

Richtlijn: Behandeling gevorderde stadia NKCLC

Deze richtlijn is bedoeld voor stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom (NKCLC) en voor stadium IIIB NKCLC, waarbij multimodale behandeling (chemo- en radiotherapie) niet aangewezen is. Voor geselecteerde patiënten met stadium IV op basis van een geïsoleerde hersenmetastase, een geïsoleerde bijniermetastase, of een geïsoleerde verdachte nodulus in een contralaterale longkwab) kan een multimodale aanpak aangewezen zijn.

De eerste versie van deze richtlijn werd in 2004 samengesteld door de Commissie Oncologie (voorzitter: J. Vansteenkiste) van de Belgische Vereniging voor Pneumologie (BVP). De aanpassingen en verdere versies zijn het werk van het VZN.

Welke patiënten komen in aanmerking voor chemotherapie?

- Chemotherapie is aangewezen bij patiënten met gevorderd NKCLC met een WHO performantiestatus (PS) 0 of 1, ongeacht de leeftijd. Chemotherapie kan aangewezen zijn bij geselecteerde patiënten met gevorderd NKCLC met co-morbiditeit en/of WHO PS 2.
- Het toevoegen van chemotherapie aan “best supportive care” (BSC) verbetert bij deze patiënten significant de overleving, en geeft verbeterde levenskwaliteit en vermindering van de symptomen van de ziekte, en dit ondanks de neveneffecten van de behandeling.

Eerste lijn behandeling bij patiënten met een goede PS

- De standaard 1^{ste} lijn therapie is een platinum gebaseerde doublet chemotherapie. Chemotherapie gebaseerd op platinum is doeltreffender dan behandelingen zonder platinum.
- Het toevoegen van een 3^{de} chemotherapeuticum is niet aanbevolen wegens verhoogde toxiciteit zonder dat er een overlevingsvoordeel kon aangetoond worden.
- Cisplatine blijft voor patiënten met gevorderd NKCLC de meest actieve platinum component. Carboplatine heeft minder niet-hematologische toxiciteit, maar meer hematologische toxiciteit, en kan omwille de meer praktische toedieningswijze een alternatief zijn.
- Combinatie van platinum met een 3^{de} generatie chemotherapeuticum geeft betere overleving dan gebruik van 2^{de} generatie platinum schema's.
- Bij patiënten met niet-squameuze histologie geeft de combinatie van cisplatine en pemetrexed een superieure overleving in vergelijking met cisplatine en gemcitabine. Bij squameuze histologie was cisplatine-gemcitabine net significant beter.
- De duur van de chemotherapie wordt bepaald door de balans tussen voordeel voor de patiënt en toxiciteit, maar zal meestal maximum 4 tot 6 cycli bedragen. Er zijn nog geen publicaties die een overlevingsvoordeel tonen van onderhoudstherapie na de 1^{ste} lijn behandeling.
- De meeste studies van combinaties van 1^{ste} lijn doublet chemotherapie met een moleculair agens gaven geen overlevingsvoordeel. Bevacizumab gaf bij geselecteerde patiënten (niet-squameus, geen hersenmetastasen, geen hemoptoe, geen majeure thrombotische of cardiovasculaire comorbiditeit) een betere overleving in één studie met carboplatine-paclitaxel, maar geen overlevingsvoordeel in combinatie met cisplatine-gemcitabine. Cetuximab gaf in recente gegevens een significant overlevingsvoordeel in alle histologische types van NKCLC die EGFR exprimeren.
- Alhoewel farmacogenomisch gerichte chemotherapie, of het toevoegen van moleculaire therapie of basis van predictieve merkers, beloftevol zijn voor de toekomst, zijn er actueel nog geen prospectieve gegevens die hiervan een overlevingsvoordeel aantonen.

Eerste lijn behandeling bij patiënten met PS 2 en/of co-morbiditeit en/of hoge leeftijd

- Voor bejaarde patiënten met goede PS en zonder majeure co-morbiditeit is waar mogelijk een combinatie van een platinumderivaat met een 3^{de} generatieproduct aangewezen. Bij patiënten boven de 75 jaar zijn er weinig data en is individueel afwegen van voor- en nadelen aangewezen. Monotherapie met een chemotherapeuticum van de 3^{de} generatie kan in bepaalde situaties worden overwogen.

- Bij een oudere patiënt met gevorderd NKCLC is op 3^{de} generatiemiddelen gebaseerde monotherapie even doeltreffend als een non-platinum combinatie van deze middelen.
- Bij patiënten met PS 2 of co-morbiditeit is toevoegen van monotherapie met een 3^{de} generatiemiddel aan best supportive care (BSC) aangewezen, omwille van de rol van respons in betere symptoomcontrole.

Tweede en derde lijn behandeling

- Bij recidief na 1^{ste} lijn behandeling, zijn veel patiënten kandidaat voor 2^{de} lijn behandeling, vooral in geval van blijvend goede PS (0-2) en indien er goede (respons) en/of duurzame (≥ 3 maanden) tumorcontrole bereikt werd met de 1^{ste} lijn therapie.
- Chemotherapie met docetaxel of pemetrexed zijn de aanbevolen opties. Docetaxel is superieur aan louter best supportive care. Pemetrexed is even doeltreffend als docetaxel, en veroorzaakt minder neutropenie en de daaraan geassocieerde verwikkelingen. In retrospectieve analyse was het effect van pemetrexed groter dan dit van docetaxel bij patiënten met niet-squameuze histologie.
- Het toevoegen van een 2^{de} chemotherapeuticum is niet aanbevolen wegens verhoogde toxiciteit zonder dat er een overlevingsvoordeel kon aangetoond worden.
- Alhoewel er geen gerandomiseerde data hierover zijn, hebben sommige patiënten in een duurzame remissie na 1^{ste} lijn behandeling (> 6 maanden) baat van herhalen van deze 1^{ste} lijn therapie.
- Erlotinib is effectief in vooraf behandelde patiënten, en kan worden gebruikt in 2^{de} lijn bij patiënten die geen chemotherapie meer aankunnen, of in 3^{de} lijn bij alle patiënten. Er is geen overlevingsvoordeel te verwachten van erlotinib bij patiënten met EGFR negatieve tumoren. In geselecteerde patiënten zoals nooit-rokers of deze van Zuidoost Aziatische origine kan erlotinib een 2^{de} lijn keuze zijn zelfs wanneer chemotherapie mogelijk is.
- Geen enkele moleculaire predictor heeft voldoende prospectieve validatie voor gebruik in de routine klinische praktijk.
- Er zijn onvoldoende data over andere 2^{de} of 3^{de} lijn therapie.
- Best supportive care is erg belangrijk, en bij sommige patiënten de enige overblijvende optie.

Klinisch onderzoek

Rekening houdend met de talrijke onbeantwoorde vragen is deelname van patiënten met gevorderd NKCLC aan goed gestructureerd klinisch onderzoek sterk aanbevolen, om de resultaten te verbeteren, en klinische of moleculaire predictoren van efficiëntie te identificeren.

Tabel : Evaluatie van respons met RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)Definities

- Wat is *meetbare ziekte* ?
 - De aanwezigheid van ten minste 1 meetbaar letsel
- Wat is een *meetbaar letsel*?
 - Een letsel dat kan gemeten worden in 1 dimensie met de langste diameter ≥ 20 mm. Op spiraal CT-scan moet het letsel ≥ 10 mm zijn.
- Wat is een *niet-meetbaar letsel*?
 - Bijv. botmeta, leptomenigeale meta, pleura uitstorting , pericard uitstorting,...

Methode

- CT-scan heeft de voorkeur
- RX-thorax bij duidelijk gedefinieerd letsel
- Echografie mag niet gebruikt worden
- Klinisch onderzoek mag voor oppervlakkige letsels (foto wordt aangeraden)
- Endoscopie wordt niet gebruikt
- Tumor merkers worden niet gebruikt

Soorten letsels

- Er wordt een keuze gemaakt welke letsels men gaat volgen (target lesions), maximaal 5 per orgaan en maximaal 10 letsels in totaal. De keuze wordt bepaald door de **grootte** en de **gemakkelijkheid om te meten** . Baseline wordt er een som gemaakt van al de grootste diameters (= baseline sum Longest Diameter, LD).
- Andere letsels zijn non-target lesions, en worden genoteerd als aanwezig of afwezig.

