinóm pľúc je v súčasnosti skutočne v centre záujmu laboratórneho a klinického výskumu (nielen) v onkológii. 15. Svetová konferencia o karcinóme pľúc sa bude konať 27. – 31. októbra 2013 v jednom z najatraktívnejších miest na svete – v Sydney. Prekonať konferenciu v Amsterdame však určite nebude ľahké.

Literatúra

- History of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thor Oncol*, 2010, 5, 5 (Suppl): 1-5.
- WCLC by the numbers. *WCLC 2011 News*, 2011, 1:1, 3.
- Sivachenko A, Hammerman P, Pho N, et al. Genomic characterization and targeted therapeutics in squamous cell lung cancer. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 39.
- Haasbeek CJ, Visser O, Palma D, et al. Improvements in survival of elderly patients with stage I NSCLC in the Netherlands between 2003-2009. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl):40. Abstract under embargo, presented in a press conference, WCLC 2011.
- Bahce I, Lubberink M, Hendrikse NH, et al. In vivo selection of non-small cell lung cancer patients with activating mutations in the tumor epidermal growth factor receptor using [¹¹C]erlotinib and positron emission tomography. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl):40. Abstract under embargo, presented in a press conference, WCLC 2011.
- Lau KK, Waller D, Rathinam S, Peake MD. The effects of investing in thoracic surgery on lung cancer resection rates. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl):40. Abstract under embargo (presented in a press conference, WCLC 2011).
- Henry DH, Costa L, Goldwasser, F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011, 29, 9: 1125-1132.
- Scagliotti G, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer treated with denosumab versus zoledronic acid: results from a randomized phase 3 study. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 273.
- Von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase 3 trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for small cell lung cancer (SCLC). *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl). Abstract under embargo, presented in a press conference, WCLC 2011.
- Ferry D, Billingham L, Jarrett H, et al. British Thoracic Oncology Group Trial, BTOG2: Randomised phase III clinical trial of gemcitabine (1250 mg/m²) combined with cisplatin 50mg/m²(GC50) versus cisplatin80mg/m² (GC80) versus carboplatin AUC6 (GCB6) in advanced NSCLC. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 274-275.
- Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with PEM plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 275. Abstract under embargo, presented in a press conference, WCLC 2011.
- Pirker R, Pereira RJ, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *The Lancet*, 373, 9674, 1525-1531.
- Pirker R, Paz-Ares L, Eberhardt W, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 276. Abstract under embargo, presented in a press conference, WCLC 2011.
- Kratz JR, Pham PT, Mulvihill MS, et al. Validation of a qPCR-based genetic assay prognostic of survival in resected non-squamous cell NSCLC. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 1092.
- Riely GJ, Kim D-W, Crinò L, et al. Phase 2 data for crizotinib (PF-02341066) in ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 411-412.
- Atagi S, Katakami N, Hida T, et al. LUX-Lung 4: A phase II trial of afatinib (BIBW 2992) in advanced NSCLC patients previously treated with erlotinib or gefitinib. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 360-361.
- Spigel D, Ervin T, Ramlau R, et al. Final efficacy results from a randomized phase II study (OAM4558g) evaluating MetMAB or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 359-360.
- Gervais R, Rosell R, Vergnenegre A, et al. The EORTC (European Tarceva® vs chemotherapy) study: interim results of a phase III randomized trial of erlotinib vs chemotherapy (CT) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 314-315. Abstract under embargo, presented in a press conference, WCLC 2011.
- Cerna M, Berzinec P, Kasan P, et al. Adverse effects in combination therapy with bevacizumab in advanced non-squamous non-small cell lung cancer – retrospective study. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 1199.
- Berzinec P, Cerna M, Kasan P, et al. Second and further lines of therapy in advanced NSCLC after failure of chemotherapy with bevacizumab – a retrospective study. *J Thor Oncol*, 2011, 6, 6(Suppl): 1299-1300.
- Field J, Boffetta P, Dresler C, et al. IASLC Statement on spiral CT screening for lung cancer. www.2011worldlungcancer.org/pdf/Final_CT_screening_statement.pdf

doc. MUDr. Peter Berzinec, CSc.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor
Výučbová základňa SZU, Nitra
berzinec@snzobor.sk



Konferencia o zriedkavých chorobách

dňa 29. februára 2012

pri príležitosti Svetového dňa zriedkavých chorôb

Bližšie informácie nájdete na internetovej stránke:

www.zriedkavechoroby.sk