

2. Adjuverende og neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Adjuverende kemoterapi (efter operation)

I 1995 påviste en metaanalyse en 5 % øgning i 5 års overlevelsen for patienter med stadium I-III NSCLC, der efter komplet resektion var behandlet med cisplatinbaseret kemoterapi (1). Imidlertid var resultaterne ikke statistisk signifikante. Efterfølgende viste en metaanalyse (LACE Collaborative Group) baseret på individuelle patientdata fra 4584 patienter i 5 studier, at adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi øger 5 års overlevelsen med 5,4 % (2). Overlevelsen øges fra 64 % til 67 % for stadium IB NSCLC, fra 39 % til 49 % for stadium II NSCLC og fra 26 % til 39 % for stadium III NSCLC. I en metaanalyse foretaget i 2007, hvori der indgik data fra 8147 patienter fra 30 randomiserede undersøgelser, påvistes signifikant overlevelsesevinst ved adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi med en absolut forskel på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år (3). På basis af denne undersøgelse er der en generel konsensus om, at to-stof cisplatinbaseret adjuverende kemoterapi forbedrer den sygdomsfri overlevelse og 5-årsoverlevelsen for patienter med NSCLC, der har fået foretaget komplet resektion for stadium II-III A.

Der er således stærk evidens for at postoperativ kombinationskemoterapi med cisplatin giver en signifikant overlevelsesevinst for patienter, der har fået foretaget radikal resektion for stadie IIA og IIIA/T3 NSCLC. Ved stadie IA har der ikke været effekt af adjuverende behandling, som derfor ikke bør gives. Ved stadie IB har der været tendens til en overlevelsesevinst, men ikke statistisk signifikant, hvorfor det betragtes som en mulighed specielt ved tumor > 4 cm (4). Det er dog ikke en dokumenteret standard (5, 6).

Hidtil bedste resultater er opnået ved at anvende en kombination af 4 serier cisplatin og i.v. vinorelbine, hvilket er standardbehandling i Danmark. Vinorelbine kan også gives peroralt, og dette betragtes generelt som ligeværdigt med i.v. administration. Det er dermed også en mulighed i den adjuverende situation. Valg af adjuverende behandling afhænger ikke af mutationsstatus, og targeteret behandling bør ikke anvendes i adjuverende øjemed (4).

I forbindelse med stillingtagen til indikation for adjuverende behandling bør patientens almentilstand og komorbiditet indgå som vigtige faktorer, således at den adjuverende behandling kun gives til patienter, der forventes at kunne tåle behandlingen. Hvis patienten ikke kan tåle cisplatin og patient og behandler er enige om at der skal gives adjuverende kemoterapi, kan cisplatin substitueres med carboplatin.

Postoperativ stråleterapi til komplet resekeret NSCLC (R0 resektion) rekommanderes ikke (4).

I tilfælde af inkomplet resektion (R1 resektion) bør postoperativ stråleterapi overvejes. Kemoterapi bør gives til denne patientgruppe, hvis sygdomsstadiet i øvrigt indicerer det. Konkomitant kemostrålebehandling giver den kortest samlede behandlings tid og kan overvejes, hvis sygdomsstadie og patientens almen tilstand understøtter det.

Ved stereotaktisk stråleterapi givet med kurativ intention som primærbehandling i stedet for operation kan adjuverende kemoterapi overvejes ved høj recidivrisiko, afhængig af patientens almentilstand og sygdomsstadie. Der foreligger ikke publicerede prospektive undersøgelser af effekten af adjuverende behandling i dette scenarie.

Neoadjuverende kemoterapi (før operation)

Teoretisk kan man forestille sig at neoadjuverende kemoterapi kan indebære en række fordele i forhold til det man opnår ved adjuverende behandling, herunder a) reduktion af tumorstørrelse, som kan lette det

efterfølgende operative indgreb, b) tidlig bekæmpelse af eventuelle mikrometastaser og c) bedre tolerabilitet når kemoterapi gives før et operativt indgreb.

Omvendt kan man også forestille sig en negativ effekt af, at det kirurgiske indgreb udskydes.

Cochrane Collaboration Review Group præsenterede i 2007 en metaanalyse baseret på 7 randomiserede undersøgelser, der i alt inkluderede 988 patienter (7). Undersøgelserne sammenlignede alle neoadjuverende kemoterapi og kirurgi overfor kirurgi alene. I undersøgelserne indgik patienter med stadium I, II og IIIA. Konklusionen på metaanalysen var, at præoperativ kemoterapi gav en absolut 5-års overlevelsesgevinst på 6 % (fra 14 % til 20 %) i gennemsnit for alle stadier. Hazard ratio (HR) var 0.82 CI, 0,69-0,97, p=0,022.

I det største enkeltstudie, der foreløbig er rapporteret, blev 519 patienter randomiseret til enten at blive behandlet med operation alene eller 3 serier platinbaseret kemoterapi efterfulgt af operation (8). De fleste patienter (61 %) havde stadium I sygdom, 31 % havde stadium II sygdom, og 7 % havde stadium III sygdom. Der blev ikke påvist forskel i overlevelsen i de to grupper (HR = 1,02, 95 CI, 0,80 – 1,31, P = 0,86). De postoperative komplikationer var ens, og der var ikke forskel på livskvaliteten i de to grupper. Konklusivt er neoadjuverende kemoterapi forud for operation for NSCLC en mulighed i udvalgte tilfælde. Hos teknisk inoperable patienter overvejes kurativt intenderet kemo-radioterapi. Der er foreløbig relativt små undersøgelser til belysning af behandlingens effekt, men 5-års overlevelsen er på samme niveau som ved adjuverende behandling, idet metaanalyser viser at 5-års overlevelsen øges med hhv 6% og 5%. (9, 10).

Referencer:

1. 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* 311:899-909, 1995
2. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al.: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26 (21): 3552-9, 2008
3. Stewart LA, Burdett S, Tierney JF, Pignon J: Surgery and adjuvant chemotherapy (CT) compared to surgery alone in non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCT). *J Clin Oncol* 25: 397s,2007(suppl, abstr 7552)
4. Vansteenkiste J et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25: 1462-1474, 2014.5. Strauss GM et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer:CSALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Study Groups. *J Clin Oncol* 26: 5043-5051, 2008.
5. Crino L et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21: v103-v115, 2010
6. Burdett SS, Stewart LA, Ryzdzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD006157, 2007.
7. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al.: Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 369 (9577): 1929-37, 2007.

8. Scagliotti GV et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 30: 172-178, 2011.
9. Strauss GM. Induction chemotherapy and surgery for early-stage non-small cell lung cancer: What have we learned from randomized trials? *J Clin Oncol* 30: 128-131, 2011.