

Sprawozdanie z XIII Światowej Konferencji na temat Raka Płuca w San Francisco

XIII Światowa Konferencja na temat Raka Płuca odbyła się w San Francisco w dniach 31 lipca – 4 sierpnia 2009 r. Stanowiła ona kontynuację poprzednich spotkań tego typu, odbywających się co 2 lata (ostatnią w 2007 r. gościł Seul). Tegoroczna konferencja tradycyjnie została zorganizowana pod patronatem Międzynarodowego Stowarzyszenia do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC).

Konferencja zgromadziła ponad 6000 uczestników z 87 krajów z całego świata, stając się największym w historii spotkaniem na temat raka płuca. Obecni byli lekarze reprezentujący wszystkie specjalności związane z nowotworami płuca: torakochirurdzy, radioterapeuci, chemioterapeuci, pneumonolodzy i patolodzy, a także przedstawiciele nauk podstawowych. Program konferencji obejmował niemal wszystkie tematy dotyczące tego nowotworu: od epidemiologii i badań podstawowych, do leczenia wspomagającego, przy czym nie zabrakło też sesji poruszających zagadnienia farmakoekonomiczne, czy dotyczących dostępności leczenia. Spotkanie odbywało się pod hasłem personalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Na konferencji około 450 wykładowców zaprezentowało ponad 2000 wykładów. W sesji plakatowej przedstawiono 817 prac, a 378 dalszych prac było dostępnych w formie elektronicznej.

Znaczną część wykładów poświęcono podsumowaniu dotychczasowych osiągnięć i omówieniu obecnych zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych. W sesji plenarnej prof. Frances Shepherd przedstawiła dynamicznie rozwijającą się dziedzinę leczenia celowanego, a prof. Hak Choy wyraził nadzieję na poprawę wyników leczenia w związku z postępem technologicznym w radioterapii (abst. PL2).

W dziedzinie patomorfologii poruszono kwestię zmiany klasyfikacji histologicznej gruczołowych raków płuca (abst. M18.1). Jest ona propozycją autorów klasyfikacji z 2004 r. i jej najważniejszym elementem jest wydzielenie raka pęcherzykowo-oskrzelikowego z grupy naciekających raków gruczołowych. Uzasadnieniem wyodrębnienia raka oskrzelikowo-pęcherzykowego jest fakt, iż ten typ nowotworu traktowany jest jako rak *in situ*. Zwrócono także uwagę, iż nowe czynniki predykcyjne mają wpływ na znaczenie tradycyjnych typów histologicznych. Zapowiedziano ewentualne stworzenie osobnej grupy płucnych raków neuroendokrynych.

Jednym z najważniejszych wydarzeń konferencji była prezentacja VII edycji klasyfikacji TNM dla raków płuca, wprowadzająca szereg istotnych zmian. Jest ona efektem

wieloletniej pracy grupy działającej po auspicjach IASLC, w której istotny wkład wniosły dwa polskie ośrodki: Akademia Medyczna w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny) oraz Instytut Gruźlicy w Warszawie. Na podstawie danych z ponad 100 tysięcy przypadków przeprowadzono reklasyfikację cechy T w zależności od wielkości guza. Zmianom uległa także klasyfikacja cechy M, natomiast cecha N pozostała bez zmian. W związku z tymi zmianami doszło także do reklasyfikacji stopni zaawansowania (abst. PL3).

W ramach wyżej wymienionych zmian sformułowano dodatkowe zalecenia IASLC/UICC, potwierdzające rolę klasyfikacji TNM także w rakowiakach płuca. Ujednolicono międzynarodową mapę węzłów śródpiersia, stworzono jednolitą definicję nacieku opłucnej i wprowadzono pojęcie resekcji „o niepewnej doszczętności”. Wydaje się, iż wprowadzone zmiany będą miały wpływ na praktykę kliniczną i na stratyfikację chorych w badaniach klinicznych.

Wiele prezentacji dotyczyło praktycznych aspektów badań molekularnych w etiopatogenezie raka płuca. Jednym z wniosków dotyczących badań nad zaburzeniami genu *EGFR* jest stwierdzenie, iż jedynie mutacja w obrębie tego genu, oceniona metodą PCR, jest związana z efektami leczenia anty-EGFR. Podkreślano znaczenie nowych markerów o znaczeniu rokowniczym i predykcyjnym, wskazując na rokowniczą rolę ekspresji ERCC1 i RRM1 we wczesnych stopniach zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz ich predykcyjną wartość w leczeniu cisplatyną i gemcytabiną raków zaawansowanych (abst. M9.1). Szereg prac wskazywało na znaczenie badań molekularnych w wyjaśnieniu mechanizmów etiopatogenezy raka płuca. Zidentyfikowano co najmniej dwa obszary dróg oddechowych: centralny i obwodowy, cechujące się różnymi mechanizmami powstawania raka. Ich wyjaśnienie może odegrać rolę w indywidualizacji leczenia i leczeniu celowanym. Omawiano wiele parametrów różnicujących poszczególne typy raka płuca na podstawie badań molekularnych, a niedostępnych w tradycyjnej ocenie histopatologicznej. Na tej podstawie zaproponowano stworzenie molekularnej klasyfikacji raków płuca. Odkryciem, które być może w przyszłości będzie miało znaczenie w badaniach przesiewowych w kierunku raka płuca, jest określenie mechanizmów powstawania tego nowotworu, związanych z metylacją DNA. Stwarza to możliwości jego wczesnego, nieinwazyjnego wykrywania na podstawie badania wydechowego powietrza (abst. M25).

