

Metastatik AC Kanserinde Nereye Kadar Kemoterapi?

Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıbbi Onkoloji B.D.

Çok sayıda, randomize kontrollü faz 3 çalışmada, platinyum bazlı kemoterapi doublet rejimlerin uzamış sürelerde kullanılmasının sağkalım süresini arttırmadığını göstermiştir

Socinski-2002

Park-2007

Smith-2001

von Plessen-2006



© 2009 by American Society of Clinical Oncology



Duration of Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

Yu Yang Soon, Martin R. Stockler, Lisa M. Askie and Michael J. Boyer¹

+ Author Affiliations

Corresponding author: Michael J. Boyer, MB BS, Sydney Cancer Center, Royal Prince Alfred Hospital, Missenden Rd, Camperdown 2050, Sydney, New South Wales, Australia, e-mail: michael.boyer@sswhs.nsw.gov.au

Presented in part in poster format at the 12th World Conference on Lung Cancer, Seoul, Korea, September 2-6, 2007; and at the 44th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, May 30-June 3, 2008.

Abstract

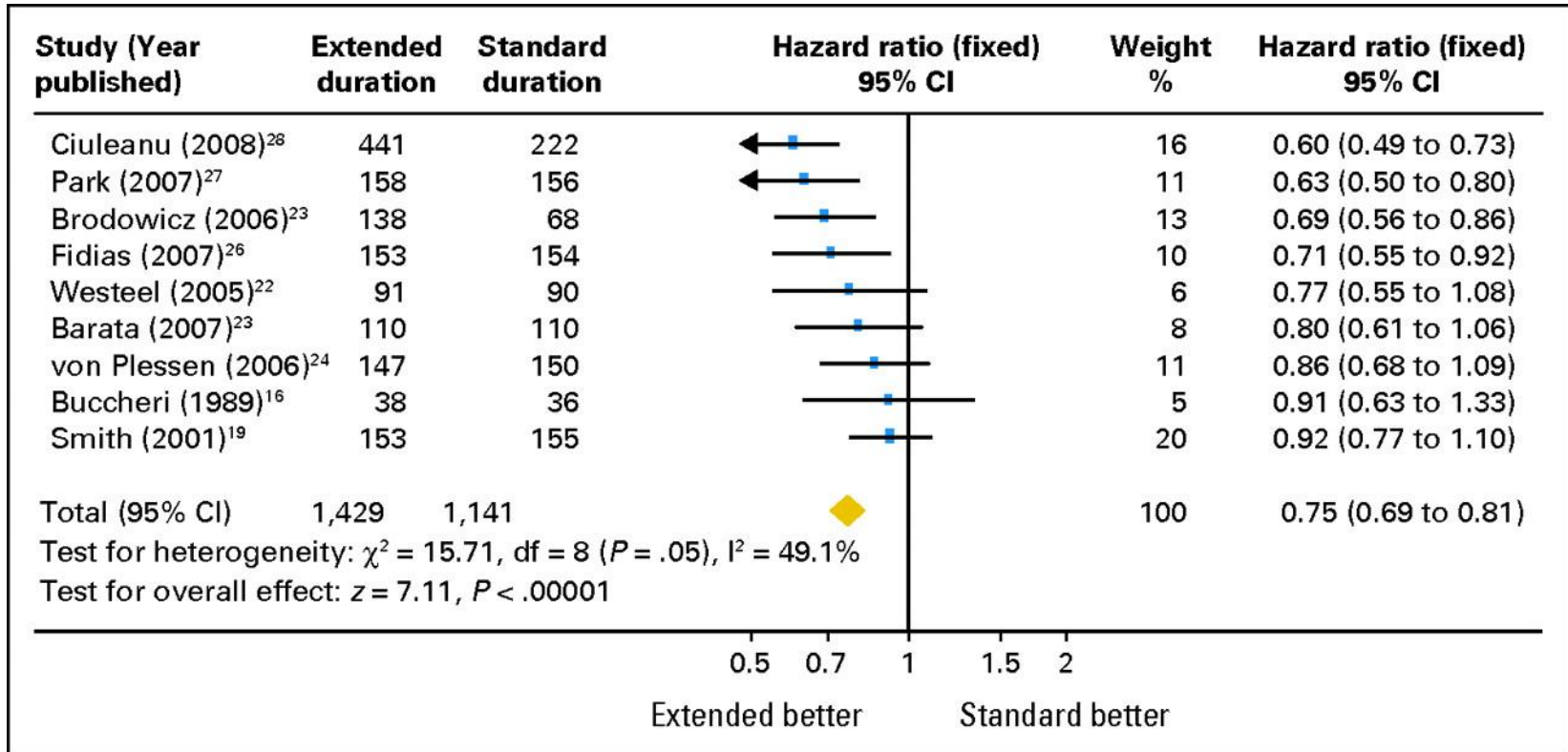
Purpose To determine if it is preferable to extend chemotherapy beyond a standard number of cycles in patients receiving first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer.

Methods We searched biomedical literature databases and conference proceedings for randomized controlled trials (RCTs) comparing a defined number of cycles with continuation of the same chemotherapy until disease progression, a larger defined number of cycles of identical chemotherapy, and a defined number of cycles of identical initial chemotherapy followed by additional cycles of an alternative chemotherapy. Meta-analysis was performed using the fixed effect model. The primary outcome was overall survival (OS); secondary outcomes included progression-free survival (PFS), adverse events (AE), and health-related quality of life (HRQL).

Results We found 13 RCTs including 3,027 patients. Extending chemotherapy

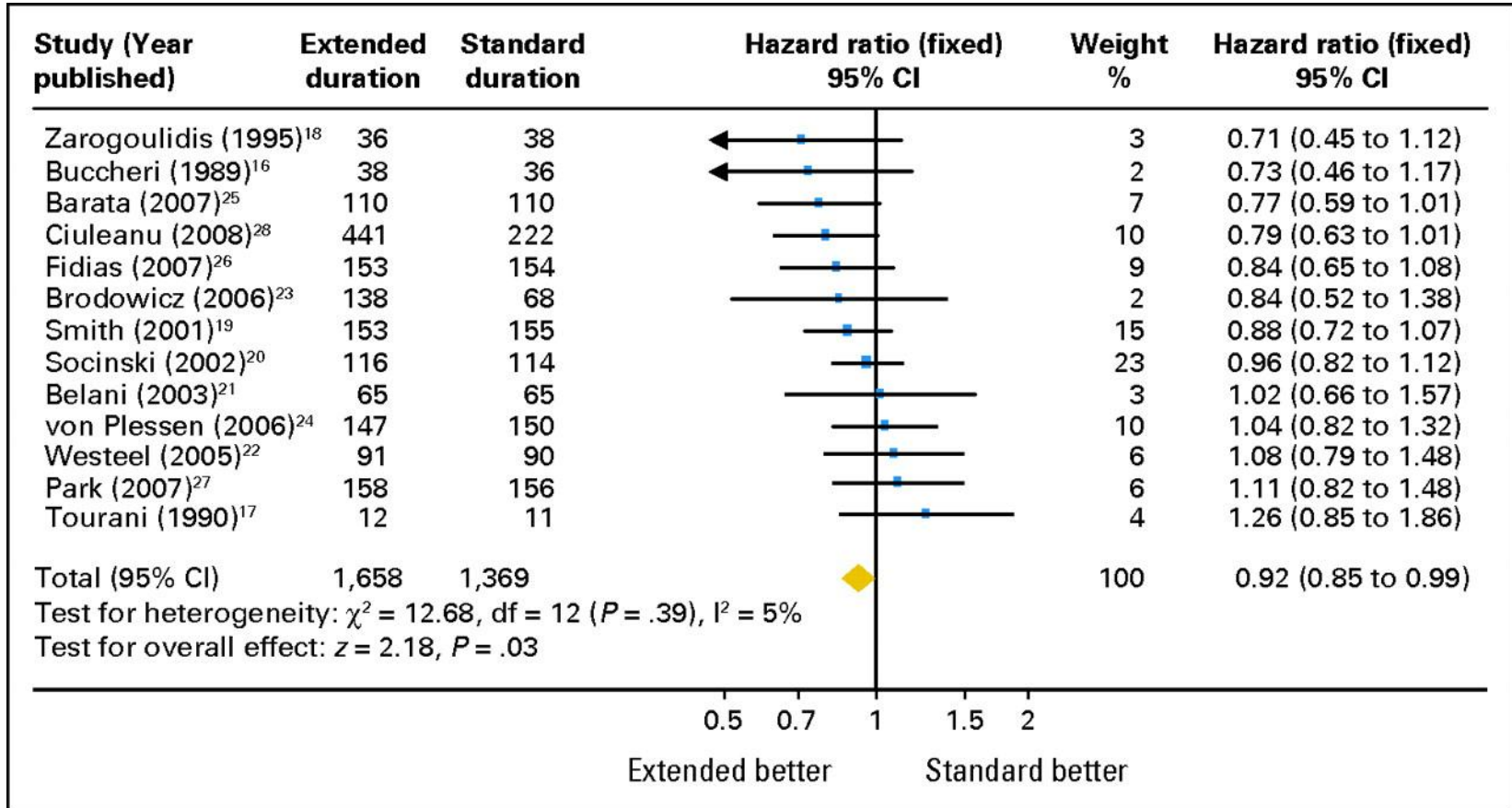
Ancak 13 çalışma ve 3027 hastayı içeren 2009 da yapılan meta-analiz, daha uzun süren kemoterapi ile PFS de (HR: 0.75, $p < .00001$) ve genel sağkalımda (HR: 0.92, $p = .03$) iyileşme göstermiştir. [Soon, JCO, 2009](#)

