

Samenvatting

Hoofdstuk 2 beschrijft de uitkomsten van een fase 2 klinische trial waarin meerdere ziekenhuizen participeerden tussen 2001 en 2004, en waarin de effectiviteit van meer agressieve inductie chemotherapie in stadium IIIA-N2 niet-kleincellige longkanker (NSCLC) onderzocht werd. Het chemotherapie schema bestond uit cisplatinum gecombineerd met hoge dosis epirubicine, 3 kuren met een twee-wekelijkse cyclus. Een radiologische respons, gemeten volgens de respons evaluatie criteria in solide tumoren (RECIST), werd geobserveerd in 48.3% van de patiënten met acceptabele bijwerkingen. Echter, op basis van het statistische ontwerp van de studie was het responspercentage te laag om verder onderzoek naar het chemotherapie schema te doen in een fase 3 trial. Vervolgens werd er na de inductie chemotherapie een keuze gemaakt voor resectie of radiotherapie op basis van de resultaten van restadiëring. De mediane overleving in de gehele onderzoekspopulatie van 61 patiënten was 18 maanden.

In 2003 werd gelijktijdige ofwel concurrente chemoradiotherapie (CCRT) geïmplementeerd als standaard VUmc behandelingsstrategie voor patiënten met stadium III NSCLC, met als gedachte dat het gelijktijdig ondergaan van beide behandelingsmodaliteiten een gunstig effect zou hebben op de respons en overleving, voornamelijk door de radiosensitiserende eigenschappen van verschillende chemotherapeutica. Het voordeel van een concurrente benadering is bevestigd in meerdere fase III klinische trials en meta-analyses. **Hoofdstuk 3** beschrijft een behandelingsstrategie waarin alle potentieel operabele stadium III NSCLC patiënten (n=34) behandeld werden met CCRT, gevolgd door een operatie wanneer bij invasieve mediastinale restadiëring geen tumorcellen meer in de onderzochte lymfklieren werden gevonden. In de periode dat deze patiënten behandeld werden, was een preoperatieve radiotherapie dosis van 46 tot 50 Gy aanbevolen, terwijl de curatieve dosis tussen 60 en 66 Gy lag. De hiervoor genoemde benadering resulteert in onderbrekingen van de radiotherapie door de restadiëring na inductiebehandeling, wat een negatief effect kan hebben op de overleving van patiënten die uiteindelijk niet geopereerd worden. Deze studie beschrijft een strategie om de onderbrekingen te voorkomen maar werd vervolgens niet gebruikt omdat het zeer arbeidsintensief was en een zeer zorgvuldige coördinatie vereist.

Nadat fase 3 klinische trials geen toegevoegde waarde aantoonde van het routinematig opereren van patiënten na inductie (chemo)radiotherapie, en met toenemend bewijs voor het gunstige effect van CCRT ten opzichte van een sequentiële benadering, werd CCRT de standaard van behandeling voor patiënten met stadium III NSCLC. Echter, door toenemende zorgen over de bijwerkingen van CCRT werden patiënten met comorbiditeit vaak uitgesloten in klinische trials en vervolgens door artsen in de dagelijkse praktijk. **Hoofdstuk 4** beschrijft een groep van 89 stadium III NSCLC patiënten behandeld met CCRT, waarbij 28% van de patiënten 70 jaar of ouder was, 42% ernstige comorbiditeit had, en waarbij 14% al eerder behandeld was voor longkanker. Dit illustreert een algemene patiëntenpopulatie. De beschreven patiënten moesten voldoende conditie hebben om cisplatinum gebaseerde chemotherapie te ondergaan, en een vereiste aan het bestralingsveld was dat minder dan 42% van het totale longvolume een dosis van 20 Gy of meer ontving. In deze onderzoekspopulatie waren de bijwerkingen acceptabel en de mediane overleving voor alle patiënten was 18.2 maanden, wat overeenkomt met uitkomsten gevonden in fase 3 klinische trials.

Om een beter inzicht te krijgen in hoe patiënten behandeling met CCRT tolereren, is in **hoofdstuk 5** de relatie tussen voedingsstatus en behandelingsuitkomsten onderzocht in 33 opeenvolgende patiënten met stadium III NSCLC die behandeld werden met CCRT gevolgd door operatie tussen 2003 en 2007. Uit de resultaten bleek dat patiënten met overgewicht bij diagnose én 5% of meer van hun gewicht verloren gedurende CCRT, een slechtere prognose hadden vergeleken met de andere groepen, wat impliceert dat de voedingsstatus in elke patiënt zorgvuldig moet worden gemonitord en ondersteund wanneer dit noodzakelijk is.

Bijwerkingen van CCRT bestaan voornamelijk uit oesophagitis en neutropenie, waarbij radiatiepneumonitis minder vaak voorkomt. Echter, we zijn nog steeds niet in staat om te voorspellen welke patiënt klinisch relevante ofwel symptomatische radiatiepneumonitis zal ontwikkelen. Daarom hebben we in **hoofdstuk 6** de radiologische veranderingen in longweefsel bestudeerd, welke mogelijk voorafgaan aan het ontwikkelen van klinisch relevante radiatiepneumonitis na CCRT. Na het meten en analyseren van veranderingen in Hounsfield Units in verschillende dosisregio's binnen het normale longweefsel op follow-up CT scans van 25 stadium III NSCLC patiënten, werd gevonden dat radiologische longdensiteitsveranderingen pas verwacht kunnen worden na 3 maanden follow-up en

stabiliseren na 1 jaar. Daarbij, longweefsel dat met meer dan 30 Gy is bestraald toonde de meest evidente densiteitsveranderingen. Er werd geen significante relatie gevonden tussen radiologische densiteitsveranderingen en klinisch relevante radiatiepneumonitis, waarschijnlijk door het kleine aantal patiënten. Deze studie, die radiologische densiteitsveranderingen kwantificeert na behandeling met CCRT, zou van toegevoegde waarde kunnen zijn in de zoektocht naar het voorspellen van radiatiepneumonitis, in het bijzonder wanneer nieuwe behandelingsstrategieën worden toegepast.

Tot slot, in **hoofdstuk 7** wordt het fenomeen van tumorcavitatie onderzocht in een cohort van 87 patiënten met stadium III NSCLC die behandeld werden met CCRT. Tumorcavitatie bij diagnose werd geobserveerd in 18% van de patiënten, waarbij het in meerderheid plaveiselcelcarcinomen betrof. De helft van deze patiënten ontwikkelde ernstige pulmonale complicaties gedurende of na behandeling, waaronder bloeding, longembolie en tumorabces. Deze bevindingen hebben implicaties voor de keuze van een optimale behandelingsstrategie bij patiënten met 'gecaviteerde' tumoren. Het vroeg detecteren en behandelen van patiënten met gecaviteerde tumoren door middel van intraveneuze antibiotica zou geëvalueerd moeten worden als strategie om ernstige toxiciteit te kunnen voorkomen.