Przedmiotem wielu doniesień były molekularne czynniki rokownicze i predykcyjne odpowiedzi na chemioterapię u chorych na NDRP. Przedstawiono znaczenie rokownicze i predykcyjne mutacji *K-ras*, zwracając uwagę, iż w metaanalizie jej występowanie związane było ze złym rokowaniem, mimo braku potwierdzenia tej zależności w 2 randomizowanych badaniach: E4592 i JBR10. Rozbieżność tłumaczy się tym, że onkogen *K-ras* może być aktywowany poprzez mutację lub amplifikację, przy czym rokowanie jest gorsze u chorych z jednoczesnym występowaniem obu zaburzeń. W badaniach dotyczących molekularnych testów predykcyjnych podkreślano znaczenie wielu genów, w szczególności *ERCC1*, *RRM1*, *TS* i *BRCA1* (abst. M9). Na podstawie badań JMDB, JMEI i JMEN, w których zastosowano chemioterapię z zastosowaniem pemetreksedu, stwierdzono, że skuteczność tego leku w rakach płaskonabłonkowych była mniejsza niż tradycyjnych schematów. Wyniki kolejnego badania pokazały, że jest to związane z nasileniem ekspresji syntazy tymidylanowej (TS) w poszczególnych rakach płuca (abst. M9.3). Wykazano również znamienne różnice w ekspresji mRNA dla *RRM1* i *ERCC1*, pomiędzy typem płaskonabłonkowym i gruczolowym. Prace dotyczące Beta-tubuliny III wskazywały na jej znaczenie rokownicze we wczesnym NDRP oraz jako markera oporności na substancje inaktywujące mikrotubule, takich jak winorelbina, paklitaksel (abst. A4.1). Oddzielna sesja poświęcona była nowotworowym komórkom pnia, gdzie przedstawiono ich rolę oraz metody ich oznaczania i określania profilu ekspresji genów związanych z komórkami pnia, a także leczenia celowanego wobec tych komórek (abst. M17).

W sesjach dotyczących radioterapii wiele doniesień dotyczyło radioterapii stereotaktycznej u chorych na wczesne postacie NDRP. W wielośrodkowym badaniu RTOG 0236, przy użyciu tej metody u chorych nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ze względów medycznych, uzyskano odsetek miejscowych wyleczeń na poziomie 98% oraz dwuletnie przeżycia wolne od wznowy i dwuletnie przeżycia całkowite u odpowiednio 67% i 72% chorych, przy akceptowalnym nasileniu niepożądanych działań (abst. A4.5). Z kolei w doniesieniu z ośrodka holenderskiego przy użyciu tej metody, w grupie chorych we wczesnej postaci NDRP w podeszłym wieku (powyżej 75 lat), uzyskano medianę całkowitego czasu przeżycia 32,5 miesiący, a wskaźniki przeżycia 1- i 3-letniego wynosiły 86% i 45%, przy podobnym odsetku działań niepożądanych, w porównaniu z młodszymi chorymi (abst. A4.7). W badaniu RTOG 0117, obejmującym podniesienie całkowitej dawki radioterapii do 74 Gy w skojarzeniu z równoczesową chemioterapią, uzyskano medianę całkowitego czasu przeżycia 25,9 miesiący i wskaźniki 1-roczonego przeżycia 76% (abst. B5.2). W podobnym badaniu, przeprowadzonym w ośrodku w Maastricht (abst. B5.3), zastosowano zindywidualizowaną metodę eskalacji dawki napromieniania na podstawie średniej dawki na płuca, osiągając podobne wyniki (odpowiednio 21,0 miesiący i 69%).

W sesjach dotyczących miejscowo zaawansowanego raka płuca podkreślono m. in. znaczącą rolę nowych

metod oceny stopnia zaawansowania N2, takich jak pozytonowa tomografia emisyjna (PET) czy przezoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych pod kontrolą wewnątrzskrzelowej ultrasonografii (EBUS). Ponadto podkreślono znaczenie wieku biologicznego przy wyborze metody leczenia oraz ostrożności przy decyzji kwalifikowania chorych do pneumonektomii. Standardem leczenia w tej grupie chorych pozostaje chemioradioterapia, a rola leczenia chirurgicznego, zastosowania chemioterapii czy profilaktycznego napromieniania mózgowia wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych z losowym doбором chorych (abst. GR1).

