

**Richtlijn voor gestandaardiseerde  
behandeling en follow-up van de**

# **Thoracale tumoren**

**Versie 28 mei 2019**

**Thoracale Oncologie Groep Antwerpen  
(TOGA)**

Conform het KB betreffende het Multidisciplinair Oncologisch Consult maakt dit protocol onderdeel uit van het multidisciplinair oncologisch handboek, dat elk ziekenhuis met een oncologisch (basis)zorgenprogramma nodig heeft. Dit impliceert dat alle patiënten met deze pathologie in de deelnemende ziekenhuizen volgens de richtlijnen van dit protocol behandeld worden. Elke deelnemer van de TOGA heeft het recht voorstellen te doen tot wijziging of aanpassing van het protocol.

De vertegenwoordigers van de volgende ziekenhuizen hebben zich bereid verklaard het longprotocol van de TOGA te implementeren in hun kliniek.

AZ Heilige Familie, Reet  
AZ Klina, Brasschaat  
AZ Nikolaas, St Niklaas  
GZA campus St Augustinus, St Vincentius, St Jozef  
AZ St Dimpna Geel  
AZ St Jozef Malle  
Heilig Hartziekenhuis Lier  
Monica vzw (campus Antwerpen, campus Deurne)  
St Jozefkliniek Bornem  
Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA)  
ZiekenhuisNetwerk Antwerpen (ZNA), campus Middelheim, STER en Jan Palfijn  
H Hart Ziekenhuis Mol  
AZ St Elisabeth Herentals  
AZ St Maarten Mechelen

*©2004-2018 niets uit deze uitgave mag op enigerlei wijze verspreid of veranderd worden zonder uitdrukkelijke toestemming van de leden van de TOGA.*

*Het protocol dient als leidraad voor de behandeling van patiënten met een kwaadaardige aandoening van de luchtwegen. De beslissing betreffende de individuele behandeling wordt genomen door de behandelend arts in samenspraak met de patiënt en na overleg in het Multidisciplinair Oncologisch Consult (MOC). De behandelend arts blijft eindverantwoordelijke voor de ingestelde behandeling. Hoewel er uiterste zorgvuldigheid is betracht bij de totstandkoming van dit protocol, is het mogelijk dat onjuistheden in de tekst zijn geslopen. De TOGA sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van deze richtlijn alsmede voor de gevolgen die de toepassing van deze richtlijn in de patiëntenzorg mocht hebben. De TOGA stelt zich wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze richtlijn: gelieve hiervoor contact op te nemen met de coördinator longprotocol [daniella.galdermans@zna.be](mailto:daniella.galdermans@zna.be).*

# Inhoudsopgave

1	BEHANDELING VAN HET NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM.....	5
1.1	INLEIDING .....	5
1.2	DIAGNOSTIEK.....	5
1.2.1	Tumorstagering .....	5
1.2.2	Indicaties voor histologische stagering van het mediastinum.....	5
1.2.3	Screening op metastasen:.....	8
1.2.4	Preoperatieve functionele stagering .....	8
1.3	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING .....	9
1.3.1	Begripsbepaling .....	9
1.3.2	Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen.....	9
1.4	CHIRURGIE .....	12
1.4.1	Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in de préop. oppuntstelling .....	12
1.4.2	Longresecties.....	12
1.5	RADIOTHERAPIE .....	15
1.5.1	Externe radiotherapie .....	15
1.5.2	Brachytherapie .....	16
1.5.3	Palliatieve radiotherapie .....	17
1.6	CHEMOTHERAPIE .....	18
1.6.1	Inductie of neo-adjuvante chemotherapie.....	18
1.6.2	Concomitante chemoradiatie.....	18
1.6.3	Adjuvante chemotherapie.....	19
1.6.4	Therapie bij afstandsmetastasen.....	20
1.7	ONDERSTEUNENDE THERAPIE.....	31
1.8	STAGERING.....	31
2	BEHANDELING VAN HET KLEINCELLIG LONGCARCINOOM .....	41
2.1	INLEIDING .....	41
2.2	STAGERING .....	41
	DIAGNOSTIEK.....	41
2.3.1	Tumorstagering .....	41
2.3.2	Screening op metastasen.....	41
2.4	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING .....	42
2.4.1	Algemene beleidslijn kleincellige longcarcinomen.....	42
	CHIRURGIE .....	43
	RADIOTHERAPIE .....	44
	Locoregionale radiotherapie met curatieve intentie.....	44
	Pancraniële radiotherapie.....	44
	Palliatieve radiotherapie .....	44
	CHEMOTHERAPIE .....	45
	Limited disease.....	45
	Extensive disease.....	45
3	BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM .....	46
	INLEIDING EN STAGING.....	46
	DIAGNOSTIEK.....	47
	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING.....	48
4	BEHANDELING VAN HET MALIGNIE THYMOOM.....	50
	INLEIDING .....	50
	DIAGNOSTIEK.....	50
	STAGING .....	51
	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING.....	53
	Niet-invasief maligne thymoma.....	53
	Invasief maligne thymoma .....	53

5	BRONCHIAAL CARCINOÏD TUMOREN .....	55
	INLEIDING .....	55
	DIAGNOSTIEK.....	55
	Tumorstaging.....	55
	BEHANDELING:.....	57
	Typisch carcinoïd.....	57
	Atypisch carcinoïd .....	58
	Palliatie van carcinoïd.....	58
6	SULCUS SUPERIOR EN PANCOAST TUMOREN.....	59
	Definities .....	59
	Stagering.....	59
	Therapie.....	59
7	BEHANDELING VAN HET VENA CAVA SUPERIOR SYNDROOM .....	60
	INLEIDING .....	60
	DIAGNOSTIEK.....	60
	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING.....	60
	Kleincellig carcinoom .....	60
	Niet-kleincellig carcinoom .....	60
	Recidief na chemotherapie en/of radiotherapie.....	60
8	BEHANDELING VAN DUBBELE TUMOREN .....	61
	Behandeling .....	61
9	DE SOLITAIRE PULMONALE NODULE .....	63
	Definitie .....	63
	Etiologie .....	63
	Algoritme met gebruik van FDG-PET scan VOOR LETSELS $\geq 8$ mm.....	64
	Algoritme VOOR LETSELS $< 8$ mm .....	65
	Therapie .....	66
	Follow-Up .....	66
10	BEHANDELING VAN HET MALIGNIE PLEURAVOCHT (=M1a) .....	67
	INLEIDING .....	67
	BEHANDELING.....	67
11	INTERVENTIONELE BRONCHOSCOPIE .....	68
	Indicaties .....	68
12	FOLLOW-UP (voorstel).....	71
	Niet-kleincellig bronchuscarcinoom .....	71
	Kleincellig bronchuscarcinoom .....	73
13	ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN.....	75
	Inzending van de specimens .....	75
	Anatomo-pathologieverslagen .....	75
14	PRE-OPERATIEVE EVALUATIE .....	86
15	RADIOTHERAPIE: technische bijlage .....	91
	DEFINITIES.....	91
	NORMALE WEEFSELS .....	92
	AANBEVELINGEN VOOR PLANNING EN VERIFICATIE .....	92
	Planning .....	92
	Verificatie.....	93
	Radiochirurgie .....	93
16	KARNOFSKY INDEX EN WHO PERFORMANCE SCHAAL .....	97
17	BEHANDELING VAN DE SOLITAIRE HERSENMETASTASE .....	98

# 1. BEHANDELING VAN HET NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

## 1.1 INLEIDING

Dit protocol behandelt de niet-kleincellige longtumoren. Alle overige types vallen buiten dit protocol. **In bijzonder de “mixed” tumoren (gemengd NSCLC/SCLC): steeds behandeling als SCLC.**

## 1.2 DIAGNOSTIEK

### 1.2.1 Tumorstaging:

- anamnese (aantal pakjaren, beroepsaspecten (o.a. asbest)) en klinisch onderzoek (WHO score (zie bijlage) en gewichtsverandering (% in laatste 3 mnd))
- bloedonderzoek (hematologie, leverfuncties, nierfuncties)
- RX thorax face+profiel
- CT thorax, bij voorkeur tot aan de bijnieren
- bronchoscopie met histologie
- longfunctie = LFO (volumes, diffusie, bloedgassen) en EKG
- PET-CT
  
- tumormarkers (CEA, NSE):
  - geen evidence based medicine om tumormarkers routinematig te bepalen
  - indien de tumormarkers toch bepaald zijn:
    - indien negatief: geen verdere tumormarker bepalingen in follow-up
    - indien positief: verdere bepaling in follow-up kan houvast zijn voor evaluatie

Op indicatie:

- MRI thorax bij sulcus superior tumoren
- echocardiografie of transoesofagale echocardiografie bij twijfel over pericardinvasie
- pleurapunctie of pleuroscopische biopsie voor verkrijgen histologie
- transthoracale punctie voor verkrijgen van histologie
- bronchoscopie: transbronchiale biopten (TBB) en transbronchiale naaldaspiratie (TBNA).
- EUS/EBUS

### 1.2.2 Indicaties voor histologische staging van het mediastinum

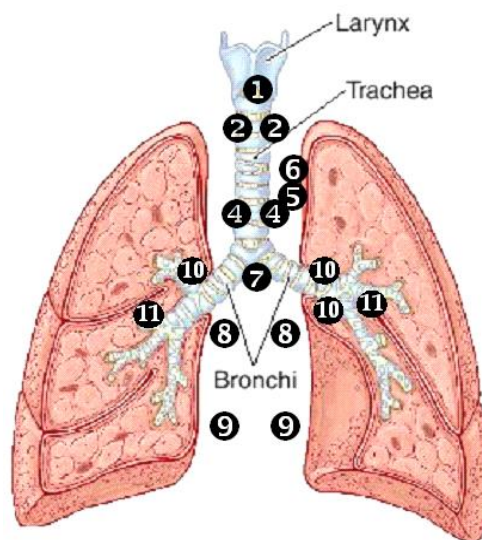
#### Wanneer?

- Indien PET positief
- Indien PET negatief (gezien 10% kans op vals-negatief resultaat)
  - Centrale tumor of N1, 1 lymfeklier dicht bij de hilus
  - Mediastinale lymfeklieren groter dan 1 cm op CT-scan
  - Bronchiolo-alveolair celcarcinoom, carcinoid
  - Primaire tumor met lage PET captatie

