

# Behandling av SCLC

*Sverre Sörenson*

Inst. för medicin och hälsa.

Hälsouniversitetet i Linköping

*och*

Medicinkliniken Ryhov, Jönköping

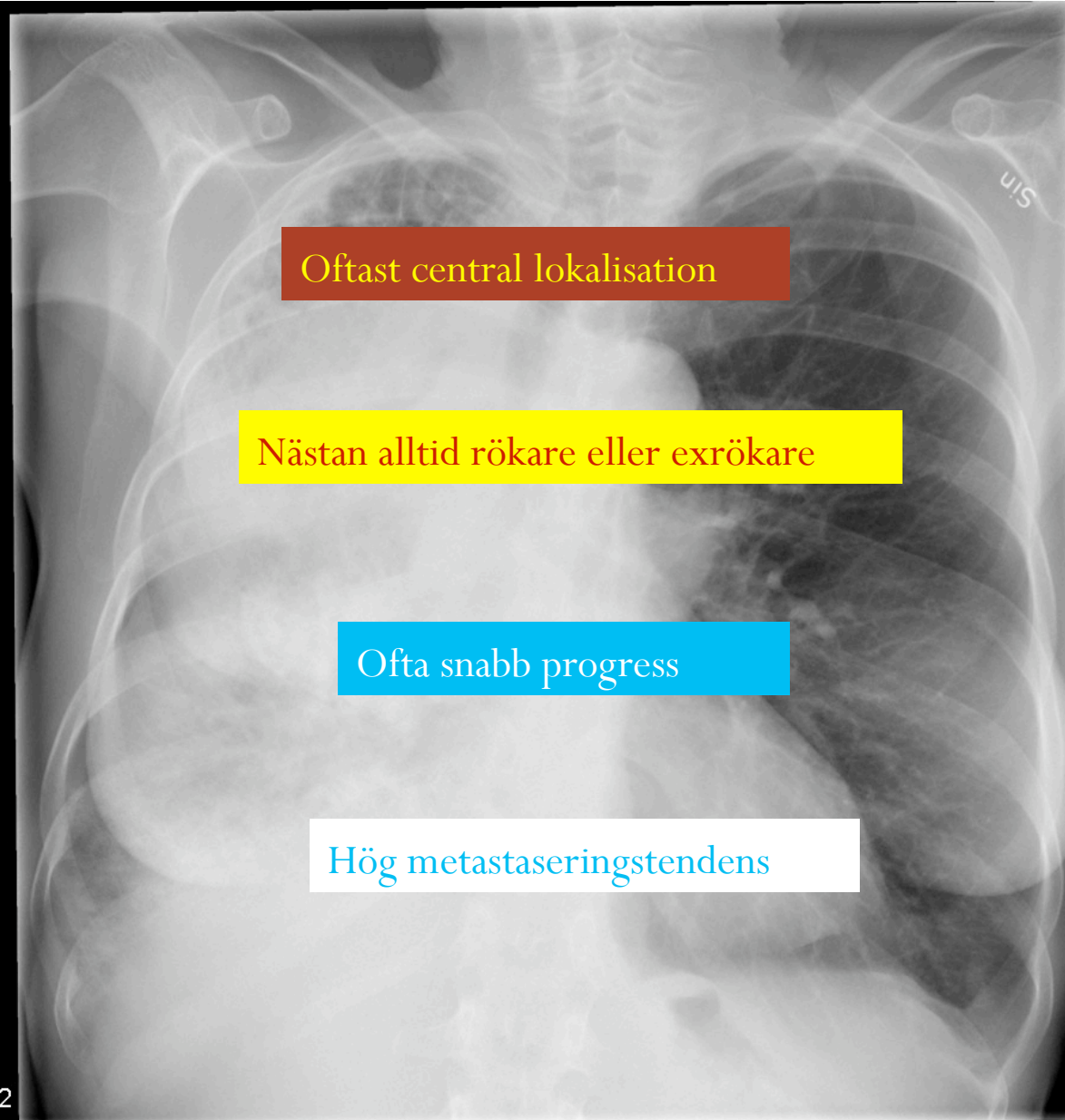
Mediastinalt oat-cellsarkom

Oat-cellcancer

Småcellig anaplastisk cancer  
(WHO 1967)

Småcellig cancer  
(WHO 1981)

