

Ερμηνεύοντας τις κλινικές μελέτες στον καρκίνο του πνεύμονα: η σημασία της μεθοδολογίας και των τελικών σημείων

RJ Gralla, F Griesinger
J Thorac Oncology 2007; 2(6):51s-58s

Απόδοση στα ελληνικά: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΕΙΛΑΣ
Είδ. Πνευμονολόγος, ΚΑΑ-ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Εισαγωγή

Η βελτίωση της παρεχόμενης θεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα περνά μέσα από την ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων των σχετικών θεραπευτικών μελετών. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές εμφανίζουν πολλές μεταξύ τους διαφορές. Με την πάροδο του χρόνου, ορισμένα τελικά σημεία θεωρήθηκαν αντιπροσωπευτικότερα για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων: η επιβίωση, η απόκριση στη θεραπεία και η ποιότητα ζωής αποτελούν πλέον τα τελικά σημεία-κλειδιά. Υπάρχουν επίσης και δευτερεύοντα τελικά σημεία που συνδέονται εμμέσως με τα πρωτεύοντα: η ελεύθερη νόσου περίοδος, η διάρκεια της θεραπευτικής απόκρισης, ο έλεγχος των συμπτωμάτων. Η ερμηνεία των διάφορων τελικών σημείων ποικίλει, ανάλογα με τους ερευνητές και τους συμμετέχοντες στη διαδικασία της λήψης θεραπευτικής απόφασης για τον συγκεκριμένο ασθενή. Η ανασκόπηση αυτή εξετάζει την ισχύ, τις αδυναμίες και την ορθή χρήση κάθε τελικού σημείου.

Επιβίωση

Η συνολική επιβίωση είναι ευρέως δεκτή σαν το σημαντικότερο τελικό σημείο για τις τυχαίοποιημένες μελέτες. Είναι αξιόπιστο, ρεαλιστικό, αντικειμενικό και καταγράφεται εύκολα. Μια θεραπευτική αγωγή που συνδέεται με σημαντικό όφελος στην επιβίωση στα πλαίσια μιας καλοσχεδιασμένης, τυχαίοποιημένης μελέτης μπορεί να επηρεάσει τις οδηγίες που εκδίδουν ανά τακτά χρονικά διαστήματα οι επιστημονικές εταιρείες ανά τον κόσμο. Ωστόσο, όταν κανείς αναλύει τα δεδομένα της επιβίωσης πρέπει να διαχωρίζει τους ευρύτερους θεραπευτικούς στόχους από τους λογικούς στόχους της κάθε μελέτης. Για παράδειγμα, η αύξηση της μέσης επιβίωσης από 8 σε 12 μήνες μπορεί να είναι ένας αποδεκτός, μακροχρόνιος στόχος στον προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, αλλά δεν είναι ένας αποδεκτός στόχος για μια κλινική μελέτη (ΜΜΚΠ). Οι ρεαλιστικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων θεραπευτικών

σχημάτων αναμένεται να είναι πολύ μικρές, έτσι ώστε για την ανίχνευση διαφοράς στο επίπεδο της επιβίωσης απαιτείται ένας πολύ μεγάλος αριθμός ασθενών. Η στατιστική ισχύς μπορεί να αυξηθεί επεξεργαζόμενοι τα δεδομένα πολλών μελετών μέσω μετα-αναλυτικών τεχνικών. Οι τεχνικές αυτές επιτρέπουν επίσης την αύξηση της ακρίβειας από την επεξεργασία των δεδομένων σχετικά με την επίδραση της θεραπείας και την συμφιλίωση αρχικά αντικρουόμενων αποτελεσμάτων κλινικών μελετών. Στον ΜΜΚΠ, οι μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν το όφελος από την χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή, στήριξαν την ιδέα της μετεχειρτητικής χημειοθεραπείας, επιβεβαίωσαν την υπεροχή της διπλής έναντι της μονοθεραπείας, αλλά όχι της τριθεραπείας έναντι της διπλής. Επίσης, μετα-αναλύσεις κατέδειξαν την υπεροχή του σισπλάτιν έναντι της καρβοπλατίνης ή των σχημάτων που δεν περιέχουν άλατα της πλατίνης.

Παρά τη βελτίωση της επιβίωσης με τη χρήση σχημάτων που περιέχουν σισπλάτιν, πολλοί κλινικοί γιατροί ανησυχούν για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Πολλές μελέτες αναζητήσαν εναλλακτικές λύσεις ως προς το σισπλάτιν. Λόγω της έλλειψης πειστικών συμπερασμάτων, τέσσερις ομάδες ερευνητών προσπάθησαν να εφαρμόσουν μετα-αναλυτικές τεχνικές στα παραπάνω δεδομένα. Στη Γιαπωνέζικη μελέτη αναλύθηκαν στοιχεία 2.948 ασθενών προερχόμενα από 8 τυχαίοποιημένες μελέτες, που συνέκριναν τη θεραπεία με βάση το σισπλάτιν με τη θεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη. Η θεραπεία με βάση το σισπλάτιν συσχετίστηκε με κέρδος επιβίωσης της τάξης του 5% ($p=0.5$), ωστόσο όταν αναλύθηκαν μόνο τα στοιχεία ασθενών που έλαβαν συνδυασμό σισπλάτιν με κάποιο νεότερο παράγοντα (δοσιταξέλη, πακλιταξέλη, γεμισταβίνη), το κέρδος επιβίωσης που συνδεόταν με το σισπλάτιν διπλασιάστηκε (11%, hazard ratio 1.106, $p=0.039$). Η ναυτία και ο έμετος βαθμού 3/4 ήταν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν σισπλάτιν, ενώ η θρομβοπενία βαθμού 3/4

ήταν στατιστικά συχνότερη στην ομάδα της καρβοπλατίνης. Ο αριθμός των αποδιδόμενων στη θεραπεία θανάτων ήταν πολύ μικρός και στα δύο σκέλη (3.9 και 2.9%, αντίστοιχα). Το σισπλάτιν δεν συσχετίστηκε στατιστικά με αύξηση του σχετικού κινδύνου. Παρόμοια ήταν και τα συμπεράσματα άλλης μετα-ανάλυσης σε 2.300 ασθενείς.

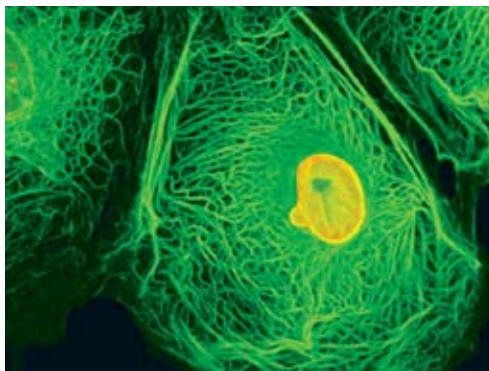
Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση η θεραπεία που περιλάμβανε σισπλάτιν συσχετίστηκε με μείωση κατά 12% του σχετικού κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με συνδυασμούς που δεν περιλάμβαναν άλατα της πλατίνης. Αυτή η μετα-ανάλυση περιέλαβε 14 τυχαίοποιημένες μελέτες με 5.943 ασθενείς. Όταν από την ανάλυση αφαιρέθηκαν οι ασθενείς που έλαβαν τριθεραπεία, η αγωγή με βάση το σισπλάτιν συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους από την έναρξη της αγωγής (OR 0.88, $p=0.04$). Αν και η τοξικότητα ήταν γενικά μεγαλύτερη στο σκέλος του σισπλάτιν, δεν υπήρχε διαφορά στο επίπεδο του συνδεόμενου με τη θεραπεία θανάτου. Σε ασθενείς που έλαβαν σισπλάτιν ή καρβοπλατίνη, οι μελέτες που συνέκριναν την ποιότητα ζωής με έγκυρα ερωτηματολόγια (FACT-L) δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ των δύο σκελών. Όλες οι παραπάνω μελέτες ήταν «μετα-αναλύσεις» βασισμένες στη βιβλιογραφία. Η πρώτη μετα-ανάλυση που βασίστηκε σε προσωπικά δεδομένα ασθενών (χωρίς ομαδοποίηση) ανέφερε παρόμοια ευρήματα: έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν τυχαίοποιηθεί στο σκέλος του σισπλάτιν εμφάνισαν βελτίωση της θεραπευτικής απόκρισης σε σύγκριση με αυτούς που βρίσκονταν στο σκέλος της καρβοπλατίνης. Η επιβίωση ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ομάδα του σισπλάτιν, με σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό δύο νεότερων παραγόντων.

Μια άλλη σημαντική ερώτηση που τέθηκε από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ήταν ο βέλτιστος αριθμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων που απαιτείται για την θεραπεία του προχωρημένου ΜΜΚΠ. Χρησιμοποιώντας στοιχεία από 13.601 ασθενείς που δημοσιεύτηκαν σε 65 μελέτες, οι Delbaldo

⇒ et al συνέκριναν την έκβαση σε ασθενείς που έλαβαν μονο-, δι- ή τριθεραπεία. Η προσθήκη ενός δεύτερου φαρμάκου στη μονοθεραπεία αύξησε σημαντικά την επιβίωση 1 έτους (OR 0.80, $p < 0.001$) από 30 σε 35%. Αντίθετα, η προσθήκη ενός τρίτου φαρμάκου σε μια διπλή δεν βελτίωσε την επιβίωση 1 έτους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τριθεραπεία δεν θα πρέπει να υιοθετείται έξω από τα πλαίσια μιας κλινικής μελέτης. Τελικά, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση φώτισε περισσότερο το ρόλο της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ. Η μετα-ανάλυση του 1995 υποδήλωνε ένα όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν διπλή με σισπλάτιν. Ωστόσο, οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν έκτοτε παρουσίασαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην παραπάνω μετα-ανάλυση περιλήφθηκαν 6.494 ασθενείς με ΜΜΚΠ. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία συσχετίστηκε με αύξηση της συνολικής επιβίωσης (HR 0.93, $p = 0.01$). Το απόλυτο κέρδος επιβίωσης ήταν περίπου 3%. Αν και το κέρδος αυτό είναι μικρό, το δυνητικό όφελος σε έτη ζωής είναι μεγάλο, δεδομένης της επίπτωσης του ΜΜΚΠ. Εν κατακλείδι, πολλή μετα-αναλύσεις ασχολήθηκαν με το πώς και το πότε πρέπει να θεραπεύονται οι ασθενείς με ΜΜΚΠ. Η θεραπευτική παρέμβαση με την σημαντικότερη επίδραση στην επιβίωση φάνηκε ότι είναι απλώς το να θεραπεύεται ο ασθενής, γεγονός που ελαττώνει τον κίνδυνο θανάτου κατά 25-50%. Ωστόσο, όταν συγκρίνουμε δύο ενεργές θεραπευτικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, το μέγεθος του δείγματος και οι ρεαλιστικοί θεραπευτικοί στόχοι είναι κρίσιμα στοιχεία προκειμένου να αναδειχθεί μια μικρή διαφορά στην επιβίωση.

Απόκριση στη θεραπεία

Η απόκριση στη θεραπεία είναι ένα σημαντικό τελικό σημείο για τις μη ελεγχόμενες μελέτες φάσης II, που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της δυνητικής αξίας μιας μελετούμενης νέας θεραπευτικής προσέγγισης. Έξω από το πλαίσιο των μελετών, η απόκριση στη θεραπεία χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση μιας εν εξελίξει θεραπείας. Ωστόσο, θεωρείται μια αναξιόπιστη παράμετρος στο βαθμό που εξαρτάται από τη σειριακή μέτρηση των διαστάσεων του όγκου. Με τη συμβατική ακτινογραφία θώρακος ή την αξονική τομογραφία, η τεχνική ποιότητα και η αναπαραγωγιμότητα των εικόνων, καθώς επίσης και η μεταβλητότητα των ατομικών ή των διατομικών παρατηρήσεων, επηρεάζουν την ακρίβεια των μετρήσεων του όγκου. Αυτό μπορεί να



οδηγήσει σε σφάλματα σταδιοποίησης και λανθασμένες θεραπευτικές αποφάσεις.

Σε μια μελέτη εκτίμησης της ατομικής και της διατομικής μεταβλητότητας στη μέτρηση θωρακικών νεοπλασμάτων στην αξονική τομογραφία θώρακος, οι Erasmus et al ανέφεραν ότι οι μετρήσεις με βάση τις τομογραφικές εικόνες είναι συχνά αναξιόπιστες, ακόμα και αν γίνονται από τον ίδιο ακτινολόγο και ότι αυτή η μεταβλητότητα οδηγεί σε λανθασμένη σταδιοποίηση της νόσου. Η διατομική μεταβλητότητα ήταν μεγαλύτερη από την ατομική. Προσδευτική νόσος διαγνώσθηκε εσφαλμένα σε 30-43% των βλαβών, όταν αυτές μετρήθηκαν από διαφορετικούς παρατηρητές και σε 9-22% των βλαβών, όταν αυτές μετρήθηκαν δύο φορές από τον ίδιο παρατηρητή. Συνεπώς, για τις μελέτες που βασίζονται στις σειριακές μετρήσεις των όγκων φαίνεται φρονιμότερο να χρησιμοποιούν έναν και μόνο εκτιμητή των εικόνων κατά τη διάρκειά τους.

Οι κλινικές μελέτες προεγχειρητικής χημειοθεραπείας για τη μείωση ενός δυνητικά χειρουργήσιμου ΜΜΚΠ προσφέρουν μια ευκαιρία εκτίμησης του κατά πόσο η εκτίμηση της απόκρισης με βάση τις ακτινολογικές εικόνες συσχετίζεται με τους καταληκτικούς στόχους της αγωγής. Οι σειριακές μετρήσεις πραγματοποιούνται μετά την χημειοθεραπεία και πριν από την επέμβαση. Σε αυτούς τους ασθενείς, η παθολογοανατομική πλήρης απόκριση συσχετίζεται με αύξηση της επιβίωσης, αλλά η ακτινολογική ανάλυση συνήθως υποεκτιμά το βαθμό της παθολογοανατομικής απόκρισης. Η Γαλλική Συνεργαζόμενη Θωρακολογική Ομάδα έδειξε ότι τόσο οι ερευνητές, όσο και οι εξωτερικοί παρατηρητές των σχετικών μελετών απέτυχαν να σταδιοποιήσουν ορθά επί τη βάση των αξονικών τομογραφιών τους ασθενείς με πλήρη παθολογοανατομική απόκριση.

Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (ΤΕΠ) έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την αξιοπιστία της εκτίμησης της θεραπευτικής απόκρισης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ. Στην ΤΕΠ η απεικόνιση οφείλεται περισσότερο στις μεταβολικές και λιγότερο στις δομικές ή στις ανατομικές ιδιότητες του όγκου.