### Hoe?

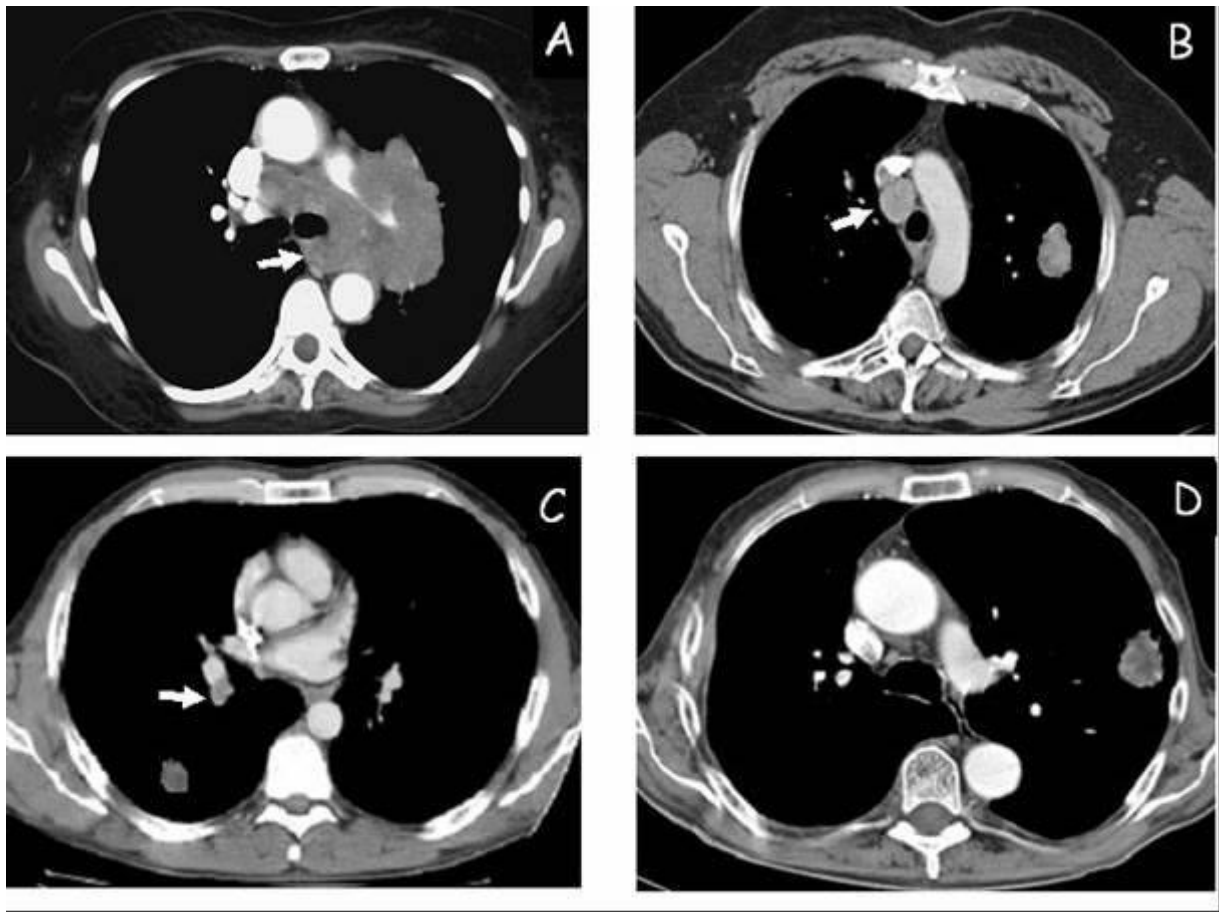
- EUS en/of EBUS fijne naald aspiratie: indien negatief, dan steeds bevestigen met mediastinoscopie: zie nieuwe Belgische richtlijnen volgende pagina
- Cervicale mediastinoscopie: station 1-2-4 (pré-paratracheaal en tracheobronchiaal), 7 (subcarinaal)
- Parasternotomie (anterieure mediastinoscopie) of VATS links: station 5 en 6 (aortopulmonale venster) als inductiechemotherapie wordt overwogen bij tumoren van de linker bovenkwab. VATS of thoracoscopie is een alternatief voor een anterieure mediastinoscopie.

### Overzicht van bereikbaarheid van de verschillende klierstations met de verschillende technieken.



	Broncho+TBNA	EUSFNA	EBUSTBNA	C-Mediast	Parastern mediast
1	-	+/-	+/-	+	-
2R	-	+/-	+	+	-
2L	-	+	+	+	-
3a	-	-	-	-	-
3p	-	+	+/-	-	-
4R	+	-	+	+	-
4L	+	+	+	+	-
5	-	+/-	-	-	+
6	-	-	-	-	+
7	+	+	+	+	-
8-9 RL	-	+	-	-	-
10-11 RL	+	-	+	-	-
LAG	-	+	-	-	-
LLL	-	+	-	-	-

## Belgische richtlijnen over de plaats van EUS en EBUS bij mediastinale staging



**Groep A:** tumor met bulky invasie van het mediastinum: doel is enkel APD diagnose te bekomen en dit kan via EUS of EBUS

**Groep B:** perifeer gelegen gezwel met vergrote mediastinale klier: korte as  $>$  of  $=$  10 mm op CT scan (PET resultaat niet belangrijk): plaats voor EBUS of EUS. Indien negatief: steeds mediastinoscopie uitvoeren om dit te bevestigen. Als klier kleiner is dan 10 mm maar PET positief: EUS of EBUS in ervaren handen kan en indien negatief: steeds bevestigen met mediastinoscopie.

**Groep C:** centraal gelegen gezwel of perifeer gelegen gezwel met enkel vergrote hilaire klier op CT of PET positieve hilaire klier: steeds mediastinoscopie

**Groep D:** perifeer gelegen gezwel (stadium I) zonder vergrote klieren op CT en geen captatie op PET thv het mediastinum: geen mediastinale staging met EUS,EBUS of mediastinoscopie nodig.

### **1.2.3 Screening op metastasen:**

- klinisch onderzoek (palpatie lymfeklieren, lever)
- PET-CT scan, eventueel niet uit te voeren als stadium IV gekend is.
- MRI of CT hersenen (bij voorkeur MRI gezien hogere detectiegrens)
  - bij stadium I-IIIb: steeds MRI/CT hersenen (dus ook indien geen neurologische symptomen of klachten)
  - bij stadium IV: enkel op klinische indicatie
- CT abdomen (alleen als de bijnieren en de lever niet op de CT thorax afgebeeld zijn)

Alleen op indicatie:

- botscan
- pleuroscopie of VATS
- MRI bijnier, lever, wervelzuil of schedel
- EUS FNA li bijnier
- punctie lever of bijnier

NB: de metastasen worden best anatomopathologisch bevestigd, tenzij de beeldvorming pathognomonisch is.

#### bijnieren:

- PET scan      positief      cytologische punctie  
   negatief      beschouwen als negatief, geen verder onderzoek

(N.B. de uitslag van de CT scan van de bijnieren heeft **geen** invloed op de verdere stadiëring)

### **1.2.4 Preoperatieve functionele staging**

Zie hoofdstuk 14



## 1.3 MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING

Aan alle patiënten met longtumoren dient –indien mogelijk- bij voorkeur een behandeling in studieverband voorgesteld te worden.

### 1.3.1 Begripsbepaling

radiosensitizer: een medicament (meestal een cytostaticum), dat vooral wordt toegediend met de bedoeling het effect van de radiotherapie te versterken; bijvoorbeeld lage dosis cisplatin (dagelijks of wekelijks) en radiotherapie

chemoradiatie: elke andere combinatie dan bovengenoemde (radiosensitizer) van radiotherapie en chemotherapie, concomitant of sequentieel, waarmee ook een systemisch effect beoogd wordt.

brachytherapie: elke vorm van inwendige radiotherapie

radiotherapie: externe radiotherapie, ev. gecombineerd met brachytherapie; indien alleen brachytherapie bedoeld wordt, wordt het begrip brachytherapie gebruikt

- in curatieve opzet: hoog gedoseerde radiotherapie met het streven naar lokale controle
- in palliatieve opzet: de minst belastende behandeling (*lees* laag gedoseerd) gericht op het bestrijden van klachten van de patiënt

resectabiliteit: beoordeling of de *tumor* technisch operabel is

operabiliteit: beoordeling of de *patiënt* operabel is

### 1.3.2 Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen

#### Vroege stadia

##### **Stadium 0 (TisN0)**

- heekunde (zo beperkt mogelijk, segmentresectie of wigresectie), geen adjuvante behandeling
- alternatieven voor chirurgie:
  - brachytherapie
  - electrocoagulatie
  - verwijzen voor cryotherapie of photodynamische therapie (NB: gebruik van Nd:YAG laser voor behandeling van carcinoma *in situ* wordt afgeraden, gezien risico op perforatie)

##### **Stadium I**

- heekunde
- medisch inoperabel: individueel te bespreken, de volgende opties overwegen
  - *pulmonaal inoperabel*:
    - sublobaire resectie; longvolume-reductiechirurgie
    - radiotherapie (RT) in curatieve opzet: zie nieuwe richtlijnen betreffende stereotactische radiotherapie (SBRT)
  - *cardiaal inoperabel*:

- radiotherapie in curatieve opzet, ev. in combinatie met radiosensitizer
- adjuvante radiotherapie bij R1 of R2 resecties (voor uitleg over het begrip R0, R1 of R2 resectie zie hoofdstuk *Chirurgie*); carcinoma *in situ* in de snijrand is geen indicatie voor radiotherapie, RT na de chemotherapie.

## **Stadium II**

- Heelkunde
- Hoog risico patiënten (of patiënten die het risico niet willen nemen): curatieve radiotherapie: ofwel stereotactische radiotherapie (SBRT) ofwel hypo-gefractioneerde hoge dosis RT
- Adjuvante chemotherapie bij fitte patiënten
- Adjuvante radiotherapie bij R1 of R2 resecties (voor uitleg over het begrip R0, R1 of R2 resectie zie hoofdstuk *Chirurgie*); carcinoma *in situ* in de snijrand is geen indicatie voor radiotherapie, RT na de chemotherapie
- N.B. Inductie-chemo(radio)therapie kan overwogen na overleg in de MOC vergadering.

## **Lokaal gevorderd stadium (stadium III)**

### *1) Potentieel resectabel (na staging met PET/CT en bij voorkeur MRI hersenen)*

- Onvoorziene N2 (de N2 status – elke positieve klier op APD - wordt na negatieve mediastinoscopie pas tijdens de thoracotomie gevonden en histologisch bevestigd)
  - Adjuvante chemotherapie
  - R0 resectie: Postoperatieve RT (PORT) niet routine matig aangeraden, na risico assessment te overwegen
  - R1 resectie: PORT
  - R2 tijdens chirurgie: geen resectie, maar overschakelen naar chemoradiatie
- Single level N2 ziekte: andere lymfeklieren bewezen benigne
  - Meerdere opties:
    - Chirurgische resectie gevolgd door adjuvante chemotherapie
    - Inductiechemo(radio)therapie gevolgd door heelkunde
  - Indien geen radiotherapie preoperatief: PORT geen standaard behandeling maar te overwegen
- Opmerking: Resectie te overwegen na inductie chemo(radio)therapie indien klier downstaging én indien (rechter) pneumectomie kan worden vermeden
  - evaluatie respons t.h.v. mediastinum door een van de volgende technieken:
    - (re)mediastinoscopie
    - EUS/EBUS
    - exploratieve thoracotomie (alleen indien geen andere optie mogelijk)

- T4N0 tumoren: klieraantasting invasief uitgesloten + R0 resectie haalbaar ingeschat
  - Eventueel na concurrente inductie chemoradiotherapie
  - In geselecteerde gevallen, na multidisciplinair overleg (MOC)

## 2) Niet-resectabel (zelfs na inductie therapie wordt ingeschat dat R0 resectie niet mogelijk is)

- Combinatie chemo – en radiotherapie:
- Voorkeur gaat uit naar concomittante RT-CT bij leeftijd jonger dan 75 jr, PS 0-1, <10% gewichtsverlies/3 mnd, DLCO > 40%, 1 co-morbiditeit.
- Indien concomittante chemoradiotherapie niet mogelijk is: sequentiële chemotherapie gevolgd door radiotherapie zo mogelijk
- Indien geen contra-indicaties cisplatinum gebaseerde chemo, 2 tot 4 cycli
- Nabehandeling:
  - Momenteel is er geen rol voor ‘targeted agents’ in stadium III ziekte buiten klinische studies
- Adjuvant Durvalumab 10 mg/kg IV q2w (in totaal tot maximum 12 mnd) te starten na combinatie CT en RT bij patiënten die niet progressief zijn en PDL1  $\geq 1\%$ : in de praktijk vaak maar DRIE kuren CT en na RT mag er geen CT meer gegeven worden, de immunotherapie wordt best gestart 2 tot 6 weken na de laatste radiotherapie.

