

## Richtlijn: Behandeling van potentieel resecabel stadium III NKCLC

Deze richtlijn werd opgesteld in overeenkomst met de 7<sup>de</sup> editie van het TNM systeem (TNM7), in voege vanaf begin 2010.

Er blijkt een grote variatie te bestaan tussen verschillende centra en regio's in de bepaling van de rol van chirurgie bij geselecteerde patiënten met stadium III NKCLC. Terwijl Noord-Amerikaanse centra vaak opteren voor gecombineerde chemoradiotherapie, en de rol van chirurgie in vraag stellen, blijven vele Europese centra de rol van chirurgie in een potentieel curatieve multimodale behandeling benadrukken. Er wordt dan gesproken van 'potentieel resecabel stadium III' en 'chirurgische multimodale behandeling'.

Potentieel resecabel betekent dat optimale preoperatieve staging laat vermoeden dat er bij thoracotomie een complete resectie zal mogelijk zijn. Een complete resectie betekent dat de tumor met macroscopisch en microscopisch vrije sectieranden kan verwijderd worden, en dat er een volledige lymfeklier evident kan gebeuren, met het meest proximale klierstation tumorvrij.

Voor elke, in het bijzonder multimodale, therapie die lange-termijn remissie en/of genezing beoogt, dient de patiënt voldoende 'fit' te zijn (zie tabel 1 in Richtlijn: *Behandeling van vroege stadia NKCLC*).

### **Stadium IIIA door T3(>7 cm)N0 of T3N1 tumor of onverwachte ('unforeseen') N2 aantasting**

- Een beperkt aantal patiënten heeft stadium IIIA omdat ze ofwel een T3N1 tumor hebben, ofwel omdat er bij hen tijdens de thoracotomie onverwachte ('unforeseen') N2 aantasting wordt gevonden. In deze laatste groep gebeurde er primaire heelkunde, omdat preoperatieve staging (bij middel van CT en/of FDG-PET en/of EBUS-EUS-FNA en/of mediastinoscopie) geen evidentie toonde van mediastinale klier aantasting. De incidentie van 'unforeseen' N2 hangt af van enerzijds de kwaliteit van de *preoperatieve* staging van het mediastinum en anderzijds van de uitgebreidheid van de *peroperatieve* systematische klierdissectie <sup>1</sup>. In de TNM7 staging is een tumor met een diameter groter dan 7 cm eveneens een T3 tumor.
- De complete resectabiliteit in geval van onverwachte N2 aantasting is hoog (gemiddeld rond de 85%), en de 5-jaarsoverleving na complete resectie is ongeveer 25%. Bij peroperatief vaststellen van onverwachte N2 aantasting, dient een geplande resectie dan ook best uitgevoerd te worden op voorwaarde dat (1) slechts één klierstation is ingenomen; (2) zowel de primaire tumor als de ingenomen lymfeklieren volledig resecabel zijn (geen 'bulky disease').
- Voor deze beperkte subgroep van stadium IIIA patiënten is de richtlijn "*Vroege stadia van NKCLC*" van toepassing. Adjuvante chemotherapie is aangewezen bij fitte patiënten.
- De rol van adjuvante radiotherapie is onduidelijk. Ze kan de lokale controle verbeteren bij stadium pN2, doch het effect op de overleving is niet aangetoond. Indien ze gegeven wordt, zijn er geen studies die de beste sequens met postoperatieve chemotherapie aangeven, maar in de grote adjuvante studies werd chemotherapie eerst gegeven.
- De overleving is slecht bij onvolledige resectie (zowel van tumor als van de klieren). Indien peroperatief blijkt dat geen complete resectie kan bekomen worden, wordt best afgezien van resectie. Indien geen volledige resectie bekomen kan worden, is radiotherapie voor lokale controle aangewezen.

<sup>1</sup> Wanneer men enkel een mediastinoscopie uitvoert wanneer er vergrote klieren worden gezien op CT-scan, is de incidentie van onverwachte N2 aantasting 25% (*Goldstraw 1990*). Bij het gebruik van mediastinoscopie bij alle patiënten tenzij bij spinocellulair carcinoom T1-T2 zonder vergrote kleine klieren op CT, is er onverwachte N2 aantasting bij 14% (*gegevens UZL*). Gezien de hoge negatief voorspellende waarde van FDG-PET (0.93 in de review van Toloza), kan hiermee de incidentie van onverwachte N2 aantasting op minder dan 10% worden gebracht (*Toloza 2003*).

### **Preoperatief gekend klinisch stadium IIIA-N2 d.m.v. echo-endoscopie/mediastinoscopie**

Voor deze patiënten wordt primaire heekunde niet aangeraden, aangezien de verwachte 5-jaars overleving met deze strategie hooguit 10% is.

Enkele kleine gerandomiseerde studies toonden een statistisch significant betere overleving in geval van behandeling met neo-adjuvante (of inductie) chemotherapie en chirurgie versus chirurgie alleen. Een aantal open studies over inductiechemotherapie gevolgd door chirurgie, inclusief deze van het UZ Leuven, tonen een overleving die duidelijk beter is dan deze van historische gegevens over chirurgie alleen.

Twee gerandomiseerde studies evalueerden de rol van heekunde in stadium IIIA met bewezen N2.

- In de Noord-Amerikaanse Intergroup studie werden patiënten met *potentieel resecabel N2* (bewezen bij middel van mediastinoscopie) gerandomiseerd naar definitieve concurrente chemoradiotherapie ofwel inductie chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie indien er bij CT herevaluatie geen ziekteprogressie was (dus CR, PR of SD). De globale 5-jaarsoverleving in deze studie was 27% voor de chirurgische cohorte versus 20% voor de groep behandeld met chemoradiotherapie ( $P=0,10$ ). De 5-jaars ziektevrije overleving was dubbel zo hoog in de heekundige groep (22% versus 11%,  $P=0,017$ ). Opvallend was de vrij hoge mortaliteit (26%) in de groep met pneumonectomie. In een subgroep analyse was de 5-jaarsoverleving van patiënten met lobectomie 36%, terwijl dit 18% was in een gematchte groep behandeld met chemoradiotherapie ( $P=0,002$ ).
- In een multicentrische Europese studie werden patiënten met *niet-resecabele N2 aantasting* behandeld met inductie chemotherapie. Enkel CT responders (met name CR of PR) werden gerandomiseerd naar heekunde of radicale radiotherapie. De 5-jaars overleving was 16% in de heekunde arm vergeleken met 14% in de radiotherapie arm ( $P>0,05$ ). Zowel de lage 5-jaar overleving als de lage complete resectabiliteit (50%) wijzen erop dat baseline de N2 aantasting vaak niet-resecabel was.

Enkele fase II studies met chirurgische multimodale behandeling in resecabel stadium III met N2 aantasting tonen geen definitief voordeel voor chemoradio inductie in deze setting.

- inductie chemoradiotherapie heeft een hogere postoperatieve mortaliteit en morbiditeit vergeleken met inductie chemotherapie.
- inductie chemoradiotherapie vergeleken met inductie chemotherapie resulteert niet in een hogere overleving ondanks significant meer mediastinale downstaging.

Een recente analyse van de Leuven Lung Cancer Group evalueerde de resultaten van heekunde na inductie chemotherapie bij 92 fitte patiënten met *potentieel resecabele N2 aantasting*. Postoperatieve mortaliteit was 2.3%. Een complete resectie werd uitgevoerd bij 68% van de patiënten, de 5-jaar overleving in deze subgroep van patiënten was 43%. Bij patiënten met mediastinale downstaging was de 5-jaarsoverleving 49%.

Gezien deze bevindingen bij patiënten met *baseline resecabele N2 aantasting* is het geven van inductie chemotherapie een te verdedigen optie, bij voorkeur binnen onderzoeksverband daar verfijning van de restagering na inductie chemotherapie gewenst is. Restagering (middels PET-CT; EBUS-EUS-FNA; mediastinoscopie) is immers belangrijk om patiënten te selecteren op basis van respons in de primaire tumor en mediastinale lymfeklieren. Pneumonectomie (vooral rechts) dient zoveel mogelijk vermeden te worden en kan enkel overwogen worden bij patiënten met voldoende cardiopulmonale reserve bij wie pre- en peroperatief (vriescoupees van mediastinale klieren) een goede oncologische prognose verwacht wordt.

Er zijn geen gerandomiseerde gegevens beschikbaar over het voordeel van postoperatieve 3D-conforme radiotherapie bij patiënten bij wie er in het resectiestuk residuele pN2 wordt aangetroffen na inductie chemotherapie. Wel toonde een subgroep analyse van de ANITA trial een vijfjaarsoverleving voordeel met radiotherapie, zowel bij pN2 patiënten die adjuvante chemotherapie kregen als bij diegenen die in de observatie arm zaten.