1



Oftast central lokalisation

Nästan alltid rökare eller exrökare

Ofta snabb progress

Hög metastaseringstendens

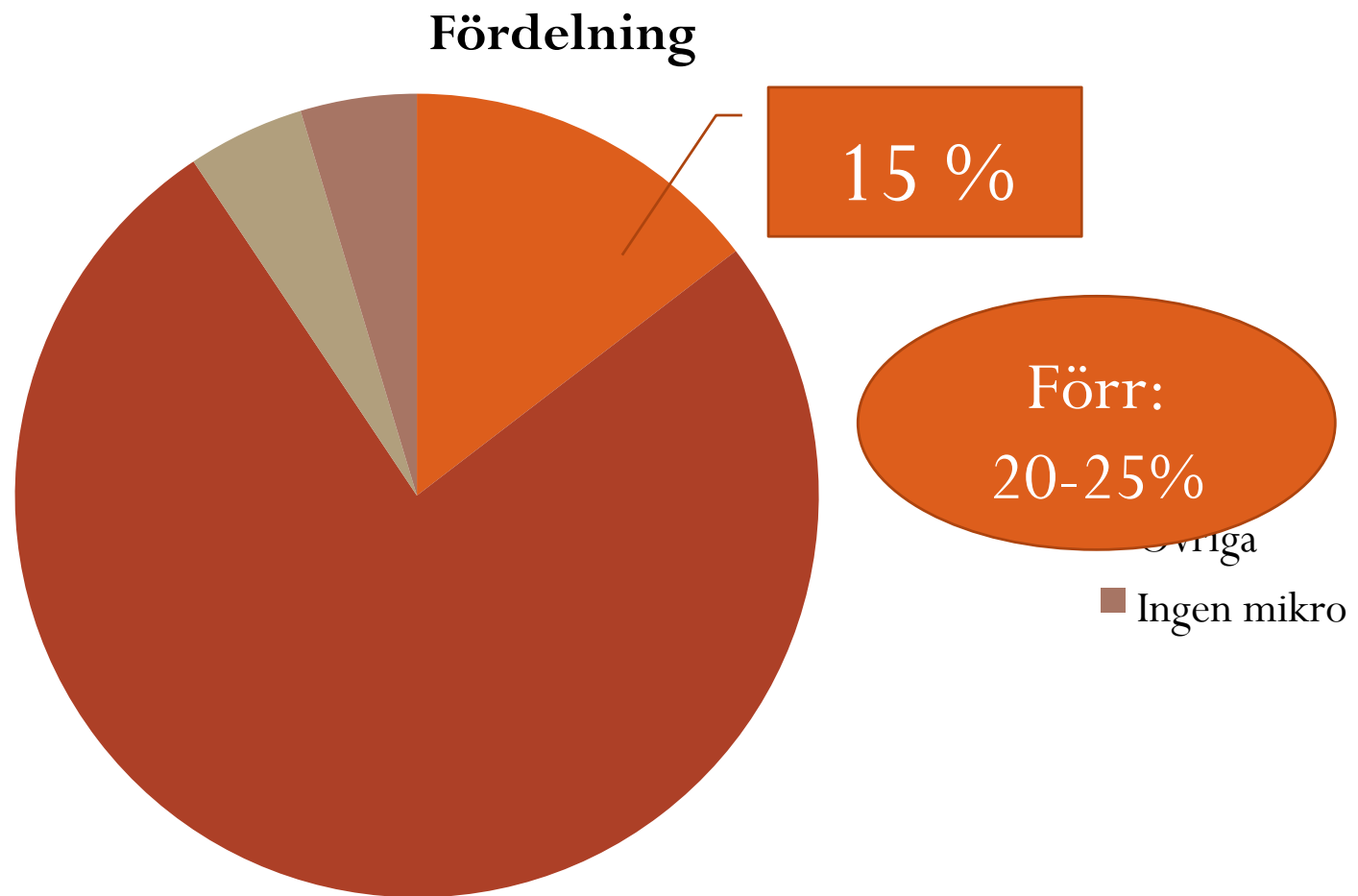
W 27356 : L 16322

Lejondal 31 mars 2009

Efter en behandlingscykel

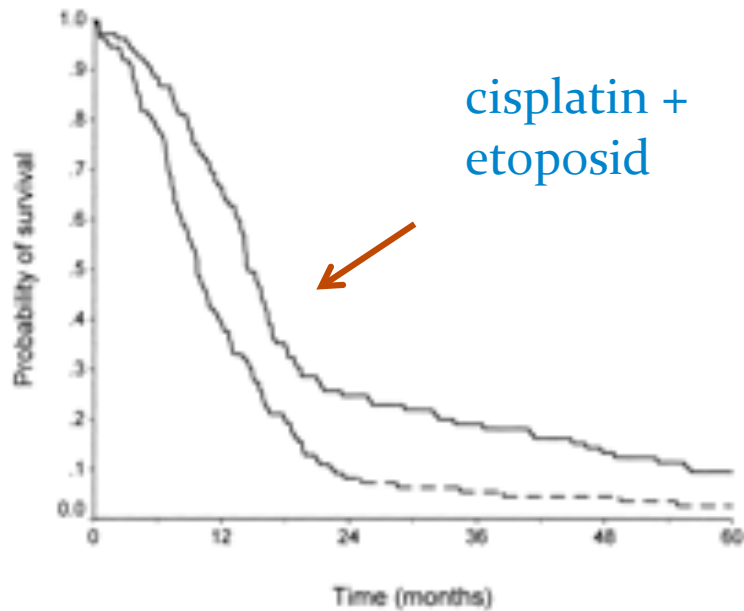
Hög känslighet för kemoterapi  
(på kort sikt)

# Relativ förekomst i Sverige 2002-2008

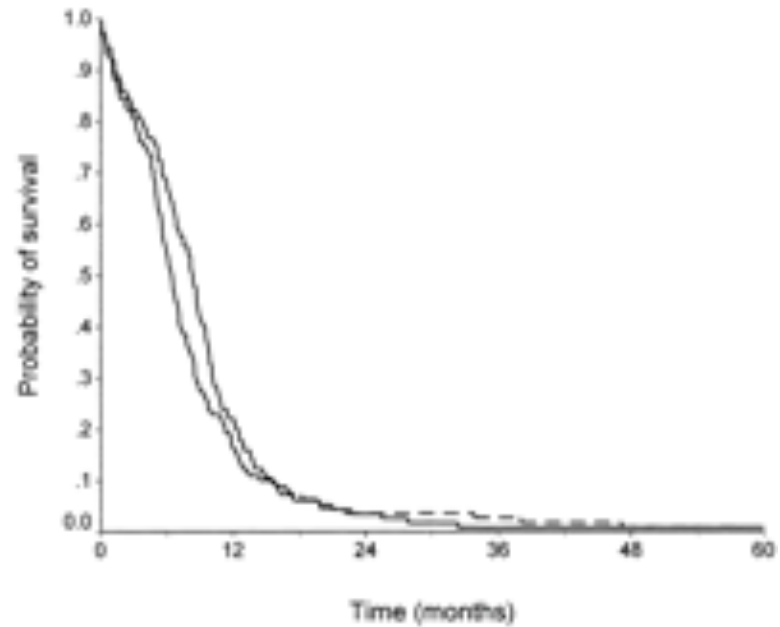


# Behandlingens historik

- 1969: cyklofosfamid förlänger överlevnaden vid SCLC
- 1970-tal: kombinationsterapi bättre än monoterapi
- 1980-tal: cisplatin + etoposid, senare karboplatin + etoposid
  - Bättre än äldre kemoterapi vid begränsad sjukdom, liten skillnad vid spridd sjukdom