## 3) Patiënt met WHO 2-3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging
- nakijken of doelgerichte therapie een optie is
- immunotherapie? Na overleg in MOC

## Metastatisch niet-kleincellig longcarcinoom

Zie 1.6.4

## 1.4 CHIRURGIE

### 1.4.1 Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in de préoperatieve oppuntstelling

- VATS R bereikt mediastinale klierstations 2,3a,4,7,8 en 9
- VATS L bereikt mediastinale klierstations 3a,5,6,7,8 en 9
- pleuravocht (voor deze indicatie bij voorkeur medische pleuroscopie)
- contralaterale letsels
  - perifeer
  - t.h.v. scissuur
  - <2 cm onder pleura

### 1.4.2 Longresecties

R0	microscopisch radicale excisie van de primaire tumor microscopisch vrije resectieranden hoogste mediastinale lymfeklier tumorvrij ndat een systematische klierdissectie werd uitgevoerd
R1	microscopische aantasting van de snijrand of het laatste lymfeklierstation is microscopisch positief
R2	macroscopische tumorrest of positieve lymfeklieren die niet verwijderd werden

#### Doel

Volledige (R0) resectie

#### Indicaties

Cfr algemene beleidslijnen (zie onder *Multidisciplinaire behandeling*)

#### Types

##### - Standaard resectie:

- Perifere letsels: lobectomie, bilobectomie (rechts)
- Centrale letsels: pneumonectomie

Probeer altijd zo sparend mogelijk te werken, dus liever een lobectomie met een bijkomende wigresectie of segmentectomie van de aangrenzende kwab dan een pneumonectomie. Cave verhoogde mortaliteit bij pneumonectomie rechts.

##### - Atypische resectie:

- Proximaal: bronchoplastische en tracheoplastische ingrepen: bronchiale of tracheale "sleeve" of wig resectie uit een bronchus: indien snijranden vrij even doeltreffend als standaard.
  - Indien tumor uitpuilt vanuit lobaire bronchus in de meer centrale bronchus
  - Beter resultaat bij plaatepitheel- dan adenocarcinoom
  - Ideaal bij low-grade maligniteit (bijv. carcinoid)
  - Belang van goede preoperatieve bronchoscopische oppuntstelling
  - Sleeve-pneumonectomie: hoge morbiditeit en mortaliteit
  - voorbehouden aan jonge mensen in goede algemene toestand, zeker geen N2

- Distal: anatomische segmentectomie, wigresectie (parenchymateus): niet ideaal gezien hogere kans op lokaal recidief en kanker-gerelateerd overlijden, sublobaire resectie wel zinvol bij AIS (adenoca in situ) en MIA (minimaal invasief adenoca)
- Vasculaire sleeve resectie: A Pulmonalis reconstructie
- Uitgebreid:
  - intrapericardiaal (massieve invasie hilus)
  - gecombineerd met resectie thoraxwand-diafragma-vena cava superior
    - bij doorgroei in betreffend orgaan
    - liefst *en bloc*

### **Lymfeklierresecties**

Systematische lymfeklierdissectie wordt aangeraden naast intrapulmonale en hilaire lymfeklieren:

- voor tumoren van de rechter long: stations 2, 4, 7, 8, 9
- voor tumoren van de linker long: stations 4, 5, 6, 7, 8, 9

### **Incisie**

- Posterolateraal-spiersparend
- Sternotomie indien bilateraal (vnl bovenkwab) of gecombineerd met CABG
- VATS: acceptabel alternatief voor open thoracotomie (CAVE: lokale recidieven thv stapler-thoracopoorten-pleurale uitzaaiing)

### **Peroperatieve staging**

- Beoordelen perifeer-centraal, welke lymfeklieren aangetast (vriescoupe), doorgroei door scissuur

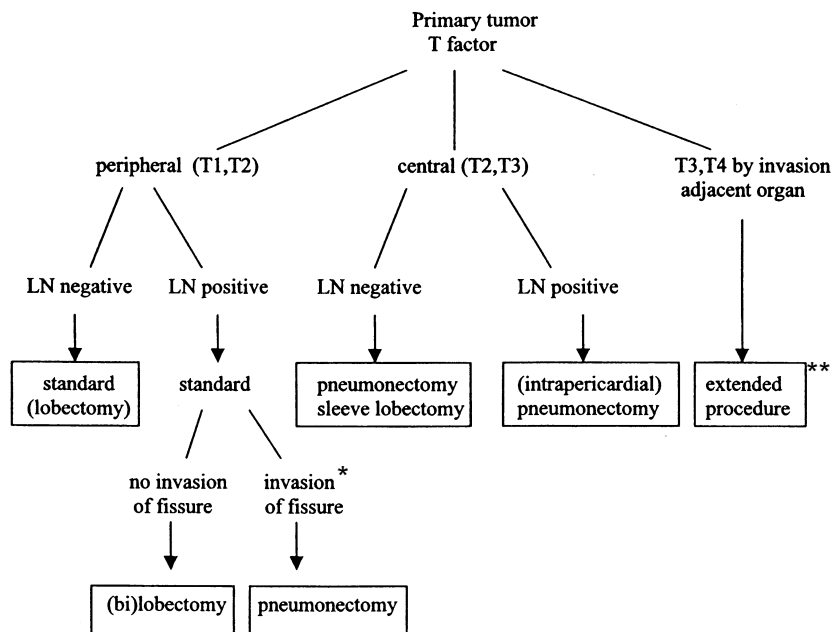


Fig. 1. Choice of operative procedure according to peroperative staging (LN, lymph nodes).

\* invasion of fissure: ter hoogte van de art. pulmonalis

\*\*extended procedure = deel van een ander orgaan buiten de long

- Thoraxwand *en bloc* en compleet (met evt. vriescoupe)
- Synchron (zie bijlage *Dubbele tumoren*)
- N2 resectie indien onvoorziene N2 en R0 mogelijk

### Opmerkingen

- Systematische lymfeklierdissectie uitvoeren
- T1 bij functioneel inoperabele patiënt
  - indien cardiaal inoperabel: radiotherapie
  - pulmonaal inoperabel (geen lobectomie mogelijk): longvolumereductie-chirurgie overwegen
- T3: letsel in hoofdbronchus, <2cm van carina, zonder aantasting van carina
  - CAVE N2 -> mediastinoscopie
  - Indien negatief: pneumonectomie of sleeve-resectie
- Niet reseceerbaar:
  - T4: individueel zowel pré- als peroperatief te bespreken
  - extracapsulaire N2-3 (weinig kans gezien PET-oppuntstelling)
  - pleurale metastasen
  - massieve ingroei hilus (tenzij intrapericardiale resectie mogelijk): te bespreken

## 1.5 RADIOTHERAPIE

### 1.5.1 Externe radiotherapie

#### Doel:

- curatie
- locale controle

De radiotherapie wordt in toenemende mate gecombineerd met concomitante (=gelijktijdige) chemotherapie als radiosensitizer of full-dose (zie onder *Chemotherapie*). Omdat de combinatie toxischer is als radiotherapie alleen, dient extra aandacht gegeven te worden aan de beperking van de doelvolumes en de normale weefsels in de bestralingsvelden. Het nut van electieve klierbestraling wordt steeds meer in twijfel getrokken: het lijkt belangrijker om de primaire tumor en de aangedane klierstreken met een zo hoog mogelijke dosis te bestralen. Dit is alleen mogelijk indien de bestralingsvelden zo klein mogelijk worden gehouden en de normale weefsels maximaal worden afgeschermd. In dit protocol wordt de keuze gemaakt om geen electieve lymfeklierbestraling meer te doen.

#### Indicaties

##### I primaire radiotherapie of chemoradiatie:

- bij technisch inoperabele patiënten
- bij medisch gezien inoperabele patiënten
- bij weigering chirurgie door patiënt
- bij R2 (voor of tijdens OK vastgesteld, geen resectie)

##### II postoperatieve radiotherapie of chemoradiatie:

- T1 of T2 tumoren: alleen bij onvolledige resecties
- R1 resectie
- bij alle T3 met positieve snijrand of invasieve groei in thoraxwand, pleura of pericard, of alle N2

##### III préoperatieve chemoradiatie:

- bij sulcus superior tumoren, die primair niet of zeer moeilijk te resecceren zijn

#### Techniek en dosis

##### I Primaire (chemo)radiatie

- **stadium I en IIA**: primaire radiotherapie: bestraling van de primaire longtumor

#### Mogelijke schema's:

Bij voorkeur stereotaxie , zie apart hoofdstuk

Indien niet mogelijk: dan liefst

52.5 Gy/15# (15 x 3.5 Gy )

of 55 Gy/20# (20 x 2.75 Gy)

of 66 Gy/33# (33 x 2 Gy)

- **stadium IIB en IIIA:** bestraling van de longtumor en mediastinale klierstreken: gegevens van PET CT , mediastinoscopie of E(B)US mee verwerken

**Mogelijke schema's:**

- WHO: 0-1

Chemoradiatie 66Gy/33# of 33 x 2 Gy  
Radiotherapie: 55 Gy/20# of 20 x 2.75 Gy

- WHO: 2-3

30 tot 45 Gy tot 15# (10 tot 15 x 3 Gy)  
Eventueel: 55 Gy/20# (20 x 2.75 Gy)

- **stadium IIIB:**

Chemoradiatie: 66Gy/33# (33 x 2 Gy)  
Radiotherapie: 55 Gy/20# (20 x 2.75 Gy) of 30 tot 45 Gy/15# (10 tot 15 x 3 Gy)

***II Postoperatieve radiotherapie***

- bestraling bronchusstomp (en ev. plaats van invasieve groei in thoraxwand, pleura of pericard) en aangrenzend mediastinum bij positief en niet\_resecabel resectievlak, of alleen de aangedane klierstreken bij negatief resectievlak:
  - t.h.v. mediastinum en pericard: 54 Gy /27#
  - t.h.v. thoraxwand en bronchusstomp: streven naar 66 Gy/33#, rekening houdend met de tolerantielimieten van de normale weefsels in het bestralingsveld

***III Préoperatieve radiotherapie***

- zie protocol *Pancoasttumoren*

**1.5.2 Brachytherapie**

**Curatieve intentie**

- carcinoma in situ
- enkel endoscopisch zichtbare letsels

**Palliatieve intentie:**

- histologisch bevestigd bronchuscarcinoom
- letsel in de proximale luchtwegen (trachea, hoofdstam, lobaire bronchi)
- endoscopisch zichtbaar
- geen extrinsieke letsels
- minder dan 50% obstructie
- recidief na externe radiotherapie



## **Dosis**

### Recidief na externe radiotherapie:

- 1-3 x 7 Gy (aantal keer hangt af van de dosis externe radiotherapie)
- diameter bronchus <1 cm: berekend op 1 cm van de katheter
- diameter bronchus >1 cm: berekend op de oppervlakte van de bronchuswand
- geen externe radiotherapie op dezelfde dag
- 1x per week

### Alleen brachytherapie:

- 6 x 5 Gy in 6 weken

## **1.5.3 Palliatieve radiotherapie**

### **Indicatie individueel te bepalen:**

- Hersenmetastasen **en andere metastatische localisaties**
- bij compressie (vena cava superior syndroom, obstructie oesofagus of bronchus)
- bij bloedingen
- bij pijn (botmetastasen, ingroei in omliggende structuren)

### **Dosis:**

- afhankelijk van de aard, **het aantal** en lokalisatie van het doelvolumen en afhankelijk van de conditie en levensverwachting van de patiënt: vele schema's mogelijk: meestal 1 x 8 Gy of 5 x 4 Gy maar ook tot 10 of 15 x 3 Gy

## 1.6 CHEMOTHERAPIE

- bij patiënten in een goede algehele conditie (WHO 0-1) is er een voorkeur voor platinumbevattende combinatietherapie
- bij patiënten in een matige algehele conditie (WHO 2) is er een voorkeur voor monotherapie