PFS analizi: kemoterapide standart sürenin uzatılması



• Soon Y Y ve ark. JCO 2009;27:3277-3283

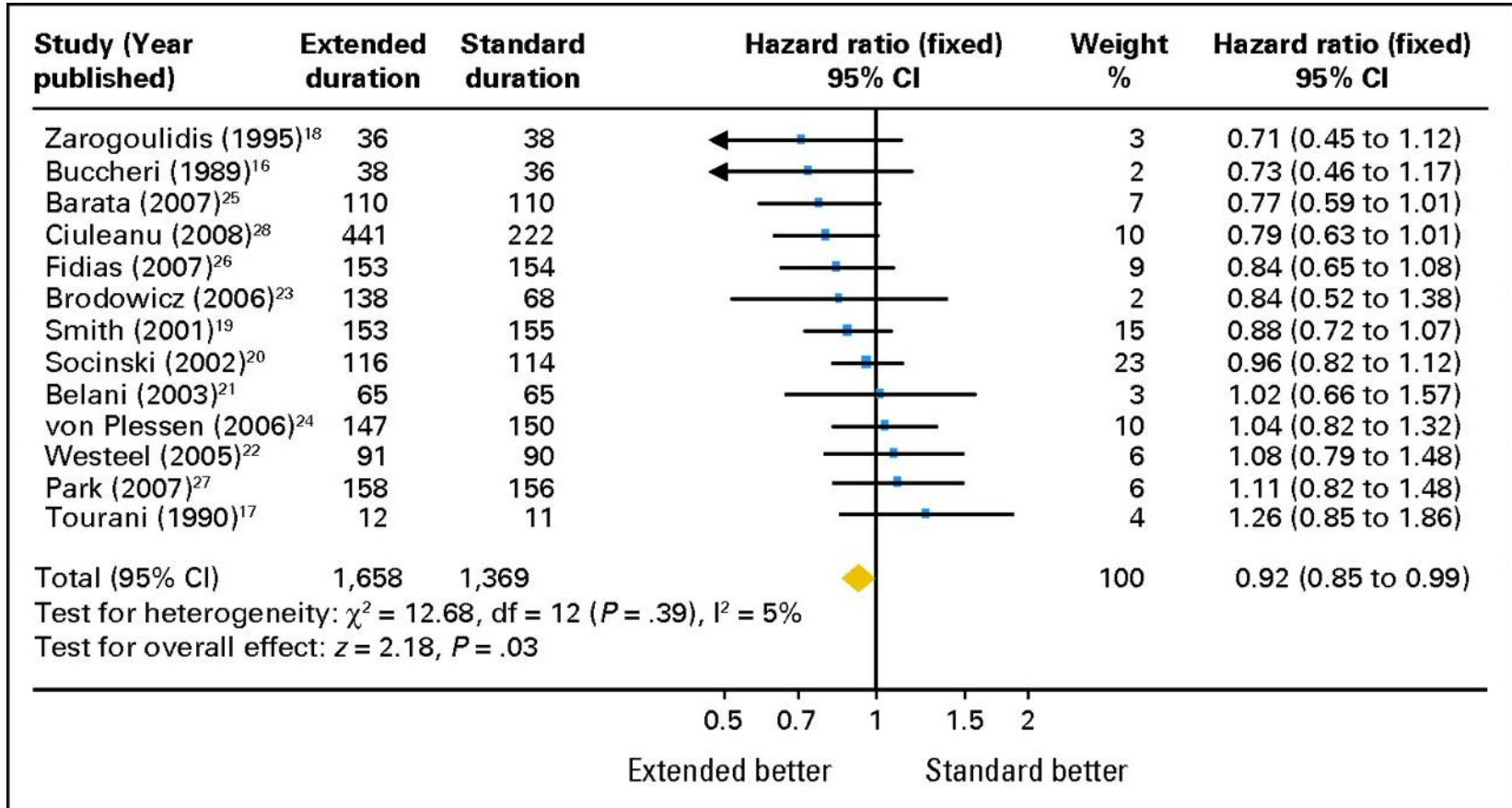
Genel sağkalım analizi: kemoterapide standart sürenin uzatılması



• Soon Y Y ve ark. JCO 2009;27:3277-3283

Dikkate alınması gereken bir nokta da genel sağkalımda görölen bu istatistiki artışın, tek ajanla hastalık yönetiminde kullanılan pemetreksed'in analize eklenmesinden sonra görüldüğüdür. [Ciuleanu 2009](#)

Genel sağkalım analizi: kemoterapinin standart sürenin uzatılması



• Soon Y Y ve ark. JCO 2009;27:3277-3283

İdame (Maintenance) Tedavisi

- **İdame tedavisinin amaçları:** Yaşam kalitesini bozmadan hastalığın ilerlemesini geciktirmek ve sağkalımı uzatmak.
- **Kesintisiz İdame-Continuation maintenance:**
İlk baştaki platin bazlı tedavinin bir parçası olan kemoterapi veya biyoterapinin devam ettirilmesi.
- **Değişimli idame-Switch maintenance:**
Platinli ajanların kullanımından sonra progresyon olmadan üçüncü bir ajanın verilmesi

İdame Tedavisi Terminolojisi:

- Platin bazlı dublet kemoterapi:
 - 4 «indüksiyon» siklusu «A» ajanı)

•İlerleyici hastalık veya toksisiteye kadar aynı «A» ajanı

•*Kesintisiz İdame*

•İlerleyici hastalık veya toksisiteye kadar «B» ajanı

•*Değişimli idame*

Kesintisiz İdame

Gemcitabine İle Sürdürülen İdame Çalışmaları

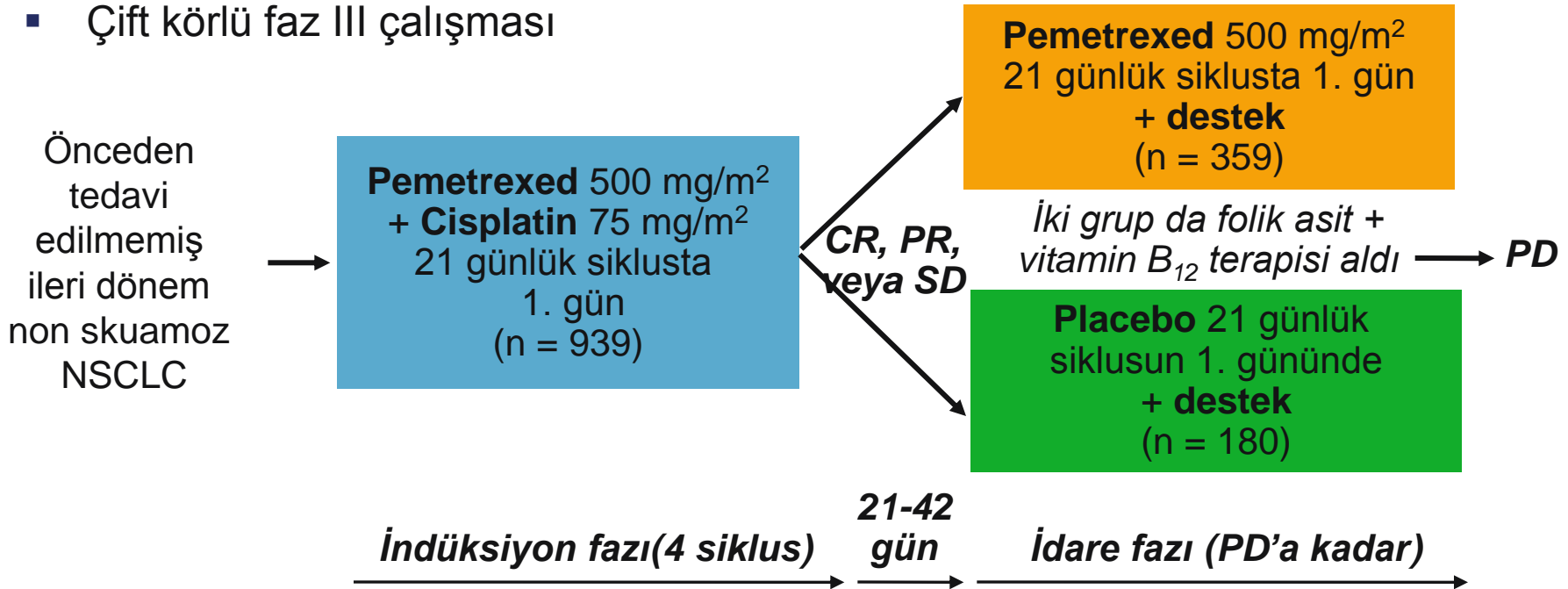
Araştırmacı	Karşılaştırma	Medyan TTP/PFS, Ay	Medyan OS, Ay
Brodowicz (N = 206)	Gemcitabine Destek	3.6 2.0 (<i>P</i> < .001)	10.2 8.1 (<i>P</i> = .172)
Belani (N = 255)	Gem/Destek Destek	7.4 7.7 (HR: 1.09)	8.0 9.3 (HR: 0.97)
Perol (N = 464)	Gemcitabine Erlotinib Takip	3.8 2.9 1.9 (HR: 0.55; 95% CI: 0.43-0.70)* (HR: 0.82; 95% CI: 0.73-0.93)†	Raporlanmamıştır Raporlanmamıştır Raporlanmamıştır (HR: 0.86; 95% CI: 0.66-1.12)* (HR: 0.91; 95% CI: 0.80-1.04)†