Begränsad sjukdom



Spridd sjukdom

Sundstrøm et al JCO 2002; 20:  
4665-72

# Behandlingens historik

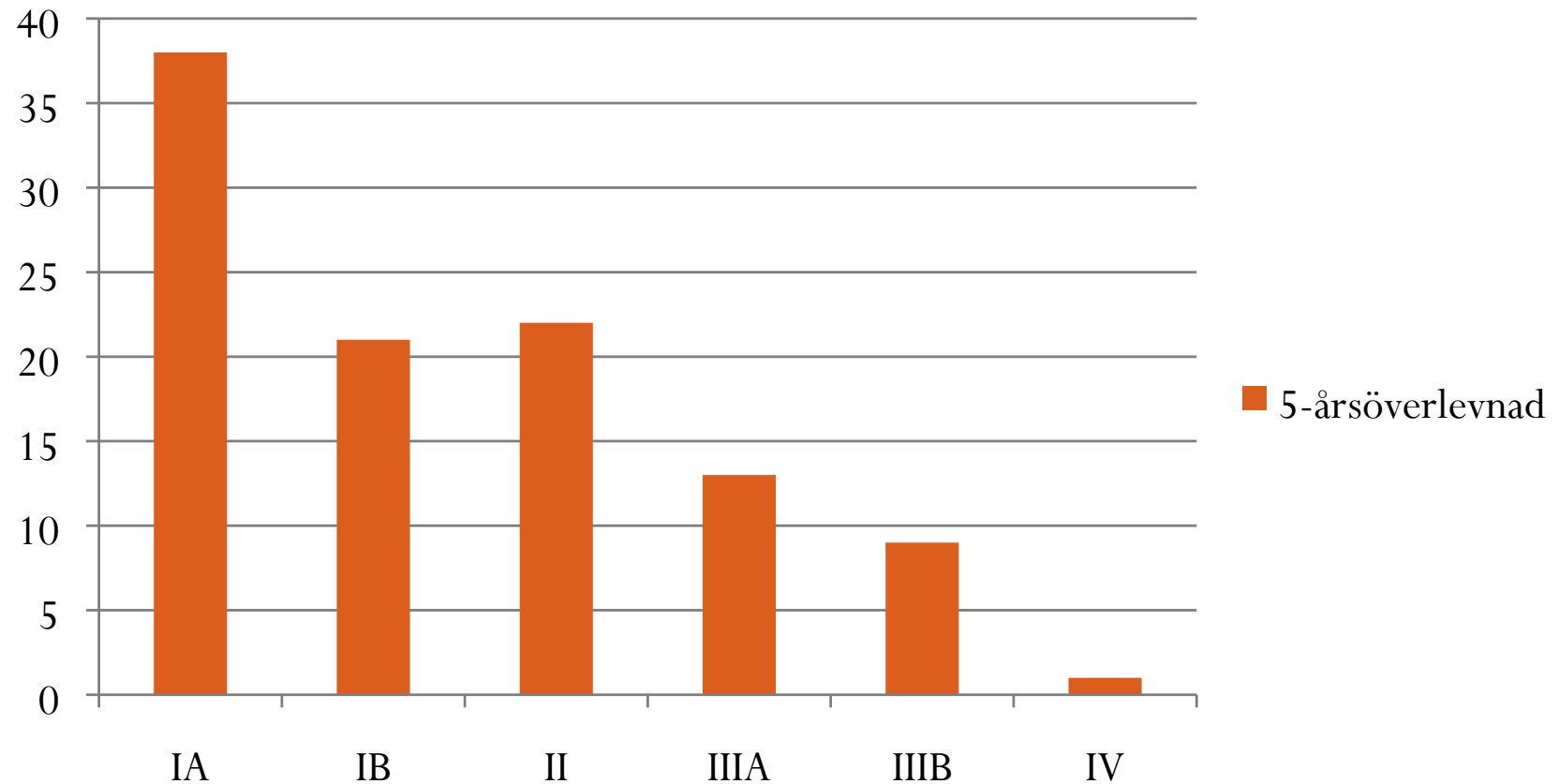
- 1990-tal: torakal strålbehandling vid begränsad sjukdom
- 1990-tal: profylaktisk hjärnbestrålning vid komplett remission
- 2000-tal: profylaktisk hjärnbestrålning vid spridd sjukdom och respons
- Irinotekan i primärbehandling
- Topotekan i recidivbehandling

# Stadieindelning

- Använd TNM!
- Undersökt i den nya globala databasen
  - IASLC 1990 – 2000, 100 000 patienter från hela världen
- 8000 patienter med SCLC och TNM-status
- TNM-status speciellt betydelsefullt i tidiga stadier, undergrupper av begränsad sjukdom

# Stadium och prognos vid SCLC i den globala TNM-databasen

## 5-årsöverlevnad



# Förutsättning för bra behandling är bra kartläggning av tumörutbredningen!

- DT torax och buk (om inte fjärrmetastaser redan är påvisade)
- Skelettundersökning – scintigrafi eller PET-CT
- Undersökningar med ledning av symtom
- Benmärgsundersökning var viktig före datortomografins tid men numera av marginell betydelse
- Inför kurativt syftande behandling:
  - Begränsad evidens finns för användning av PET-CT
    - Fjärrmetastaser
    - Mediastinum – tumor – atelektas - strålfält
  - Undersök hjärnan för att utesluta asymtomatiska metastaser!

# Utrymme för kirurgi?

- Litet men inte obefintligt
- SCLC kan någon gång vara en perifer rundhärd
- En del patienter som opererats har inte haft preoperativ diagnos
- Randomiserade studier mot kemoradioterapi finns ej
- Operation kan övervägas i stadium I
- Noggrann preoperativ kartläggning av tumörutbredning
- Lägg till kemoterapi efteråt. Randomiserade studier finns ej.
- Profylaktisk hjärnbestrålning efter radikal operation

# Den traditionella stadieindelningen (som litteraturen är baserad på)

## *Begränsad sjukdom, limited disease (LD)*

- ▶ Påvisad tumor begränsad till en lunga, mediastinum, supraklavikulära körtlar
- ▶ Ca 1/3 av alla patienter
- ▶ Medianöverlevnad från diagnos utan behandling 4-5 månader
- ▶ Med behandling 12-18

## *Spridd sjukdom, extensive disease (ED)*

- ▶ Spridning till andra organ (t ex hjärna, lever, skelett, binjuror ..)
- ▶ Ca 2/3 av alla patienter
- ▶ Medianöverlevnad utan behandling 6-8 veckor
- ▶ Med behandling 8-10 månader

# Grundläggande behandlingsprinciper

## *Begränsad sjukdom (LD)*

- PS 0-3 (4)
- Kemoterapi, 4 cykler
- PS 0-1 (2), begränsad tumörvolym, acceptabel lungfunktion ingen eller liten viktsnedgång: konkomitant kemoradioterapi
- Sämre PS/större tumörvolym/sämre lungfunktion/mer komorbiditet: sekventiell, palliativ eller ingen strålbehandling
- Profylaktisk hjärnbestrålning vid CR eller nästan CR

## *Spridd sjukdom (ED)*

- PS 0-3 (4)
- Kemoterapi, 4 cykler
- Vid någon typ av respons: profylaktisk hjärnbestrålning
- Strålbehandling mot torax vid "downstaging" till LD?

