

11TH CENTRAL EUROPEAN LUNG CANCER CONFERENCE

Peter Beržinec

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n. o., Nitra

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (3): 208–209

Prvá Stredoeurópska konferencia o rakovine pľúc sa uskutočnila v Prahe v roku 1992 a založila tradíciu konferencií, ktorá úspešne pokračuje a o ktorej už bolo na stránkach časopisu Onkológia referované (1). Tento rok mala už jedenáste pokračovanie. V dňoch 10. – 12. júna 2008 sa zišlo v Ljubljane, v Slovinskej republike, 250 odborníkov a záujemcov o problematiku karcinómu pľúc. Ako vždy, zastúpené boli nielen krajiny strednej Európy, ale konferencia mala prakticky globálny dosah a participovali účastníci z 26 krajín sveta. Vo všeobecnosti, konferencia nikdy nemala za cieľ byť „megapodujatím“ s niekoľkotisícovou účasťou, ale skôr efektívnym miestom výmeny poznatkov a názorov, kde rôzni odborníci, zaoberajúci sa karcinómom pľúc – v širokom spektre od epidemiológov, patológov až po onkológov, rádioterapeutov, pneumológov a hrudných chirurgov – môžu prezentovať svoje výsledky laboratórnych a klinických štúdií, svoje skúsenosti a pozorovania z praxe. A samozrejme, obvyčajne vždy do veľmi priateľskej atmosféry, nadviazať nové kontakty alebo upevniť tie staršie. Mnohým tento štýl konferencie veľmi vyhovuje – obzvlášť v porovnaní s niektorými veľkými konferenciami, ktoré „poskytnú tsunami informácií s reálnym nebezpečenstvom dezinformácií“ (2). Hlavným organizátorom podujatia bola Slovinská spoločnosť hrudnej onkológie spolu s ďalšími odbornými organizáciami a spoločnosťami – miestnymi a medzinárodnými. Na konferencii odznelo 50 prednášok a prezentovaných bolo 30 posterov. Prednáškou a posterom bolo zastúpené aj Slovensko (3). Konferencia prebiehala v jednej sále, čo je, myslím, výhodou, keďže účastník bol tým ušetrený od nutnosti výberu prác, premiestňovania sa z jednej prednáškovej sály do druhej a v pohode si mohol vypočúť všetko, čo ho zaujímal. Prednášky a posterové sekcie boli rozdelené do niekoľkých blokov a navyše odzneli prednášky v troch satelitných sympóziách. Zmenil by som sa bližšie o niektorých prácach, ktoré ma najviac zaujali.

Prevenia, včasná detekcia a diagnostika

Veľmi zaujímavú prednášku venovanú epidemiologickým údajom o karcinóme pľúc v Slovinsku na pozadí globálnych údajov a údajov z EÚ prezentovala M. Primic Žakelj (*Epidemiology and Cancer Registry, Institute of Oncology, Ljubljana*) (4). Podľa údajov IARC (International Agency for Research of Cancer)

Tabuľka 1. Počty prípadov adenokarcinómu (AC) a epidermoidného karcinómu (EC) pľúc v absolútnych číslach a v percentách zo všetkých typov karcinómu pľúc v Slovinsku.

Časový úsek	Muži		Ženy	
	AC	EC	AC	EC
1986 – 1990	505 (14,4 %)	1381 (39,5 %)	247 (37,1 %)	77 (11,6)
1991 – 1995	619 (15,5 %)	1532 (38,3 %)	259 (31,6 %)	122 (14,9)
1996 – 2000	810 (19,7 %)	1661 (40,3 %)	418 (40,1 %)	180 (17,3)
2001 – 2005	994 (23,4 %)	1458 (34,3 %)	565 (40,2 %)	210 (14,9)

Tabuľka 2. Relatívne riziko diagnózy adenokarcinómu (AC) alebo epidermoidného karcinómu (EC) pľúc u fajčiarov a bývalých fajčiarov oproti nefajčiarom.