*Gemcitabine'in takip ile karşılaştırılması

†Erlotinib'in takip ile karşılaştırılması

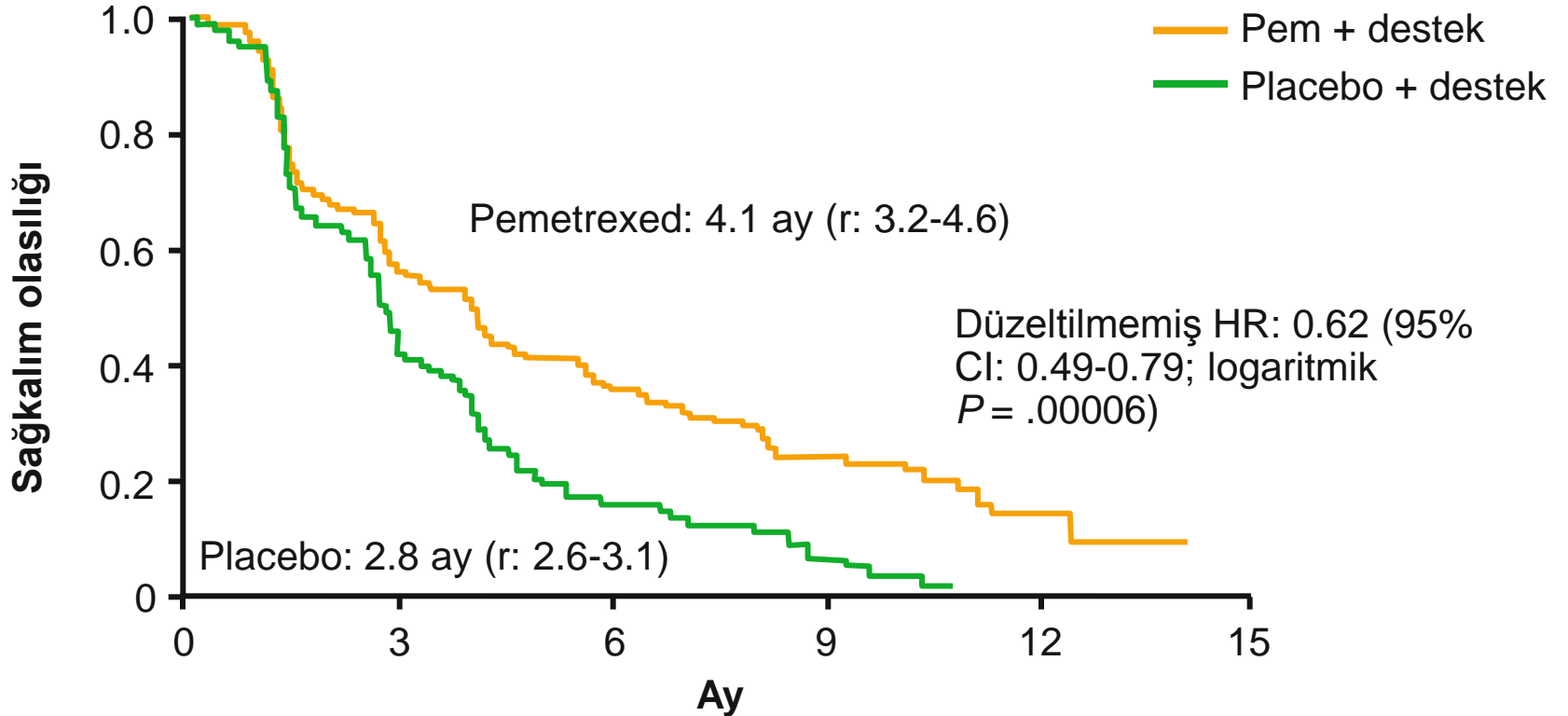
PARAMOUNT: Pem/Platinum ile başlatılan tedaviyi takiben Pem ile idame

- Çift körlü faz III çalışması



- Kaydedilen hastalar (N = 939), indüksiyon fazından sonra randomizasyon için uygun olanlar (n = 548; 539 randomize edildi)
- Hastaların randomize edilmeme sebepleri: ilerleyici hastalık (n = 217) istenmeyen etki (n = 62), ölüm (n = 56), diğer (n = 65)

PARAMOUNT: İdamede medyan PFS



Risk altındaki hasta, n

Pem + dest	359	132	57	21	4	0
Placebo + destek	180	52	15	5	0	0

PARAMOUNT: 3-4. Seviye İlaç İlişkili Toksisiteler (Randomize Hastalar)

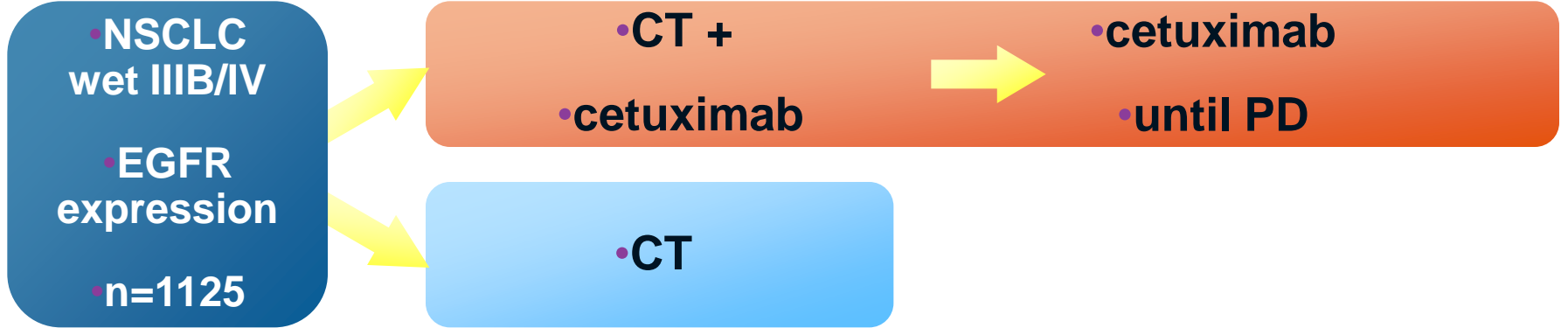
3-4. Seviye Olay, %	Pemetrexed (n = 359)	Placebo (n = 180)
Yorgunluk*	4.2	0.6
Anemi*	4.5	0.6
Nötropeni*	3.6	0
Lökopeni	1.7	0
Anoreksi	0.3	0
Bulantı	0.3	0
Duyusal nöropati	0.3	0.6
Mukozit/stomatit	0.3	0
ALT (SGPT)	0.3	0

*Gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin (Fisher'in kesin testi $P \leq .05$).

Hedefe Yönelik Ajanlarla Kesintisiz İdame Çalışmaları

ECOG 4599 ve FLEX Çalışmaları

FLEX Çalışması



Kemoterapi:

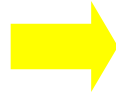
Cisplatin 80 mg/m² day 1

**Vinorelbine 25 mg/m² days 1 & 8 3
haftada bir 6 siklus**

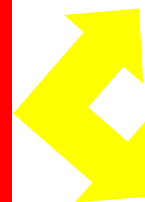
- **OS:** CT + Cetuximab: 11.3 ay , CT : 10.1 ay HR:o.87 p:0.04
- **1 yıllık survival:** CT + Cetuximab: %47 , CT : 10.1 ay

• Bevacizumab in NSCLC: ECOG 4599 Study Design

- Eligibility:
- Non-squamous
- Non hemoptizi
- SSS met yok
- Stage IIIB or IV vs recurrent