### 1.6.1 Inductie of neo-adjuvante chemotherapie

- chemotherapie voorafgaand aan chirurgie of radiotherapie

#### Doel

- downstaging om chirurgie of radiotherapie mogelijk te maken
- behandeling van micrometastasen

#### Indicaties

- stadium I en II: inductie chemotherapie is enkel te overwegen na multidisciplinair overleg.
- stadium IIIA of N2 ziekte: inductie chemotherapie is standaard
- stadium IIIB: inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie of chemoradiatie

#### Schema's

- 3x cisplatin/gemcitabine q3 w
  - cisplatin dag 1: 80 mg/m<sup>2</sup>
  - gemcitabine dag 1 en 8: 1000-1250 mg/m<sup>2</sup>
- 3x cisplatin/docetaxel q3 w
  - cisplatin dag 1: 75 mg/m<sup>2</sup>
  - docetaxel dag 1: 75 mg/m<sup>2</sup>
- 3x cisplatin/pemetrexed q3 w (non-squamous ca)
  - cisplatin dag 1: 75 mg/m<sup>2</sup>
  - pemetrexed dag 1: 500 mg/m<sup>2</sup>

#### Opmerkingen

- het cisplatinum/carboplatinum debat is voorlopig onbeslist
- platinumhoudende chemotherapie is effectiever dan niet-platinumhoudende chemotherapie

### 1.6.2 Concomitante chemoradiatie

- is waarschijnlijk wel effectiever, maar zeker ook toxischer dan radiotherapie alleen
- uit meta-analyse blijkt de concomitante chemoradiotherapie (incl. inductie chemotherapie gevolgd door concomitante chemotherapie en concomitante chemoradiotherapie gevolgd door chemotherapie) effectiever, maar zeker ook toxischer is dan radiotherapie alleen of sequentiële chemoradiotherapie
- 2 mogelijkheden voor concomitante chemoradiatie:
  1. lage dosis chemotherapie gelijktijdig met radiotherapie of
  2. full-dose chemotherapie gelijktijdig met de radiotherapie

## **Doel**

1. (lage dosis) radiosensitizerend effect, verbetering van de effectiviteit van de radiotherapie. Cisplatinum is de beste radiosensitizer, beter dan taxanen of carboplatinum.
2. (volledige dosis) additief effect van beide behandelingen afzonderlijk, met mogelijk extra activiteit door de interactie tussen chemo- en radiotherapie

## **Indicaties**

- T1-3, persisterende of bulky N2
- Stadium IIIB

## **Schema**

- cisplatinum wekelijks (30 mg/m<sup>2</sup>) gedurende de radiotherapie
- cis-etoposide (dag 1 en dag 8 cis: 50 mg/m<sup>2</sup>/d /// dag 1 tot en met 5: etoposide : 50 mg/m<sup>2</sup>/D 2 kuren om de 4 weken samen met RT ( 33 x 2 Gy ) gevolgd door consolidatie met 2 kuren chemotherapie. Alternatief: 3 tot 4 kuren: dag 1: Cisplatinum 80 mg/M<sup>2</sup> en etoposide 100 mg/M<sup>2</sup> dag 1-3 om de 3 weken.
- Cisplatinum 80mg/m<sup>2</sup> D1 (4 cycli) en vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> D1, D8, D 14 bij cyclus 1 en 25 mg/kg D1, D8 cyclus 2, Vinorelbine 15 mg/kg D1, D8, cyclus 3 en 4 concomitant met 66 GY (33 x 2)

### **1.6.3 Adjuvante chemotherapie**

- chemotherapie na chirurgie en/of radiotherapie (geadviseerd wordt om met starten van chemotherapie 2-5 d te wachten na de radiotherapie)

## **Doel**

- verbetering van de overleving door vroegtijdige behandeling van (micro)metastasen

## **Indicaties**

- het nut van adjuvante chemotherapie is aangetoond voor het niet-kleincellig bronchuscarcinoom voor stadium II. Het nut in geval van stadium IB is minder duidelijk maar te overwegen als de tumor groter is dan 4 cm.
- bij stadium IIIA, T3N1 kan adjuvante chemotherapie overwogen worden

## **Schema WHO 0-1**

- cisplatinum gebaseerde chemotherapie

## 1.6.4 Therapie bij afstandsmetastasen

### Eerstelijnsbehandeling van NSCLC zonder 'drugable driver mutation/ rearrangement' zie schema

**STK11/LKB1-mutatie NSCLC: additie van pembrolizumab bij chemotherapie verbetert de overleving niet.**

#### PD-L1 expressie van $\geq 50\%$

Pembrolizumab 200 mg IV q3w geniet de voorkeur, bij langdurige toediening: 400 mg IV q6w.

Combinatie behandeling: pembrolizumab 200 mg - carbo (AUC: 5)/cis (75 mg/m<sup>2</sup>)-pemetrexed, 500 mg/m<sup>2</sup>) bij NSCLC (zeker bij levermetastasen en grote tumorload) bij non-squamous (NSCC) NSCLC, na 4 kuren maintenance met pembrolizumab en pemetrexed q3w

Combinatiebehandeling: pembrolizumab 200 mg, carboplatinum (AUC: 6), paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>) dag 1 om de 3 weken bij squamous (SCC) NSCLC, na 4 kuren maintenance met pembrolizumab q3w.

#### PD-L1 expressie 0-49%:

##### Eerstelijnsbehandeling van squameuze tumoren (SCC)

- Combinatiebehandeling: pembrolizumab 200 mg, carboplatinum (AUC: 6), paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>) dag 1 om de 3 weken bij SCC en na 4 kuren pembrolizumab verder q3w

##### Eerstelijnsbehandeling van niet-squameuze tumoren (NSCC)

- Pembrolizumab (200 mg) - Cisplatinum (75 mg/m<sup>2</sup>) of carbo (AUC:5) + Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) en na 4 kuren pembrolizumab en pemetrexed verder q3w
- atezolizumab (1200 mg), bevacizumab (15 mg/kg), carbo(AUC:6) en paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) om de 3 weken en bij EGFR en ALK positieve patienten na eerste lijns progressie na doelgerichte therapie bij non-squamous NSCLC

OF

Chemotherapie met een platinum doublet dient overwogen te worden bij contra indicatie voor immunotherapie

- o 4 cycli gevolgd door minder toxische maintenance behandeling
- o 4 tot maximum 6 cycli indien niet in aanmerking voor maintenance
- o Hogere respons met cisplatinum dan met carboplatinum

### **PS 2 en hoger**

#### PS2

- Carboplatinum gebaseerde chemotherapie, immunotherapie bij PD-L1  $> 50\%$  als de levensverwachting  $> 3$  mnd is.
- Monotherapie met gemcitabine, vinorelbine en docetaxel is alternatieve optie
- Slechte PS door hoge tumorload versus door co-morbiditeit
- In overleg met patiënt

## PS 3-4

- Best supportive care

### **Maintenance**

- Indien PS 0-1 na doublet chemotherapie
  - o NSCLC waarbij geen ziekteprogressie aanwezig is na 4 cycli doublet: pemetrexed
  - o Indien activerende EGFR mutatie en initieel behandeld met chemotherapie: switch maintenance met erlotinib

## **Tweedelijnsbehandeling zonder ‘drugable driver mutation/ rearrangement’**

### SCC (squamous)

1. Immuuntherapie in eerste lijn al gekregen:  
Cisplatinum-gebaseerde chemotherapie indien mogelijk
2. Chemotherapie in eerste lijn:

#### *PD-L1 $\geq 1\%$*

- Pembrolizumab 200 mg IV q3w
- Nivolumab 240 mg IV q2w
- Atezolizumab 1200 mg IV q3w

#### *PD-L1 < 1% of PD-L1 status ongekend*

- Nivolumab 240 mg q2w
- Atezolizumab 1200 mg IV q3w
- Docetaxel 75 mg q3w

### NSCC (non-squamous)

1. Immuuntherapie in eerste lijn al gekregen:  
Cisplatinum – Pemetrexed indien mogelijk
2. Chemotherapie in eerste lijn:

#### *PD-L1 $\geq 1\%$*

- Pembrolizumab 200 mg q3w
- Nivolumab 240 mg q2w
- Atezolizumab 1200 mg IV q3w

#### *PD-L1 < 1% of PD-L1 status ongekend*

- Nivolumab 240 mg q2w
- Atezolizumab 1200 mg IV q3w
- Pemetrexed 500 mg q3w
- Docetaxel (+ Nintedanib): vooral te overwegen indien progressie binnen de 9 maanden na starten van de 1<sup>ste</sup> lijns chemotherapie

## Derdelijnsbehandeling van EGFR- en ALK negatieve ziekte

- Afhankelijk van wat toegediend werd in 2<sup>de</sup> lijn
- Afhankelijk van PS

### Schema's chemotherapie (al dan niet met immunotherapie)

- cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) in combinatie met gemcitabine (1000-1250 mg/m<sup>2</sup> d 1, 8/q3 w) of
- carboplatin (AUC 5 d1 of 2) in combinatie met gemcitabine (1000-1250 mg/m<sup>2</sup> d 1, 8, 15 q4 w of d1,8 q3w))
- cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) en docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> d 1 q3w)
- cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) en vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup> d 1,8 q3w)
- cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) en pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) bij niet-plaveiselcelcarcinoom, bij respons of stabiele ziekte: pemetrexed maintenance: 500 mg/m<sup>2</sup> dag 1/q3w
- vinorelbine in monotherapie: 30 mg/ m<sup>2</sup> d1,8/q3 of 25 mg/ m<sup>2</sup> d1,8,15/q4
- gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, d 1, 8, 15/q4w)
- docetaxel (35-40 mg/m<sup>2</sup>/w, 6 w na elkaar, 2 w pauze) of 75 mg/m<sup>2</sup> q3w
- pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) plus vitaminesupplementen bij niet plaveiselepitheelcelcarcinoom
- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> dag 1/q3w met nintedanib 100 mg 2 x 2/d bij NSCC, nintedanib wordt niet gegeven op dag 1, de dag dat de chemotherapie wordt toegediend.

