

Richtlijn: Behandeling “Extensive Disease” KCLC

Volgens het IASLC consensus rapport van 1989 is:

- “Limited disease”: beperkte aantasting in één thoraxhelft met inbegrip van de hilaire, ipsilaterale en contralaterale mediastinale, of ipsilaterale en contralaterale supraclaviculaire lymfeknopen, evenals patiënten met ipsilaterale pleurale effusie.
- “Extensive disease”: uitgebreide aantasting door elke verdere uitbreiding.

In praktijk worden patiënten met aanwezigheid van (maligne) pleuritis en met aanwezigheid van aangetaste contralaterale supraclaviculaire lymfeknopen niet als radicaal bestraalbaar aanzien, en dus ook als een vorm van uitgebreide aantasting.

Bij ongeveer 80% van de patiënten met KCLC is er sprake van een uitgebreid stadium. De mediane overleving voor een patiënt met een uitgebreid KCLC bedraagt zonder therapie minder dan drie maanden, met chemotherapie varieert de mediane overleving tussen zes en twaalf maanden. De vijfjaarsoverleving voor het uitgebreid KCLC bedraagt <1%.

Chemotherapie is de hoeksteen van de behandeling voor het uitgebreid KCLC.

Gunstige prognostische factoren bij KCLC

- Performantiescore WHO 0 of 1
- Beperkte aantasting
- Afwezigheid van hersen-, lever-, en beenmerg metastasering
- Vrouwelijk geslacht
- Normaal LDH
- Normalisatie van de NSE tumormerker na vier weken chemotherapie
- Leeftijd <70 jaar
- Afwezigheid van paraneoplastisch Cushing syndroom

Standaard 1ste lijn chemotherapie

- De standaard behandeling bestaat uit een combinatie van een platinumderivaat samen met etoposide, bijvoorbeeld:
 - PE: Cisplatine (80-100 mg/m²) op D1 en Etoposide (100-120 mg/m² i.v.) op D1-3
 - CE: Carboplatine (AUC 5) op D1 en Etoposide (100-120 mg/m² i.v.) op D1-3
- Carboplatine kan worden gebruikt i.p.v. Cisplatine, enerzijds omwille van dezelfde effectiviteit, en anderzijds omwille van het beter nevenwerkingprofiel (minder nefro- en neurotoxisch, minder emetogeen), wat vooral bij oudere patiënten van belang kan zijn.
- Duur: er worden in totaal 4 tot 6 cycli toegediend (om de drie weken).
- Ondanks het feit dat er nog andere actieve chemotherapie schema's voor het KCLC bestaan (CAV: Cyclophosphamide-Adriamycine-Vincristine; CDE: Cyclophosphamide-Doxorubicine-Etoposide; ICE: Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) zijn deze tot op heden niet beter bevonden dan de standaard combinatie van een platinumderivaat en Etoposide.
- In een Japanse studiepopulatie was Cisplatine plus Irinotecan beter dan Cisplatine plus Etoposide, doch dit kon in een Noord-Amerikaanse studie niet bevestigd worden.
- Opvolging na chemotherapie: ambulante opvolging om de 2 tot 3 maanden is aan te bevelen. Tijdens de ambulante controle kan er best 1/ een bloedname gebeuren voor o.a. LDH, NSE (zo initieel verhoogd), 2/ een thoraxradiografie en/of een CT scan van de thorax (afhankelijk van de meet- en volgbaarheid van de tumorletsels op RX of CT, maar ook afhankelijk van de klachten van de patiënt, en van zijn performantiescore).
- Controle CT scan van de hersenen na beëindigen van de 1^{ste} lijn chemotherapie (voor PCI) is te overwegen.

Andere vormen van 1ste lijn chemotherapie

- *Dosis intensificatie*: in de standaard praktijk bestaat er hiervoor geen indicatie, en dit geldt zowel voor groeifactoren voor de witte bloedcellen, als voor beenmergtransplantatie of perifere stamceltransplantatie. Deze behandeling dient enkel in het kader van klinisch onderzoek te worden uitgevoerd.
- *Alterneren van schema's*: dit werd bestudeerd met bijv. PE en CAV. Het alterneren biedt geen voordeel in tumorrespons of overleving t.o.v. de chemotherapie met enkel PE.
- *Onderhoudschemotherapie*: er is geen indicatie voor onderhoudschemotherapie bij het uitgebreid KCLC. Dit werd o.a. in een meta-analyse aangetoond. Onderhoudschemotherapie leidt wel bijna steeds tot een hogere toxiciteit.
- *Milde chemotherapie*: een monotherapie met oraal Etoposide is inferieur aan een i.v. combinatie chemotherapie, ook bij oudere patiënten. De combinatiechemotherapie CE wordt ook bij oudere patiënten goed verdragen, maar er zijn meer dosisreducties noodzakelijk.
- *Derde generatie* chemotherapeutica zoals Gemcitabine en Vinorelbine in monotherapie geven een beperkte tumorrespons (<30%).