Evaluatie van target lesions

- CR: verdwijnen van alle target lesions
- PR: ten minste 30% afname van de som van “baseline sum LD”
- PD: ten minste 20% toename van de kleinste som van LD sinds de start van de therapie , of het verschijnen van een nieuw letsel.
- SD: noch PR of PD

Evaluatie van non-target lesions

- CR: verdwijnen van alle non-target lesions
- Non CR /non PD : blijven bestaan van 1 of meer non-target lesions of behoud van tumor merker boven de normale limiet
- PD: verschijnen van 1 of meerdere nieuwe letsels

Globale respons

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non CR/non PD	No	PR
PR	Non PD	No	PR
SD	Non PD	No	SD
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

Literatuur

Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007 Jun 6;99:847-57.

Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007 Sep;2:845-53.

Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 Jul 1;25:2747-54.

Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:470-84.

Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach J, Perrone F, et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:430-40.

Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: The multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362-72.

Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B study 9730. *J Clin Oncol* 2005;23:190-6.

Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 Dec 14;355:2542-50.

Scagliotti G, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.

Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 Sep;132 Suppl 3:290S-305S.

Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 Sep;132 Suppl 3:277S-89S.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein R, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.

Weiss G, Rosell R, Fossella F, Perry M, Stahel R, Barata F, et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007 Mar;18:453-60.

Synthesetabel : Behandeling van gevorderd NKCLC.

Chemotherapie is aangewezen bij patiënten met gevorderd NKCLC met een WHO performantiestatus (PS) 0 of 1, ongeacht de leeftijd, en kan aangewezen zijn bij geselecteerde patiënten met gevorderd NKCLC met co-morbiditeit en/of WHO PS 2, en dit omwille van verbetering van de overleving en vooral van levenskwaliteit en symptomen van de ziekte.

Bij fitte patiënten dient de chemotherapie te bestaan uit doublet met een platinum en een 3^{de} generatie.

- Cisplatine is meest actief, maar carboplatine kan een alternatief zijn omwille van geringere niet-hematologische toxiciteit en organisatorische redenen.
- Bij patiënten met niet-squameuze histologie geeft de combinatie van cisplatine en pemetrexed een superieure overleving in vergelijking met cisplatine en gemcitabine.
- De duur van de chemotherapie zal meestal maximum 4 tot 6 cycli bedragen. Er is actueel geen aangetoond overlevingsvoordeel met onderhoudstherapie na de 1^{ste} lijn behandeling.

Bij minder fitte patiënten (leeftijd, co-morbiditeit, PS 2) dient monotherapie met een middel van de 3^{de} generatie te worden overwogen. Voor bejaarde patiënten met goede PS en zonder majeure co-morbiditeit is waar mogelijk een combinatie van een platinumderivaat met een 3^{de} generatieproduct aangewezen.

Tweede (of derde) lijn behandeling heeft vooral rol in geval van blijvend goede PS (0-2) en indien er goede (respons) en/of duurzame (≥ 3 maanden) tumorcontrole bereikt werd met de 1^{ste} lijn therapie.

- Chemotherapie met docetaxel of pemetrexed zijn de aanbevolen opties. Pemetrexed is even doeltreffend als docetaxel, en veroorzaakt minder verwikkelingen. In retrospectieve analyse was het effect van pemetrexed groter dan dit van docetaxel bij patiënten met niet-squameuze histologie.
- Erlotinib is effectief en kan worden gebruikt in 2^{de} lijn bij patiënten die geen chemotherapie meer aankunnen, of in 3^{de} lijn bij alle patiënten. In geselecteerde patiënten zoals nooit-rokers of deze van Zuidoost Aziatische origine kan erlotinib een 2^{de} lijn keuze zijn.
- Geen enkele moleculaire predictor heeft voldoende prospectieve validatie voor gebruik in de routine klinische praktijk.

Klinisch onderzoek is bij deze patiënten van groot belang om de behandel mogelijkheden verder te verbeteren.