

## Novosti v zdravljenju pljučnega raka ASCO, Chicago, 1. - 5. junij 2012

Viljem Kovac

Tudi letošnji kongres je skušal odgovoriti na vprašanje, kako naj zdravimo s primernim zdravilom primernega bolnika ob primernem času. Nemogoče je na tem mestu prikazati vse novosti in napore, ki bodo pripomogli, da bo zdravljenje pljučnega raka bolj učinkovito in za bolnika bolj prijazno, zato se naj omejimo na nekaj raziskav, ki so za naš prostor najbolj relevantne.

### Bomo lahko uporabljali presejanje pri iskanju bolnikov z začetno obliko pljučnega raka?

Že predlani so poročali o prvi uspešni randomizirani raziskavi, ki je zmanjšala smrtnost bolnikov s pljučnim rakom za 20 odstotkov. Pri presejanju so uporabljali nizkodozno računalniško tomografijo in jo primerjali z navadno rentgensko preiskavo prsnih organov. Sedaj so razpravljali, kako zmanjšati pomanjkljivosti, ki so sorazmerno veliko število lažno pozitivnih rezultatov, nepotrebne operacije in nevarnost sevalnih poškodb.

Ugotavljali so, da je koristnost raziskave tako velika, da odtehta njene stranske učinke in po prvi celotni objavi [1] pričeli razmišljati o implementaciji raziskave v klinično prakso. Tako je organizacija NCCN (National Comprehensive Cancer Network) izdelala smernice za odkrivanje pljučnega raka (NCCN Guidelines for Lung Cancer Screening V.1.2012), ki so že dostopne na medmrežju. Primerni za presejanje bi bili nekdanji kadilci, stari od 50 do 54 let, z vsaj 20 kadilskimi leti in z dodatnimi pljučnimi boleznimi, ki zvišujejo tveganje za pljučnim rakom.

Najbolj smiselni pa bi bili presejalni testi, izvedeni v interdisciplinarnih kliničnih raziskavah, povezani s programi za prenehanje kajenja.

### Kako izboljšati zdravljenje pri začetnih oblikah nedrobnoceličnega pljučnega raka?

Kirurgija je še vedno metoda izbora pri začetnih oblikah pljučnega raka. Pri tistih bolnikih, kjer spremljajoče bolezni preprečujejo standardno kirurško zdravljenje, se vse bolj uveljavljata videotorakoskopska lobektomija in stereotaktična ablativna radioterapija. Senan in sod. so z raziskavo primerljivih primerov pokazali, da sta metodi enakovredni, preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje pa se nista razlikovala [2]. Spodbujali so, naj zdravniki pričnejo vključevati bolnike v potekajočo randomizirano raziskavo ACOSOG Z4099, ker jo bodo sicer prekinili. Senan se je spraševal, ali takšno preiskavo potrebujemo, saj do sedaj ni potekala nobena randomizirana preiskava, ki bi dokazala, da je lobektomija boljše od pulmektomije, pa je to vendar splošno sprejeto stališče, ki se je oblikovalo na podlagi primerljivih primerov.

Drugi način, kako izboljšati učinkovitost zdravljenja, je bil poiskati čim bolj primerno dopolnilno zdravljenje pred ali po kirurgiji. Ker so se tarčna zdravila pokazala za sorazmerno zelo učinkovita pri napredovanih oblikah bolezni, jih sedaj preizkušajo tudi v začetnih stadijih bolezni. Tako so Neal in sod. poročali o dopolnilnem zdravljenju z erlotinibom pri tistih bolnikih z začetno obliko nedrobnoceličnega raka pljuč, pri katerih so predhodno dokazali mutacije v receptorjih epidermalnega ravnega dejavnika (EGFR) [3]. Dvoletno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 94-odstotno, kar je glede na historično skupino bolnikov z enakim genotipom in enakim stadijem bolezni zelo ugodno.

Vsakemu bolniku prilagojeno zdravljenje, ki mu rečemo osebno ali personalizirano zdravljenje, tako postaja aktualno tudi pri izbiri dopolnilnega zdravljenja. Ob ugotavljanju mutacij EGFR iščejo še druge napovedne dejavnike za zdravljenje (prediktivne dejavnike). Sanches s sod. je poročal o določanju mRNA BRCA1 pri bolnikih s stadijem II in IIA nedrobnoceličnega raka pljuč [4]. Njeno izražanje je povezano z različno občutljivostjo na cisplatin in antimikrotubularna zdravila. Bolnike, ki so imeli nizko vrednost mRNA BRCA1, so po operaciji zdravili z gemcitabinom in cisplatinom, tiste s srednjo vrednostjo z docetakselom in cisplatinom ter tiste z visoko vrednostjo z docetakselom. Celokupno srednje preživetje je presegalo pet let in že poteka randomizirana klinična raziskava III. faze, kjer takšen način zdravljenja primerjajo s kontrolno skupino brez farmakogenomske analize.

