

7.9.7.

Behandeling ‘Limited Disease’ Kleincellig Longcarcinoma (KCLC)

1. Algemeen

Volgens het IASLC consensus rapport van 1989 is:

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

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

2. 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 Cisplatin. De standaard combinatie is Cisplatin-Etoposide, vier cycli concurrent met radiotherapie. Indien er niet concurrent wordt gewerkt, is Carboplatin-Etoposide wellicht evenwaardig, dan vier tot zes cycli.
 - Dosis: Cisplatin 60 mg/m², op dag 1, om de 3 weken, met Etoposide 100 tot 120 mg/m² IV, op dag 1, 2 en 3, om de 3 weken.
 - Dosis: Carboplatin met AUC 5 (4 tot 6, volgens Calvert formule), op dag 1, met Etoposide 100 tot 120 mg/m² IV, op dag 1, 2 en 3, om de 3 weken. Calvert formule: dosis Carboplatin in mg is (clearance + 25) X beoogde AUC.
 - Gezien de variabele darmopname van Etoposide per os, is dit geen goede optie bij limited KCLC.
- Andere schema's
 - CAE: Cyclophosphamide 1000 mg/m² op dag 1, Adriamycine 40-50 mg/m² op dag 1, en Etoposide 100-120 mg/m² IV op dag 1, 2 en 3. Schema om de 3 weken.
 - CAV: Cyclophosphamide 1000 mg/m² op dag 1, Adriamycine 40-50 mg/m² op dag 1, Vincristine 1,4 mg/m² (max. 2 mg) op dag 1. Schema om de 3 weken.
 - ICE: Ifosfamide 5 g/m² op dag 1, Carboplatin 300-400 mg/m² op dag 1, Etoposide 100 tot 120 mg/m² IV op dag 1, 2 en 3.

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:
 - Waarschijnlijk (equivalent van) 50Gy in fracties van 2Gy meest optimaal voor lokale controle, voordeel van hogere dosis wordt geëvalueerd in klinische studies.
- 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 heeft potentieel voordeel.
 - Dit kan o.a. door hyperfractionatie: bestraling twee maal daags geeft in één gerandomiseerde studie een significant voordeel op de 5-jaars overleving.
 - Betere resultaten bij vroege (meestal concurrente) toediening tegenover late (meestal sequentiële) bestraling. Dus bestraling zo kort mogelijk, en zo vroeg mogelijk in de behandeling. De bestraling kan in principe starten samen met de 1ste cyclus, doch om praktische redenen is dit vaak samen met de 2de cyclus.
- Velden:
 - 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), 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. Er zijn onvoldoende gegevens of electieve klierstreek bestraling nuttig dan wel noodzakelijk is.
 - 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, 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 klier aantasting. 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).

4. Heelkunde

- Zeer selecte patiënten: 'very limited' (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 (microscopische) klier aantasting.
- Steeds gevolgd door hersenbestraling.

5. Profylactische hersenbestraling

- In geval van complete respons na chemoradiotherapie, krijgt 45% van de patiënten hersenmetastasen binnen 2 jaar.
- 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.
- Dosis en fractionering:
 - Er zijn onvoldoende gegevens over juiste dosis, wordt verder geëvalueerd in klinische studies. Huidige schemata zijn 24 Gy in fracties van 2 Gy, 30 Gy in fracties van 2 of 3 Gy, of 36 Gy in fracties van 2 Gy.
- 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, en liefst binnen de 5 maanden na diagnose.
- Neurotoxiciteit:
 - Geeft geen significante toename in neurotoxiciteit, behoudens zo concurrent met chemotherapie toegediend.
 - Veel KCLC patiënten hebben trouwens reeds cognitieve disfunctie voor de toediening van enige therapie.

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: (equivalent van) 50 Gy in fracties van 2 Gy meest optimaal.
- 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 (neutrofielen, oesophagitis)
 - 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 (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 complete respons na chemoradiotherapie.
 - Dosis en fractionering: 24 Gy in fracties van 2 Gy, 30 Gy in fracties van 2 of 3 Gy, of 36 Gy in fracties van 2Gy.
 - Timing: niet concurrent met chemotherapie doch wel zo snel mogelijk na het stoppen van de chemotherapie.