2^{de} lijn chemotherapie

- De prognose in geval van een tumorherval bij een patiënt met een uitgebreid KCLC is somber: gemiddelde overleving 2 tot 4 maanden.
- De therapiekeuze voor een herhal behandeling zal worden bepaald enerzijds door de aard van het 1^{ste} lijn schema, door de respons erop, door de actuele performantiescore van de patiënt en door het tijdsinterval dat is verstreken sinds het toedienen van de vorige chemotherapie:
 - Bij “*sensitief herhal*”, d.w.z. >3 maanden na de vorige therapie:
 - opnieuw toedienen van de 1ste lijn chemotherapie (CE of PE),
 - Topotecan 2,3 mg/m² D1-5 PO om de 3 weken. Terugbetaling is er enkel zo recidief KCLC wordt ontdekt 45 dagen tot 180 dagen na de laatste chemotherapie.
 - het CAV schema (Cyclophosphamide 1000mg/m² i.v. D1, Adriamycine 50 mg/m² i.v. D1, Vincristine 1.2 mg/m² i.v. D1, om de 3 à 4 weken),
 - nieuwere chemotherapeutica in een klinische studie (bijv. amrubicine).
 - Bij “*refractaire tumor*”, d.w.z. bij progressie tijdens 1ste lijn of bij herhal <3 maanden na de vorige therapie:
 - Topotecan 2,3 mg/m² D1-5 PO om de 3 weken. Terugbetaling is er enkel zo recidief KCLC wordt ontdekt 45 dagen tot 180 dagen na de laatste chemotherapie.
 - CAV schema,
 - nieuwere chemotherapeutica in een klinische studie (bijv. amrubicine).
 - best supportive care

Radiotherapie

- Er is (nog) geen plaats voor radicale thoracale radiotherapie bij het uitgebreid KCLC, bijv. na het bekomen van een complete respons van de extrathoracale metastasering.
- Het toedienen van een profylactische craniële bestraling (PCI) in geval van een remissie (PR of CR) na 1^{ste} lijn chemotherapie is standaardtherapie geworden bij het uitgebreid KCLC sinds 2007, gezien vermindering van de incidentie van symptomatische hersenmetastasen en verlenging van de ziektevrije en algemene overleving. De meest aanbevolen dosis voor PCI in deze context bedraagt 20Gy/4Gy of 30Gy/3Gy.
- Radiotherapie bij het uitgebreid KCLC wordt vooral toegepast voor een lokale palliatieve behandeling (pijnlijke botmetastase, dreigende neurologische uitval als gevolg van osteolyse van een wervel of ruggenmerginvasie, dreigende localisatie locoregionaal (vb. vena cava superior syndroom), symptomatische hersenmetastasering niet beantwoordend aan chemotherapie).

Biologische therapie

- Gezien de beperkte resultaten met chemotherapie bij uitgebreid KCLC, werden diverse types van biologische therapie bestudeerd. Geen enkele ervan kon zich bewijzen als een valabele meerwinst voor de klinische praktijk.
 - *De rol van angiogeneseremming (VEGF receptor blokkeerders zoals bevacizumab) in combinatie met de standaard 1^{ste} lijn chemotherapie voor ED KCLC wordt onderzocht.*

Literatuur

Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multi-drug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multi-centre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996; 348:563-566.

Hanna N, Bunn PA Jr, Langer Cet al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038-2043.

Huisman C, Postmus PE, Giaccone G, et al. Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1999; 25:199-206.

Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *The Oncologist* 2007; 12: 1096-1104.

Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.

O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441-5447.

Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83:8-15.

Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR et al. Evidence for management of small cell lung cancer. *Chest* 2007; 132: 314S-323S.

Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer. *Chest* 2007; 132: 324S-339S.

Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998; 19:141-151.

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672.

Tebbutt NC, Snyder RD, Burns WI. An analysis of the outcomes of treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Aust NZ J Med* 1997; 27: 160-164.

Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658-667.

Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000; 28: 173-185.

Synthese tabel : Behandeling van extensive disease KCLC.

Standaard 1ste lijn chemotherapie

- Hoeksteen van de behandeling.
- Bij extensive KCLC zijn 4 tot 6 cycli Cisplatine-Etoposide of Carboplatine-Etoposide de standaard.

2de lijn therapie

- In geval van een tumorherval >3 maanden na de laatste chemotherapie:
 - Opnieuw het 1ste lijn schema toedienen, ofwel topotecan, ofwel inclusie in een klinische studie.
- In geval van progressie tijdens 1^{ste} lijn of van een tumorherval <3 maanden na de laatste chemotherapie:
 - Ofwel topotecan, ofwel CAV schema, ofwel best supportive care, ofwel inclusie in een klinische studie.
- Geen enkele biologische therapie vormt tot op heden een meerwaarde voor de klinische praktijk.

Radiotherapie

- Kan een belangrijke palliatieve rol spelen in symptoomcontrole, zowel op de longtumor zelf, als op metastasen (bot, hersenen).
- Er is (nog) geen indicatie voor radicale thoracale radiotherapie bij extensive KCLC patiënten die een complete respons buiten de longen vertonen na chemotherapie.
- Profylactische craniële radiotherapie is aan te bevelen bij patiënten met extensive KCLC die een respons bekomen na de 1^{ste} lijn chemotherapie.