

Kombinationskemoterapi til behandling af metastaserende ikke-småcellet lungecancer

Monoterapi eller kombinationer af to eller tre stoffer – gennemgang af et Cochrane-review

Overlæge Anders Mellemegaard & overlæge Helle Pappot

EVIDENSBASERET MEDICIN

Herlev Hospital,
Onkologisk Afdeling, og
Rigshospitalet,
Onkologisk Klinik

Ikkesmåcellet lungecancer (NSCLC) er fremdeles en hyppig cancer i det meste af verden, og prognosen er dårlig. Kun et mindretal af patienterne kan opereres (20-30%), og blandt disse vil ca. 35-50% få recidiv. Hovedparten af patienterne diagnosticeres i et avanceret stadie med metastaserende sygdom, hvor mulighederne for kurativ behandling er begrænsede, så for de fleste patienter er behandlingen palliativ med det formål at lindre symptomer og forlænge restlevetiden. Omkring 80% af alle lungecancertilfælde er NSCLC, og ætiologien er velbelyst med tobaksrygning som den helt dominerende risikofaktor [1].

Mens forsøg på behandling af småcellet lungecancer med kemoterapi ret hurtigt viste sig at være gavnlige med tydelig effekt på livskvalitet og forlængelse af restlevetid, har NSCLC vist sig at være mindre følsom for kemoterapi. I 1995 viste en metaanalyse, at kemoterapi gav en levetidsforlængelse på to måneder [2], og i de følgende år blev behandlingen derfor betragtet som standard, om end den begrænsede effekt af behandlingen forsinkede udbredelsen. I løbet af 1990'erne kom flere nye cytostatika (3. generationscytostatika) i anvendelse, og en række studier sammenlignede effekten af disse stoffer [1]. Et uafklaret spørgsmål har været, om en øget intensitet af behandlingen medfører en bedre sygdomskontrol bedømt på overlevelse og symptomlindring. En af måderne at øge intensiteten på er at give flere stoffer samtidigt. Dette støttes af teoretiske og eksperimentielle data, som tyder på synergi ved kombination af cytostatika med forskellig virkning.

Dette Cochrane-review analyserer data fra en lang række randomiserede studier af NSCLC i avance-

ret stadie, som sammenligner behandling med et versus to cytostatika og to versus tre cytostatika. Undersøgelsen inddrager ikke de nye biologiske eller målrettede (targeterede) stoffer.

ANALYSE OG RESULTATER

En bred søgning i MEDLINE og EMBASE samt opsporing i mødereferater fra randomiserede studier, hvor man sammenlignede et versus to eller to versus tre cytostatika mod NSCLC førte til, at man fandt 102 studier med 21.051 patienter. En række kriterier blev anvendt for at identificere de studier, hvor sammenligningen var mulig, og hvor publikationerne indeholdt tilstrækkeligt med oplysninger til, at data kunne indgå i en metaanalyse. Man fandt 65 studier med 13.601 patienter, som opfyldte kriterierne, men selv blandt disse var det ikke muligt at få alle data, og yderligere otte studier udgik. Til analysen resterede 57 randomiserede studier med 11.160 patienter. Oddsratio (OR) for respons, overlevelse, toksicitet og den mediane ratio (MR) for medianoverlevelse blev beregnet for hvert enkelt studie, og endelig blev aggregerede estimater beregnet. Man forsøgte, for så vidt som data var til stede, at lave *intention to treat*-analyse. Mens der for alle individer var oplysninger om respons, fandt man kun oplysninger om median og etårs overlevelse for henholdsvis 88% og 53%, og om toksicitet for 61%.

Et overblik over resultaterne er vist i det vedlagte abstrakt. Summarisk viste metaanalysen, at behandling af NSCLC med to cytostatika mere end fordoblede responsraten i forhold til et stof (OR for objektiv effekt 0,42 for et stof, 95% konfidensinterval (KI) = 0,37-0,47). Tilsvarende blev andelen af patienter, som var i live et år efter diagnosen, øget fra 30% til 35% (OR = 0,80, 95% KI: 0,70-0,91). På et *forest plot* (Figur 1) får man et indtryk af de forskellige studiers betydning for resultatet og heterogeniteten. Der var signifikant heterogenitet, som dog forsvandt, hvis man udelukkede tre studier, som havde usædvanligt høje eller lave responsrater i en af armene. Som forventet var der en højere toksicitet ved tostoffsterapi.



