

Pljučni rak je še vedno velik izziv. Novosti iz kongresa ASCO

Viljem Kovac

Čeprav v razvitih državah pljučni rak ni več najpogostejša onkološka bolezen in je pogostnost raka prostate večja, je pljučni rak še vedno najpogostejši vzrok smrti pri onkoloških bolnikih. Tako je razumljivo, da je tudi letošnji največji onkološki kongres, ki ga prireja Ameriško združenje za klinično onkologijo, posvetil pljučnemu raku veliko pozornost. Nemogoče je na tem mestu obravnavati vse zanimive raziskave, o katerih so poročali na kongresu, zato si jih oglejmo samo nekaj, ki so bile po oceni urednika *ASCO Daily News* in po oceni pisca pričujočega prispevka najodmevnejše.

Ali je cervikalna mediastinoskopija nujna preiskava pred operativnim zdravljenjem pljučnega raka?

Z uveljavitvijo pozitronske emisijske tomografije in računalniške tomografije (PET-CT) v klinično prakso smo pričakovali, da pred operacijo medianoskopija ne bo več nujna preiskava. Kasnejše klinične raziskave pa so pokazale, da je preiskava PET-CT le 80 % natančna in da daje približno 20 % lažno pozitivnih in negativnih rezultatov. Tako je ostala cervikalna mediastinoskopija (CV) zlati standard v mnogih vodilnih onkoloških centrih.

Tournoy in sod. iz Belgije so predstavili randomizirano raziskavo, v kateri so primerjali standardno kirurško diagnostiko s CV in endobronhialno ultrazvočno vodeno transbronhialno igelno aspiracijo (EBUS-TBNA), ki so jo kombinirali z esofagoskopsko ultrazvočno vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (EUS-FNA) ter ob negativnem rezultatu dodali še CV (1). S standardnim načinom so ugotovili 35 % metastatsko prizadetih mediastinalnih bezgavk, z novim načinom pa 50%. Na ta način so senzitivnost predoperativnih preiskav povečali iz 80 % na 94 % ($p = 0,02$), predvsem pa so zmanjšali število nepotrebnih eksploratornih torakotomij iz 18 % na 7% ($p = 0,009$).

V raziskavo seveda niso zajeli bolnikov, ki so imeli znatno povečane bezgavke oz. bolnike, ki so bili že po CT preiskavi inoperabilni. Diskutanti so poudarjali pomen potrjevanja metastatsko prizadetih mediastinalnih bezgavk, ker le na ta način lahko bolniku predlagamo najučinkovitejše zdravljenje in se izognemo nepotrebnim kirurškim posegom. Predlagali so naj postaneta preiskavi EBUS-TMNA in EUS-FNA zlati standard pred odločitvijo, ali bomo bolnika operirali ali ne.

Nova zdravila za zdravljenje bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC)

Predstavili so vrsto novih zdravil, predvsem tarčnih, a naj omenimo vsaj dvojce, ki bosta imeli verjetno največji vpliv na prihodnjo klinično obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Schillerjeva iz Teksaške univerze, ki je pred nekaj leti objavila znamenito klinično raziskavo, v kateri so primerjali 4 različne kombinacije citostatikov 3. generacije, je tokrat predstavila novo zdravilo ARQ 197 v randomizirani dvojno slepi

kontrolirani raziskavi faze II (2). ARQ 197 je nov selektivni inhibitor c-MET, ki je do sedaj edini poznani pomembni receptor za hepatocitni rastni dejavnik (HGF) in ga uvrščamo med receptorje tirozin kinaze. Njegova pomnožitev korelira s slabo prognozo bolnikov in rezistenco na inhibitorje EGFR (receptorje za epidermoidni rastni dejavnik) kot je erlotinib. Predhodne *in vivo* raziskave so pokazale sinergistično delovanje ARQ 197 in erlotiniba.

V klinično raziskavo so vključili bolnike z napredovalo obliko NSCLC, ki so bili že predhodno zdravljeni s kemoterapijo in so imeli ob ponovitvi bolezni zelo slabo prognozo poteka bolezni. Bolniki, ki so v tej multicentrični raziskavi prejeli ARQ 197 in erlotinib, so imeli daljše preživetje brez napredovanja bolezni (DFS) za 2 meseca in tudi celokupno preživetje (OS) se jim je podaljšalo iz 7,3 meseca na 9,1 meseca. Subanaliza je pokazala, da so imeli bolniki z neskvamoznim rakom kar 3 mesece daljše preživetje brez napredovanja bolezni. Novo zdravilo ARQ 197 ni povzročilo novih ali večjih stranskih učinkov v primerjavi s standardnim zdravljenjem, kar je še posebno ohrabrujoče.