**Aanbevelingen chemotherapie**

- De inductiechemotherapie dient Cisplatine-gebaseerd te zijn, bij voorkeur in combinatie met een derde generatie cytostaticum (bv. Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 in combinatie met Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> d1 en d8, om de 3 weken, gedurende 2 tot 4 cycli).
- Een radiologische respons op inductie chemotherapie wordt gezien bij 50-70% van de patiënten.
- Tumorvrij worden van de mediastinale klieren ('downstaging') wordt gezien in ongeveer 50% van de resectie specimens na inductie chemotherapie.
- Deze 2 factoren leiden tot een significant betere overleving dan wanneer dit niet het geval is.
- Evaluatie van het mediastinum na inductietherapie bij middel van CT is verre van optimaal. Andere mogelijkheden: cfr. richtlijn *Invasieve locoregionale staging van longcarcinoom*.
- Ziekteprogressie (klinisch en/of radiologisch) onder inductie chemotherapie is een bewijs van agressieve en niet curabele ziekte. We adviseren dan palliatieve radiotherapie, 2<sup>de</sup> lijn chemotherapie of beste supportieve zorg.

**Aanbevelingen heelkunde**

- Een nauwkeurige selectie van kandidaat-patiënten voor chirurgische multimodale behandeling vereist vooraf multidisciplinair overleg.
- Resectie is aangewezen bij patiënten bij wie optimale restagering laat vermoeden dat er bij thoracotomie een complete resectie zal mogelijk zijn, dit zijn de meeste patiënten met radiologische respons, en selecte patiënten met stabiele ziekte op CT. Een complete resectie (R0) kan bereikt worden bij 60 tot 80% van de patiënten, hoger bij deze met respons, lager bij deze met stabiele ziekte.
- Pneumonectomie (vooral rechts) dient zo veel als mogelijk vermeden te worden. Sleeve resecties zijn vaak een valabel alternatief.

**Aanbevelingen radiotherapie**

- Bij unforeseen pN2 is de rol van adjuvante radiotherapie onduidelijk. Ze kan de lokale controle verbeteren, doch effect op de overleving is niet aangetoond. Indien ze gegeven wordt, zijn er geen studies die de beste sequens met postoperatieve chemotherapie aangeven, maar in de grote adjuvante studies werd chemotherapie eerst gegeven.
- Na inductiechemotherapie gevolgd door resectie is thoracale radiotherapie nuttig bij persisterende N2 ziekte of positief sectievlak. Verbetering van de lokale controle is belangrijk, het effect op overleving blijft onduidelijk.
- De bestraling dient 3D-conformeel te worden toegediend met velden individueel bepaald en gepland op basis van een CT scan in bestralingshouding.
- In geval van positieve klier aantasting is een dosis van 50-56Gy/2Gy aangewezen, zo het een positief sectievlak betreft zijn hogere doses (>60Gy/2Gy) noodzakelijk, individueel te bepalen ifv. het pathologisch verslag en de postoperatieve CT scan.

**Sulcus superior tumoren**

Bij sulcus superior tumoren (die baseline door een ervaren thoraxchirurg potentieel resecabel worden beschouwd en gestageerd worden als cT3-4N0-1) is chirurgische multimodale behandeling de standaard. Dit werd aangetoond in verschillende grote reeksen.

Bij patiënten met een stadium cT3-4N0-1 blijkt dat inductiechemoradiotherapie, gevolgd door heilkundige resectie, gevolgd door consolidatie chemotherapie zowel de resectabiliteit als de overleving in gunstige zin beïnvloedt (in vergelijking met historische reeksen, waar de 5-jaar overleving nooit meer dan 30% bereikte). Patiënten dienen doorgedreven staging te ondergaan (uitsluiten van N2-3, soms uitvoeren van MRI van de thorax bij Pancoast syndroom). Voor deze zware multimodale behandeling dienen patiënten ook algemeen en cardiopulmonaal in goede conditie te zijn.

Ons SWOG gemodificeerd schema is als volgt:

- 2 cycli Cisplatine-Etoposide: Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> IV op dag 1 en 22, plus Etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> IV op dag 1 tot 3, en dag 22 tot 24
- Radiotherapie 45 Gy in dagelijkse fracties van 1.8 Gy, bij voorkeur te starten binnen de 2 uur na toediening van de Cisplatine.

In geval van respons of stabiele ziekte, gebeurt er na positieve multidisciplinaire evaluatie van de resectabiliteit een thoracotomie 3 tot 5 weken na de laatste radiotherapie, met het oog op volledige resectie.

Na complete resectie worden nog 2 consoliderende cycli Cisplatine-Etoposide gegeven.

In geval van incomplete resectie wordt aanbevolen de radiotherapie aan te vullen tot een totaal van 60 tot 66 Gy.