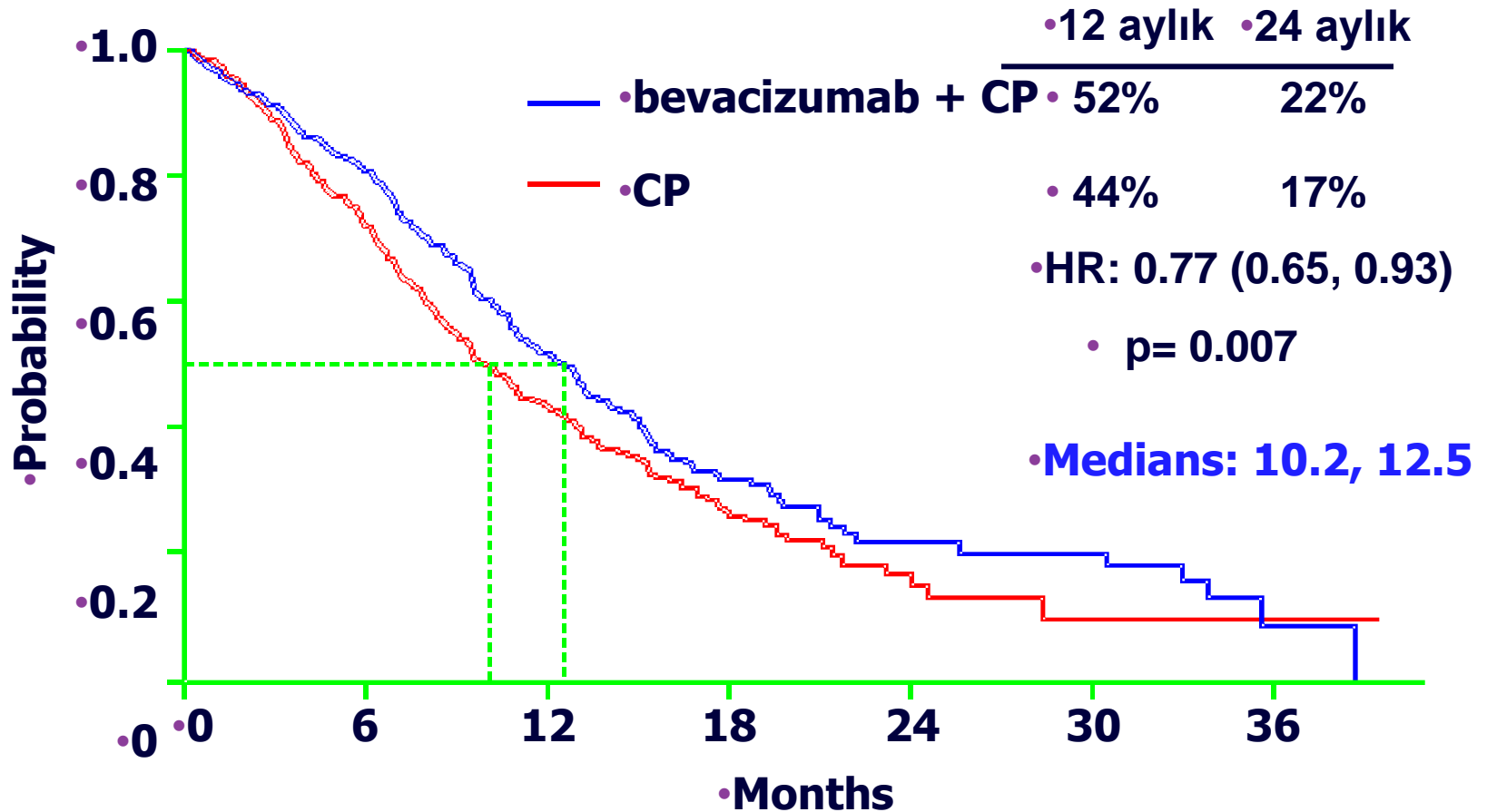
• R
• A
• N
• D
• O
• M
• I
• S
• E



- Paclitaxel 200 mg/m²
- Carboplatin AUC=6
- q 3 weeks x 6 cycles

- PC x 6 cycles +
- Bevacizumab 15 mg/Kg
- q 3 wks to PD

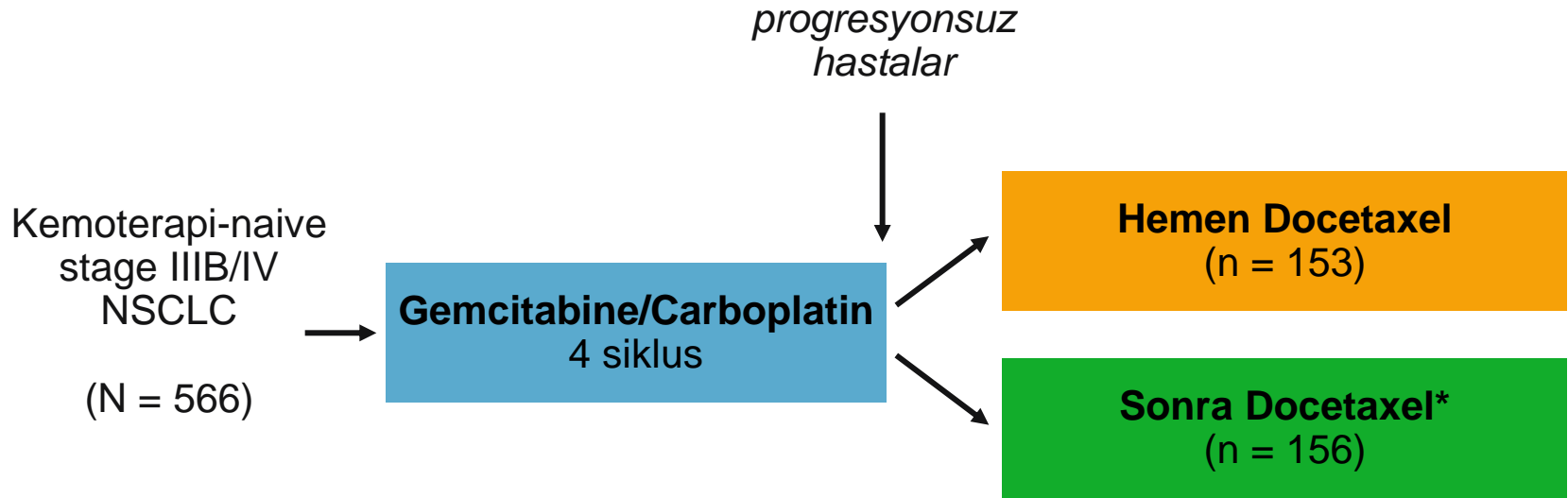
• ECOG 4599: Overall Survival



Değişimli İdame

Faz III Çalışma

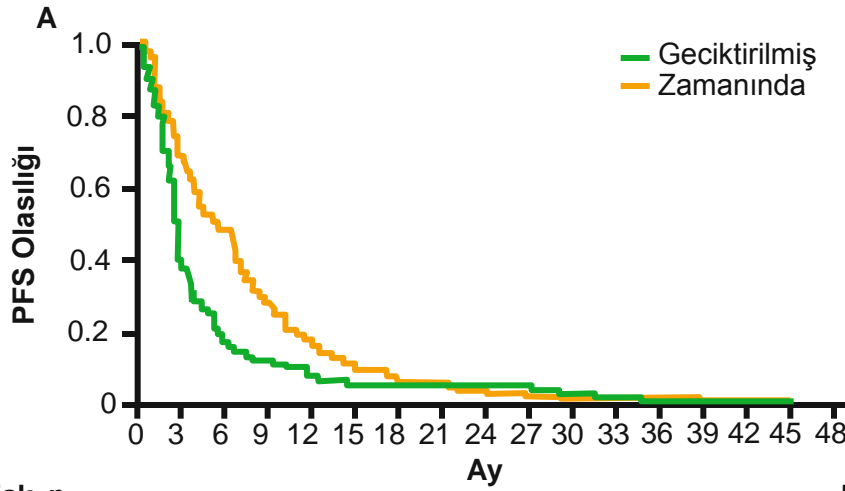
Hemen vs Sonra-Progressyonda Docetaxel



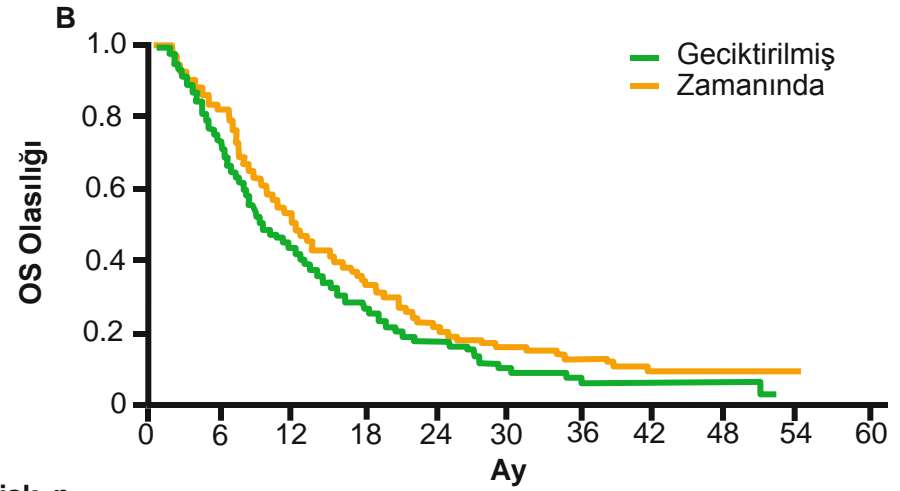
* progressive hastalık saptanması

- Primary endpoint: OS
- Diğer endpointler: PFS, ORR, güvenlik, QoL

Hemen vs Sonra Docetaxel Karşılaştırılması: Sağkalım



Risk, n	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Gcktrlmş	156	59	28	18	13	6	1										
Zmnda	153	106	72	42	26	5	2										



Risk, n	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Gcktrlmş	156	109	65	42	21	6	2				
Zmnda	153	119	73	49	28	3	2				