W odniesieniu do leczenia rozsianego NDRP zaprezentowano metaanalizę 3 badań z zastosowaniem pemetreksedu, potwierdzającą korzyść z zastosowania tego leku w grupie chorych na raka nie-płaskonabłonkowego (abst. B2.6). Przedstawiono wyniki badania SATURN, gdzie w ramach leczenia podtrzymującego, po 4 cyklach chemioterapii opartych o cisplatynę, chorzy otrzymywali erlotynib lub placebo (abst. A2.1). Wykazano korzyść związaną z leczeniem erlotynibem w odniesieniu do czasu wolnego od choroby. Korzyść ta była szczególnie wysoka w przypadku raków wykazujących mutację genu *EGFR*. Z kolei badanie ATLAS potwierdziło poprawę wyników podtrzymującego leczenia erlotynibem po zakończeniu chemioterapii w skojarzeniu z bewacizumabem. W metaanalizie dotyczącej leczenia II linii zaawansowanego NDRP podsumowano wyniki zastosowania gefitynibu, w porównaniu do docetakselu. Na podstawie 4 badań klinicznych z randomizacją (INTEREST, V-15-32, SIGN, ISTANA) nie uzyskano statystycznych różnic dla całej populacji, ale w populacji azjatyckiej skuteczniejszy okazał się gefitynib (abst. A2.4). Negatywnym badaniem w tej grupie chorych okazało się porównanie pemetreksedu z enzastauryną lub placebo (abst. D2.7). Podobny wynik uzyskano porównując erlotynib z gefitynibem w populacji chorych, którzy spełniali jedno z kryteriów: płeć żeńska, niepalący lub rak gruczolowy (abst. A2.6). Były to badania II fazy, dlatego uzyskane wyniki należy oceniać ostrożnie.

Szeroko omawiane były zagadnienia związane z leczeniem celowanym, w tym przedstawienie wyników badania FIRST-SIGNAL, w którym nieleczeni uprzednio chorzy otrzymywali gefitynib lub gemcytabinę z cisplatyną (abst. PRS. 4). Nie wykazano różnic w całkowitym czasie przeżycia, natomiast czas do progresji był znamienne dłuższy w ramieniu z gefitynibem, przy lepszej tolerancji leczenia. Najlepsze wyniki leczenia gefitynibem uzyskano w grupie z mutacją *EGFR*, a najgorsze w grupie bez mutacji.

Interesującym przykładem nowego kierunku w tej dziedzinie jest badanie nad inhibitorem MET i ALK (PF-02341066), w którym całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 59%, a odsetek częściowych remisji i stabilizacji – 83% (abst. A6.4). PF jest wybiórczym inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych – ALK i MET/HGF. Szuca się, iż translokacje *EML4-ALK* dotyczą około 4% przypadków NDRP. Planowane jest rejestracyjne badanie III fazy, porównujące u chorych z tym zaburzeniem

PF-02341066 z chemioterapią (pemetreksed/doce-taksel).

Obok tematów związanych z NDRP, przedstawiono także szereg prezentacji poświęconych rakowi drobno-komórkowemu, grasiczakom i złośliwym międzybłoniakom opłucnej. W ramach cyklu spotkań z ekspertami („Meet the professor session”) prof. Nicholas Vogelzang podsumował dotychczasowe osiągnięcia w chemioterapii zaawansowanych postaci złośliwego międzybłoniaka opłucnej, nie kwalifikujących się do postępowania chirurgicznego (abst. MTP10.1).

Warto odnotować znaczącą liczbę doniesień z Polski, w tym także wykładów zaproszonych: prof. Jacka Jassem i dr. Rafała Dziadziuszko z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W sesji dotyczącej leczenia zaawansowanego NDRP prof. J. Jassem przedstawił zagadnienie leczenia podtrzymującego przy użyciu czynników anty-EGFR (abst. M22.3), natomiast dr R. Dziadziuszko omówił,

w sesji na temat roli biomarkerów w badaniach klinicznych, metody oceny zburzeń EGFR w ramach badań klinicznych (abst. M16.2).

Wszystkie prezentacje na konferencji zostały zarejestrowane i są dostępne wraz z abstraktami na stronie: www.2009worldlungcancer.org

W ramach konferencji zorganizowano wiele sesji satelitarnych i imprez towarzyszących, a wielką atrakcją konferencji było jej zorganizowanie w jednym z najpiękniejszych miast świata – San Francisco.

Podsumowując, XIII Światowa Konferencja na temat Raka Płuca w San Francisco była ważnym wydarzeniem w dziedzinie biologii i kliniki tego nowotworu.

Następna, XIV Światowa Konferencja na temat Raka Płuca odbędzie się w Amsterdamie w 2011 r.

Lek. Jarosław Mądrzak
Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego