

## Richtlijn: Behandeling “Limited Disease” KCLC

Volgens het IASLC consensus rapport van 1989 was:

- “Limited disease”: aantasting beperkt tot 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”: elke verdere uitbreiding.

Wanneer concurrente chemoradiotherapie wordt overwogen, beschouwen de meeste teams patiënten met pleurale effusie, met contralaterale hilaire of contralaterale supraclaviculaire lymfeknopen, niet als radicaal bestraalbaar.

Bij de 7<sup>e</sup> editie van de TNM Classificatie (2009) zal er echter op basis van data uit het IASLC Staging Project worden voorgesteld om ook voor de klinische stadiëring van het KCLC de TNM classificatie te gebruiken.

Slechts bij zeer selecte patiënten met limited KCLC zal heekunde een rol spelen. De combinatie van chemotherapie en radiotherapie is de hoeksteen van de behandeling.

### Chemotherapie

Noodzakelijk gezien ‘systemisch’ karakter van de tumor. Tumor gevoelig voor verschillende agentia.

Combinatietherapie superieur aan monotherapie.

Bij limited KCLC zijn platinum houdende schemata superieur, bij voorkeur Cisplatine. De standaard combinatie is Cisplatine-Etoposide, vier cycli concurrent met thoracale radiotherapie.

- Dosis: Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup>, op dag 1, om de 3 weken, met Etoposide 100 tot 120 mg/m<sup>2</sup> IV, op dag 1, 2 en 3, om de 3 weken.
- Gezien de variabele darmopname van Etoposide per os, is dit geen goede optie bij limited KCLC.

Indien er niet concurrent wordt gewerkt, maar sequentieel, dan is Carboplatine-Etoposide ook mogelijk, in totaal 4 tot 6 cycli.

- Dosis: Carboplatine met AUC 5 (4 tot 6, volgens Calvert formule), op dag 1, met Etoposide 100 tot 120 mg/m<sup>2</sup> IV, op dag 1,2 en 3, om de 3 weken. Calvert formule: dosis Carboplatine in mg is (clearance + 25) X beoogde AUC.

Andere schema’s (minder frequent gebruikt, in België):

- ICE: Ifosfamide 5 g/m<sup>2</sup> op dag 1, Carboplatine 300-400 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, Etoposide 100 tot 120 mg/m<sup>2</sup> IV op dag 1, 2 en 3.

### Locoregionale radiotherapie

Locoregionale radiotherapie is geïndiceerd bij limited KCLC, zoals werd aangetoond in 2 meta-analyses

- 5,4% absoluut overlevingsvoordeel na 2-3 jaar, of 15% minder risico op sterfte.
- 25% voordeel in lokale tumorcontrole.

Dosis en fractionering:

- Een minimum dosis van 50Gy in fracties van 2Gy is noodzakelijk.
- Op basis van huidige gegevens (retrospectieve studies suggereren een positief impact van hogere dosis op ziektevrije overleving, fase I/II studies tonen aan dat een dosis van 70Gy/2Gy (MTD, op boost volume) concomitant met chemotherapie haalbaar is) dient een dosis van 60Gy/2Gy beoogd te worden zo het te bestralen volume en de longfunctie dit toelaten.

Totale behandelingsduur en timing:

Kleincellige tumoren hebben een zeer korte verdubbelingstijd, verkorten van de duur van de totale behandeling en van elke behandelingsmodaliteit op zich (bv. totale bestralingsduur <30 dagen) heeft potentieel voordeel.

- Verkorting van de bestralingsduur kan bekomen worden door gebruik van hyperfractionatie: bestraling twee maal daags gaf in één gerandomiseerde studie een significant voordeel op de 5-jaars overleving, in andere studies is dit minder duidelijk.
- Betere resultaten bij vroege (= radiotherapie start binnen 30 dagen; d.w.z. start bij cyclus 1 of 2) concurrente toediening tegenover late (sequentiële) bestraling. Al kan de bestraling in principe starten samen met de 1<sup>ste</sup> cyclus, om praktische redenen is samen met de 2<sup>de</sup> cyclus vaak te verkiezen. Bovendien biedt dit het potentiële voordeel van gereduceerde volumes.