#### Met immunotherapie

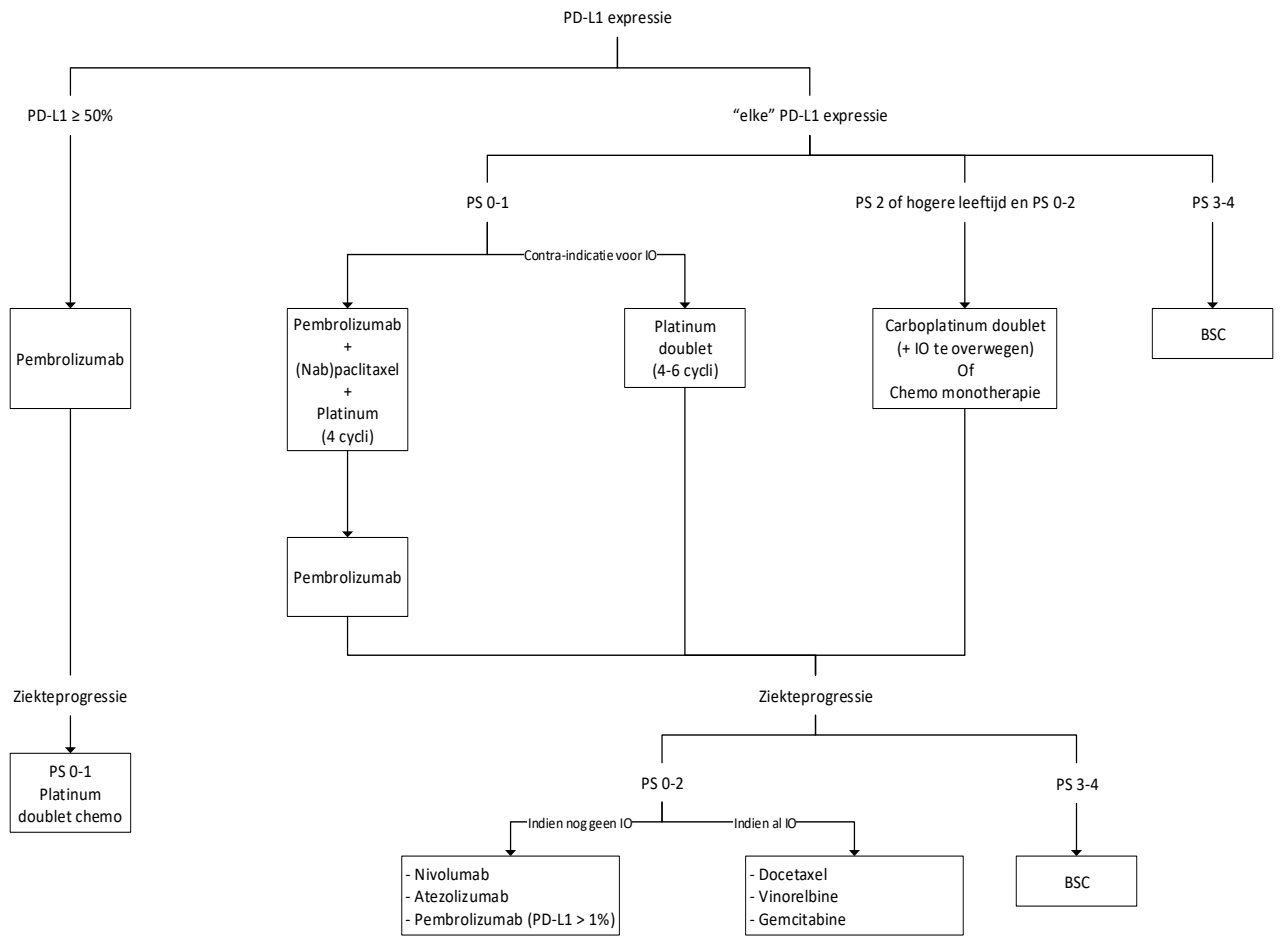
Combinatie behandeling: pembrolizumab 200 mg - carbo (AUC:5)/cis (75 mg/m<sup>2</sup>)-pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup>- 1 om de 3 weken bij NSCLC NSCC (non-squamous), bij respons pemetrexed en pembrolizumab verder zetten q3w.

Combinatiebehandeling: pembrolizumab 200 mg, carboplatinum (AUC: 6), paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>) dag 1 om de 3 weken bij SCC (squamous), bij respons pembrolizumab q3w verder zetten

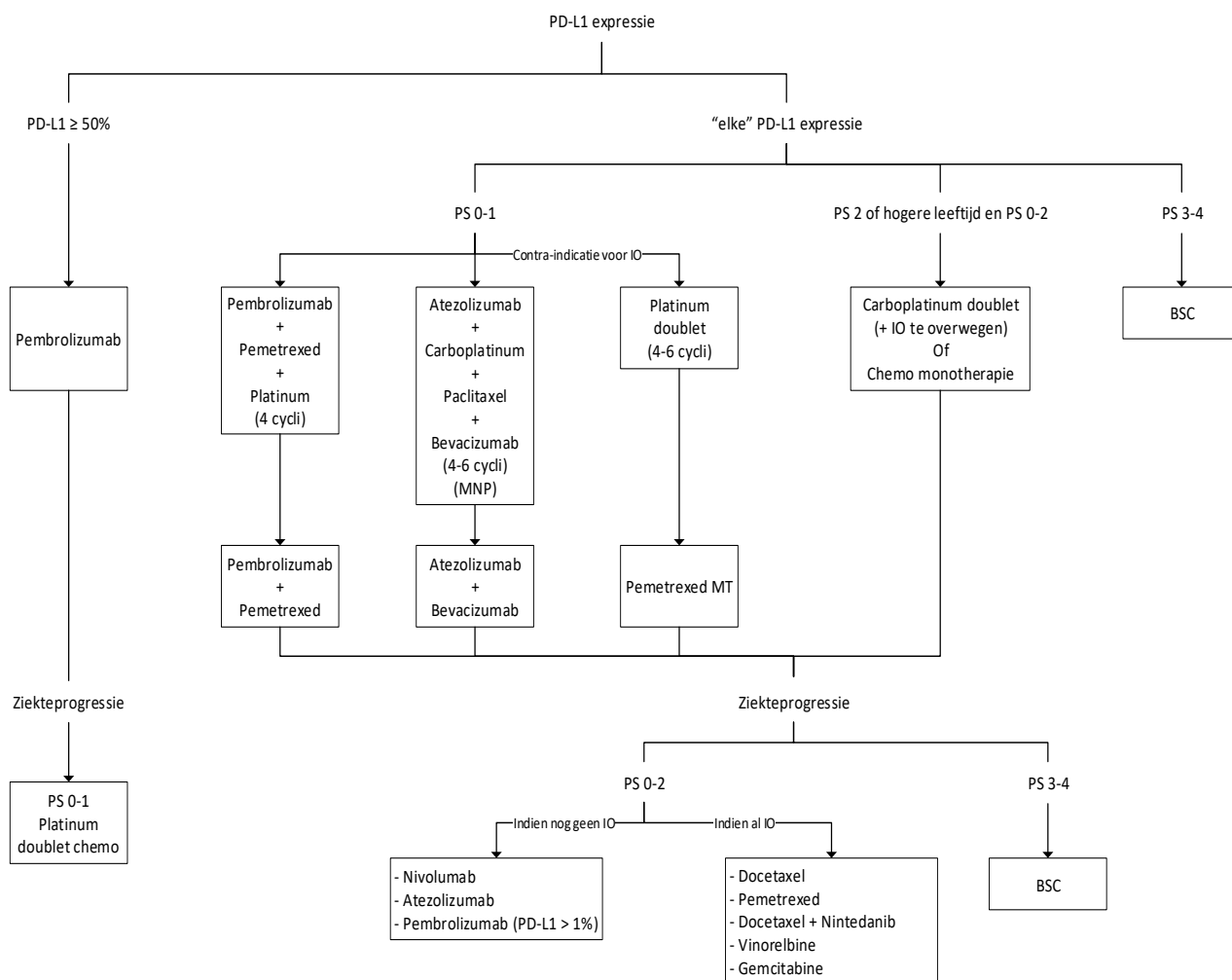
Combinatiebehandeling: atezolizumab (1200 mg), bevacizumab (medical need programma, 15 mg/kg), carboplatinum (AUC:6) en paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) 1 om de 3 weken met daarna verder zetten van bevacizumab (medical need programma) en atezolizumab q3w.

Bij intervallen van meer dan 6 maanden tussen opeenvolgende lijnen chemotherapie kan overwogen worden om dezelfde chemotherapie te kiezen als de 1<sup>e</sup> lijn, hoewel de literatuurgegevens hierover schaars zijn. Deze patiënten dienen bij voorkeur in studieverband behandeld te worden.

## Stage IV: Squamous Cell Carcinoma



Stage IV: Non Squamous Cell Carcinoma (mutaties negatief)





## Behandeling met 'drugable driver mutation/ rearrangement'

- Het vinden van deze mutaties/rearrangement is zeer belangrijk. Als er een doelgerichte behandeling kan opgestart worden, neemt de mediane overleving van de patient belangrijk toe. WHO 0-3 mag bij het starten van deze medicatie.
- **Op welke manier patiënten getest kunnen worden om de verschillende mutaties te detecteren, verwijzen we naar het hoofdstuk pathologie.**
- Er volgt een overzicht van de verschillende behandelingen maar voor elke mutatie kan er een nieuwe opzoeking gebeuren via volgende links

<https://www.mycancergenome.org/>

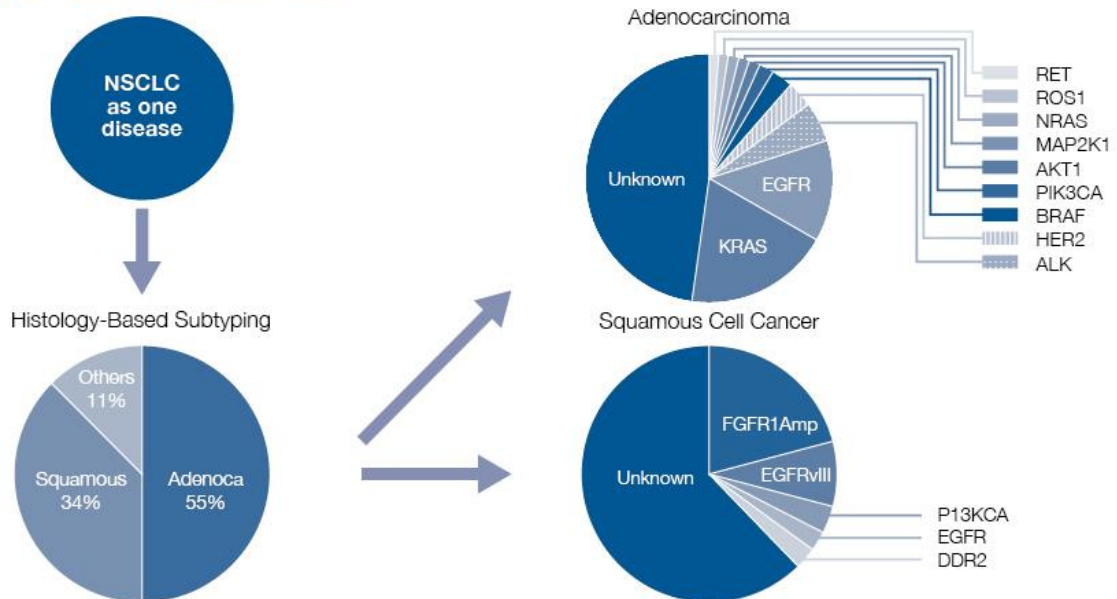
mutaties opzoeken en voorstel naar therapie

<https://www.clinicaltrials.gov>

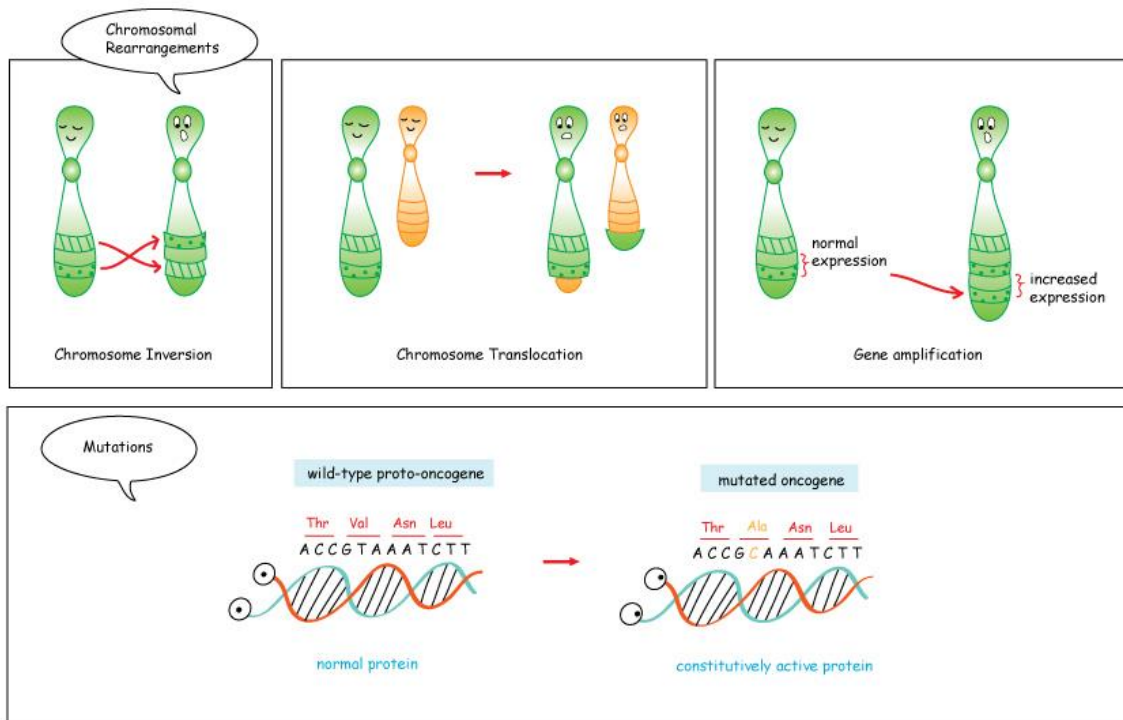
trial sites per land

Leg het voor aan het **MAB: Molecular Advisory Board**

Figure 1: Evolution of NSCLC classification.



