

## 4. NSCLC stadie IV

Stadium IV NSCLC er en ikke-kurabel sygdom. I sjældne tilfælde kan patienter med oligometastaser opereres eller behandles med stereotaktisk radioterapi. Behandling af oligometastatisk sygdom besluttet oftest efter drøftelse på MDT konference. Vanligvis er behandlingen af avanceret sygdom kemoterapi eller targeteret behandling. Det samme gælder til patienter i lavere stadier, hvis kurativt intenderet behandling ikke er gennemførlig, f.eks. pga komorbiditet eller utilstrækkelig organfunktion.

Behandlingsmæssigt skelnes overordnet mellem planocellulært karcinom og ikke-planocellulært karcinom, ligesom der tages hensyn til, om der er terapeutisk betydende aktiverende mutationer eller ej.

### 1. linjebehandling ved planocellulært karcinom

Standardbehandling til patienter i PS 0-2 er 4-6 serier carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabin eller et taxan (docetaxel, paclitaxel). Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse (1,2). Den mediane overlevelse er omkring 10 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen.

Det er sjældent at disse patienter har aktiverende EGFR-mutation eller ALK-EML4 translokation. Derfor undersøges ikke rutinemæssigt for disse tumormarkører. Der er aktuelt ingen andre aktiverende mutationer eller tumormarkører, der kan bruges i behandlingsvalget, men flere er under evaluering.

### 2. linjebehandling og senere ved planocellulært karcinom:

Nivolumab har i et randomiseret fase III studie vist bedre responsrate, PFS og OS sammenlignet med docetaxel givet som 2. linjebehandling til patienter i PS 0-1 med planocellulært lungekarcinom (3). Reinduktion med 1. linje-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen. Docetaxel og gemcitabin kan i udvalgte tilfælde have effekt ved anvendelse i senere linjer samt til patienter, der ikke er egnede til immunterapi (4).

### 1. linjebehandling ved ikke-planocellulært karcinom:

Alle patienter bør undersøges for aktiverende EGFR mutationer og EML4-ALK-translokation før 1. linjebehandling.

#### *Patienter uden aktiverende mutationer:*

Standardbehandling til patienter i PS 0-2 er to-stofs kombinationer med enten cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine, pemetrexed eller et taxan (docetaxel, paclitaxel), i alt 4-6 serier. Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse. Den mediane overlevelse er omkring 12 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen. Den cisplatinbaserede kombination er mere aktiv, men også mere toksisk end carboplatinbaseret behandling (5), hvorfor cisplatin-baseret behandling anbefales til patienter i god almentilstand, der ellers vurderes at være cisplatin-egne.

Vedligeholdelsesbehandling (behandling inden progression på 1. linjebehandling): En mulighed kan være kontinuerlig vedligeholdelsesbehandling med forenklet regime efter 4-6 serier induktionsbehandling (*continuation maintenance*), og en anden mulighed er skift til vedligeholdelsesbehandling/tidlig 2. linjebehandling med andet stof (*switch maintenance*). Vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed har vist positiv effekt på den progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse både anvendt som *continuation* og *switch maintenance* (6).

Tillæg af det antiangiogenetiske antistof bevacizumab til platin-baseret tostofs-kemoterapi har vist bedre effekt end kemoterapi alene i to randomiserede undersøgelser, hvor det er givet til progression (men er ikke sammenlignet med regime uden bevacizumab vedligeholdelsesbehandling) (7, 8). Nøje patientsektion er nødvendig pga bevacizumabs bivirkningsprofil.

Patienter med aktiverende mutationer

*Patienter med EGFR-aktiverende mutationer:* Patienter med aktiverende EGFR-mutation (fraset exon 20

insertion) tilbydes 1. linjebehandling med tyrosinkinasehæmmer (gefitinib, erlotinib eller afatinib), som har vist bedre effekt og som sædvanligvis tolereres bedre end kemoterapi ved denne patientgruppe. Behandlingen fortsættes indtil progression eller intolerable bivirkninger (9-13).

*EML4-ALK-translokation:* Der tilbydes nu behandling med tyrosinkinasehæmmeren crizotinib som tidligere har vist høj aktivitet i 2. linjebehandling eller senere. Crizotinib er nu godkendt til 1. linje behandling. . Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger (14). Ved progression på crizotinib kan der efterfølgende tilbydes ceritinib (15).

## **2. linjebehandling og senere ved ikke-planocellulært karcinom:**

Både pemetrexed, docetaxel og erlotinib kan have effekt og kan anvendes til patienter i PS 0-2. Reinduktion med 1. linie-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen. Også gemcitabin, vinorelbine og paclitaxel kan have effekt og kan anvendes i udvalgte tilfælde i senere linjer (16-18).

## **Supplerende behandling ved knogledissemineret NSCLC**

Zoledronsyre reducerer skeletrelaterede hændelser (patologiske frakturer, behov for stråleterapi på knogler, og metastatisk spinalt tryk). Det kan anvendes ved stadie IV NSCLC med knoglemetastaser og administreres i.v. som en 10-minutters infusion hver 3.-4. uge. Denosumab har i en randomiseret undersøgelse vist sig at være ligeværdigt i forhold til zoledronsyre, og med tendens imod bedre resultat mht skeletrelaterede hændelser og overlevelse (19). Denosumab administreres subkutan og kan med fordel anvendes ved patienter med nedsat nyrefunktion. . Opdaterede vejledninger findes på Regionens hjemmeside under RADS dokumenterne.

## **Referencer:**

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2002; 346: 92-8.
2. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Assebø U et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007;97: 283-9.
3. Brahmer J, Reckamp KL; Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 123-35 2015.
4. Garassino MC, Martelli O, Broggin M et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 981-8.
5. Ardizzoni A, Boni L Tiseo L 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: 847-57.
6. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895-902.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2006; 355: 2542-50.
8. Reck M, von Pawel J, Zatloukal et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804-9.
9. Meamondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New Engl J Med* 2010;362: 2380-8.

10. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus Cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
11. Zhou C, Wu Y-L, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-42.
12. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
13. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
14. Shaw AT. ALK in lung cancer: Past, present, future. *J Clin Oncol* 2013; 31:1105-1111.
15. Muller IB, J De Langen A, Honeywell RJ et al. Overcoming crizotinib resistance in ALK-rearranged NSCLC with the second-generation ALK-inhibitor ceritinib. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2016; 16 147-157.
16. Scagliotti GV et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced non-small-cell-lung-cancer. *J Clin Oncol* 26: 3543-51, 2006.
17. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095-2103, 2000.
18. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-32, 2005.
19. Henry DH et al. Randomized, double blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125-1132, 2011.