

ZO ZAHRANIČNEJ TLAČE

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

(Prvolíniová chemoterapia cisplatina a gemcitabín nasledovaná udržiavacou liečbou gemcitabínom alebo najlepšou podpornou starostlivosťou pri pokročilom nemalobunkovom karcinóme pľúc: štúdia fázy III)

Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, Ciuleanu T, Cucevic B, Gyurkovits K, Ulsperger E, Jassem J, Grgic M, Saip P, Szilasi M, Wiltschke C, Wagnerova M, Oskina N, Soldatenkova V, Zielinski C, Wenczl M, for the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG).

In: Lung Cancer, 2006, 52 (2): 155–63.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (3): 200

Abstrakt

Cieľ: Hlavným cieľom tejto randomizovanej štúdie fázy III bolo preukázať významný rozdiel v mediáne času do progresie (TTP) u pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) liečených udržiavacou monoterapiou gemcitabínom v porovnaní s najlepšou podpornou starostlivosťou po iniciálnej prvolíniovej terapii gemcitabín plus cisplatina.

Pacienti a metódy: Pacienti bez predchádzajúcej chemoterapie, so štádiom IIIB/IV NSCLC, dostali gemcitabín 1 250 mg/m² (1. a 8. deň) a cisplatínu 80 mg/m² (1. deň), každých 21 dní. Pacienti s dosiahnutou objektívnou odpoveďou alebo stabilizáciou ochorenia boli randomizovaní (v pomere 2 : 1) a liečení udržiavacou liečbou gemcitabínom (1 250 mg/m²) v 1. a 8. dni, každých 21 dní, a najlepšou podpornou starostlivosťou (GEM rameno) alebo iba najlepšou podpornou starostlivosťou (BSC rameno).

Výsledky: Medzi novembrom 1999 a novembrom 2002 sme zaradili 352 pacientov (medián veku: 57 rokov, ochorenie v štádiu IV: 74 %, výkonnosť stav podľa Karnofského (KPS) > 80: 41 %). Po iniciálnej terapii bolo 206 pacientov randomizovaných a liečených gemcitabínom (138) alebo najlepšou podpornou starostlivosťou (68). TTP počas celého obdobia štúdie bol 6,6 mesiacov pre GEM a 5 mesiacov pre BSC, v udržiavacej fáze to bolo 3,6 mesiacov pre GEM a 2 mesiace pre BSC (p < 0,001 v oboch prípadoch). Medián celkového prežitia (OS) počas celej štúdie bol 13 mesiacov pre GEM a 11 mesiacov pre BSC (p = 0,195). Toxicita bola mierna, najčastejšou toxicitou stupňa 3/4 bola neutropénia.

Záver: Udržiavacia liečba s gemcitabínom, nasledujúca po iniciálnej terapii gemcitabín plus cisplatina, bola realizovateľná a viedla k významnej dlhšiemu TTP v porovnaní so samotnou najlepšou podpornou starostlivosťou. Vhodné sú ďalšie štúdie zamerané na určenie pozície udržiavacej chemoterapie u pacientov s pokročilým NSCLC.

Tabuľka 1. Medián prežitia (v mesiacoch) podľa iniciálneho výkonnosťného stavu (upravené podľa 1).

Výkonnosťný stav	S udržiavacou liečbou (GEM rameno)	Bez udržiavacej liečby (BSC rameno)	Pomer rizika (95 % CI)
KPS > 80 (n = 99)	25,3	12,2	2,1 (1,2 – 3,8)
KPS ≤ 80 (n = 107)	10,0	10,8	0,8 (0,5 – 1,3)

Komentár

Ako dlho má trvať chemoterapia pokročilého nádorového ochorenia? Má význam udržiavacia liečba? Je možná toxicita vyvážená efektívnosťou? Nezhorší dlhšie podávaná chemoterapia kvalitu života?

Samozrejme (a jednoduché) otázky, na ktoré sa ale ťažšie hľadajú relevantná odpoveď. Štúdia CECO, ktorej výsledky boli publikované v májovom čísle časopisu *Lung Cancer*, je najnovšou štúdiou zameranou na význam udržiavacej liečby pri pokročilom/metastázovanom NSCLC. Hlavný výsledok – preukázanie predĺženia času do progresie ochorenia v skupine pacientov, ktorí dostali po podaní 4 cyklov kombinácie gemcitabín plus cisplatina udržiavaciu terapiu gemcitabínom v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí po podaní 4 cyklov gemcitabínu a cisplatiny nedostali ďalšiu udržiavaciu liečbu – si zasluhuje mimoriadnu pozornosť. Ide totiž o prvú (a doteraz jedinú) štúdiu s takýmto dizajnom, ktorá pri NSCLC potvrdila úžitok udržiavacej liečby. Navyše obsahuje celý rad ďalších, mimoriadne zaujímavých a dôležitých údajov. V prvom rade sú to analýzy celkového prežitia pacientov: medián prežitia v ramene s udržiavacou liečbou bol 13 mesiacov v porovnaní s 11 mesiacmi bez udržiavacej liečby. Tento rozdiel nedocielil štatistickú preukaznosť. Napriek tomu je medián prežitia 13 mesiacov v štúdiu fázy III jedným z historicky najlepších dosiahnutých výsledkov v liečbe pokročilého/metastázovaného NSCLC. Ďalšie analýzy boli urobené

v podskupinách pacientov v závislosti na iniciálnom výkonnosťnom stave podľa Karnofského (KPS). Výsledky sledovania od začiatku liečby sú v tabuľke 1.

Autori však uvádzajú, že ide iba o analýzu podskupín a jej relevantnosť je ťažko posúdiť. Nebol pozorovaný žiadny negatívny vplyv udržiavacej terapie gemcitabínom na kvalitu života, pri jej meraní Škálou symptómov karcinómu pľúc – LCSS. Naopak, bol pozorovaný trend lepšej kontroly hlavných symptómov karcinómu pľúc (kašeľ, hemoptýza, bolesť) pri udržiavacej terapii. Tu ide zjavne o prejav vhodne zvoleného lieku do udržiavacej fázy. Výber gemcitabínu bol urobený pre preukázanie efektívnosti monoterapie pri NSCLC a nízku toxicitu tejto liečby. Najčastejšou toxicitou stupňa 3 – 4 WHO bola neutropénia. V úvodnej fáze sa neutropénia stupňa 4 vyskytla v 4 % cyklov, v udržiavacej fáze pri monoterapii gemcitabínom iba v 0,6 % cyklov.

Podanie 4 cyklov chemoterapie modernými liekmi je štandardným postupom pri liečbe pokročilého/metastázovaného NSCLC (2, 3). Výsledky štúdie CECO naznačujú jednu z možností prekonania tohto štandardu.

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n.o.
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
e-mail: berzinec@nexta.sk

Literatúra

- Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. 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*, 52, 2, 2006: 155–63.
- Block AJ (ed). Diagnosis and management of lung cancer. ACCP evidence-based guidelines. *Chest*, 123, (Suppl 1), 2003, 328.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli ChG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J. Clin. Oncol.* 22, 2, 2004: 330–353.