# Behandlingsförslag, kemoterapi

## Begränsad sjukdom

- Kurativ behandling
  - Dag 1: karboplatin AUC = 5 (alt. cisplatin)
  - Dag 1-3: etoposid 100 mg/m<sup>2</sup>/dag i.v.
  - Treveckorscykel
- Icke kurativ behandling
  - Som ovan *eller* karboplatin AUC =5 dag 1 + etoposid per os 120 mg/m<sup>2</sup>/d dag 1-5

## Spridd sjukdom

- Dag 1: karboplatin AUC = 5
- Dag 1: irinotekan 175 mg/m<sup>2</sup> i.v.
- Treveckorscykel

# Kemoterapi, andra synpunkter (mjuk evidens)

- PS 3-4: ge 2/3 av standarddoser
- Patienter > 75: Reducera med 20%
- Ingen övre åldersgräns men ont om data för patienter  $\geq 85$
- PS och komorbiditet betyder mycket mer än patientens ålder men sjunkande organfunktion bör föranleda viss försiktighet med dosering hos gamla patienter
- Recidivbehandling: doser kan behöva reduceras på grund av tidigare benmärgsbelastning

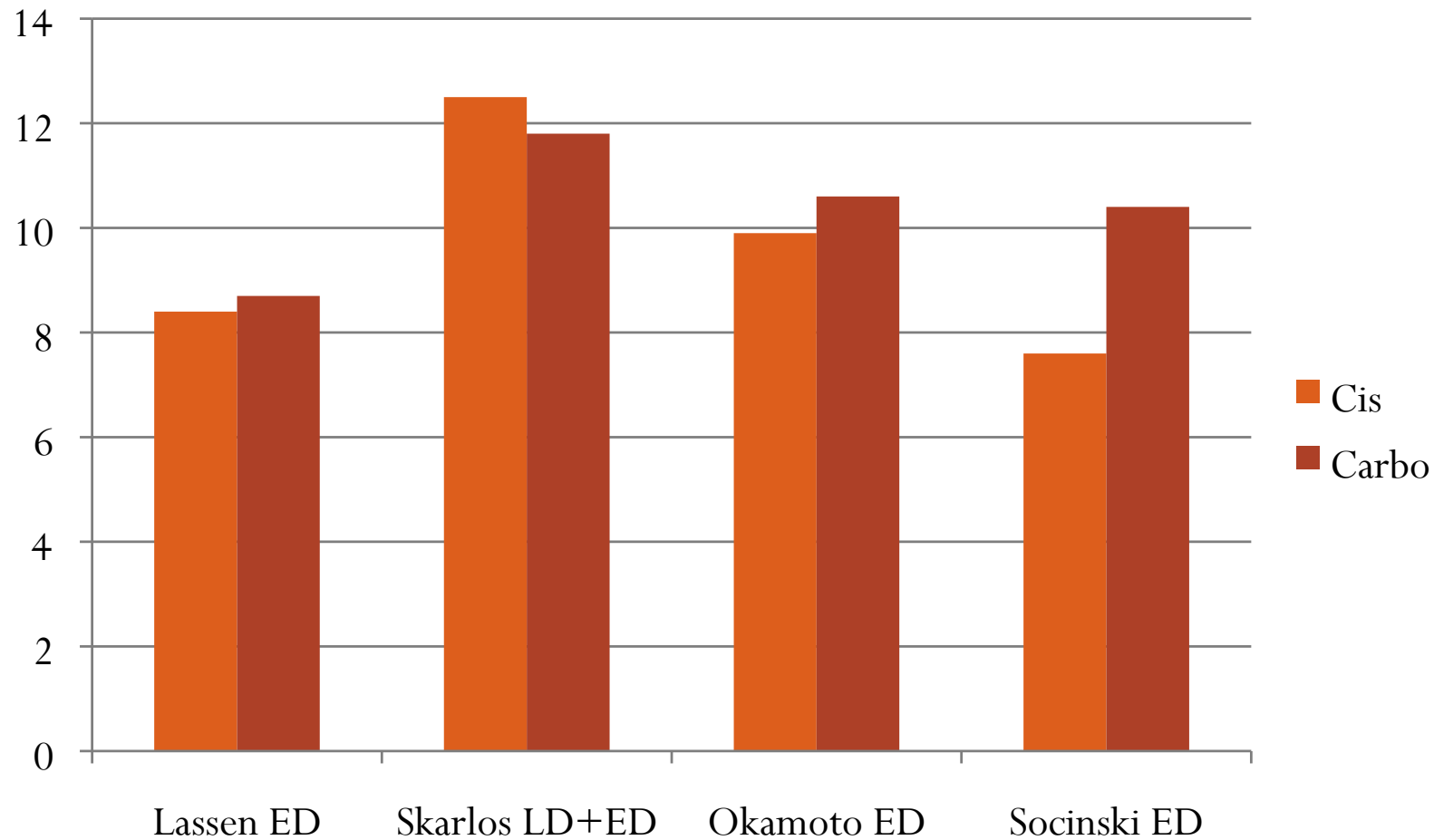
# Femårsöverlevnad

- Femårsöverlevnad 2,3% bland 886 pat. med ED i 9 kliniska studier (med kemoterapi) 1973-91
  - Lassen et al, JCO 1995; 13:1215-20
- Femårsöverlevnad vid begränsad sjukdom 10-35% (beroende på TNM-stadium) efter operation + kemoterapi eller efter kemoradioterapi följt av profylaktisk hjärnbestrålning

# Skillnad i effekt mellan cis- och karboplatin vid småcellig cancer?

- Troligen inte vid SCLC
- Få randomiserade jämförelser
  - Lassen, 318 (475) patienter med LD eller ED (1996)
    - Platinium + vinkristin + teniposid
  - Skarlos, 143 patienter med LD eller ED (1994)
    - Platinium + etoposid
  - Okamoto 220 patienter med ED (2007)
    - Platinium + etoposid
  - Socinski, 78 patienter med ED (2006)
    - Platinium + pemetrexed

# Medianöverlevnad, månader



# Kemoterapins längd

1970-talet:  
18 månader



Nu: 4 (-6)  
cykler

# Torakal strålbehandling vid begränsad sjukdom

- Metaanalys av 13 randomiserade studier med totalt 2140 patienter (Pignon et al, NEJM 327: 1618-24, 1992)
- Relativ risk för död 0,86 (95% CI: 0,78-0,94, P=0,001)
- 3-årsöverlevnaden ökar med 5% i absoluta tal
- Bättre effekt hos yngre patienter
- Bör troligen ges tidigt och konkomitant med kemoterapi i fulldos
- Begränsa till postkemoterapivolym och involverade områden
- Hyperfraktionerad behandling?