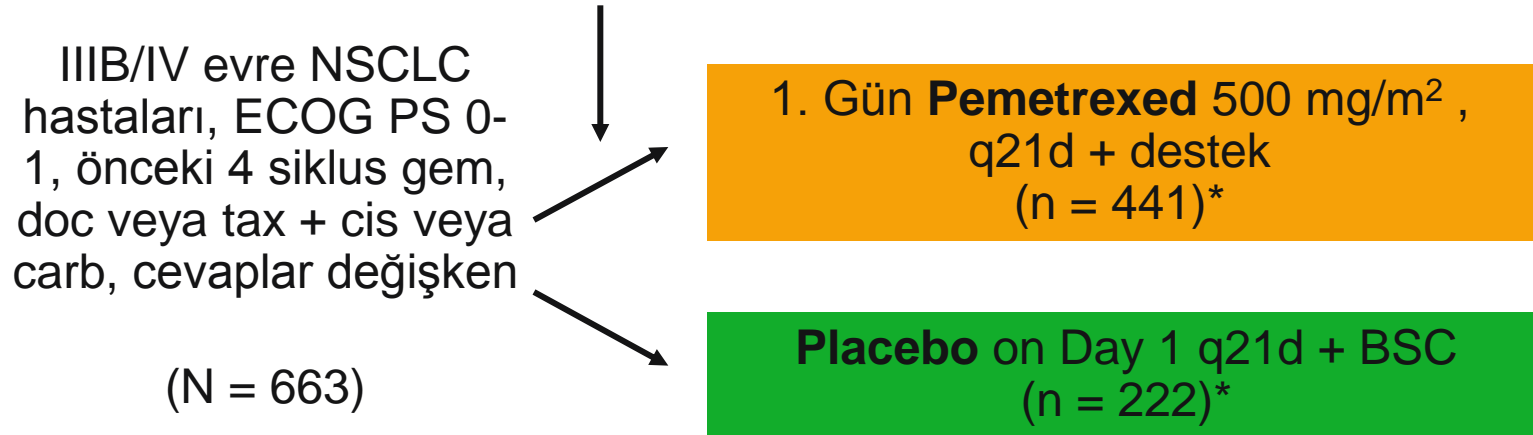
Sonuçlar, Ay (95% CI)	Hemen Docetaxel	Sonra Docetaxel	P değeri
Medyan PFS	5.7 (4.4-6.9)	2.7 (2.6-2.9)	.0001
Medyan OS	12.3 (10.4-15.2)	9.7 (8.4-12.5)	.0853

Zamanında veya gecikmiş docetaxel alan popülasyonlarda medyan genel sürvi açısından bir fark bulunmamaktadır (iki grup için de 12.5 ay)

Pemetrexed İle Değişimli İdame Üzerine Faz III Çalışması

- Çift-körlü, çok merkezli, plasebo-kontrollü faz III çalışması

Cinsiyet, PS, evre, en iyi cevap, platinum olmayan ilaç, beyin metastazlarına göre 2:1 olarak randomize

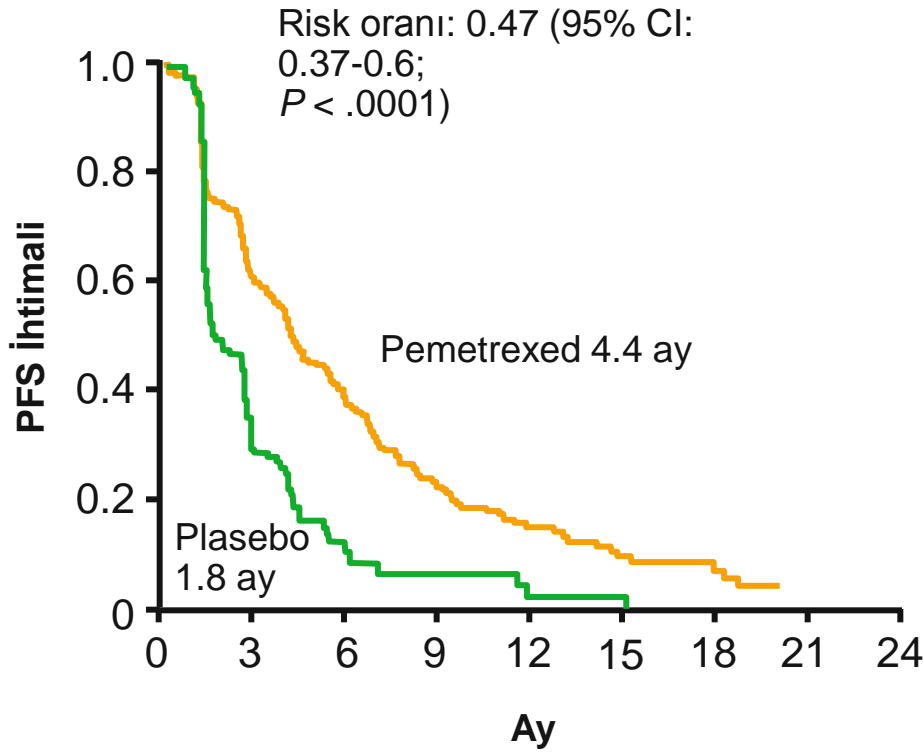


*İki gruba da B₁₂, folat ve deksamethazon verilmiştir.

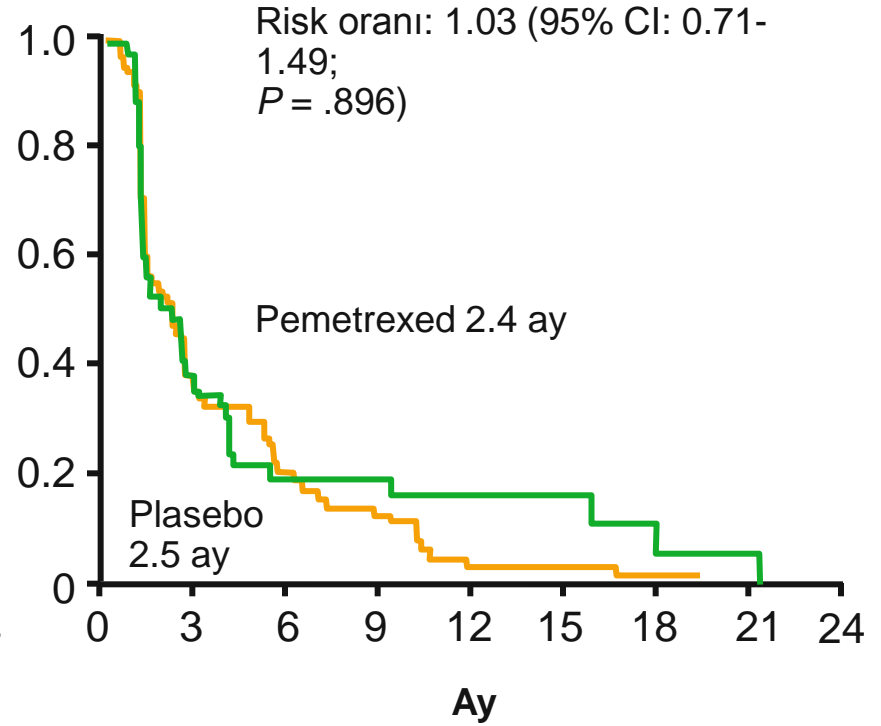
- Birincil sonuç kriteri: PFS
- İkincil sonuç kriterleri: OS, ORR, DCR, toksisite

Pemetrexed İdamesesi: Histolojiye göre PFS

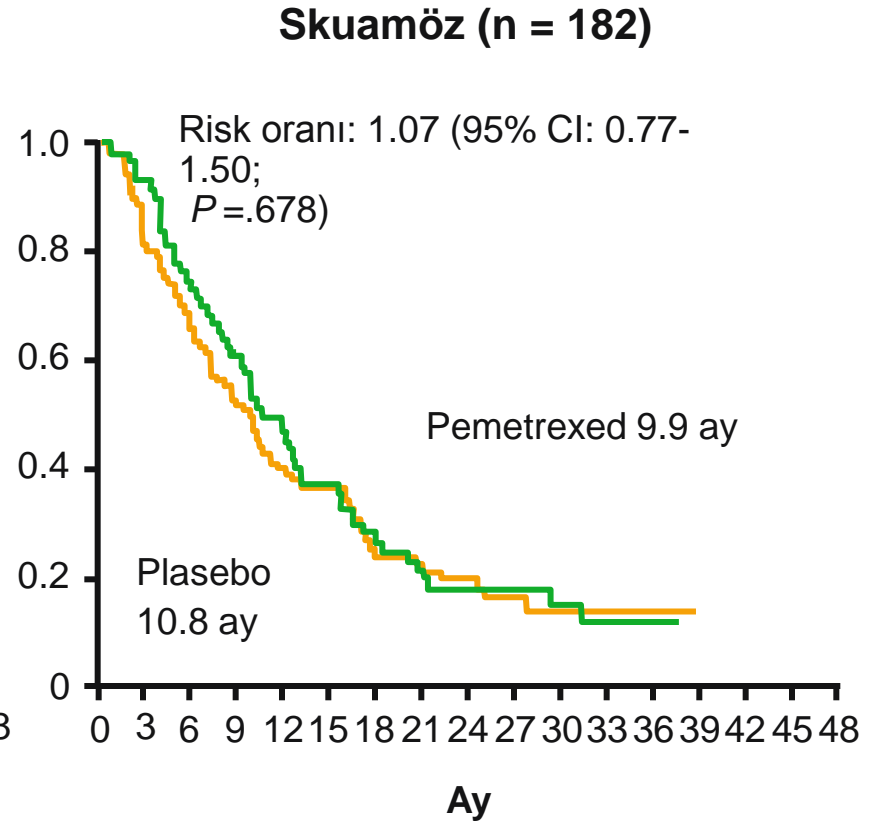
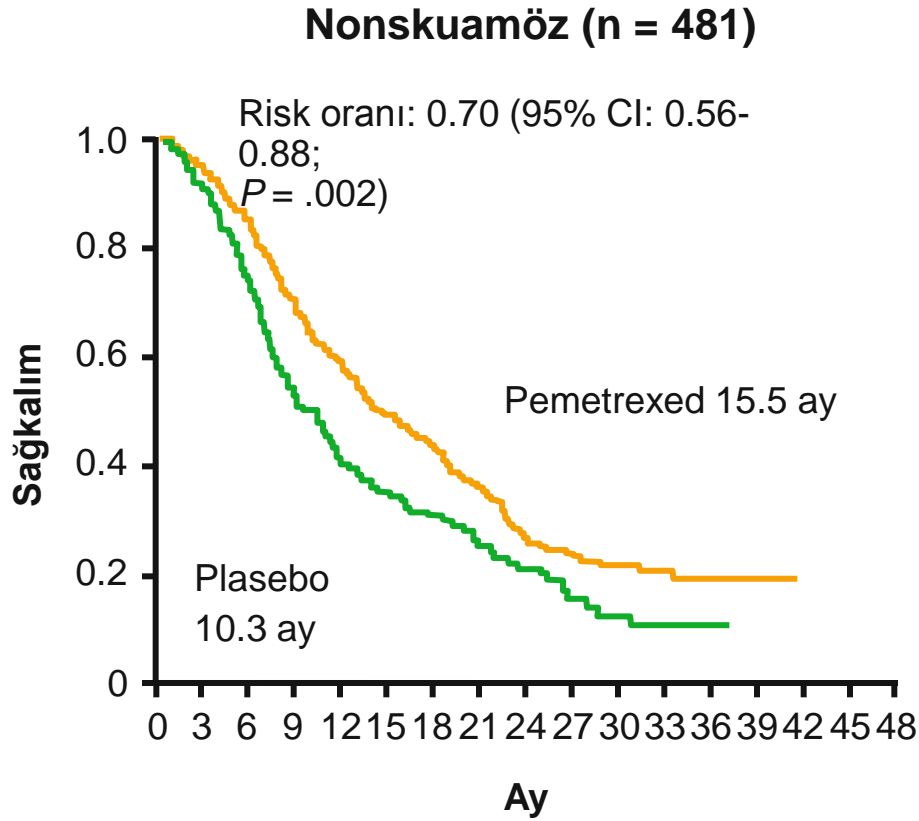
Nonskuamöz