Relatívne riziko	Muži		Ženy	
	AC	EC	AC	EC
Nefajčiar	1,0	1,0	1,0	1,0
Bývalý fajčiar	3,6	16,2	1,1	3,0
Fajčiar	8,0	57,0	4,1	18

v roku 2002 bolo globálne diagnostikovaných približne 1 400 000 nových prípadov karcinómu pľúc (965 446 u mužov a 386 875 u žien) a takmer 1 200 000 ľudí v dôsledku karcinómu pľúc zomrelo (848 321 mužov a 330 753 žien). Najvyššia úmrtnosť mužov je vo východnej Európe a severnej Amerike, najvyššia úmrtnosť žien v severozápadnej Európe a v severnej Amerike. V Slovinsku (podobne ako v iných rozvinutých krajinách a aj v SR) dochádza počas rokov 1985 – 2005 k postupnému nárastu prípadov karcinómu pľúc u žien a od roku 1993 k postupnému poklesu u mužov. U žien mladších ako 60 rokov sa incidencia v rokoch 2001 – 2005 zdvojnásobila pri porovnaní s rokmi 1986 – 1990 (z približne 10 na 20/100 000). Ďalší vzostup incidencie je očakávaný vzhľadom na rozšírenie fajčenia u žien v druhej polovici 20. storočia. Pomer výskytu adenokarcinómu a epidermoidného karcinómu sa mení a stúpa výskyt adenokarcinómu (taktiež podobne ako v iných, rozvinutých krajinách). Vzhľadom na to, že presné údaje zo SR nie sú dostupné, je pohľad na vývoj v Slovinsku veľmi zaujímavý aj pre nás (tabuľka 1).

Príčina vzostupu adenokarcinómu v porovnaní s epidermoidným karcinómom je dávaná do súvisu s poklesom fajčenia, resp. s meniacim sa zložením cigariet a fajčiarskymi zvyklosťami (cigarety s filtrom, spojené obvyčajne s hlbším inhalovaním fajčiarom, zmena zloženia cigariet). Veľmi zaujímavý je aj pohľad na riziko vzniku týchto dvoch typov karcinómu pľúc u nefajčiarov, bývalých fajčiarov a fajčiarov v EÚ (tabuľka 2).

V rokoch 2001 – 2005 bolo zistených v Slovinsku 40 % karcinómov pľúc už v metastatickom štádiu. Počet lokalizovaných karcinómov pľúc klesá. Aj tu môže hrať rolu (okrem zlepšenia diagnostiky) zvyšujúci sa výskyt adenokarcinómov – typicky v periférii dýchacích ciest, často asymptomatický až do vzniku metastáz. Päťročné prežitie po diagnóze stúplo v Slovinsku pri porovnaní údajov z roku 1973 – 1977 a 2001 – 2005 u mužov zo 7 % na 12 % a u žien z 10 % na 13 %. Podľa štúdie EUROCARE bol európsky priemer v rokoch 1990 – 1994: 9,2 %, v rokoch 1995 – 1999: 10,2 %.

Čo sa týka skríningu, situáciu je možné zhrnúť tak, že momentálne neexistuje metóda vhodná k rutinnému nasadeniu do praxe, aj keď odzneli prednášky, ktoré výrazne naznačujú budúce trendy. Snáď najzaujímavejšiu prácu s touto témou predniesla M. Gottfried (*Meier Medical Center, Israel*). Zameraná bola na možnosti počítačom asistovanej analýzy vzoriek indukovaného spúta pri diagnóze karcinómu pľúc (5). Analyzované boli morfológické abnormality buniek a chromozómové abnormality 3p a 10q. Kombináciou týchto metód bolo možné doceliť senzitivitu 100 % a špecifitu 89 %. Štúdia prebehla u 15 pacientov pred bronchoskopiou a jej výsledky sú povzbudením k použitiu testu u vysoko rizikovej populácie s cieľom jeho prípravy na nasadenie k masovému skríningu v budúcnosti.

Prediktívne faktory rezistencie na chemoterapiu pri NMBKP

M. Filipits (*Medical University of Vienna*) uviedol, že v priebehu posledného desaťročia sa liečba ne-

Tabuľka 3. Individualizovaná chemoterapia podľa biomarkerov – expresie RRM1 a ERCC1.