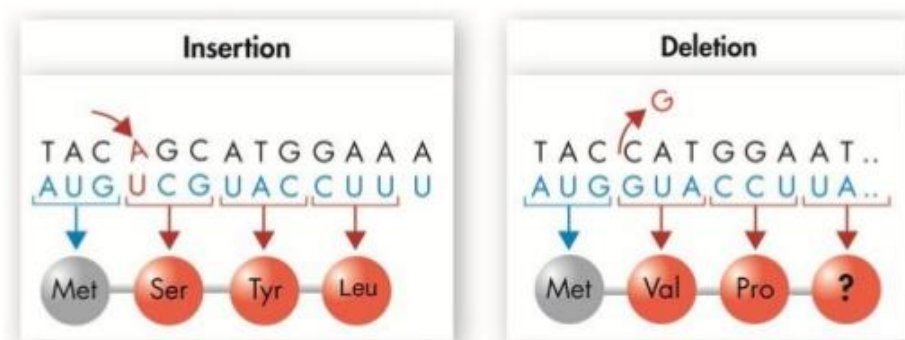
Reproduced with permission from Li et al.<sup>40</sup>



## Point Mutations: Insertions and Deletions

**Insertion mutation:** when a single extra base is added into the code

**Deletion mutation:** when a single base is removed from the code



# 1. GENOTYPES met toegelaten doelgerichte behandelingen

## EGFR mutatie

Eerste generatie	Tweede generatie	Derde generatie
<b>EGFR exon 19del/ L858Rmut</b>	<b>EGFR(+ zeldzame) HER2/ERbB2</b>	<b>EGFR T790M exon 19del/ L858Rmut</b>
Gefitinib (IRESSA, AZ) 250 mg 1/d bij het eten	Afatinib (GIOTRIF, BI) 40 mg 1/d bij het eten	Osimertinib (TAGRISSO, AZ) 80 mg 1/d, bij het eten, werkt ook bij hersenmetastasen
Erlotinib (TARCEVA, Roche) 150 mg 1/d, <u>nuchter</u> in te nemen of 2 uur na de maaltijd		<b>Eerst enkel na progressie na eerste lijntherapie bij T790M mutatie , nu ook in eerste lijn maar enkel bij exon 19del en L858R mutaties</b>
		<b>Bij progressie: frequent en op verschillende manieren steeds nieuwe (liquid) biopsies nemen om de T790M mutatie te vinden</b>

## NSCLC met activerende EGFR mutatie

### Eerste lijn (PS 0-4)

- Gefitinib, Erlotinib,
- Afatinib: bescheiden betere respons en langere PFS dan gefitinib, OS hoger bij deletie 19
- **Osmertinib eerste lijn: terugbetaling 01/05/2019 bij exon 19 del en L858R mutaties, betere penetratie thv de hersenen.**

### Resultaat mutatie analyse pas gekend als chemotherapie reeds gestart is:

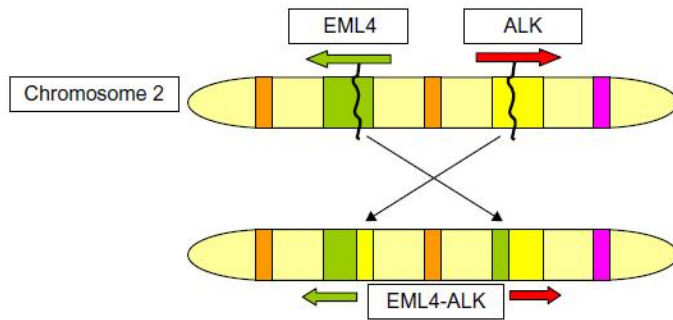
- 4 cycli chemotherapie
- Nadien EGFR- TKI (switch maintenance of in 2<sup>de</sup> lijn)

### Bij ontstaan van ziekteprogressie

Nieuwe biopsie afname aangewezen of liquid biopsy

- Indien resistentie mutatie T790M: Osimertinib po 80 mg/d in tweede lijn
- Indien geen resistentie mechanisme aantoonbaar: atezolizumab (1200 mg), bevacizumab (15 mg/kg), carbo(AUC:6) en paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) om de 3 weken bij EGFR en ALK positieve patienten, na de chemo atezolizumab en bevacizumab (medical need programma) verder zetten tot progressie.
- Bij asymptomatische progressie: TKI verderzetten
- Bij gelokaliseerde progressie: lokale therapie (heelkunde of RT) + verderzetten TKI

## ALKTranslocatie



**FISH test: groene en rode puntjes gaan uit elkaar liggen**

Eerste generatie	Tweede generatie	Derde generatie
Tweede lijn na chemotherapie  Crizotinib (XALKORI, PF) 250 mg of 200 mg 2/d bij het eten	Tweede lijn na crizotinib  Ceritinib (ZYKADIA, Novartis) 5 x150 mg 1/d bij het eten , vermoedelijk eerder 3 x 150 bij het eten bij progressie <b>na crizotinib</b>	Niet op de Belgische markt voor deze indicatie  Lorlatinib (PF) Ensartinib (Xcovery) Brigatinib (ALUNBRIG, Takeda) 90 mg 1/d eerste week, daarna 180mg 1/d, toxisch
	Eerste lijn en tweede lijn na falen of intolerantie voor crizotinib (ALK IHC is voldoende als test, Fish en NGS mag ook)  Alectinib(ALECENSA, Roche) 4x150mg 's morgens en 4x150 mg 's avonds bij het eten Efficiënt bij hersenmetastasen	

Bij progressie na doelgerichte therapie: atezolizumab (1200 mg), bevacizumab (15 mg/kg), carbo(AUC:6) en paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) om de 3 weken bij EGFR en ALK positieve patienten, na de chemo atezolizumab en bevacizumab (medical need programma) verder zetten tot progressie

## ROS1 translocatie, in de toekomst ook ROS IHC test

Crizotinib (Xalkori, PF) 2 x 250 of 2 x 200 mg/d bij het eten  
 medical need programma, cfr BCFI, vanaf 01/04/2018 terugbetaald in eerste lijn

Bij resistentie: Ceritinib (ZYKADIA, Novartis) 5 x150 mg 1/d, bij het eten

medical need programma, cfr BCFI

Lorlatinib (PF)

**Alectinib helpt niet**

## **BRAF mutatie**

Enkel bij **BRAF V600 mutant** gemetastaseerd st IV longkanker

Dabrafenib (TAFINLAR) 2 x 2 tabletten van 75 mg/d (in totaal 300 mg) niet met eten, cfr BCFI

plus trametinib (MEKINIST) 2 mg 1/d niet met eten, cfr BCFI

Novartis: medical need programma, **enkel bij volledig uitbehandelde patiënten**

## **2. GENOTYPES met off-label doelgerichte behandelingen**

Contactpersonen van een medische firma kunnen via de apotheek opgevraagd worden.

### **HER 2 mutatie (=ERbB2), pas op niet hetzelfde als HER2 amplificatie**

Afatinib (Giotrif, BI) 40 mg 1/d  
*medical need programma, cfr BCFI*

### **HER2 amplificatie**

Trastuzumab (HERCEPTIN, Roche) met chemotherapie vinorelbine of docetaxel, dosis te bespreken

*medical need aanvragen, Cfr BCFI*

***Beter is ADO-trastuzumab emtansine, medical need via Roche***

### **MET abnormaliteiten**

#### **a. MET EXON 14 SKIP mutatie**, vooral bij *sarcomatoide longkankers*

Crizotinib (Xalkori, PF) 2 x 250 of 2 x 200 mg/d bij het eten  
*medical need programma (PF), cfr BCFI, nieuwe producten zijn beloftvoller.*

**ASCO 2019: capmatinib (NOVARTIS, via UZ Leuven) en tepotinib (Merck, UZA trial): beloftvol**

#### **b. MET amplificatie**, pas op, kan ontstaan bij *EGFR mutaties onder EGFR blokkers*

Crizotinib (Xalkori, PF) 2 x 250 of 2 x 200 mg/d bij het eten

medical need programma, cfr BCFI, enkel bij hoog aantal MET copies (6 en meer)  
of high level amplificatie  
studies opzoeken

## RET translocatie

Artikel: Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. Alexander Drilon *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2017

Alectinib (ALECENSA, Roche) 4x150mg 's morgens en 4x150 mg 's avonds bij het eten, cfr BCFI

Blue 667, LOXO compound, BOS compound (uz leuven)

## NTRK gen fusie

Eerste generatie TRK inhibitor: larotrectinib (Bayer) of entrectinib (Roche, UZA Prof Preenen Hans, werkt ook bij ALK en ROS1), aan te vragen bij de firma.

Hoge respons > 75%

Niet enkel bij longtumoren

## 3. GENOTYPES met doelgerichte behandelingen in trials

<https://www.mycancergenome.org/>

Mutaties opzoeken en voorstel naar therapie

<https://www.clinicaltrials.gov>

Trial sites over gans de wereld

Leg het voor aan het **MAB: Molecular Advisory Board**

**RAS mutaties, Kras mutaties**

**MEK inhibitie, PIK3CA alteraties**

**AKT1 alteraties, PTEN alteraties, .....**



## 1.7 ONDERSTEUNENDE THERAPIE

Bij bewezen botmetastasen:

- zoledronaat 4 mg/3-4 w i.v. met substitutie met Calcium en vit D
- denosumab 120 mg/ 4w S.C. met substitutie met Calcium en vit D

## 1.8 STAGERING

### 8<sup>th</sup> Edition of the TNM Classification:

T – Primary Tumour	
<b>Tx</b>	Primary tumour cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumour
<b>T1</b>	Tumour 3 cm or less in greatest diameter surrounded by lung or visceral pleura, without evidence of main bronchus
<b>T1a(mi)</b>	Minimally invasive adenocarcinoma
<b>T1a</b>	Tumour 1 cm or less in greatest diameter
<b>T1b</b>	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm
<b>T1c</b>	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm
<b>T2</b>	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features: Involves main bronchus (without involving the carina), invades visceral pleura, associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region
<b>T2a</b>	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm
<b>T2b</b>	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm
<b>T3</b>	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall, phrenic nerve, parietal pericardium, or associated separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
<b>T4</b>	Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

*International Association for the Study of Lung Cancer, 2015*

<b>N – Regional Lymph Nodes</b>		
<b>Nx</b>		Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>		No regional lymph node metastasis
<b>N1</b>		Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
<b>N2</b>		Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
<b>N3</b>		Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular lymph node(s)

<b>M – Distant Metastasis</b>		
<b>M0</b>		No distant metastasis
<b>M1</b>		Distant metastasis
	<b>M1a</b>	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion
	<b>M1b</b>	Single extrathoracic metastasis in a single organ
	<b>M1c</b>	Multiple extrathoracic metastases in one or several organs

*International Association for the Study of Lung Cancer, 2015*

**Notes:**

1. The uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.
2. Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple microscopical examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumour, and the fluid is non-bloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging element and the patient should be classified as M0.