# Torakal strålbehandling vid ED

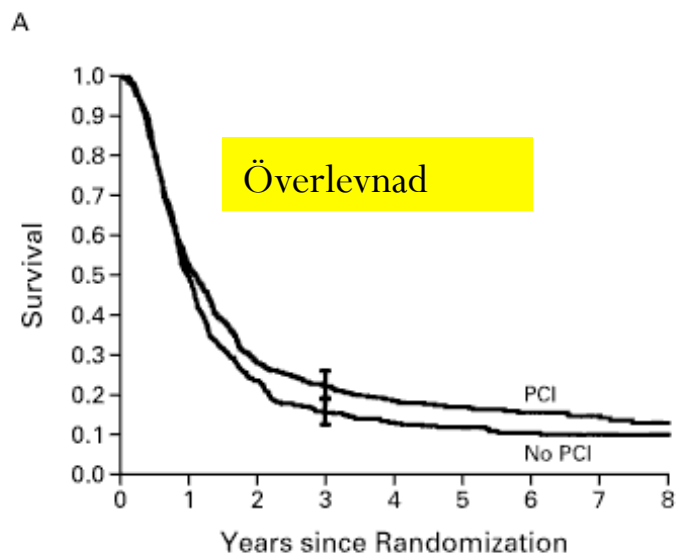
- Ingen effekt på överlevnaden vid ED som generell behandlingsprincip
- Förbättrad överlevnad i subpopulation av patienter med ED?
  - Patienter med komplett perifer remission efter kemoterapi
- Konceptuellt logiskt – ”downstaging” till begränsad sjukdom, samma princip för bruk av strålbehandling
- En randomiserad studie (Jeremic) ger stöd för principen
- Rekommendation i nordamerikanska guidelines (Chest 2007)

# Profylaktisk hjärnbestrålning (Prophylactic Cranial Irradiation, PCI)

- Konceptuell förklaring: Blod-hjärnbarriären medför försämrad passage till hjärnan av vissa cytostatika
  - Kemoterapi ger generellt sett sämre kontroll av sjukdomen i centrala nervsystemet än på andra lokaler
  - Utesluter dock inte att en del hjärnmetastaser svarar mycket bra på kemoterapi
  - SCLC med hjärnmetastaser: starta med kemoterapi!
- Optimal dos och fraktionering inte definitivt klarlagd
  - Exempel 25- 30 Gy i 10 fraktioner. Högre doser ingen fördel.

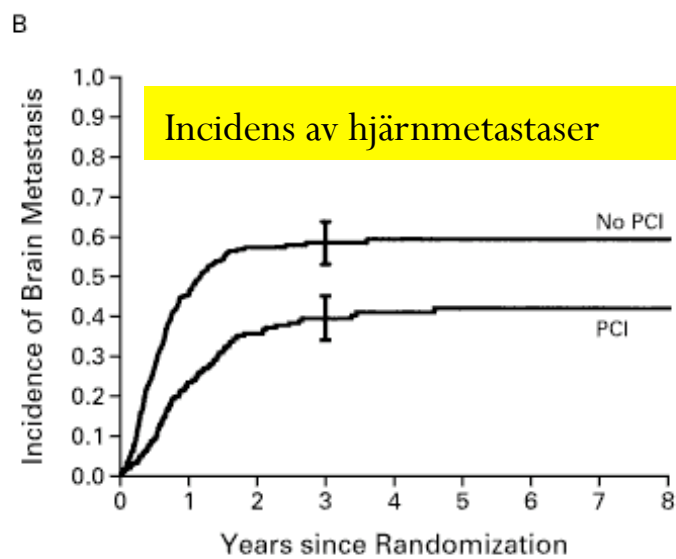
# Effekt av PCI på överlevnad vid LD

- Vid komplett (eller nästan komplett) remission av begränsad sjukdom
- Dokumenterad i metaanalys av randomiserade studier
- Sju studier, 987 patienter (Aupérin et al, NEJM 341: 476-84, 1999), individuella patientdata
- 3-årsöverlevnaden ökar från 15 till 20%
- Ingen ökning av sen toxicitet om inte kemoterapi ges samtidigt