FAKTABOKS

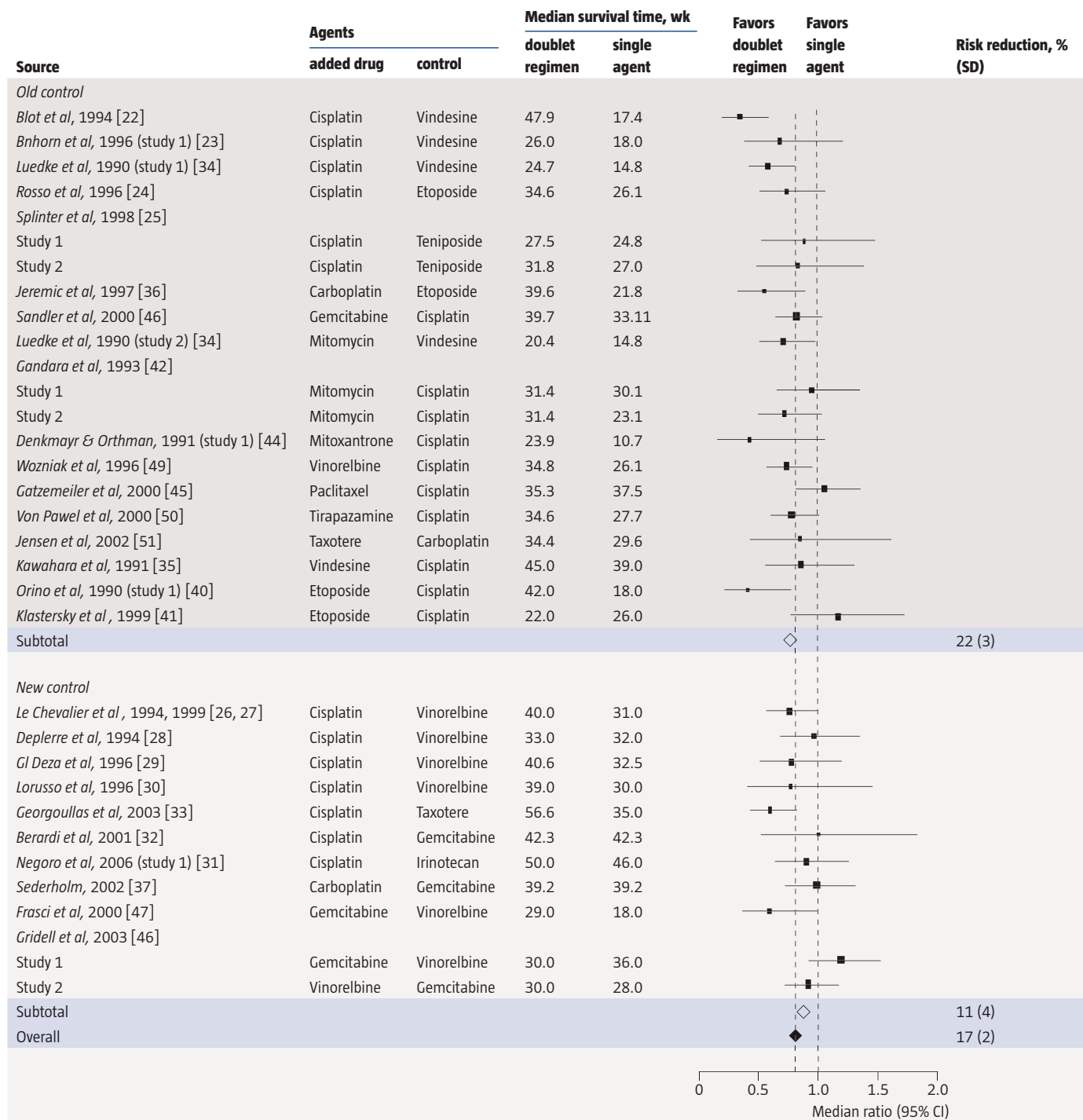
Kemoterapi forbedrer overlevelsen ved ikke-småcellet lungecancer.

Behandling med to cytostatika er bedre end med et.

Behandling med tre cytostatika øger ikke overlevelsen yderligere, men medfører øget toksicitet.