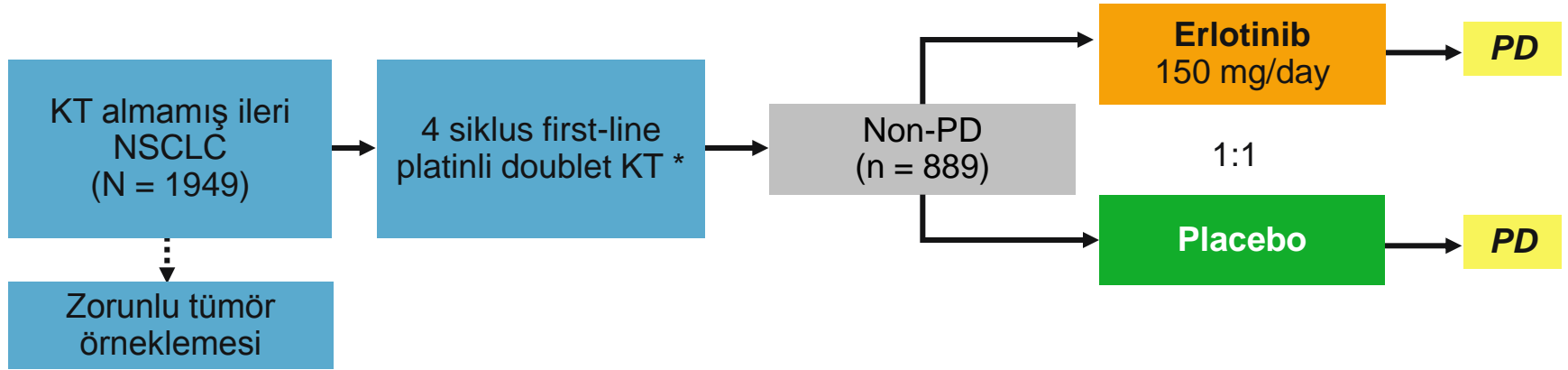
Skuamöz



Pemetrexed İdamesesi: Histolojiye göre OS



SATURN: First-line Platinli Kemoterapi Sonrası Erlotinib İdamesi



Stratifikasyon faktörleri:

- EGFR IHC (pozitif / negatif / belirsiz)
- Evre (IIIB / IV)
- ECOG PS (0 / 1)
- KT rejimi (cis+gem / karbo+doc / diğer)
- Sigara (şimdiki / önce / hiç)
- Bölge

Primer sonuç kriterleri:

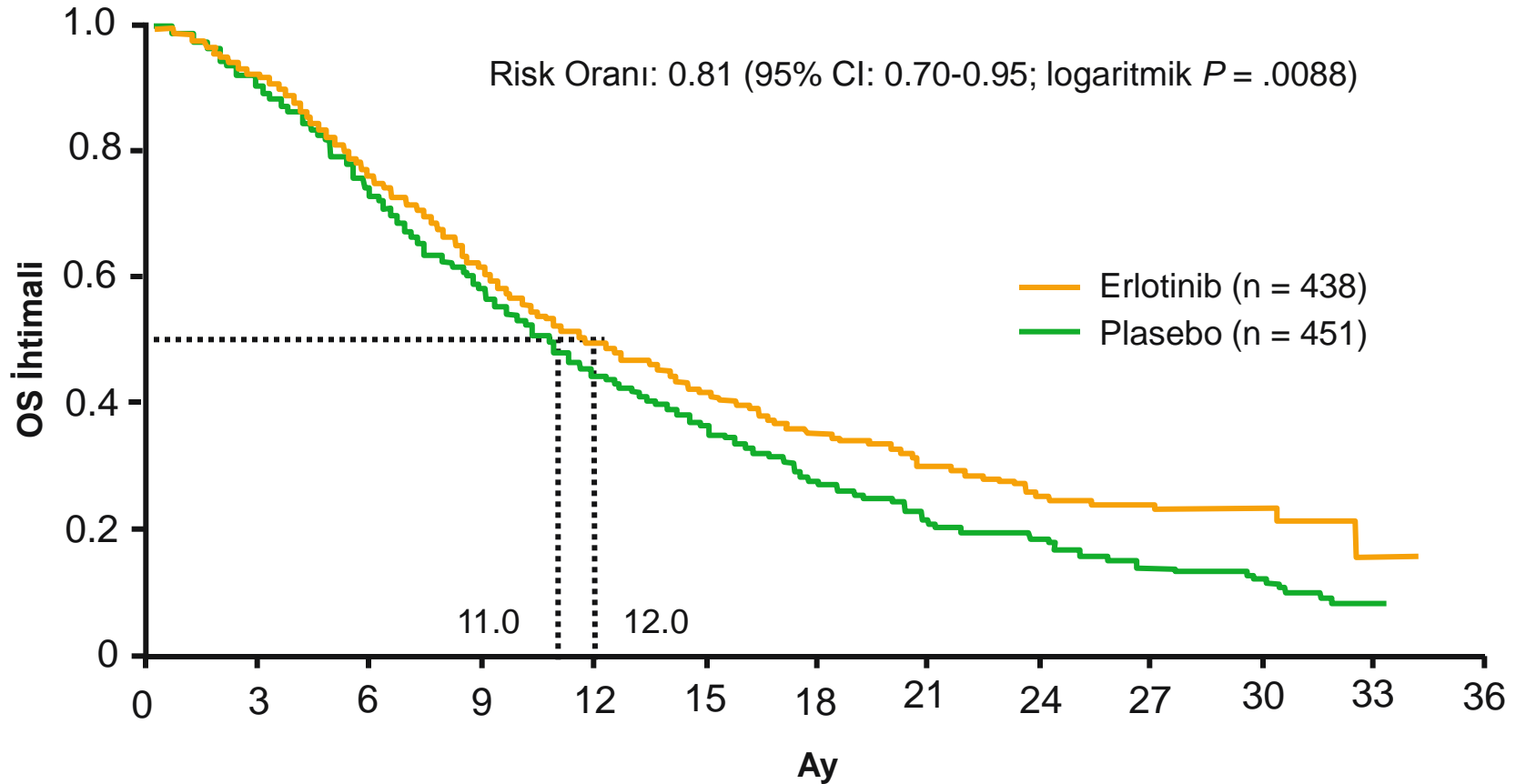
- Bütün hastalarda PFS
- EGFR IHC+ tmlü hastalarda PFS

İkincil sonuç kriterleri:

- Bütün hastalarda ve EGFR IHC+ tümörlülerde OS, EGFR IHC- tümörlülerde OS ve PFS; biomarker analizleri; güvenlik; semptom ilerlemesi zamanı; QoL

*Cisplatin/paclitaxel; cisplatin/gemcitabine; cisplatin/docetaxel; cisplatin/vinorelbine; karboplatin/gemcitabine; karboplatin/docetaxel; karboplatin/paclitaxel