No. AT RISK

No PCI	461	224	103	61	44	34	23	19	15
PCI	526	276	139	101	66	52	40	29	17



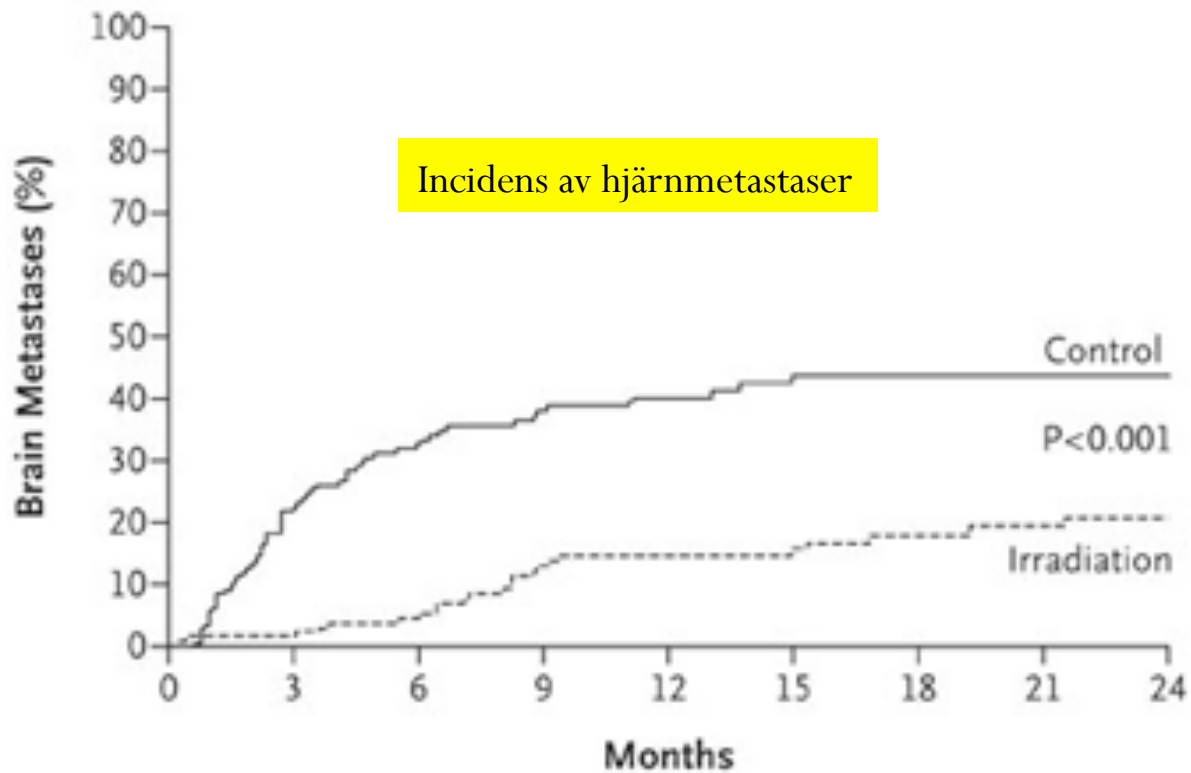
No. AT RISK

No PCI	457	171	88	57	41	32	21	18	14
PCI	524	248	133	96	66	52	40	29	17

# PCI vid spridd sjukdom

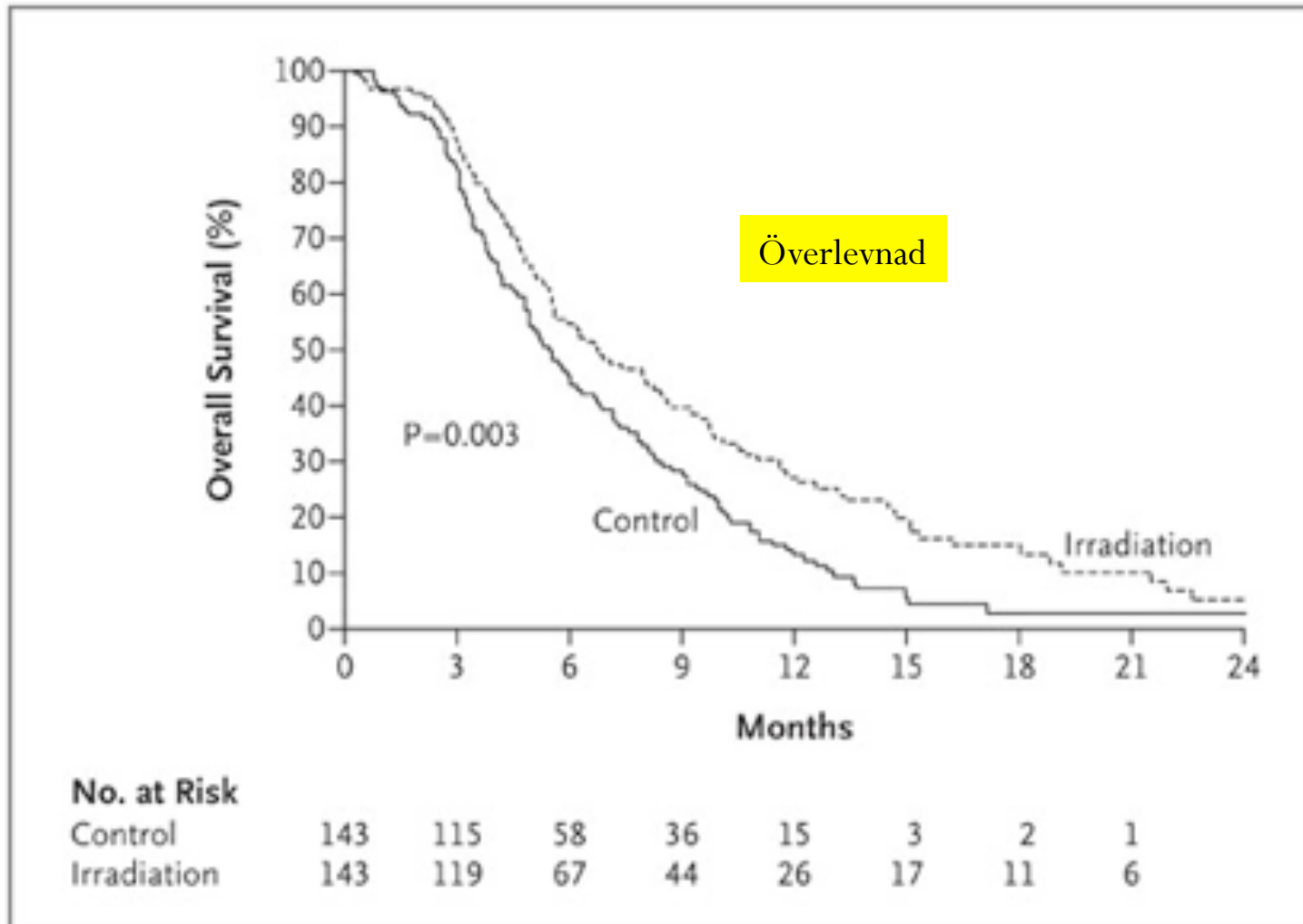
- Ny studie visar effekt på överlevnad hos patienter med spridd sjukdom som uppvisar någon form av respons på behandling (ej RECIST utan behandlande läkares bedömning)
  - Slotman et al, NEJM 357: 664-72, 2007