**Niet resecabel ('bulky') stadium IIIA-N2**

Zie Richtlijn: *Behandeling van niet-resecabel stadium III NKCLC.*

## **Literatuur**

Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374::379-386.

Alberts WM. Diagnosis and Management of lung cancer executive summary: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> Edition). *Chest* 2007;132:1-19.

Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-2989.

Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1826-1831.

De Leyn P, Vansteenkiste J, Lievens Y et al. Survival after trimodality treatment for superior sulcus and central T4 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:62-68.

De Leyn P, Schoonhooghe P, Deneffe G, et al. Surgery for non-small cell lung cancer with unsuspected metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes (N2 disease). *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:649-655.

Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2009;36:433-439.

Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I, II, and IIIA non-small-cell lung cancer. *J. Clin Oncol* 2001;20:247-253.

Detterbeck FC. Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician. W.B. Saunders company 2001. ISBN 0-7216-9192-7.

Douillard JY, Rossell R, De Lena M et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2008; 72:695-701.

Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical intrathoracic staging as assessed by postsurgical pathological stage. *Cancer* 1990; 65:2503-2506.

Funatsu T, Matsubaru Y, Hatakenaka R, et al. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 104: 1688-1695.

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-714

Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small cell lung cancers: Report of Japan clinical oncology group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008;26:644-649.

Lorent N, De Leyn P, Lievens Y, et al. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year experience. *Ann Oncol* 2004; 15:1645-1653.

Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, et al. Management of non-small-cell lung cancer with direct mediastinal involvement. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1447-1451.

Mitsudomi T, Tada H, Katakami N, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CR) followed by surgery (S) vs. chemotherapy(C) followed by S for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of prematurely terminated trial, WJTOG9903. *J Thorac Oncol* 2009;4 Suppl:S519 (Abstract).

Pearson FG, Delarue NC, Ilves R, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:1-11.

PORT meta-analysis Trialists Group. Postoperative Radiotherapy in non-small-cell lung cancer. Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-263.

Robinson L, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:202S-220S.

Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;47:7-14.

Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1-6.

Rusch V, Giroux D, Kraut M, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology group trial 9416 (Intergroup trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-318.

Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:472-483.

Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy : a randomised trial in stage III NSCLC. *Lancet Oncol* 2008;9:636-648

Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 ;99(6) :442-50.

Vansteenkiste J, Betticher D, Eberhardt W, De Leyn P. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer [editorial]. *J Thorac Oncol* 2007;2:684-5

## Synthese tabel: Behandeling van potentieel resecabel stadium III NKCLC

### Stadium IIIA door T3(>7 cm)N1 tumor, T3N1 tumor of onverwachte ('unforeseen') N2 aantasting

- De incidentie van onverwachte N2 is vrij laag mits een zorgvuldige staging van het mediastinum bij middel van PET en/of EBUS/EUS en/of mediastinoscopie.
- Tijdens de thoracotomie is resectie aangewezen op voorwaarde dat
  - Slechts één klierstation aangetast is,
  - Een volledige resectie haalbaar is.
- Een volledig klierevidement dient uitgevoerd te worden.
- Adjuvante chemotherapie bij fitte patiënten.
- Nut van adjuvante radiotherapie onduidelijk, kan overwogen worden.

### Preoperatief gekend potentieel resecabel stadium IIIA-N2

- Primaire chirurgie is weinig zinvol.
- Inductiechemotherapie gevolgd door chirurgie dient overwogen te worden, zo mogelijk in protocol.
  - Deze dient Cisplatine te bevatten, in combinatie met een 3<sup>de</sup> generatie cytostaticum.
- Over inductie chemoradiotherapie zijn weinig gegevens bekend, er is niet aangetoond dat ze superieur is aan chemotherapie alleen, terwijl de morbiditeit ervan hoger ligt.
- Bij residuele pN2 en/of positieve sectievlakken na inductie CT en resectie verdient post-operatieve radiotherapie aanbeveling.
- Bij patiënten die niet voor chirurgie in aanmerking komen, is een combinatie van chemotherapie en radiotherapie een goed alternatief.

### Sulcus superior tumoren

- Nauwkeurige staging en beoordeling van resectabiliteit.
- In geval van cT3-4N0-1 is bij fitte patiënten inductie chemoradiotherapie gevolgd door resectie gevolgd door 2 verdere cycli consolidatie chemotherapie de standaard behandeling.

### Niet resecabel ('bulky') stadium IIIA-N2

- Cf. Richtlijn: Behandeling van niet-resecabel stadium III NKCLC.