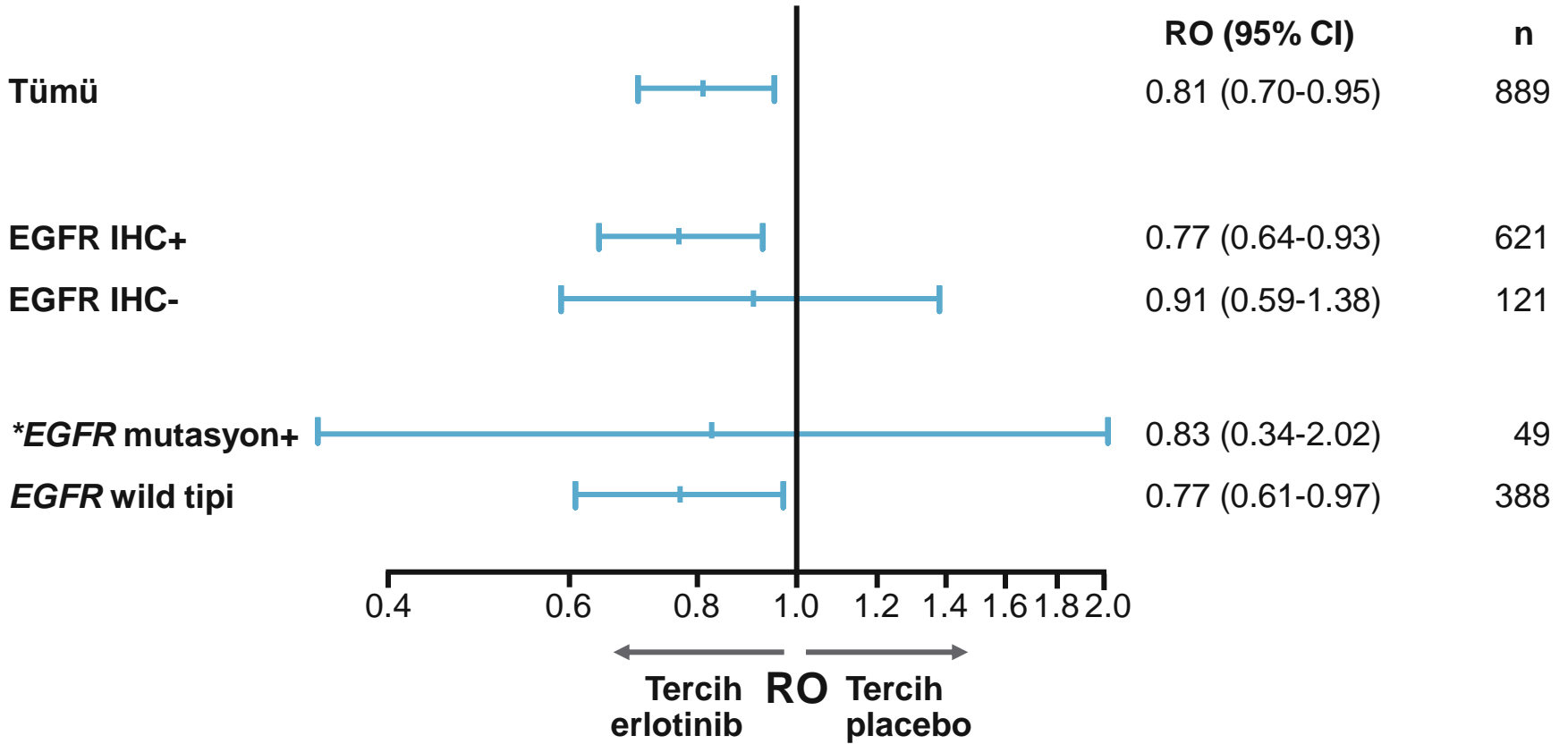
SATURN: Tedavi Gören Popülasyonda OS*



*OS randomizasyon zamanından idare fazına kadar ölçülmüştür.

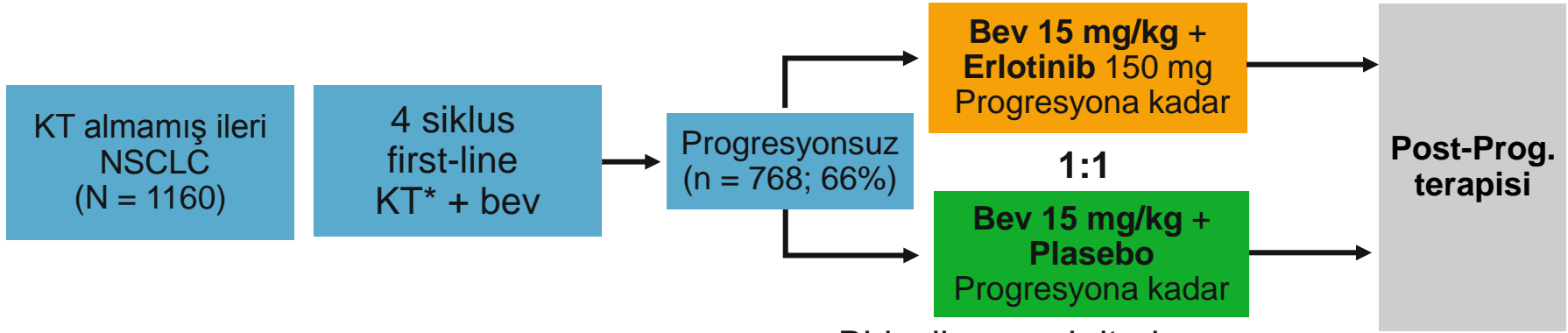
Cappuzzo F, ve ark. Lancet Oncol. 2010;11:521-529.

SATURN: EGFR IHC ve *EGFR* Mutasyonları İçin OS Altgrup Analizleri



*Plasebo grubundaki *EGFR* mutasyon+ hastalığı olanların %67'si second-line *EGFR* TKI almıştır.

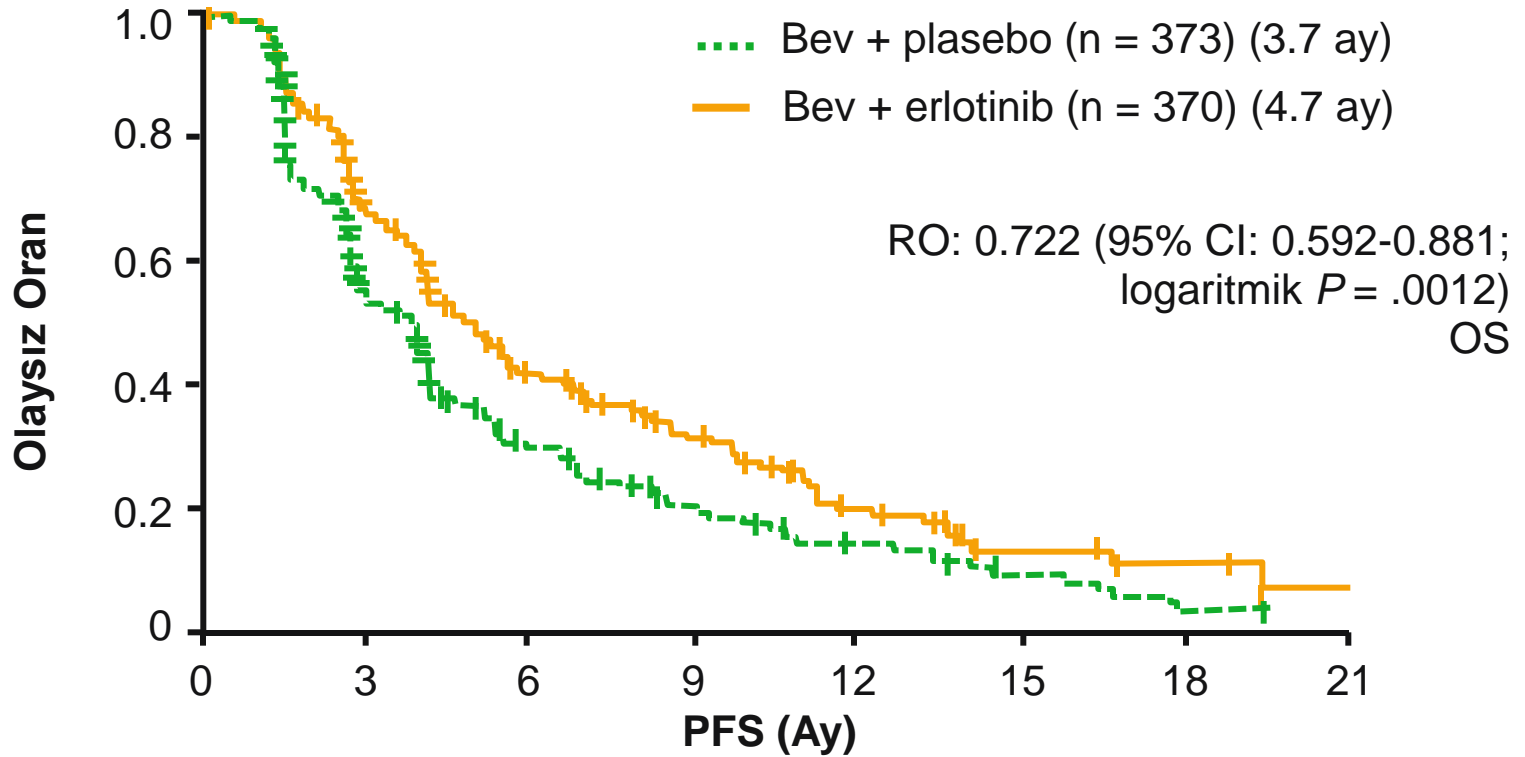
ATLAS: First-line Platin Bazlı KT Sonrasında Erlotinib İdamesi



- Uygunluk
- IIIB/IV. evre NSCLC
- ECOG PS 0-1
- Stratifikasyon faktörleri
- Cinsiyet
- Sigara Öyküsü (hiç / eskiden-şu anda)
- ECOG PS (0 / ≥ 1)
- KT Rejimi
- Birincil sonuç kriteri
 - Bütün randomize hastalarda PFS
- İkincil sonuç kriterleri
 - OS
 - Güvenlik
- Araştırmasal sonuç kriterleri
- Biyomarker analizleri (IHC, FISH, EGFR, & K-Ras mutasyonu)

*Karbo/paclitaxel; cis/vinorelbine; karbo or cis/gemcitabine; karbo or cis/docetaxel.