Incidens av hjärnmetastaser



No. at Risk

Control	143	94	48	29	11	2	1	1
Irradiation	143	119	66	38	24	16	10	5



# Hämmare av topoisomeras I

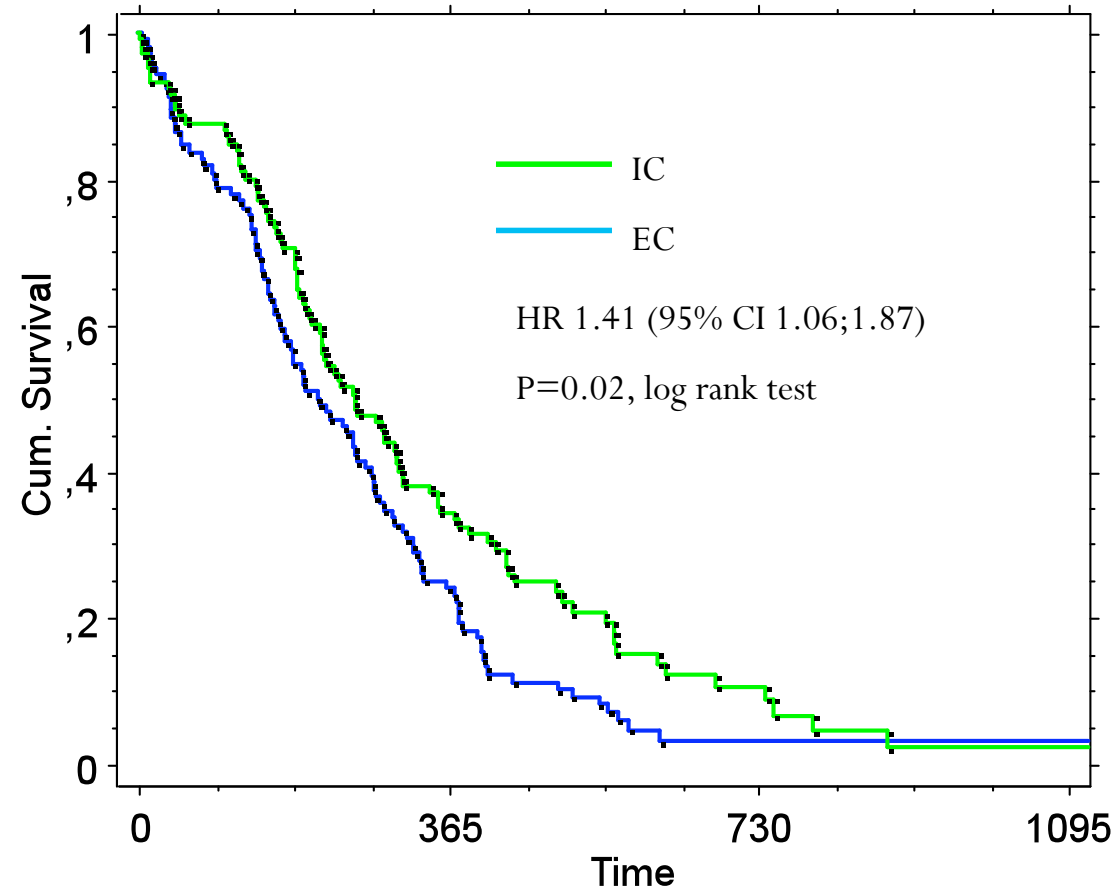
## *Irinotekan*

- Studerat i randomiserade studier av *primärbehandling*
- Benmärgstoxicitet, diarré
- Utbredd användning vid kolorektal cancer

## *Topotekan*

- Studerat i randomiserade studier av *recidivbehandling*
- Benmärgstoxicitet
- Studier av topotekan i primärbehandling pågår

## Överlevnad i IRIS-studien



Norsk-svensk studie där 209 patienter med spridd SCLC randomiserades till karboplatin + irinotekan (dos som tidigare) eller karboplatin + oralt etoposid