Izjemnega pomena je, da je bilo novo zdravilo ARQ 197 učinkovito tudi pri bolnikih, ki so imeli KRAS mutacije. To so bolniki z izrazito slabo prognozo poteka bolezni. EGFR mutacije so ugotovili le pri 7 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z ARQ 197 in erlotinibom ter pri 13 % bolnikov, ki so bili standardno zdravljeni le z erlotinibom. Zato sedaj intenzivno iščejo prediktivne tumorske označevalce, ki bi napovedovali, kateri bolniki so najprimernejši za novo zdravljenje.

Raziskava je doživela neverjetno medijsko odmevnost. Vse televizijske hiše, ki so poročale o kongresu, so jo povzemale. Skoraj podobno odmevnost je doživela korejsko-ameriška klinična raziskava faze II, ki jo je predstavil Bang s sod. iz Seula (3). Bolnike z napredovali NSCLC, ki so jih že predhodno na kakršenkoli način zdravili zaradi NSCLC in so lahko imeli tudi možganske metastaze, so v raziskavi zdravili s crizotinib-om, ki so ga v raziskavi imenovali PF-02341066.

Crizotinib je selektivni inhibitor receptorjev tirozin kinaze ALK in c-MET/HGF ter v zelo majhni meri inhibira druge receptorje tirozin kinaze. Izbrali so bolnike, ki so imeli fuzijo onkogenov ALK, kar so določili s FISH-em (fluorescentno *in situ* hibridizacijo). Približno 5 % bolnikov z NSCLC ima takšno spremembo.

Skoraj pri vseh bolnikih so ugotovili, da se je tumor vsaj nekoliko zmanjšal. Dosegli so visok odstotek odgovora na zdravljenje (64 %), pri bolnikih s slabim splošnim stanjem zmogljivosti (ECOG PS 2 in 3) pa je bil odgovor še vedno visok (57 %). Kontrola bolezni je bila kar 90 % (popolni odgovor + delni odgovor + stagnacija bolezni). Bolnike so sledili od 1 do 15 mesecev in srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni še ni bila dosežena. Samo pri 1 od 76 bolnikov so opazili stranski učinek stopnje IV (povišane transaminaze). Načrtujejo klinične raziskave faze III, kjer bodo

takšno zdravljenje primerjali z učinkovitostjo pemetrekseda ali docetaksela.

Opisana klinična raziskava kaže na izjemno hitro povezavo med ugotovitvijo tarčnih sprememb v rakavi celici, razvojem tarčnega zdravila in izbiro bolnikov, ki bi bili primerni za določeno tarčno zdravljenje. Obe zgornji klinični raziskavi pa potrjujeta smer sodobnega raziskovanja pri zdravljenju pljučnega raka. Iskati tiste skupine bolnikov, ki bodo reagirale na selektivno zdravljenje oziroma pravemu bolniku dati pravo zdravilo.

Starostniki in pljučni rak

Čeprav bolniki stari nad 70 let predstavljajo kar 40 % bolnikov s pljučnim rakom, pa jih večinoma izključujemo iz kliničnih raziskav. Tako je povprečna starost bolnikov z NSCLC, ki jih vključujemo v klinične raziskave, 62 let. Pri preizkušanju novih načinov zdravljenja namreč želimo izključiti vse dodatne dejavnike, ki bi lahko vplivali na uspeh zdravljenja. Starostniki pa naj bi imeli spremenjen metabolizem zdravil in pogosto več pridruženih boleznih (komorbidnost je večja) ter praviloma slabše splošno stanje zmogljivosti.

Starostniki vedno pogosteje obolevajo za pljučnim rakom zaradi dviga pričakovane življenjske starosti in večje incidence pljučnega raka z leti. Tako je razumljivo, da vse več raziskav obravnava samo starostnike. Elisabeth Quoix iz Strasbourga je predstavila francosko multicentrično klinično raziskavo faze III (4). Pri bolnikih starih od 70 do 89 let so primerjali zdravljenje z monoterapijo (gemcitabin ali vinorelbin) v standardnih odmerkih s kombiniranim zdravljenjem (dvojčkom) carboplatina in tedenskega paklitaksela. Ob napredovanju bolezni ali ob nesprejemljivi toksičnosti so bolnike iz obeh skupin pričeli zdraviti z erlotinibom. Večina bolnikov pa je bila v dobrem stanju splošne zmogljivosti (ECOG PS 0-1 74 %).