Velden:

- Er zijn onvoldoende gegevens of electieve klierstreek bestraling (ENI) nuttig dan wel noodzakelijk is.
- In geval van concurrente benadering: het GTV (Gross Tumour Volume) wordt gedefinieerd als de macroscopische tumoruitbreiding en de aangetaste klierstreken op basis van CT scan en/of PET scan. Dit volume wordt uitgebreid tot een CTV (Clinical Target Volume, al dan niet met ENI), dat de microscopische uitbreiding mee in rekening brengt, en een PTV (Planning Target Volume), dat rekening houdt met de onnauwkeurigheden t.g.v. positionering en mobiliteit van de tumor.
- In geval van sequentiële benadering: één gerandomiseerde studie toont geen verschil in lokale controle tussen grote en kleine bestralingsvelden. Dus onvoldoende gegevens voor grote velden en ENI, ook onvoldoende gegevens voor profylactische bestraling van niet aangetaste klierstations. Praktisch wordt het GTV bepaald op basis van de eventuele tumorale residu's op CT scan, het CTV houdt rekening met de oorspronkelijke tumorlokalisatie en macroscopische klieraantasting. Dit laatste wordt verder uitgebreid tot een PTV.

Toxiciteit:

- In geval van concurrente benadering: meer neutropenie, meer oesophagitis. Geen significant hogere incidentie van radiopneumonitis bij concurrente behandeling.
- De keuze tussen concurrente of sequentiële chemoradiotherapie wordt dus vooral bepaald door de fitheid van de patiënt (performantiescore, co-morbiditeit, leeftijd).

### Heelkunde

- Zeer selecte patiënten: 'very limited' (maximaal cT1-3N0-1cM0, of stadium I-II, na negatieve mediastinoscopie).
  - Vaak diagnose pas gesteld tijdens operatie van nodulus met preoperatief ongekende histologie.
  - Steeds mediastinale klieruitruiming.
  - Steeds gevolgd door adjuvante chemotherapie (platinum-etoposide, 4 tot 6 cycli).
  - Gevolgd door mediastinale radiotherapie zo klieraantasting ( $\geq$  pN1).
  - Steeds gevolgd door hersenbestraling.
-

**Profylactische hersenbestraling**

In geval van complete respons na chemoradiotherapie, krijgt 45% van de patiënten hersenmetastasen binnen 2 jaar.

- PCI resulteert in betere overleving (5,4% voordeel na 3 jaar) en lager cumulatief risico op hersenmetastasen (relatief risico 0,46). Dus standaard in deze setting.
- Op basis van de resultaten van PCI bij “extensive” KCLC is PCI ook te overwegen bij partiële respons na chemoradiotherapie voor “limited” KCLC.

Dosis en fractionering:

- Meerdere schema's kunnen gehanteerd worden: zo complete of bijna complete respons wordt 30Gy/2Gy voorgesteld; zo slechts partiële respons wordt 20Gy/4Gy voorgesteld.
- Een Intergroup studie vergeleek ‘standaard’ dosis 25Gy/2,5Gy met hogere dosis 36Gy/2Gy of 36Gy/1,5Gy. De hogere dosis resulteerde in een niet-significante vermindering van cerebrale metastasen, maar ook in een significante toename in locoregionaal herhaal en een afname in de 2-jaarsoverleving.