FIGUR 1

Forest plot, Delbaldo C, Michiels S, Rolland E et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD004569. DOI: 10.1002/14651858.CD004569.pub2.



CI = confidence interval; SD = standard deviation.

Analysen af to versus tre cytotatika viste øgede responsrater (OR = 0,66, 95% KI: 0,58-0,75) for trestofskombinationer, men ingen virkning på etårs

(OR = 1,01) eller medianoverlevelsen (MR = 1,00). Herudover fandt man øget toksicitet for trestofsbehandling.



ABSTRACT

Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease

Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Chevalier T Le, Pignon JP

Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4 (Status: New)
 Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
 DOI: 10.1002/14651858.CD004569.pub2 This version first published online: 17 October 2007 in Issue 4, 2007
 Date of Most Recent Substantive Amendment: 16 August 2007

This record should be cited as: Catherine Delbaldo, Stefan Michiels, Estelle Rolland, Nathalie Syz, Jean-Charles Soria, Thierry Le Chevalier, Jean-Pierre Pignon. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD004569. DOI: 10.1002/14651858.CD004569.pub2.

BACKGROUND

Randomized trials have demonstrated that adding a drug to a single-agent or to a two-agent regimen increased the tumor response rate in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), although its impact on survival remains controversial.

OBJECTIVES

To evaluate the clinical benefit of adding a drug to a single-agent or two-agent chemotherapy regimen in terms of tumor response rate, survival, and toxicity in patients with advanced NSCLC.

SEARCH STRATEGY

There were no language restrictions. Searches of MEDLINE and EMBASE were performed using the search terms non-small cell lung carcinoma/drug therapy, adeno-

carcinoma, large-cell carcinoma, squamous-cell carcinoma, lung, neoplasms, clinical trial phase III, and randomized trial. Manual searches were also performed to find conference proceedings published between January 1982 and June 2006.

SELECTION CRITERIA

Data from all randomized controlled trials performed between 1980 and 2006 (published between January 1980 and June 2006) comparing a doublet regimen with a single-agent regimen or comparing a triplet regimen with a doublet regimen in patients with advanced NSCLC.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two independent investigators reviewed the publications and extracted the data. Pooled odds ratios (ORs) for the objective tumor response rate, one-year survival rate, and toxicity rate were calculated using the fixed-effect model. Pooled median ratios (MRs) for median survival also were calculated using the fixed-effect model. ORs and MRs lower than unity (< 1.0) indicate a benefit of a doublet regimen compared with a single-agent regimen (or a triplet regimen compared with a doublet regimen).

MAIN RESULTS

Sixty-five trials (13,601 patients) were eligible. In the trials comparing a doublet regimen with a single-agent regimen, a significant increase was observed in tumor response (OR 0.42, 95% confidence interval (CI) 0.37 to 0.47, $P < 0.001$) and one-year survival (OR 0.80, 95% CI 0.70 to 0.91, $P < 0.001$) in favor of the doublet regimen. The median survival ratio was 0.83 (95% CI 0.79 to 0.89, $P < 0.001$). An increase also was observed in the tumor response rate (OR 0.66, 95% CI 0.58 to 0.75, $P < 0.001$) in favor of the triplet regimen, but not for one-year survival (OR 1.01, 95% CI 0.85 to 1.21, $P = 0.88$). The median survival ratio was 1.00 (95% CI 0.94 to 1.06, $P = 0.97$).

AUTHORS' CONCLUSIONS

Adding a second drug improved tumor response and survival rate. Adding a third drug had a weaker effect on tumor response and no effect on survival.

KOMMENTARER TIL ANALYSEN

En indbygget svaghed ved metaanalyser er problemet med at lave en samlet analyse af data, som er indsamlet på vidt forskellig måde. Således vil in- og eksklusionskriterier (og den ubeskrivne selektion), samt behandlingsplan og en række andre faktorer, som påvirker et studies forløb, være forskellige for hvert af de studier, som analyseres samlet. Den største begrænsning ligger dog i den nødvendige udvælgelse af de studier, som skal indgå. I denne metaanalyse er dette forløb særdeles velbeskrevet, og så vidt man kan vurdere, er der ikke i den initiale søgning mangler i søgekriterierne. Den efterfølgende selektion, hvor antallet af studier reduceres fra 717 til 57, følger fornuftige kriterier, men alligevel er det svært at vide, hvor meget analysens resultat havde været anderledes med en anden selektion. I primærpublikationen er der dog en gennemgang af de ekskluderede studier. Ydermere bør man erindre problemet med publikationsbias, hvor man må antage, at især negative studier risikerer at forblive ikke-publicerede. På trods af disse svagheder er der et

