

Richtlijn: Behandeling gevorderde stadia NKCLC

Deze richtlijn werd opgesteld in overeenkomst met de 7^{de} editie van het TNM systeem (TNM7), in voege vanaf begin 2010.

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.

Het therapie voorstel dient best in een multidisciplinaire bespreking bekeken te worden (pneumooncoloog, radiotherapeut, radioloog, anatomopatholoog).

Welke patiënten komen in aanmerking voor systemische therapie?

- Systemische therapie is aangewezen bij patiënten met gevorderd NKCLC met een WHO performantiestatus (PS) 0 of 1, ongeacht de leeftijd. Deze kan ook aangewezen zijn bij geselecteerde patiënten met gevorderd NKCLC met comorbiditeit en/of WHO PS >1.
- Het toevoegen van actieve therapie 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.
- 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 van dit toxiciteit profiel of de meer praktische toedieningswijze een alternatief zijn.
- Met de platinum wordt een 3^{de} generatie chemotherapeuticum gegeven. 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 niet significant beter.
- De duur van de doublet chemotherapie wordt bepaald door de balans tussen voordeel voor de patiënt en toxiciteit, maar zal meestal maximum 4 tot 6 cycli bedragen.
- Bij geselecteerde patiënten met niet-squameuze histologie (ook geen hersenmetastasen, geen hemoptoe, geen majeure thrombotische of cardiovasculaire comorbiditeit) gaf toevoegen van bevacizumab aan carboplatine-paclitaxel een betere overleving, dit was echter niet het geval voor cisplatine-gemcitabine. In België is er geen terugbetaling van bevacizumab voor NKCLC.
- Bij patiënten met positieve EGFR immunohistochemie, onafhankelijk van de histologie, vond één grote gerandomiseerde studie een overlevingsvoordeel wanneer cetuximab werd toegevoegd aan cisplatine-vinorelbine. In Europa is er geen registratie van cetuximab voor NKCLC.
- Bij patiënten met een activerende EGFR mutatie in Exon 19 en/of 21 gaf eerste lijn therapie met gefitinib een significant langer interval tot progressie dan eerste lijn carboplatine-paclitaxel.
- Alhoewel farmacogenomisch gerichte chemotherapie beloftevol is voor de toekomst, zijn er actueel nog geen prospectieve gegevens die hiervan een overlevingsvoordeel aantonen.

Onderhoudstherapie bij patiënten met ziektecontrole na de 1^{ste} lijn behandeling

- Met onderhoudstherapie, waar dezelfde middelen na de 1^{ste} lijn worden verder gezet (continuatie), kon nog nooit een overlevingsvoordeel worden aangetoond.
- Twee recente studies toonden een overlevingsvoordeel wanneer na de 1^{ste} lijn therapie (doublets, maar niet op basis van pemetrexed) ofwel pemetrexed ofwel erlotinib wordt gegeven tot progressie. Het betrof telkens behandeling verder zetten met een ander middel (consolidatie).
- Op basis hiervan gaf de EMEA in deze indicatie goedkeuring aan
 - Pemetrexed onderhoudstherapie, maar enkel bij patiënten met niet-squameuze histologie die in hun 1^{ste} lijn geen Pemetrexed kregen.
 - Erlotinib onderhoudstherapie, maar enkel bij patiënten die stabiele ziekte hadden na 1^{ste} lijn, niet bij patiënten met respons.

Eerste lijn behandeling bij patiënten met PS 2 en/of comorbiditeit en/of hoge leeftijd

- Voor bejaarde patiënten met goede PS en zonder majeure comorbiditeit 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 chemotherapeutikum 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 comorbiditeit 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. Herval therapie verbetert de symptoomcontrole en de overleving.
- Qua chemotherapie zijn docetaxel of pemetrexed de aanbevolen opties, beide zijn even doeltreffend maar pemetrexed veroorzaakt minder neutropenie en de daaraan geassocieerde verwikkelingen. De keuze zal vooral bepaald worden door wat er in de 1^{ste} lijn al is gebruikt.
- Het toevoegen van een 2^{de} chemotherapeutikum 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.
- De werkzame concentratie van Erlotinib wordt sterk bepaald door het rookgedrag (50% verlies door levermetabolisatie bij blijvend roken), en door de gastrische pH (veel minder oplosbaar indien $pH > 1$).
- Van geen enkele moleculaire factor kon een overtuigende predictieve waarde aangetoond worden voor de keuze tussen chemotherapie of EGFR-TKI in herval behandeling. Er is dus onvoldoende prospectieve validatie voor gebruik in deze setting in routine klinische praktijk.
- 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 v1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

Dit is de update van RECIST v1.0, de wijzigingen staan vetjes in deze tekst.

Definities

- Wat is *meetbare ziekte* ?
 - De aanwezigheid van ten minste 1 meetbaar letsel
- Wat is een *meetbaar letsel?* (target lesion)
 - 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, **of ≥ 15 mm korte as als het om klieren gaat.**
- Wat is een *niet-meetbaar letsel?* (non-target lesion)
 - Bijv. botmeta, leptomeningeale meta, pleura uitstorting , pericard uitstorting, **klieren tussen 10 en 15 mm korte as (klieren <10 mm als normaal te beschouwen), ...**

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 (kunnen mee richting gevend zijn)

Soorten letsels

- Er wordt een keuze gemaakt welke target lesions men gaat volgen, max. **2** per orgaan en max. **5** letsels in totaal. De keuze wordt bepaald door grootte en gemak 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 (**dit dient minstens 5 mm absolute toename te zijn**), 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; 99: 847-857.

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; 2: 845-853.

F. Cappuzzo, T. Ciuleanu, L. Stelmakh, S. Cicenias, A. Szczesna, E. Juhasz, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (abstract).

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-1440.

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; 25: 2747-2754.

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: 470-784.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.

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: 430-440.

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: 362-372.

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: 190-196.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.

Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-1531.

Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer (AVAiL). *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.

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; 355: 2542-2550.

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: 3543-3551.

Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 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; 132 Suppl 3: 277S-289S.

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: 205-216.

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; 18: 453-460.

Synthesetabel : Behandeling van gevorderd NKCLC.

Systemische therapie 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 comorbiditeit en/of WHO PS >1, en dit omwille van verbetering van de overleving en vooral van levenskwaliteit en symptomen van de ziekte.

Fitte patiënten (PS 0-1)

- Chemotherapie dient 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 doublet chemotherapie zal meestal maximum 4 tot 6 cycli bedragen.
- Bij patiënten met een activerende EGFR mutatie in Exon 19 en/of 21 is eerste lijn therapie met gefitinib een goede keuze.

Bij minder fitte patiënten (leeftijd, comorbiditeit, PS >1)

- Dient monotherapie met een middel van de 3^{de} generatie te worden overwogen.
- Voor bejaarde patiënten met goede PS en zonder majeure comorbiditeit 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.

- Voor chemotherapie zijn docetaxel of pemetrexed de aanbevolen opties, mede afhankelijk van wat er in de 1^{ste} lijn gebruikt werd.
- Erlotinib is effectief en kan worden gebruikt in 2^{de} lijn bij patiënten die geen chemotherapie meer aankunnen, of in 3^{de} lijn, telkens bij patiënten met positieve EGFR immunohistochemie. 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 keuze tussen diverse hervat behandelingen.

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