

## Irinotekan vid utbredd småcellig lungcancer

# Fler studier krävs för ändrad praxis

■ Kemoterapi har sedan 30 år tillbaka en central roll i behandlingen av småcellig lungcancer (SCLC). Cirka 20 procent av all lungcancer är småcellig, och utan behandling rör det sig om en aggressiv sjukdom med kort förväntad överlevnad. Cirka 40 procent av patienterna har begränsad sjukdom och 60 procent utbredd sjukdom. Utbredd sjukdom betyder spridning utanför det område som består av en lunga, mediastinum och supraklavikulära lymfkörtlar, t ex till hjärna, skelett, lever, andra lungan, binjurar, pankreas, njurar.

Med kemoterapi ökar medianöverlevnaden från 6–8 veckor till 8–10 månader vid utbredd sjukdom och från 4–5 månader till 12–15 månader vid begränsad sjukdom. Vid begränsad sjukdom är torakal strålbehandling ett viktigt element i terapin liksom profylaktisk hjärnbestrålning till patienter som uppnår komplett remission. Båda dessa behandlingsmodaliteter ökar möjligheterna till långtidsöverlevnad, som vid begränsad sjukdom bör vara minst 10 procent för patienter som är lämpade för aktiv behandling. Vid utbredd sjukdom är 5-årsöverlevnaden endast 1–2 procent. Det är emellertid möjligt att långtidsöverlevnaden vid utbredd sjukdom kan ökas genom att patienter med perifer komplett remission får strålbehandling mot primärtumör och genom att patienter med komplett remission får profylaktisk hjärnbestrålning.

Det finns ingen universellt accepterad kemoterapi vid SCLC, men vid begränsad sjukdom ger en kombination av cisplatin (eller karboplatin) och etoposid bättre resultat än äldre kombinationsbehandling baserad på cyklofosamid. Vid utbredd sjukdom är skillnaden mellan olika regimer mindre uttalad, och i en översikt från Finseninstitutet fann man att prognosen vid utbredd sjukdom, värderad utifrån en serie randomiserade studier, var densamma i tidsperioden 1981–1992 som i perioden 1973–1981 [1].

En ny typ av cytostatika med aktivitet vid småcellig lungcancer är inhibitorer av topoisomeras I, irinotekan (CPT-11) och topotekan. En intressant fråga är om topoisomeras I-inhibitorer i primärbehandling kan förbättra behandlingseffekten. En tidigare fas II-studie av cisplatin + irinotekan har gett förhoppningar om bättre resultat vid utbredd sjukdom medan resultatet vid begränsad sjukdom inte skilde sig från det som är normalt med tidigare använd behandling [2].

I en randomiserad studie från Japan har irinotekan + cisplatin därför jämförts med etoposid + cisplatin, där sistnämnda utgjorde standardregim. Patienter med tidigare obehandlad småcellig lungcancer, utbredd sjukdom och mätbara tumörer, ålder under 70 år, performance status 0–2 och förväntad överlevnad minst tre månader randomiserades till cisplatin 80

mg/m<sup>2</sup> dag 1 i kombination med irinotekan 60 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 8 och 15 eller cisplatin i samma dos i kombination med etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1–3. Planerad behandling var fyra cykler och cykellängden fyra veckor. Primärt effektmått var total överlevnad, sekundära effektmått remissionsfrekvens, progressionsfri överlevnad, recidivlokaler och toxicitet. Livskvalitet registrerades inte [3].

Studien var ursprungligen planlagd att omfatta 230 patienter men inklusion avslutades tidigare på grund av att en planerad interimanalys visade signifikant skillnad i överlevnad mellan de båda regimerna. 154 patienter inkluderades och medianöverlevnaden var signifikant längre med irinotekan + cisplatin än med etoposid + cisplatin (12,8 vs 9,4 månader, P=0,002). Tvåårsöverlevnaden var 19,5 respektive 5,2 procent. Allvarlig benmärgspåverkan var vanligare med etoposid, allvarlig diarré vanligare med irinotekan.

Studien är mycket intressant, men en enda randomiserad undersökning är inte tillräcklig för att hela världen skall ändra praxis. I Japan har undersökningen medfört att cisplatin + irinotekan nu är standardbehandling vid småcellig lungcancer, utbredd sjukdom. I andra länder uppfattas det som väsentligt att resultatet kan bekräftas i nya randomiserade studier.

En begränsning i den japanska undersökningen var att den endast omfattade patienter med ålder under 70 år och performance status 0–2. Cirka hälften av alla lungcancerpatienter är mer än 70 år och många är i performance status 3–4. Det finns därför behov av nya studier med mindre restriktiva inklusionskriterier. Flera sådana studier planeras eller har startat. En sådan studie är IRIS-studien, som jämför karboplatin + irinotekan med karboplatin + etoposid och där flera större centra i Sverige och Norge deltar. IRIS-studien startade i november 2001, och sjukhus som inte redan tidigare är engagerade i andra studier är välkomna att delta i undersökningen.

### Referenser

1. Lassen UN, Hirsch FR, Østerlind K, Bergman B, Dombrowsky P. Outcome of combination chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer: any treatment related progress? *Lung Cancer* 1998;20: 151-60.
2. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, Yamamoto H, Kinoshita A, Ariyoshi Y, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1068-74.
3. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.