Timing:

- Vroegtijdiger toediening geeft betere overleving, maar concurrent met chemotherapie verhoogt risico op laattijdige complicaties. Effectiviteit neemt af met interval na chemotherapie en zo langer dan 6 maanden na diagnose. Dus niet concurrent met chemotherapie doch wel zo snel mogelijk na het stoppen van de chemotherapie, liefst binnen de 4 weken na einde chemoradiotherapie.
  - Neurotoxiciteit: geen significante toename in neurotoxiciteit, behoudens zo concurrent met chemotherapie toegediend. Bij KCLC patiënten met een goede prognose zijn fracties van 2 Gy tot 2,5 Gy te verkiezen. Veel KCLC patiënten hebben trouwens reeds cognitieve disfunctie voor de toediening van enige therapie.
-

**Literatuur**

- Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341:476-484.
- Choi NC, Carey R. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:307-310.
- Choi NC, Herndon JE, Roseman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3528-3536.
- Coolen L, Vanden Eeckhout A, Deneffe G, Demedts M, Vansteenkiste J. Surgical treatment of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:59-64.
- Chrystal K, Cheong K, Harper P. Chemotherapy of small cell lung cancer: state of the art. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:136-140.
- De Ruyscher D, Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: Facts, questions, prospects. *Radiother Oncol* 2000; 55:1-9.
- Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-4845.
- Komaki R, Meyers CA, Shin DM, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:179-182.
- Le Péchoux C, Hatton M, Kobienska A et al. Randomized trial of standard dose to a higher dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in limited-stage small-cell lung cancer (SCLC) complete responders (CR): Primary endpoint analysis (PCI99-01, IFCT 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212). *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):LBA7514 (abstract).
- Murray N, Coy, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1993; 11:336-44.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992; 327:1618-1624.
- Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:461-473.
- Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, metastasis Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:1067-1077.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-62.
- Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265-271.
- Van Oosterhout AG, Van de Pol M, Ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer. Results of a longitudinal study. *Cancer* 1996; 77:1434-1441.
- Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890-895.
-

## Synthese tabel : Behandeling limited disease KCLC.

### Chemotherapie

- Hoeksteen van de behandeling.
- Bij limited KCLC zijn 4 cycli Cisplatin-Etoposide (concurrent met radiotherapie, cf. infra) de standaard. Indien sequentieel wordt gewerkt is Carboplatin-Etoposide, 4 tot 6 cycli, een valabel alternatief.

### Locoregionale radiotherapie

- Locoregionale radiotherapie is geïndiceerd bij limited KCLC.
- Dosis en fractionering: ( minimale dosis) 50 Gy in fracties van 2 Gy is noodzakelijk l.
  - Fitte patiënten: korte duur en vroege timing te verkiezen. Dus concurrente chemoradiotherapie startend met cyclus 1 of 2. Concurrente behandeling gaat wel met meer toxiciteit gepaard (neutropenie, oesophagitis). Verdere verkorting van de bestralingsduur kan worden bekomen door hyperfractionatie. Veld: het bestralingsvolume omvat de macroscopische tumoruitbreiding en de aangetaste klierstreken. Geen evidentie over nut van electieve klierstreek bestraling.
  - Minder fitte patiënten: sequentiële chemotherapie en radiotherapie. Veld: het bestralingsvolume wordt bepaald op basis van de macroscopische tumoruitbreiding en de aangetaste klierstreken bij diagnose.

### Heelkunde

- Rol in zeer selecte patiënten met ‘very limited’ KCLC (max. cT1-3cN0-1cM0, of stadium I-II).
- Steeds mediastinale klieruitruiming.
- Steeds gevolgd door adjuvante chemotherapie, en erna hersenbestraling.
- Gevolgd door mediastinale radiotherapie zo (microscopische) klier aantasting.

### Profylactische hersenbestraling

- In geval van respons na chemoradiotherapie.
  - Dosis en fractionering: zo (bijna) complete respons, 30Gy/2Gy; zo partiële respons, 20Gy/4Gy.
  - Timing: niet concurrent met chemotherapie, doch wel zo snel mogelijk na het stoppen van de chemotherapie.
-