

## Zaujímavosti z literatúry

### Trvanie chemoterapie pre nemalobunkový karcinóm pľúc: systematický prehľad a metaanalýza randomizovaných štúdií.

#### Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.

Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ.

Sydney Cancer Center, Royal Prince Alfred Hospital; National Health and Medical Research Council Clinical Trials Centre, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia.

J Clin Oncol. 2009 Jul 10; 27(20): 3277–3283

#### Abstrakt

**Cieľ:** Určiť, či je výhodnejšie predĺžiť chemoterapiu nad štandardný počet cyklov u pacientov dostávajúcich prvotínovú chemoterapiu pre pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc.

**Metódy:** V medicínskych databázach a v abstraktoch z konferencií sme vyhľadali randomizované kontrolované skúšania (RCTs) porovnávajúce definovaný počet cyklov s pokračovaním rovnakou chemoterapiou až do progresie ochorenia, s väčším počtom cyklov rovnakej chemoterapie alebo s definovaným počtom cyklov rovnakej chemoterapie nasledovanej ďalšími cyklami alternatívnej chemoterapie. Metaanalýza bola urobená s použitím modelu fixného efektu. Primárnym cieľom bolo celkové prežitie (OS), sekundárne ciele zahŕňali prežitie bez progresie ochorenia (PFS), vedľajšie udalosti (AE) a kvalitu života súvisiacu so zdravím (HRQL).

**Výsledky:** Našli sme 13 RCTs s účasťou 3 027 pacientov. Predĺžená chemoterapia zlepšila PFS podstatne (pomer rizika (HR): 0,75; 95 % CI: 0,69 až 0,81,  $p = 0,00001$ ) a OS mierne (HR: 0,92; 95 % CI: 0,86 až 0,99,  $p = 0,03$ ). Analýza podskupín ukázala, že vplyv na PFS bol väčší v štúdiách s predĺženou chemoterapiou tretjogeneračnými kombináciami než so staršími (HR: 0,70 interakcia v 0,92 interakcia,  $p = 0,003$ ). Predĺžená chemoterapia bola spojená s častejšími AE vo všetkých štúdiách, v ktorých boli popísané a so zhoršenou HRQL v dvoch zo siedmich štúdií.

**Záver:** Predĺženie chemoterapie, zvlášť s tretjogeneračnými schémami, zlepšuje podstatne PFS ale menej OS. Budúce štúdie by mali overiť predĺženie liečbu s účinnejšími a/alebo lepšie tolerovanými látkami.

#### Komentár

Práca austrálskych autorov je pri pokročilom nemalobunkovom karcinóme pľúc (NMBKP) prvou komplexnou metaanalýzou zameranou na otázku, či

je, jednoducho povedané, prvotínová chemoterapia trvajúca dlhšie (t. j. viac cyklov v pôvodnej schéme alebo s prechodom na inú), efektívnejšia než chemoterapia trvajúca kratšie (1). V praxi je používaných v prvej línii obvyčajne 4 – 6 cyklov kombinovanej chemoterapie. Metaanalýza preukázala výraznú redukciu rizika progresie ochorenia pokračujúcou chemoterapiou (HR = 0,75 %) a jej mierny vplyv aj na zlepšenie prežitia (HR = 0,92 %). o význame, záujme a aj kontroverziách, ktoré práca vzbudila svedčí skutočnosť, že jej boli v jednom čísle časopisu *Journal of Clinical Oncology* venované hneď dva editoriály. Charakteristické sú už ich názvy. Prvý: „Trvanie chemoterapie pre metastatický nemalobunkový karcinóm pľúc – viac môže byť predsa len lepšie“ (2). Druhý: „Prehodnotenie trvania chemoterapie pri pokročilom nemalobunkovom karcinóme pľúc – je to skutočne trvanie alebo ide skôr o časovanie a expozíciu?“ (3). Jednou z hlavných myšlienok prvého editoriálu je, že pacienti, ktorí žijú dlhšie, sa nestarajú o to, že či to je pre pridanie nového lieku, dlhšie trvanie chemoterapie, alebo niečo iné – zvlášť ak nie je významne zhoršená kvalita ich života (a v tejto metaanalýze nebola zhoršená v piatich zo siedmich štúdií). Chronické ochorenie znamená obvyčajne chronickú liečbu a jedným z cieľov onkológie je urobiť z pokročilej rakoviny chronické ochorenie. V dosiahnutí tohto cieľa pri NMBKP „môže byť predĺžená chemoterapia malým krokom vpred“ (2). Autori druhého editoriálu sa pozerejú na metaanalýzu z trochu iného pohľadu a zdôrazňujú, že skôr ako o otázku predĺženej liečby ide o otázku správneho časovania ďalšej chemoterapie a expozíciu pacienta viacerým moderným liekom. Prerušenie liečby môže mať výhodu v tom, že pacient si v pauze trochu oddýchne. Nevýhodou je, že neexistujú žiadne overené postupy na sledovanie pacienta, t. j. na efektívne včasné zachytenie progresie. Kým nebudú k dispozícii výsledky ďalších štúdií mali by sme byť „opatrní pri predlžovaní trvania prvotínovej liečby“ (3). Myslím, že predsa je tu jeden

významný moment, ktorý nebol spomenutý. Prečo redukcia rizika progresie ochorenia bola 25 % (a pri použití moderných cytostatík a pokračujúcej monoterapie vyše 30 %) a napriek tomu redukcia rizika smrti iba 8 %? Odpoveďou môže byť, že ani v jednej z trinástich analyzovaných štúdií nebola v čase ich realizácie k dispozícii druho a tretiolínová liečba podľa dnes uznávaných štandardov, resp. neboli k dispozícii dnešné poznatky o jej optimalizácii (napr. indikácia pemetrexedu v závislosti na histologickom type NMBKP). Myšlienka, že dnes dostupná liečba v druhej a v tretej línii by mohla priniesť v metaanalýze aj významné predĺženie celkového prežitia a nielen PFS, sa zdá byť reálna, zvlášť ak zoberieme do úvahy nedávno publikované výsledky štúdie zameranej na udržiavaciu liečbu pemetrexedom (4). Akokoľvek, možné predĺženie chemoterapie v prvej línii sa zdá byť krokom vpred. Dôležitá je však skutočnosť, že z metaanalýzy boli vylúčené štúdie, v ktorých boli použité ciele biologické lieky. Práve s nimi sa spájajú najväčšie nádeje. Ale to už je iná kapitola.

#### Literatúra

1. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3277–3283.
2. Schiller JH, Ramalingam SS. Duration of chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: more may be better after all. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3265–3267.
3. Socinski MA. Re-evaluating duration of therapy in advanced non-small-cell lung cancer: is it really duration or is it more about timing and exposure? *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3268–3270.
4. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: a randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s. (suppl); abstr CRA8000.

Editor rubriky

**doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.**  
Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zborov, n. o.  
Výučbová základňa SZU  
Kláštorská 134, 949 88 Nitra  
berzinec@nextra.sk