ATLAS: PFS (Tedavi Gören Popülasyon, Araştırmacı Değerlendirmesi)



OS:

BEV :13.31 ay BEV+ ERLOTİNİB 14.39 ay (HR: 0.91)

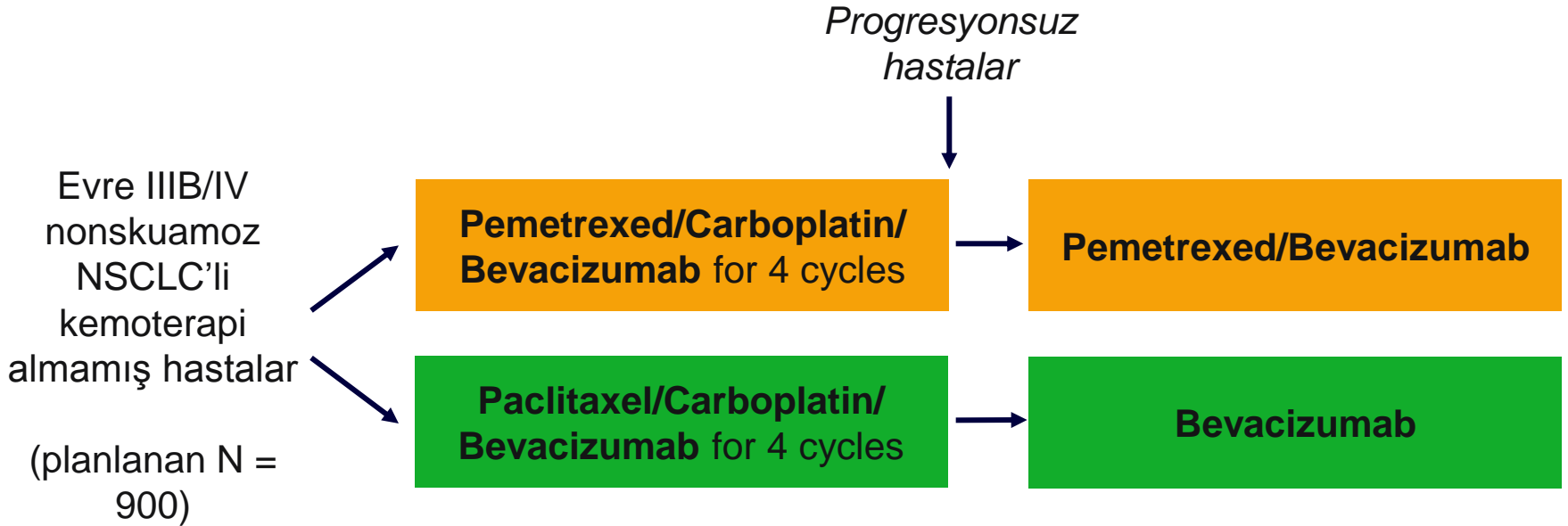
Değişimli İdame Çalışmaları-Özet

	Ajan/Kontrol	N	PFS	Kurtarma Tedavisi, %	OS
Fidias ^[1]	Docetaxel Geciktirilmiş docetaxel	309	5.7 ay Risk: 0.63 2.7 ay $P = .001$	63	12.3 Risk: 0.80 9.7 $P = .085$
Ciuleanu ^[2]	Pemetrexed Plasebo	663	4.0 ay Risk: 0.50 2.6 ay $P < .0001$	67	13.4 Risk: 0.79 10.6 $P = .012$
Cappuzzo ^[3]	Erlotinib Plasebo	889	12.3 hft Risk: 0.71 11.1 hft $P < .0001$	72	12.0 Risk: 0.81 11.0 $P = .0088$
Miller ^[4]	Erlotinib + bevacizumab Plasebo + bevacizumab	768	4.8 ay Risk: 0.72 3.8 ay $P = .001$	55.5	15.9 Risk: 0.90 13.9 $P = .2686$
Perol ^[5]	Erlotinib Gözlem	310	2.9 ay Risk: 0.82 1.9 ay $P = .002$	81.9	Yok Risk: .91 Yok
Zhang ^[6]	Gefitinib Placebo	296	4.8 ay Risk: 0.42 2.6 ay $P < .0001$	58.8	18.7 Risk: .84 16.9 $P = .2608$

•1. Fidias P, ve ar. J Clin Oncol. 2010;28:5116-5123. 2. Ciuleanu T, ve ar. Lancet. 2009;374:1432-1440. 3. Cappuzzo F, ve ar. Lancet Oncol. 2010;11:521-529. 4. Miller VA, ve ar. ASCO 2009. Abstract LBA8002. 5. Perol M, ve ar. ASCO 2010. Abstract 7507. 6. Zhang L, ve ar. ASCO 2011. Abstract LBA7511.

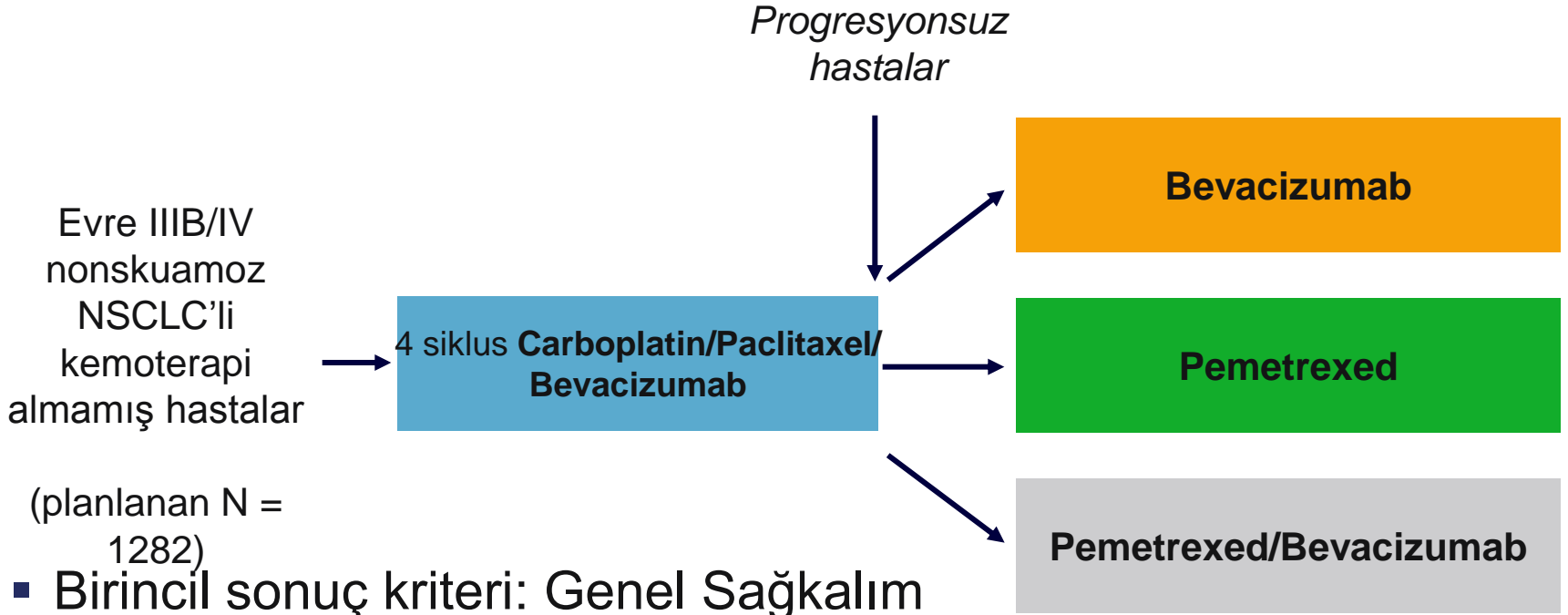
Yürüyen İdame Çalışmaları

PointBreak: Nonskuamoz NSCLC'de Pem/Bev'e karşı Bev İdamesi



- Birincil sonuç kriteri: Genel Sağkalım
- Diğer sonuç kriterleri: PFS, ORR, güvenlik, QoL, PK

ECOG E5508: Nonskuamoz NSCLC Pem / Bev / Pem+Bev İdamesi



- Birincil sonuç kriteri: Genel Sağkalım
- Diğer sonuç kriterleri: PFS, ORR, toksisite, PK

Sonuçlar

- Cevap veren ve stabil hastalar için 4 siklus suboptimal
- Toksisite yoksa 6 siklus veya progresyona kadar first-line KT uygulanabilir (Hastaların %60 ı 6 siklus pemetrexed ve %42 si 5 siklus taksan bazlı KT alabiliyor)
- 2 ajan FDA tarafından onaylanmıştır
 - Pemetrexed non-skvamöz histolojili hastalarda
 - Erlotinib

Sonuçlar

- Faz III çalışmalarda cetuximab ve bevacizumab ile idamenin sağkalım faydası gösterilmiştir
- Pemetrexed ve cisplatin terapisinden sonra pemetrexed idamesinin OS faydası sonuçları beklenmektedir.
- Bevacizumab + Pemetrexed Faz III idame çalışmaları ümit vaat etmektedir

Teşekkürler