Σε μια μελέτη που περιέλαβε 73 ασθενείς με ΜΜΚΠ υπό ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία, η απόκριση με βάση την ΤΕΠ είχε μεγαλύτερη προγνωστική αξία από αυτή που βασίστηκε στην αξονική τομογραφία θώρακος, στο στάδιο της νόσου ή στην αρχική φυσική κατάσταση του ασθενούς. Αν και τόσο οι εικόνες της ΤΕΠ, όσο και αυτές της αξονικής τομογραφίας θώρακος συσχετίστηκαν με την επιβίωση των αντίστοιχων ασθενών, μόνο η εκτίμηση της απόκρισης με βάση την ΤΕΠ παρέμεινε στατιστικά σημαντική στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Βιβλιογραφία

- Gunnars B, Nygren P, Glimelius B. SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. Assessment of quality of life during chemotherapy. *Acta Oncol* 2001; 40(2-3):175-84.
- Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol* 2004 Dec; 31(6 Suppl 11):16-20.
- Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003 Jul; 5(1):28-32.
- Fossati R, Confalonieri C, Mosconi P, Pistotti V, Apolone G. Quality of life in randomized trials of cytotoxic or hormonal treatment of advanced breast cancer. Is there added value? *Breast Cancer Res Treat* 2004 Oct; 87(3):233-43.
- Sarna L, Riedinger MS. Assessment of quality of life and symptom improvement in lung cancer clinical trials. *Semin Oncol* 2004 Jun; 31(3 Suppl 9):1-10.
- Cella D, Chang CH, Lai JS, Webster K. Advances in quality of life measurements in oncology patients. *Semin Oncol*. 2002 Jun; 29(3 Suppl 8):60-8.
- Movsas B, Scott C. Quality-of-life trials in lung cancer: past achievements and future challenges. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004 Feb; 18(1):161-86.
- Moinpour CM, Sawyers Triplett J, McKnight B, Lovato LC, Upchurch C, Leichman CG, Muggia FM, Tanaka L, James WA, Lennard M, Meyskens FL Jr. Challenges posed by non-random missing quality of life data in an advanced-stage colorectal cancer clinical trial. *Psychooncology* 2000 Jul-Aug; 9(4):340-54.
- Gilbert M, Armstrong T, Meyers C. Issues in assessing and interpreting quality of life in patients with malignant glioma. *Semin Oncol* 2000 Jun; 27(3 Suppl 6):20-6.
- [No authors listed] Oblimersen: Augmersen, BCL-2 antisense oligonucleotide - Genta, G 3139, GC 3139, oblimersen sodium. *Drugs R D*. 2007; 8(5):321-34.
- Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ. Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 Oct 3; 99(19):1455-61. Epub 2007 Sep 25. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2007 Dec 5; 99(23):1819.
- Denis L, Norlén BJ, Holmberg L, Begg CB, Damber JE, Wilt TJ. Planning controlled clinical trials. *Prostatic cancer*. *Urology* 1997 Apr; 49(4A Suppl):15-26.
- Sloan JA, Varricchio C. Quality of Life endpoints in prostate chemoprevention trials. *Urology* 2001 Apr; 57(4 Suppl 1):235-40.
- Efficace F, Bottomley A. Health related quality of life assessment methodology and reported outcomes in randomised controlled trials of primary brain cancer patients. *Eur J Cancer* 2002 Sep; 38(14):1824-31.
- Gritz ER, Dresler C, Sarna L. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Oct; 14(10):2287-93.
- Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machin D, Stephens R. Quality of life assessment in clinical trials—guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical Research Council experience. *MRC Cancer Trials Office*. *Eur J Cancer* 1997 Jan; 33(1):20-8.
- Bonomi P. New approaches to symptom improvements in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2003 Aug; 41 Suppl 4:S32-6.
- Wang SJ, Hung HM, O'Neill RT. Adapting the sample size planning of a phase III trial based on phase II data. *Pharm Stat* 2006 Apr-Jun; 5(2):85-97.
- Hopwood P. Quality of life assessment in chemotherapy trials for non-small cell lung cancer: are theory and practice significantly different? *Semin Oncol* 1996 Oct; 23(5 Suppl 10):60-4. 