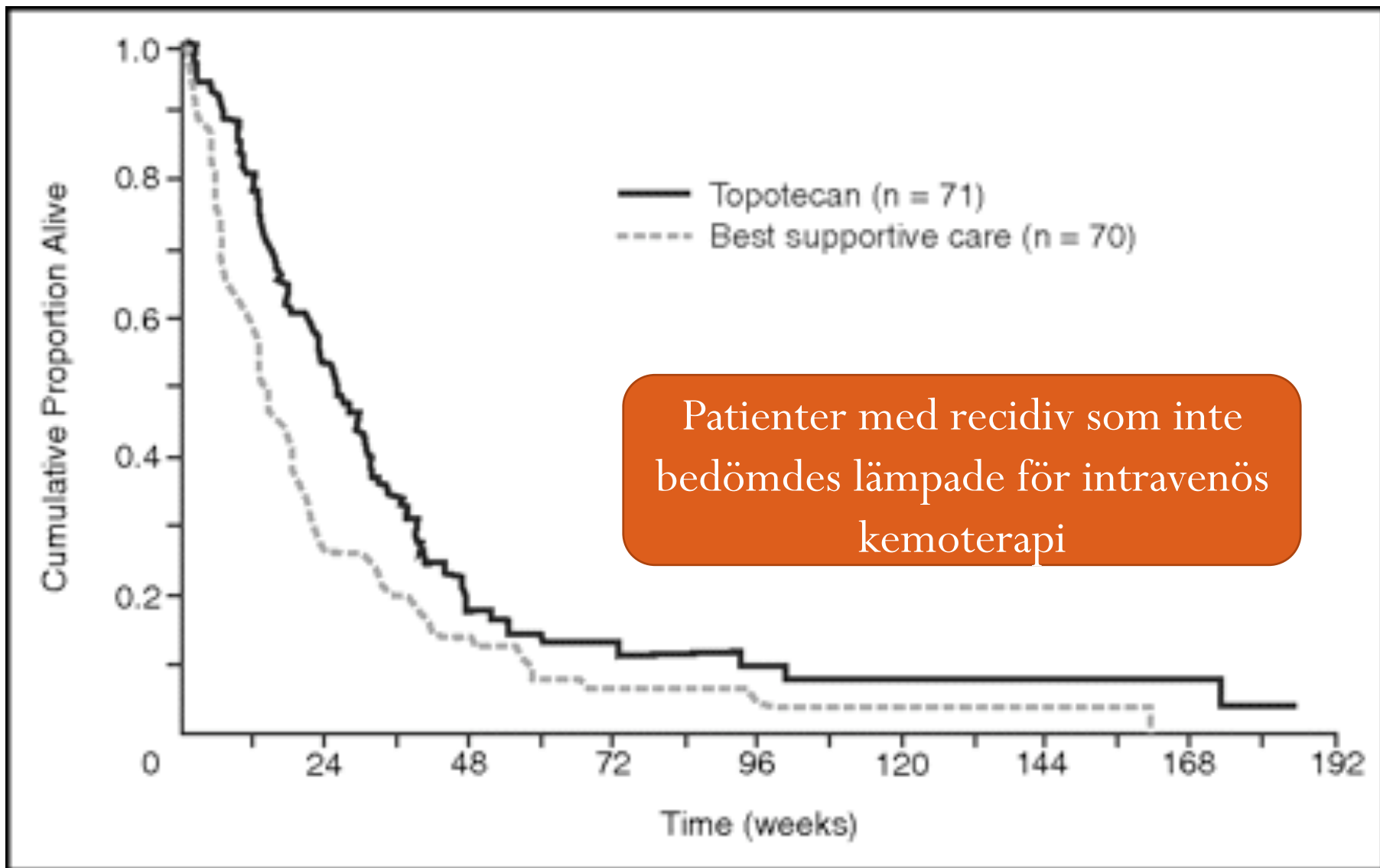
Linköping 14 april 2010

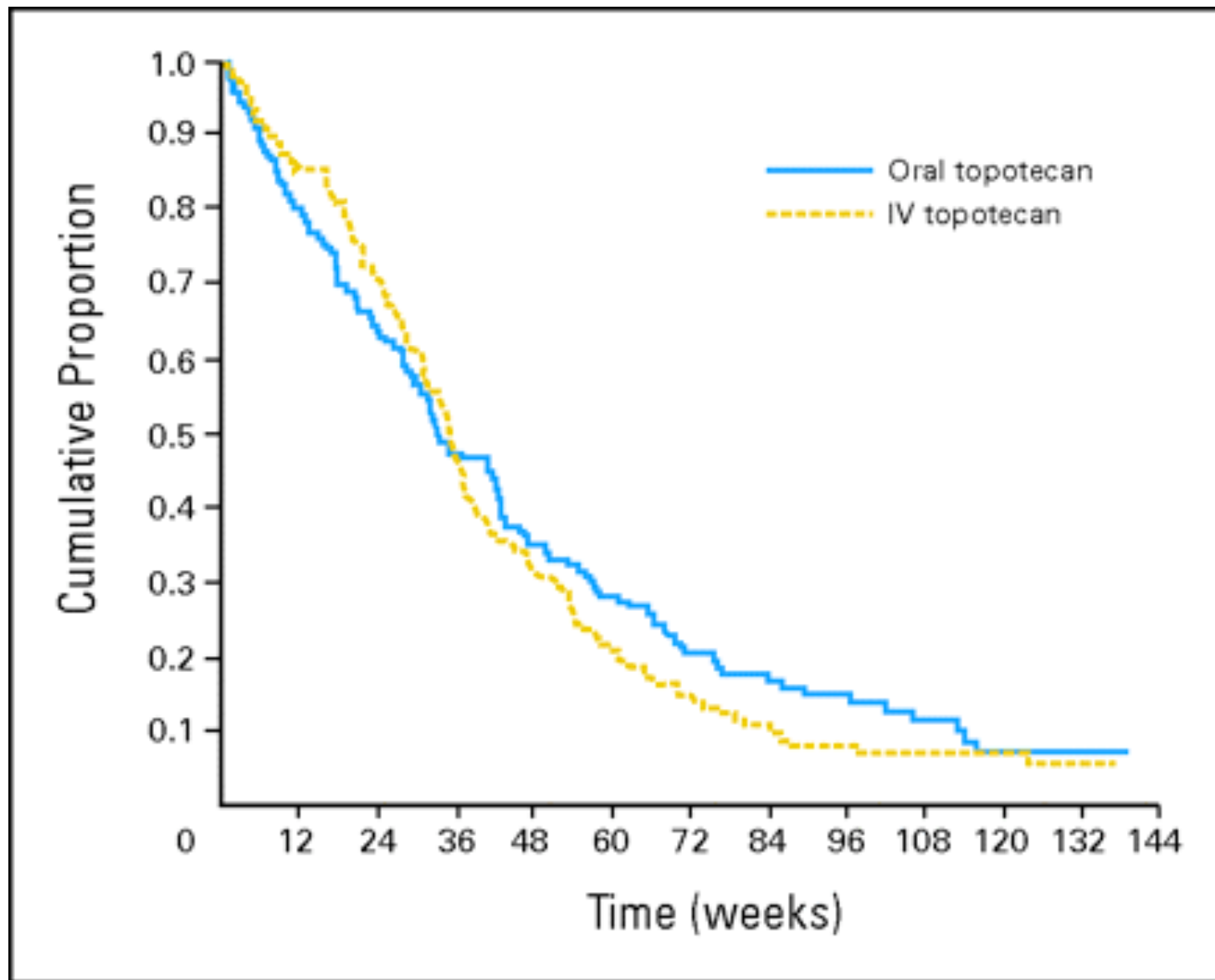
# Andra aspekter

- Inga väsentliga skillnader i livskvalitet
- Diarré inget stort problem
- Karboplatin + irinotekan logistiskt enkel, ett intravenöst behandlingstillfälle var tredje vecka
- Metaanalyser av randomiserade studier talar för irinotekan vid spridd SCLC (i kombination med platinum)

# Behandling av recidiv

- Ingen kurativ intention
- Sensitiv sjukdom = svar på tidigare kemoterapi + behandlingsfritt intervall på minst 3 månader
- Refraktär sjukdom = ej svar på tidigare kemoterapi och/eller behandlingsfritt intervall under 3 månader
- Randomiserade studier:
  - CAV vs topotekan (dag 1-5 iv)
  - Topotekan vs. palliativ behandling
  - Topotekan per os vs. intravenöst
- Glöm inte palliativ strålbehandling!





# Kommentar, behandling vid recidiv

- Tre randomiserade fas III-studier, alla företagsinitierade och gäller topotekan
- Mager redovisning av livskvalitet
- Neutropeni grad 3-4 hos 85-90% vid i.v. behandling med topotekan
- Oklar beskrivning av feber i kombination med neutropeni grad 3-4
- **Ingen studie visar att topotekan förlänger överlevnaden jämfört med annan kemoterapi**
- Oberoende akademiska randomiserade fas III-studier av behandling vid recidiv av SCLC finns inte!

# Recidivbehandling vid sensitiv sjukdom

- Fas III-studie som jämför återupptagande av primär kemoterapi med topotekan vid sensitiv sjukdom finns ej
- Begränsade data från äldre studier + klinisk erfarenhet talar för återupptagande av tidigare kemoterapi vid sensitiv sjukdom
  - Eventuell i något lägre dos av hänsyn till benmärgen

# ”Målriktade läkemedel”

- Ingen etablerad roll i dag vid SCLC. Studier pågår.

# Toxicitet, kemoterapi

- Framförallt hämatologisk
- Den största risken är infektion i samband med neutropeni
- Kan betyda död, sjukhusvård, nedsatt allmäntillstånd, förskjuten behandling
- Ge patienten tillräcklig tid att hämta krafter efter en infektion innan kemoterapi återupptas!

# Toxicitet, radioterapi

- Lunga:
  - Pneumonit, fibros. Lungfunktionsmätning före behandling!
  - Esofagit
  - Ökad hematologisk belastning, särskilt vid konkomitant kemoradioterapi med cytostatika i fulldos
- Hjärna:
  - Övergående ödem i samband med behandlingen
  - Långtidstoxicitet ej påvisad

# Antibiotikaprofylax (1)

- **De Jongh 1983:** Sulfametoxazol/trimetoprim ger färre infektioner vid SCLC (11 vs. 2 infektioner/100 dagar,  $P=0,005$ )
- **EORTC 1999:** ciprofloxacin + roxitromycin minskar incidensen av febril leukopeni vid SCLC från 43 till 23% ( $P=0,006$ )
- **SIGNIFICANT (NEJM 2005):**
  - Simple InvestiGation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours
  - 1565 pat., 220 hade SCLC
  - Randomisering till levofloxacin 500 mg x 1 x VII med start före förväntad leukopeni *eller* placebo

# Antibiotikaprofylax (2)

- Signifikant mindre febril neutropeni och inläggning på sjukhus pga infektioner
- Effekten oberoende av ålder, kön och PS
- Effekten mest uttalad i första cykeln
  - Risk för feberepisod 0,42,  $P < 0,001$
- Rekommendation: profylax i första cykeln (dag 5-14)

# Aktuella akademiska studier i regi av den svenska lungcancergruppen

- Tillägg av lågmolekylärt heparin
  - Randomiserad fas III-studie, RASTEN
- Intensifierad behandling
  - Randomiserad fas III-studie, STING-2
- Delta i dessa studier!