Biomarkery		Chemoterapia
RRM1-	ERCC1-	gemcitabin + karboplatina
RRM1-	ERCC1+	gemcitabin + docetaxel
RRM1+	ERCC1-	docetaxel + karboplatina
RRM1+	ERCC1+	docetaxel + vinorelbin

- = nízka hodnota, + = vysoká hodnota

Tabuľka 4. Výsledky štúdie FLEX.

Liečená skupina	PV + CTX	PV	p
	Medián prežitia (mes)	Medián prežitia (mes)	
Všetci liečení (n = 1125)	11,3	10,1	0,0441
Kaukazoidná populácia (n = 945)	10,5	9,1	0,0025
Adenokarcinóm (n=412)	12,0	10,2	0,0673
Epidermoidný karcinóm (n = 347)	10,2	8,9	0,0567
Ázijská populácia (n = 121)	17,6	20,4	0,4992

PV = cisplatina/vinorelbin, CTX = cetuximab

malobunkového karcinómu pľúc (NMBKP) neustále zlepšuje optimalizovaním cytotoxickéj chemoterapie a integráciou cielenej liečby. Odlíšenie tých, ktorí na liečbu budú odpovedať od tých, ktorí odpovedať nebudú, by pomocou molekulárnej analýzy mohlo viesť nielen k zvýšenému počtu odpovedí na liečbu, ale tiež by redukovalo toxicitu a zlepšilo pomer „cost/benefit“ (6). Vo výskume sú viaceré potencionálne biomarkery. Pacienti so zvýšenou kapacitou opravy DNA indikovanou v nádore zvýšenou expresiou ERCC1 (excision repair cross complementation group – 1) alebo RRM1 (ribonucleotid reductase subunit M1), môžu mať znížený úžitok z chemoterapie na báze cisplatiny alebo gemcitabínu. Zvýšená expresia regulátora bunkového cyklu p27 ovplyvňuje odpoveď na rôzne protinádorové látky a v analýzach výsledkov štúdie IALT (International Adjuvant Lung cancer Trial) bola spojená so zhoršením celkového prežitia. Najväčší úžitok z adjuvantnej chemoterapie mali pacienti s p27 a ERCC1 negatívnymi nádormi (HR 0,52, 95 % CI:0,36 – 0,74), kým pacienti s pozitívou oboch biomarkerov mali najmenší úžitok – ak vôbec nejaký (HR 1,27, 95 % CI:0,97 – 1,84). V nedávno publikovanej prospektívnej štúdií fázy II mali pacienti s pokročilým/metastatickým NMBKP individualizovanú chemoterapiu podľa expresie mRNA ERCC1 a RRM1 v nádore (7). Výber chemoterapie podľa biomarkerov je v tabuľke 3.

Celková odpoveď na chemoterapiu bola 44 %, medián prežitia 13 %, prežitie jedného roku: 59 %, prežitie dvoch rokov: 37 %. Nebol zistený rozdiel medzi výsledkami v jednotlivých skupinách pacientov, resp. chemoterapie. Keďže išlo o štúdiu fázy II (58 pacientov) je potrebné overenie výsledkov v štúdií fázy III. Všetky doterajšie výsledky však naznačujú, že individualizovaná chemoterapia je trend, ktorý v (krátko) budúcnosti bude súčasťou bežnej klinickej praxe. Veľká pozornosť je venovaná aj ďalším biomarkerom pri individualizácii chemoterapie – patria medzi ne MRP1, MRP2, mutácie

RAS, EGFR, expresia beta tubulínu a ďalšie. Rozsiahle prospektívne štúdie sú v príprave alebo už prebiehajú. Individualizovaná chemoterapia je cestou, ktorá môže výrazne zlepšiť vyhladky pacientov s NMBKP a jej nasadenie v klinickej praxi, v časovom horizonte niekoľkých rokov, je veľmi pravdepodobné.

