

Behandeling van stadium III niet-kleincellig longcarcinoom en 'limited-disease' kleincellig longcarcinoom

Auteur S.Y. El Sharouni

Trefwoorden profylactische schedelbestraling, sequentiële en gelijktijdige chemo-radiotherapie, 'tumour control probability'

Samenvatting

Op 8 juni 2009 promoveerde dhr. drs. S.Y. El Sharouni aan de Universiteit Utrecht op het onderzoek 'Treatment of stage III non-small cell lung cancer and limited-disease small-cell lung cancer'. Hij deed dit onderzoek onder begeleiding van promotor dhr. prof. dr. J.J. Battermann en copromotor dhr. dr. ir. H.B. Kal. De belangrijkste bevindingen waren: 1. dat de standaardbehandeling van het stadium III niet-kleincellige longcarcinoom en het 'limited disease' kleincellige

longcarcinoom gelijktijdige chemo-radiotherapie is, en 2. dat in het tijdsinterval tussen het einde van de inductiechemotherapie en de start van radiotherapie, wanneer sequentiële behandeling gegeven werd, versnelde tumorgroei werd waargenomen. De behaalde winst met inductiechemotherapie met betrekking tot de volumereductie, was tenietgedaan in de wachtperiode op de radiotherapie.

(*Ned Tijdschr Oncol 2009;6:322-4*)

Inleiding

Longkanker vormt een van de belangrijkste doodsoorzaken bij patiënten met kanker. Slechts 20% van de patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (NKCLC) komt in aanmerking voor chirurgie. Ongeveer eenderde van de patiënten met NKCLC presenteert zich met stadium III. Kleincellig longcarcinoom (KCLC) is de meest agressieve vorm van longkanker en metastaseert erg snel. Meer dan 95% van de patiënten die gediagnosticeerd zijn met KCLC, is een huidige of ex-roker.¹

De incidentie van longkanker bij mannen daalde van 7.235 in 1989 naar 6.436 patiënten in 2005. Daarentegen steeg de incidentie bij vrouwen van 1.305 patiënten in 1989 naar 3.439 patiënten in 2005.² In 2007 waren er bij vrouwen voor het eerst meer sterfgevallen ten gevolge van longkanker (3.384) dan ten gevolge van borstkanker (3.180 patiënten).³

Niet-kleincellig longcarcinoom

Een literatuuroverzicht van de klinische resultaten van radiotherapie, al dan niet gecombineerd met chemotherapie, voor het inoperabele stadium III-

NKCLC werd uitgevoerd met als doel te definiëren wat de beste volgorde is van de chemo- en radiotherapie. De vijfjaarsoverleving steeg van circa 7% voor radiotherapie alleen naar 10% voor de sequentiële behandeling en voor de gelijktijdige chemo-radiotherapie was deze 16,4%.³

De invloed van de wachttijd voor de radiotherapie - dat wil zeggen het interval tussen het einde van de inductiechemotherapie en de start van radiotherapie - op de proliferatiesnelheid van tumoren bij patiënten met stadium III-NKCLC werd onderzocht.⁴ In de gemiddelde wachttijd van 80 dagen treedt snelle tumorprogressie op als gevolg van een versnelde tumorcelproliferatie, het mediane tumorvolume steeg met een factor 6. Eenenvertig procent van de potentieel curabele patiënten werd in de wachtperiode incurabel. Het gevolg was dat de behaalde winst met inductiechemotherapie met betrekking tot de volumereductie teniet werd gedaan.

De invloed van de wachttijd op 'tumour control probability' (TCP) werd onderzocht.⁵ Stadium III-NKCLC is geassocieerd met tumorvolumina van meer dan 100 cm³. De TCP-analyse toonde aan dat lokale controle van tumoren met een dergelijk

volume, met de gebruikelijke radiotherapiedoseringen, vrijwel onmogelijk is.

De resultaten van een prospectieve fase II-multi-centerstudie met wekelijks docetaxel/cisplatinum en gelijktijdige radiotherapie, gevolgd, waar mogelijk, door een operatie bij patiënten met stadium III-NKCLC, werden beschreven. De chemotherapie bestond uit docetaxel en cisplatinum op dag 1, 8, 15, 22, 29 en 36. De radiotherapie werd gegeven in dagelijkse fracties van 1,8 Gy, 5 fracties per week tot een totale dosis van 45 Gy vanaf dag 8 van de chemotherapie. Wanneer geen pathologische mediastinale lymfomen gevonden werden, werd de patiënt geopereerd. Tussen maart 2005 en september 2006 werden 45 patiënten geïncludeerd, waarvan er 41 te evalueren waren voor een radiologische respons. Negentien patiënten bereikten een partiële of complete respons, 14 hadden stabiele ziekte (en 8 patiënten progressieve ziekte). Behoudens een graad III-oesofagitis bij slechts 3 patiënten, was de toxiciteit beperkt. Vierentwintig patiënten werden geopereerd, waarvan 22 patiënten zonder pathologische mediastinale lymfomen. Twintig patiënten ondergingen een complete resectie. De 30-dagenmortaliteit na de operatie was 4%. Op het moment van deze analyse (maart 2009), waren 14 patiënten nog in leven waarvan 13 geopereerd waren.

'Limited disease' kleincellig longcarcinoom

De behandelingsresultaten van de patiënten met 'limited disease' kleincellig longcarcinoom (LD-KCLC) werden geanalyseerd. Deze patiënten werden behandeld met chemotherapie alleen en chemotherapie gecombineerd met radiotherapie. De behandeling met curatieve intentie bestond uit sequentiële en gelijktijdige chemo-radiotherapie, beide gecombineerd met profylactische schedelbestraling (PSB).

Tot 2001 kregen 226 LD-KCLC-patiënten 4-5 cycli cyclofosfamide, doxorubicine en etoposide. Wanneer geen complete respons bereikt werd, werd palliatieve radiotherapie gegeven in 13 fracties van 3 Gy (CT-RT-groep, n=26). Vanwege verschillende redenen, kregen 89 patiënten geen radiotherapie na de chemotherapie (CT-groep). Na een complete respons werd curatieve radiotherapie gegeven in 16 fracties van 2,5 Gy, gelijktijdig met PSB in 15 fracties van 2 Gy (SCT-RT-groep, n=111).

Vanaf 2001 kregen 40 patiënten 4-5 cycli cisplatinum en etoposide gelijktijdig met radiotherapie in 25 fracties van 1,8 Gy. PSB werd toegepast bij patiënten met een complete respons (CCT-RT-groep). De primaire eindpunten waren de mediane overleving

en de vijfjaarsoverleving. De tumorgerelateerde doodsoorzaak en de frequentie van de metastasen waren de secundaire eindpunten.

De mediane overleving van CT alleen, CT-RT-, SCT-RT- en CCT-RT-schemata was respectievelijk 8,1, 12,5, 14,0 en 21,8 maanden, en de vijfjaarsoverleving bedroeg respectievelijk 3,5, 4,8, 10,5 en 26,9%. De oorzaak van overlijden van SCT-RT- en CCT-RT-patiënten was tumorgerelateerd bij respectievelijk 76,3% en 89,3% van de patiënten. De frequentie van hersenmetastasen na PSB bij SCT-RT- en CCT-RT-patiënten was respectievelijk 16,4% en 8,7%. SCT-RT-patiënten kregen PSB gemiddeld 159 dagen na het begin van de chemotherapie, en de patiënten uit de CCT-RT-groep 139 dagen na het starten van de chemotherapie.

Onderzoek met rattentumoren

De radiosensibiliserende werking van gemcitabine (dFdC) werd getest in ongedifferentieerde en goed gedifferentieerde rattentumoren en in de voethuid van de rat.⁶ De radiosensibiliserende werking van dFdC is misschien minder in gezond weefsel en meer beperkt tot ongedifferentieerde tumorcellen, waardoor het een tumorselectieve radiosensibilisator is.

Tumoren werden behandeld met een eenmalige röntgendosis, al dan niet gecombineerd met dFdC (30 mg/kg). Groeiuitstel van het tumorvolume was het eindpunt. De voethuid, als voorbeeld van goed gedifferentieerd weefsel, werd behandeld met een eenmalige dosis van 22,5 Gy met of zonder dFdC. De mate van de huidreactie werd vastgesteld op basis van een scoringssysteem. Voor tumorgroeiuitstel waren voor de ongedifferentieerde tumoren de dosismodificerende ratio's 1,23-1,37. Geen radiosensibiliserende werking werd waargenomen voor de goed gedifferentieerde L42-tumor en de voethuid.

Conclusies

De standaardbehandeling van zowel het NKCLC als het LD-KCLC is nu gelijktijdige chemo-radiotherapie. Het is sterk aan te bevelen om profylactische schedelbestraling voor patiënten met stadium III-NKCLC binnen 3 weken na de gelijktijdige chemo-radiotherapie te geven. In het geval van een sequentiële behandeling moet de radiotherapie zo spoedig mogelijk na de chemotherapie starten, bij voorkeur binnen 2 tot 3 weken. DFdC werkt radiosensibiliserend in ongedifferentieerde tumoren en niet in goed gedifferentieerde tumoren en de huid.

Deze bevindingen ondersteunen verdere studies ter evaluatie van het nut van dFdC in ongedifferentieerde tumoren.

Referenties

1. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. *The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol* 2008;3:819-31.
2. Centraal Bureau voor de Statistiek. *Te raadplegen op: <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/publicaties/artikelen/archief/2007/2007-2199-wm.htm> (bekeken op 13 augustus 2009).*
3. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ, Schramel FM. *Sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancer. Anticancer Res* 2006;26:459-06.
4. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ. *Accelerated regrowth of non-small cell lung tumours after induction chemotherapy. Br J Cancer* 2003;89:2184-9.
5. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ. *Tumour control probability of stage III inoperable non-small cell lung tumours*

after sequential chemo-radiotherapy. Anticancer Res 2005;25:4655-61.

6. Kal HB, El Sharouni SY, Barten-van Rijbroek AD. *Gemcitabine as a radiosensitizer in undifferentiated tumors. Anticancer Res* 2006;26:139-45.

Ontvangen 13 augustus 2009, geaccepteerd 7 september 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. S.Y. El Sharouni, radiotherapeut-oncoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Radiotherapie
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Tel.: 088 755 88 00
E-mailadres: s.y.elsharouni@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.