### Zdravljenje lokalno napredovale oblike pljučnega raka

Čprav nekatere oblike lokalno napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč operiramo in bolnike dopolnilno zdravimo s kemoradioterapijo, večino takšnih bolnikov zdravimo brez operacije, s kemoradioterapijo, manjši del pa tudi le z radioterapijo. Nekatere od teh bolnikov še vedno lahko ozdravimo, zato je iskanje najučinkovitejše kombinacije kemoterapije in radioterapije vedno znova izziv.

Podobno kot pri dopolnilnem zdravljenju uvajajo zdravljenje z inhibitorji tirozinske kinaze. Pred radioterapijo prejmejo bolniki, ki imajo mutirane receptorje EGFR, erlotinib ali gefitinib [5, 6]. Seveda bodo komaj randomizirane klinične preiskave pokazale, ali je takšno zdravljenje bolj učinkovito kot standardna kemoradioterapija.

Tako kot pri tumorjih glave in vratu skušajo tudi tu z uvajanjem taksanov v sheme hkratnega (konkomitantnega) zdravljenja doseči večjo učinkovitost radioterapije. Vendar do sedaj še niso dokazali, da bi takšno zdravljenje bilo bolj učinkovito kot standardno s cisplatinom in vepesidom ob obsevanju. O zanimivi raziskavi so poročali Schild in sod., ki so obsevanju istočasno dodajali taksan (paklitaksel), karbopla-

tin in borteomib [7]. Ob povečani hematološki toksičnosti so dosegli kar 71-odstotno enoletno celokupno preživetje, srednje pa je bilo le 19 mesecev. De la Mata in sod. so skušali povečati učinkovitost kemoradioterapije z dodajanjem nitroglicerina cisplatinu in vinorelbinu [8]. Nitroglicerina namreč zmanjšuje hipoksijo in celice postanejo bolj občutljive na kemoterapijo ter radioterapijo. Ob sprejemljivi toksičnosti so dosegli 42,9 meseca srednjega celokupnega preživetja, kar je ugodneje kot pri prejšnjih zdravljenjih.

Manj je bilo prikazanih raziskav o zdravljenju drobnoceličnega raka pljuč, ki še vedno predstavlja 15 odstotkov vseh pljučnih rakov. Pri omejenih oblikah drobnoceličnega raka je konkomitantna kemoradioterapija še vedno metoda izbora. Ker je drobnocelični rak pljuč hitro rastoč, se je kot najbolj učinkovita pokazala Turissijeva shema zdravljenja z obsevanjem 2-krat dnevno ter s cisplatinom in vepesidom. Verjetno pa se zaradi logističnih razlogov še ni dovolj uveljavila v klinični praksi. Takšno zdravljenje so Gronberg in sod. ponovno primerjali z enkratnim dnevnim obsevanjem in kemoterapijo, kjer pa so zvišali dnevno obsevalno dozo [9]. Tako so bolnike iz obeh skupin zdravili le tri tedne. Srednje celokupno preživetje je bilo s Turissijevo shemo daljše (26,6 proti 18,7 meseca).

### Zdravljenje metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka z novimi zdravili

Nove načine zdravljenja vedno preizkušamo najprej pri bolnikih z napredovalo obliko bolezni. Tako je razumljivo, da je bilo na kongresu največ prispevkov s tega področja, pa tudi udeležba ob predstavitvah je bila najbolj množična.

Izjemne pozornosti je bila deležna klinična raziskava Lux-lung 3, v kateri so zdravili bolnike, ki so imeli mutacije EGFR. Uporabili so novo zdravilo druge generacije inhibitorjev tirozinske kinaze (ireverzibilni zaviralec družine ErbB), afatinib [10]. To je bilo prvo sistemsko zdravljenje teh bolnikov. V do sedaj največji prospektivni klinični raziskavi III. faze so bolniki randomizirano prejeli afatinib ali pemetreksed in cisplatin. Z afatinibom so dosegli statistično značilno 4,2 meseca daljše preživetje brez napredovanja bolezni (11,1 proti 6,9 meseca). Če sta bili prisotni obe običajni mutaciji (najpogostejše mutacije del19 in L858R), pa je bilo preživetje daljše za kar 6,9 meseca (13,6 proti 6,9). Upočasnitev napredovanja bolezni pri zdravljenju bolnikov z afatinibom je bilo povezano tudi z boljšim nadzorom, zmanjšanjem in odložitvijo simptomov bolezni, kot so dispneja, kašelj in bolečine v prsnem košu. Najpogostejši neželeni dogodki pri bolnikih z afatinibom so bili driska in spremembe na koži, ki pa so bili pričakovani, obvladljivi in so bili le redko razlog za prekinitve terapije.