stort behov for metaanalyser i en verden, hvor randomiserede studier ofte ikke har en størrelse, der giver tilstrækkelig statistisk styrke, og hvor antallet af mulige sammenligninger er stort. Denne metaanalyse giver – så godt det kan lade sig gøre – et svar på det spørgsmål, der blev stillet, nemlig om mere kemoterapi er bedre. Konklusionen er, at overlevelsen af NSCLC i avanceret stadium forbedres, hvis man giver tostop- i stedet for etstopkemoterapi, men at tillæg af et tredje stof ikke forbedrer overlevelsen yderligere. Ved tillæg af et yderligere stof øges toksiciteten. Dette udelukker dog ikke at en specifik trestofskombination evt. kan være bedre, hvorfor det fortsat kan være relevant at se på to- versus trestofkemoterapi inden for rammerne af et klinisk kontrolleret forsøg. Metaanalysen giver ikke svar på, hvilke cytostatika der skal indgå i den bedste tostopskombination. Direkte sammenligninger har ofte vist stort set samme effekt på overlevelsen, sommetider med forskelle mht. toksicitet, men da al terapi til avanceret NSCLC er pallierende, er en behandlings-toksicitet vigtig ved valg af behandling.

Konklusionerne fra dette studie er i fuld overensstemmelse med de publicerede kliniske retningslinjer, som anbefaler, at behandling med avanceret NSCLC består af en tostofskombination, hvor det ene stof skal være cisplatin eller carboplatin, og det andet stof et tredjegerationscytostatikum [4]. I Danmark anvendes således også tostofskombinationskemoterapi til avanceret NSCLC.

PERSPEKTIVER

Nogle vil mene, at kemoterapiens æra er ved at rinde ud. En rivende udvikling har medført en række nye behandlingsmuligheder for cancer, og flere af disse er nu i almindelig brug ved NSCLC. Således kan den epidermale vækstfaktoraktivitet hæmmes med erlotinib, og karforsyningen til tumor kan hæmmes med bevacizumab. En række stoffer er under afprøvning, og behandlingspaletten vil med stor sandsynlighed ændre sig betydeligt inden for få år, således at fremtidige behandlinger kommer til at bestå af kombinationer mellem klassiske cytostatika og specifikke vækstfaktorhæmmere eller andre behandlingsmodaliteter. For nuværende er kemoterapi dog fortsat en hjørnesteen i behandling af NSCLC. I 2002 fandt man i et stort studie, hvor man sammenlignede fire forskellige tostofskemokombinationer til NSCLC i avanceret stadie, at effekten på overlevelse var identisk [3]. Da ingen kombination kan foretrækkes frem for de andre, tyder dette på, at grænsen for, hvad kemoterapi kan udrette, er nået. Kun ca. 30% af patienter med NSCLC i avanceret stadie opnår objektiv respons, og nogle patienter progredierer under behandlingen. Det er derfor klart, at identifikation af faktorer, som kan prædikere effekten af kemoterapi, vil øge responsrater og forhindre, at patienter får nytteløs behandling. Foreløbigt har man identificeret flere mulige prædiktive markører for de cytostatika, som ofte indgår i behandling af NSCLC. Deres rolle i klinisk brug afventer prospektive studier. En god del af de kliniske studier, der er aktive nu, undersøger samspillet mellem kemoterapi og targeteret terapi (f.eks. erlotinib og bevacizumab, som er eksempler på targeteret terapi, hvor molekylet er rettet mod et bestemt target i cancercellen eller stromaet), eller targeteret terapi som alternativ til kemoterapi. Der er således håb om, at fremtidig ny molekylærbiologisk viden samt nye behandlingskombinationer kan forbedre overlevelsen for patienter med NSCLC trods den grænse, der synes at være nået mht. anvendelse af cytostatika ved denne sygdom.

LITTERATUR

1. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology – Lung cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
2. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
4. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al: American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.