Ob nekoliko večji toksičnosti je zdravljenje z dvojčkom podaljšalo preživetje brez napredovanja bolezni iz 3,0 meseca na 6,1 mesec, celokupno preživetje pa iz 6,2 na 10,3 meseca. Ker je druga vmesna analiza pokazala takšno razliko ($p = 0.00004$), so raziskavo predčasno zaključili.

Tako je raziskava potrdila, da lahko tudi starostnike v dobrem splošnem stanju zmogljivosti zdravimo s kombinirano kemoterapijo, izbirati moramo le nekoliko manj toksične kombinacije zdravil in skrbno spremljati stranske učinke. Do sedaj je bilo večina takšnih raziskav narejenih v fazi II, ali pa so v randomiziranih raziskavah naredili subanalizo. Po mnenju Quoixove pa je bila to prva raziskava posvečena samo starostnikom, ki je dokazala učinkovitost in sprejemljivost karboplatina v kombinaciji s paklitakselom. Poudariti moramo, da so vsi bolniki, kjer je bolezen med ali po zdravljenju napredovala, takoj nadaljevali zdravljenje s sekundarno sistemsko terapijo in so prejeli erlotinib.

Raziskava ni odgovorila na vprašanje, kakšna oblika sistema zdravljenja je primerna za tiste starostnike, ki imajo slabo splošno stanje zmogljivosti in/ali veliko komorbidnost. Tako je Guetz iz Pariza predstavil metaanalizo randomiziranih kliničnih raziskav pri starostnikih z NSCLC, ki so imeli različna stanja splošne zmogljivosti (5). Ugotovili so več odgovorov na zdravljenje, če so bolnike zdravili z dvema citostatikoma in ne monokemoterapijo. Nepričakovano pa je bilo 1-letno celokupno preživetje enako, vendar o srednjem preživetju brez napredovanja bolezni in o celokupnem preživetju ni poročal. Kljub temu pa je bila po mnenju razpravljavca dr. Martina J. Edelmana iz Marylanda Quoixina raziskava tako vplivna, da sedaj tudi ASCO smernice navajajo, da samo starost bolnika

ne more odločilno vplivati, ali se bomo odločili za monokemoterapijo ali za kombinacijo citostatikov.

Ali lahko z novim načinom zdravljenja izboljšamo preživetje bolnikov z malignim plevralnim mezoteliomom (MPM)?

Kar nekaj raziskav je v fazi II preizkušalo učinkovitost tarčnih zdravil sorafiniba in sunitiniba. Posebno pozornost je bila deležna francoska multicentrična randomizirana raziskava faze II, ki je standardnemu zdravljenju s pemetreksedom in cisplatinom dodala bevacizumab (6). Zalzman je raziskavo utemeljil na pozitivnih ameriških izkušnjah, kjer so zdravljenju z gemcitabinom/cisplatinom dodali bevacizumab in podaljšali srednje preživetje že več ko 2 meseca glede na historične rezultate standardnega zdravljenja.

Z novim načinom zdravljenja so povečali kontrolo bolezni (popoln odgovor + delen odgovor + stagnacija) iz 43 % na 73% ($p = 0.010$). Rezultatov preživetja še niso objavili. S PET-CT-jem so spremljali tudi metabolni odgovor na zdravljenje in ugotovili, da je ta mnogo večji kot tisti, ki so ga videli s CT-jem. Toksičnost obeh načinov zdravljenja je bila primerljiva. Načrtujejo takojšnje nadaljevanje zdravljenja bolnikov v klinični raziskavi faze III.

Ali podporno zdravljenje lahko podaljša preživetje bolnikov s pljučnim rakom?

Podporno zdravljenje opredeljujemo kot tisto zdravljenje, ki izboljša kvaliteto življenja, ne vpliva pa neposredno na tumorsko rast. Kljub temu je vrsta kliničnih raziskav do sedaj dokazala, da je fizična zmogljivost, ki odločilno opredeljuje stanje splošne zmogljivosti in kakovost življenja, zelo močan prognostični in prediktivni dejavnik pri zdravljenju onkoloških bolnikov.