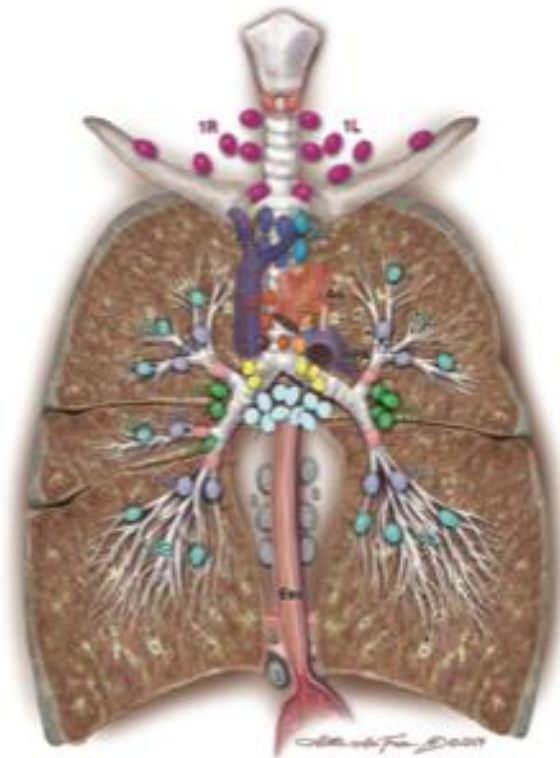


## 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>M1</i> <i>a</i>	<i>M1</i> <i>b</i>	<i>M1c</i>
<i>T1a</i>	<b>IA1</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<i>T1b</i>	<b>IA2</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<i>T1c</i>	<b>IA3</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<i>T2a</i>	<b>IB</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<i>T2b</i>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<i>T3</i>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIC</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<i>T4</i>	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIC</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>

*International Association for the Study of Lung Cancer, 2015*

**International Association for the Study of Lung Cancer Nodal Chart with Stations and Zones**



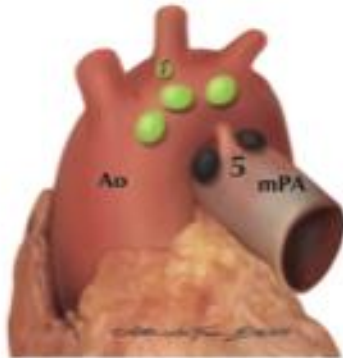
**Supraclavicular zone**  
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

**SUPERIOR MEDIASTINAL NODES**

**Upper zone**  
 2R Upper Paratracheal (right)  
 2L Upper Paratracheal (left)  
 3a Prevascular  
 3p Retrotracheal  
 4R Lower Paratracheal (right)  
 4L Lower Paratracheal (left)

**AORTIC NODES**

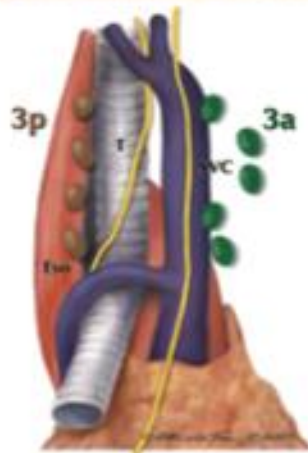
**AP zone**  
 5 Subaortic  
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)