### Metastatski nedrobnocelični pljučni rak in vzdrževalno zdravljenje

Druga klinična raziskava zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki je zbudila veliko pozornosti, je bila PARAMOUNT [11]. Bolnike, ki so jih najprej zdravili s pemetreksedom in cisplatinom, so nato randomizirali in jih vzdrževalno zdravili s pemetreksedom ali placebo. Pri tem jih je 86 odstotkov imelo žlezno obliko nedrobnoceličnega raka pljuč. Z vzdrževalnim zdravljenjem so podaljšali srednje celokupno preživetje iz 14,0 na 16,9 meseca. Čeprav niso poročali o morebitnem sekundarnem sistemskem zdravljenju,

je raziskava potrdila, da je lahko vzdrževalno zdravljenje učinkovito pri bolnikih z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti. To smo videli že v raziskavi CECOG, kjer so bolniki vzdrževalno prejeli gemcitabin [12]. Podobno je že klinična raziskava Saturn pokazala, da je vzdrževalno zdravljenje smiselno [13]. Pri obeh smo znatno sodelovali tudi Slovenci. Raziskavi PARAMOUNT in CECOG pa sta pomembni tudi zato, ker sta dokazali, da pri vzdrževalnem zdravljenju ne uvajamo zgodnje sekundarne terapije, ker ne predpišemo novega zdravila, temveč zdravimo z enim od zdravil, ki smo jih uvedli na začetku zdravljenja. Zato bi lahko govorili tudi o podaljšanem zdravljenju.

### Klinične raziskave in klinična praksa

Posebnost letošnjega kongresa so bili poudarki vpliva rezultatov kliničnih raziskav na nove nastajajoče smernice zdravljenja raka. Čas med objavo kliničnih raziskav in sprememb klinične prakse se je močno zmanjšal, še vedno pa je predolg. Ker gre za največji svetovni onkološki kongres in ker je večina pomembnih kliničnih raziskav predstavljenih prav na tem kongresu, se zdi primerna misel, da bi se vsaj eden od članov različnih onkoloških timov udeležil kongresa. Zaradi razmaha elektronskih medijev je možna tudi virtualna prisotnost ali pa elektronski pregled predstavitev.

- [1] The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
- [2] Senan S, Versteegen NE, Palma D, Rodrigues G, Lagerward FJ, van der Els A, et al. Stages I-II non-small cell lung cancer treated using either lobectomy by videoassisted thoracoscopic surgery (VATS) or stereotactic ablative radiotherapy (SABR): Outcomes of a propensity score-matched analysis. [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): 454s. No. 7009.
- [3] Neal JW, Pennell NA, Govindan R, Lanuti M, Rosovsky RPG, Heist RH, et al. The SELECT study: a multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in resected epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): 454s. No. 7010.
- [4] Sanchez JM, Cobo M, Arrabal R, Massuti B, Rodriguez Paniagua JM, Moran T, et al. Pilot SCAT trial: Spanish customized adjuvant chemotherapy (CT) based on BRCA1 mRNA expression levels (I) in resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p). [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): 454s. No. 7011.
- [5] Zhong W, Yang X, Liao R, Nie Q, Su J, Chen Z, et al. A prospective phase II study of induction erlotinib therapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): 460s. No. 7039.

- [6] Hisamoto A, Sasaki J, Takigawa N, Shioyama, Kishimoto J, Takemoto M, et al. A phase II trial of induction gefitinib monotherapy followed by cisplatin-docetaxel and concurrent thoracic irradiation in patients with EGFR-mutant locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): LOGIK0902/OLCSG0905 intergroup trial. [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): 462s. No. 7045.
- [7] Schild SE, Foster NR, Molina JR, Dy GK, Rowland KM, Sarkaria JN, et al. N0321: A phase II study of bortezomib, paclitaxel, carboplatin (CBCDA), and radiotherapy (RT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): 469s. No. 7073.
- [8] De la Mata D, Blake M, Moreno JZ, Pena O, Flores-Estrada D, Turcott J, et al. Phase II trial: concurrent chemotherapy and radiotherapy with nitroglycerin in locally advanced non-small cell lung cancer patients. [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): 468s. No. 7068.
- [9] Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, Brustugun OT, Brunsvig P, Aasebø U, et al. Randomized phase II trial comparing two schedules of thoracic radiotherapy (TRT) in limited disease small-cell lung cancer (LD SCLC). [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): 458s. No. 7027.
- [10] Yang JCH, Schuler MH, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Hirsh V, Mok T, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. ASCO Daily News, Monday, June 4 2012. No LBA7500.
- [11] Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidol P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract]. 2012 ASCO Annual meeting proceedings. June 1-5, 2012, Chicago. ASCO Daily News, Monday, June 4 2012. No LBA7507.
- [12] Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, et al; Central European Cooperative Oncology Group CECOG. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52: 155-63.
- [13] Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauskas R, Manikhas GM, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4113-20.