Ponuja se vprašanje, ali lahko z izboljšanjem kakovosti življenja izboljšamo tudi preživetje bolnikov. Randomizirane klinične raziskave, ki bi to dokazala, do sedaj ni bilo. Zato ima raziskava, ki jo je predstavila dr. Temel-jeva iz Massachusettsa izjemen pomen (7). V multicentrični randomizirani raziskavi so obravnavali bolnike, ki so jih različno zdravili zaradi napredovale oblike NSCLC, kar 1/3 bolnikov je bila vključenih v različne klinične študije sistema zdravljenja, 1/3 pa jih je bila tudi obsevanih. V prvi skupini so bolnike tudi paliativno standardno zdravili, v drugi pa so jih že ob diagnozi začeli voditi v paliativnem timu. Drugi skupini bolnikov so na ta način statistično značilno izboljšalo kakovost življenja, v znatno manjši meri so prejeli sistemsko onkološko zdravljenje 14 dni pred smrtjo, kljub temu pa so jim celokupno preživetje podaljšali. Preživetje se je podaljšalo iz 8,0 meseca na 11,6 meseca ($p = 0.02$).

Zgornja raziskava bo zahtevala temeljit premislek, kakšno je naše standardno podporno zdravljenje, da je možna tako visoka razlika v preživetju - kar 3 mesece in pol. Kaže tudi na možnost, da bolnikom z NSCLC, ki so blizu smrti, s sistemskim onkološkim zdravljenjem življenje skrajšujemo. Podporno paliativno zdravljenje tako dobiva vse večji pomen.

ASCO in slovenske torakalnoonkološke klinične raziskave

Do sedaj objavljene slovenske torakalno onkološke raziskave na letošnjem kongresu ASCO niso bile neopažene. Naj jih vsaj nekaj navedem. Hasegawa iz Osake je v svojo analizo toksičnosti pri različnih etničnih skupinah vključil tudi našo klinično raziskavo zdravljenja NSCLC z gemcitabinom in cis-

platinom (8,9), Guetz iz Pariza nas je prosil za podatke iz naše klinične raziskave o bolnikih s PS2, da bo dopolnil svojo metaanalizo zdravljenja starostnikov (5,10), Zalcman iz Francije pa se je zanimal za naše izkušnje zdravljenja mezoteliomov (6). Zaradi omenjene velike odzivnosti bi bilo smiselno, da bi preliminarne rezultate naših torakalnoonkoloških kliničnih raziskav še pred objavo v reprezentativnih tujih onkoloških revijah vsako leto predstavili tudi na kongresu ASCO.

Viri

1. Tournoy KG, Dooms CA, Rintoul RC, Deleyn P, Nicholson AG, Descheppe E, et al. A randomized trial comparing endosonography followed by surgical staging versus surgical mediastinal staging alone in non-small cell lung cancer: the ASTER study. [Abstract 7000]. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 515s.
2. Schiller JH, Akerley WL, Brugger W, Ferrari D, Garmey EG, Gerber DE, et al. Results from ARQ 197-209: a global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus AQR 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract LBA7502]. *J Clin Oncol* 2010; 28(18 Suppl 1): 954s.
3. Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Camidge DR, Iafrate AJ, Maki RG, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract LBA3]. *J Clin Oncol* 2010; 28(18 Suppl 1): 946s.
4. Quoix EA, Oster J, Westeel V, Pichon E, Zalcman G, Baudrin L, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract LBA2]. *J Clin Oncol* 2010; 28(18 Suppl 1): 956s.
5. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Kader C, Perret G, Sebane G, et al. Comparison of efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. [Abstract 7625]. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 569s.
6. Zalcman G, Margery J, Scherpereel A, Astoul P, Monnet I, Milleron BJ, et al. IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. [Abstract 7020]. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 519s.
7. Temel JS, Greer J, Gallagher E, Admane S, Pirl WF, Jackson V, et al. Effect of early palliative care (PC) on quality of life (QOL), aggressive care at the end-of-life (EOL), and survival in stage IV NSCLC patients: results of a phase III randomized trial. [Abstract 7509]. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 541s.
8. Hasegawa Y, Kawaguchi T, Kubo A, Ando M, Shiraishi J, Isa S, et al. Ethnic difference in toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy: a systemic review on phase II and III clinical trials. [Abstract 7638]. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 572s.
9. Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, Vrankar M, Zadnik V. Gemcitabine in brief versus prolonged low-dose infusion, both combined with cisplatin, for advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1148-55.
10. Zwitter M, Kovac V, Rajer M, Vrankar M, Smrdel U. Two schedules of chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer in poor performance status: a phase II randomised trial. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 662-8.