Cielená liečba

Pozornosť si zasluhuje prednáška R. Pirker, venovaná cielenej liečbe zameranej na EGFR (8). Jej hlavnou témou bola prezentácia výsledkov štúdie FLEX na pozadí výsledkov docielených pri pokročilom/metastázovanom NMBKP tyrozínkinázovými inhibítormi EGFR – erlotinibom a gefitinibom, resp. pri ich neúspechu v kombinácii s chemoterapiou v prvej línii liečby. Prvá prezentácia výsledkov štúdie FLEX bola na mítingu ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2008 prednesená na Plenary Session a ide o jednu z kľúčových prác v klinickej onkológii publikovaných v roku 2008. V tejto štúdií fázy III bolo randomizovaných 1125 pacientov s nádorom s expresiou EGFR k liečbe chemoterapiou cisplatina/vinorelbin s alebo bez cetuximabu (anti-EGFR monoklonálnej protilátky). Jej výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4.

Literatúra

- Beržinec P. 10th Central European Lung Cancer Conference. Onkológia 2006, 1(2): 132–134
- Sok M, Debeljak A. 11th Central European Lung Cancer Conference. Invitation. <http://www.ce-lung2008.org/invitation>.
- Programme. 11th Central European Lung Cancer Conference. <http://www.ce-lung2008.org/programme>.
- Žakelj Primic M, Žagar T, Zadnik V. Lung cancer in Slovenia. Abstracts of the 11th Central European Lung Cancer Conference. Endoscopic Review 2008; 13 (29): 5–13.
- Gottfried M. The feasibility of computer assisted analysis of induced sputum samples for lung cancer diagnosis. Abstracts of the 11th Central European Lung Cancer Conference. Endoscopic Review 2008; 13, 29: 57 s.
- Filipits M. Predictive factors for chemotherapy resistance in NSCLC. Abstracts of the 11th Central European Lung Cancer Conference. Endoscopic Review 2008; 13 (29): 35–37.
- Simon G, Sharma A, Li X, et al. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2007; 25(19): 2741–2746.
- Pirker R. EGFR directed therapy. Programme. 11th Central European Lung Cancer Conference. <http://www.ce-lung2008.org/programme>.
- Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J. Clin. Oncol. 2008; 26, May 20 suppl, abstr 3.
- Zwitter M. First-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. Abstracts of the 11th Central European Lung Cancer Conference. Endoscopic Review 2008; 13, 29: 51 s.

Analýzy molekulárnych prognostických a prediktívnych faktorov prebiehajú. Na základe výsledkov tejto štúdie je možné očakávať registráciu cetuximambu aj k liečbe pokročilého/metastatického NMBKP.

Prvotíniová liečba pokročilého NMBKP

M. Zwitter (Institute of Oncology, Ljubljana) sa vo svojej prednáške venoval prvotíniovej chemoterapii pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc. Zaujímavá bola úvaha o príčinách iba limitovaných úspechov systémovej liečby. Všetky cytotoxické látky používané v prvej línii chemoterapie predovšetkým postmitotické nádorové bunky. Liečba teda vedie iba k dočasnej redukcii masy nádoru, kým rastový potenciál zostáva zväčša nedotknutý. V súčasnosti je iba jediná cesta ako ho redukovať – inhibíciou EGFR, a to buď priamou blokádou monoklonálnymi protilátkami alebo inhibíciou tyrozínkináz EGFR. Použitie týchto liekov by nemalo byť iba v druhej línii liečby. Skôr by mala byť použitá biologická liečba v prvej línii s chemoterapiou a možnosťou by mohlo byť jej intermitentná aplikácia (10).

Pozornosť si, samozrejme, zasluhuje každá prezentovaná práca alebo poster. Pokryli prakticky celé spektrum diagnostických a terapeutických možností pri karcinóme pľúc. Zaujímavosťou by ich abstrakty (v rátko budúcnosti) mali nájsť na internete – <http://endoscopicreview.szd.si/>. Ďalšia, v poradí 12. Stredo-európska konferencia o rakovine pľúc bude v roku 2010 v Prahe. „Prestávka“ jeden rok je dôsledkom skutočnosti, že v roku 2009 sa bude konať v Kalifornii (San Francisco, 31. 7. – 4. 8. 2009) 13. Svetová konferencia o rakovine pľúc.



doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.
Onkologické oddelenie,
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor, n.o.
Výučbová základňa SZU
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
e-mail: berzinec@nexta.sk