**INFERIOR MEDIASTINAL NODES**

**Subcarinal zone**  
 7 Subcarinal

**Lower zone**  
 8 Paraesophageal (below carina)  
 9 Pulmonary ligament



**N1 NODES**

**Hilar/Interlobar zone \***  
 10 Hilar  
 11 Interlobar

**Peripheral zone**  
 12 Lobar  
 13 Segmental  
 14 Subsegmental

## Axial #1



*Alotta Ann Frasin MD ©2008*

2R

2L

### Abbreviations:

Ao – aorta

Az – azygos vein

Eso – oesophagus

InV – innominate vein

LLLb – left lower lobe bronchus

LtInV – left innominate vein

LtMB – left mainstem bronchus

LtPA – left pulmonary artery

LtSCA – left subclavian artery

LtSPV – left superior pulmonary vein

mPA – main pulmonary artery

RtInV – right innominate vein

RtMB – right mainstem bronchus

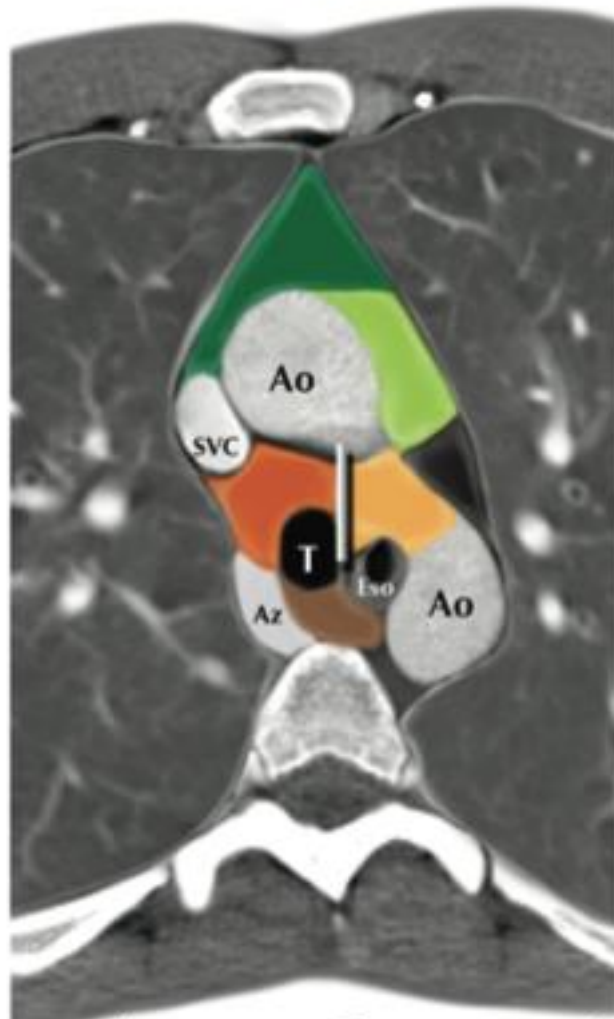
RtPA – right pulmonary artery

LtPA – left pulmonary artery

SVC – superior vena cava

T – trachea

## Axial #2



*Alotta Ana Frazin MD ©2008*

3a

3p

4R

4L

5

6

### Abbreviations:

Ao – aorta

Az – azygos vein

Eso – oesophagus

InV – innominate vein

LLLb – left lower lobe bronchus

LtInV – left innominate vein

LtMB – left mainstem bronchus

LtPA – left pulmonary artery

LtSCA – left subclavian artery

LtSPV – left superior pulmonary vein

mPA – main pulmonary artery

RtInV – right innominate vein

RtMB – right mainstem bronchus

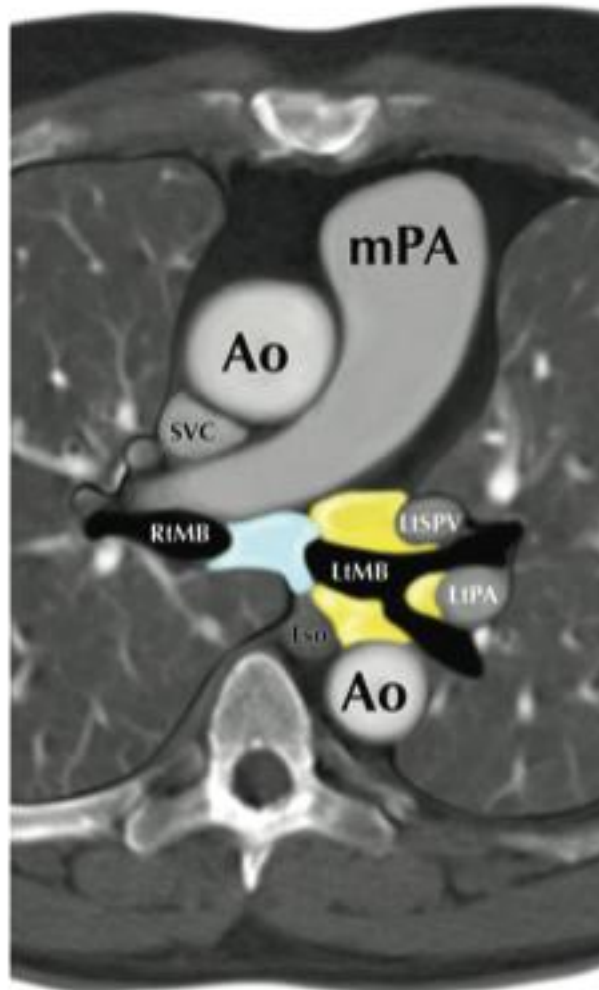
RtPA – right pulmonary artery

LtPA – left pulmonary artery

SVC – superior vena cava

T – trachea

### Axial #3

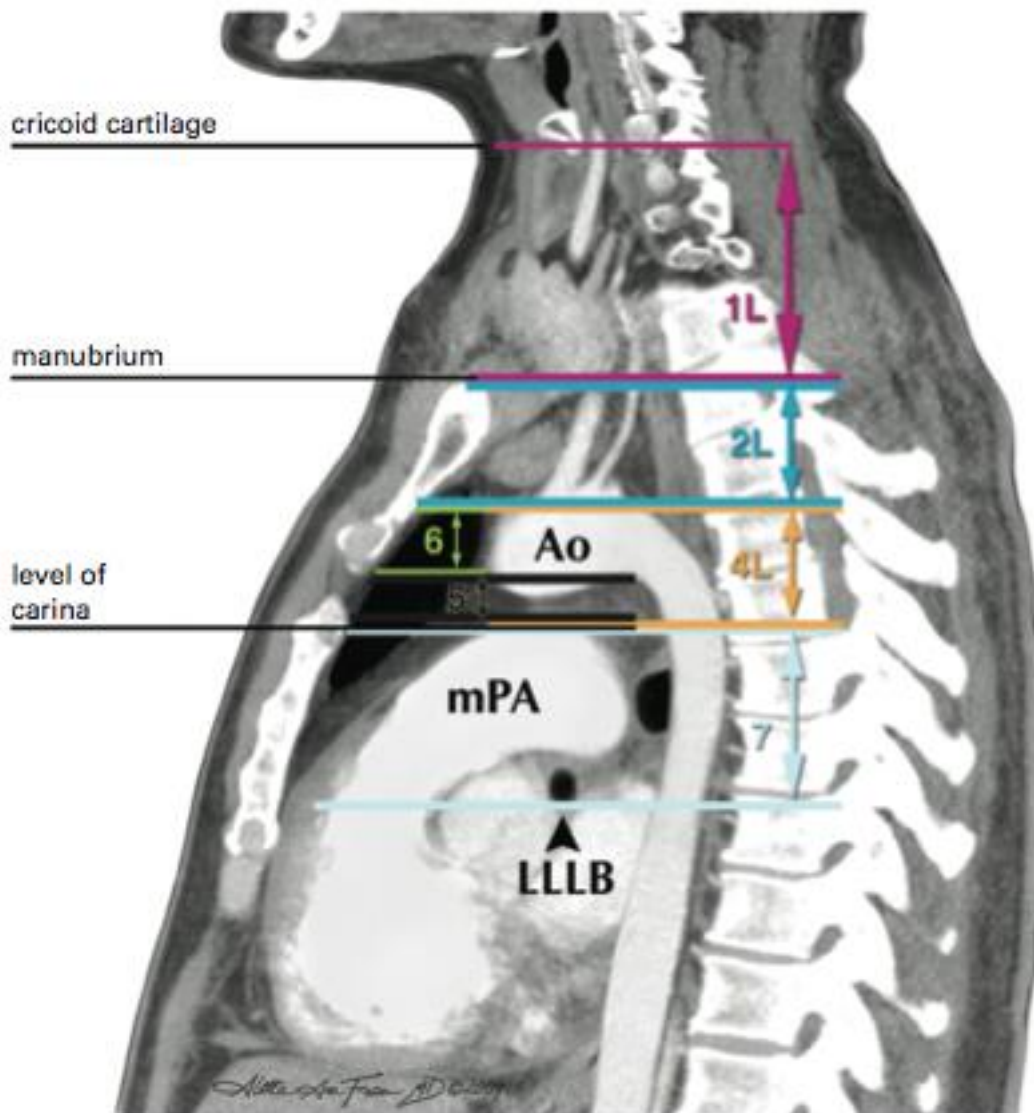


*Alotta Ann Frasin MD ©2008*





## Saggital Left

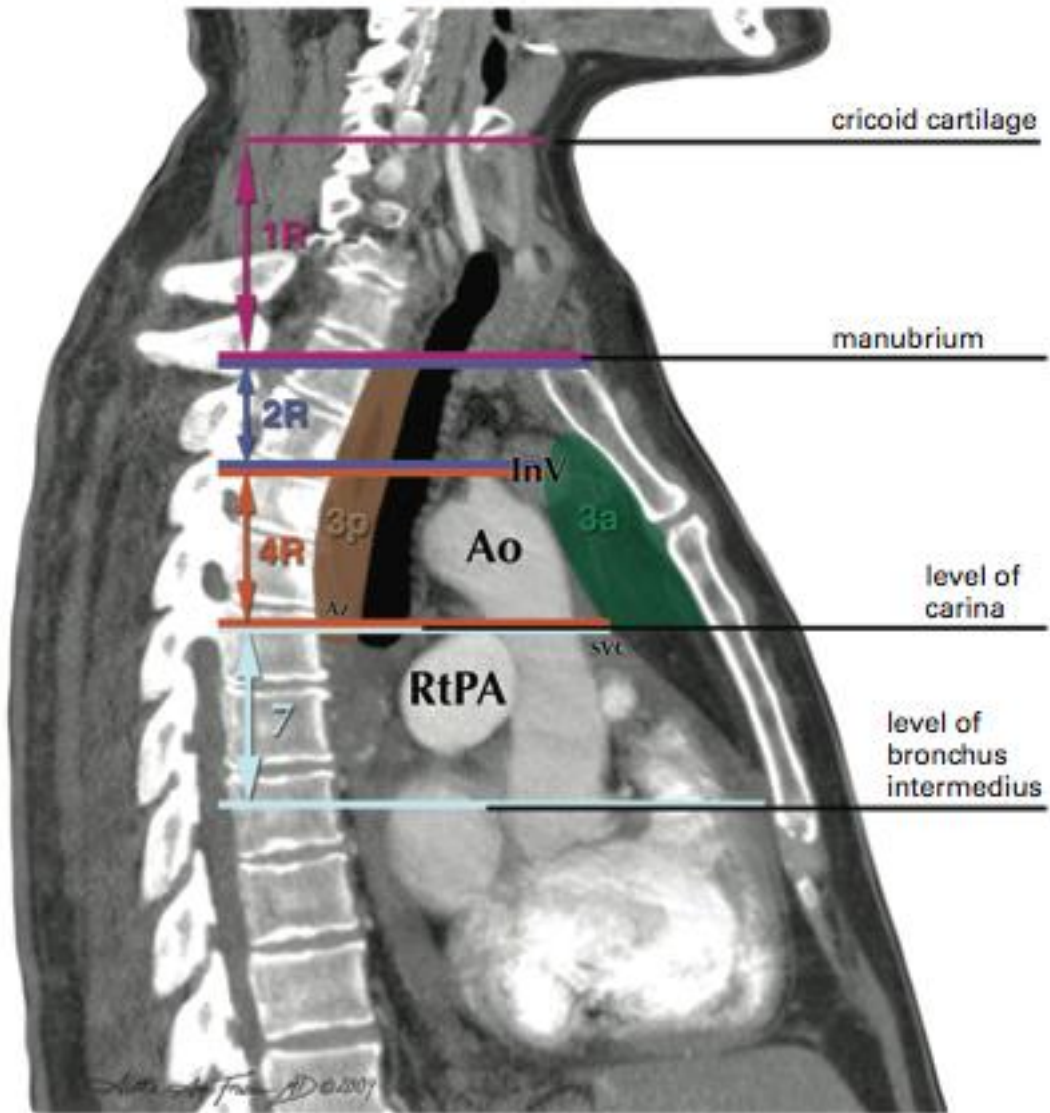


### Abbreviations:

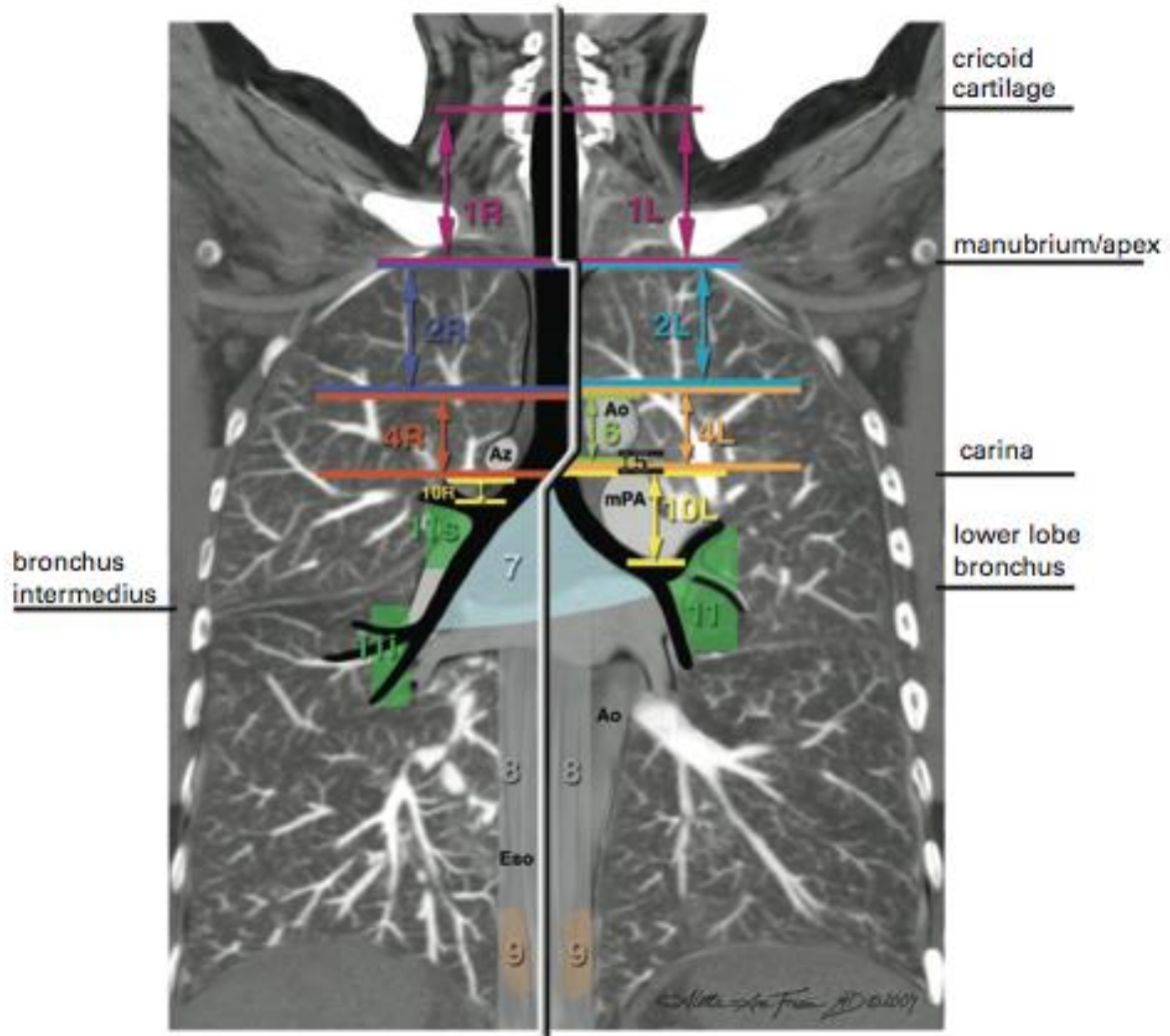
Ao – aorta  
 Az – azygos vein  
 Eso – oesophagus  
 InV – innominate vein  
 LLLB – left lower lobe bronchus  
 LtInV – left innominate vein  
 LtMB – left mainstem bronchus  
 LtPA – left pulmonary artery

LtSCA – left subclavian artery  
 LtSPV – left superior pulmonary vein  
 mPA – main pulmonary artery  
 RtInV – right innominate vein  
 RtMB – right mainstem bronchus  
 RtPA – right pulmonary artery  
 LtPA – left pulmonary artery  
 SVC – superior vena cava  
 T – trachea

# Saggital Right



## Coronal



Ao – aorta

Az – azygos vein

Eso – oesophagus

InV – innominate vein

LLLB – left lower lobe bronchus

LtInV – left innominate vein

LtMB – left mainstem bronchus

LtPA – left pulmonary artery

LtSPV – left superior pulmonary vein

mPA – main pulmonary artery

RtInV – right innominate vein

RtMB – right mainstem bronchus

RtPA – right pulmonary artery

LtPA – left pulmonary artery

SVC – superior vena cava

T – trachea



## 2 BEHANDELING VAN HET KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

### 2.1 INLEIDING

Dit protocol behandelt de kleincellige longtumoren. In bijzonder de “mixed” tumoren (gemengd NSCLC/SCLC): steeds behandeling als SCLC. Alle overige types vallen buiten dit protocol.

De diagnose wordt bij voorkeur gesteld op een biopsie. Indien dit niet mogelijk is, kan de diagnose ook op cytologie gesteld worden, met inachtneming van de differentiaal diagnose met andere tumoren.

### 2.2 STAGERING

8<sup>e</sup> TNM classification (2017) (zie protocol Niet-kleincellig bronchuscarcinoom)

In de praktijk :

- Limited disease: hemithorax waar de tumor ligt, mediastinum met bilaterale lymfeklieren, bilaterale supraclaviculaire lymfeklieren, ipsilaterale pleura-effusie (ook als het vocht cytologisch positief is)
- Extensive disease: elke verdere uitbreiding

### 2.3 DIAGNOSTIEK

#### 2.3.1 Tumorstagering

- anamnese (aantal pakjaren, beroepsaspecten (o.a. asbest)) en klinisch onderzoek (WHO score (zie bijlage) en gewichtsverandering (% in laatste 3 mnd))
- bloedonderzoek (hematologie, leverfuncties, nierfuncties, CEA, NSE)
- RX thorax face+profiel
- CT thorax
- bronchoscopie met histologie
- longfunctie (volumes, diffusie, bloedgassen), EKG
- PET-CT: geeft 27% verandering in RT veld of stagering bij SCLC.

*Alleen op indicatie:*

- pleurapunctie of –biopsie voor verkrijgen histologie
- transthoracale punctie onder CT of TBNA of EBUS
- transoesofagale echografie (EUS)

#### 2.3.2 Screening op metastasen

- klinisch onderzoek (palpatie lymfeklieren, lever)
- CT hersenen of bij voorkeur MRI hersenen PET-CT

*Alleen op indicatie:*

- EUS of EBUS fijne naaldaspiratie
- mediastinoscopie
- pleuroscopie
- MRI lever/bijnieren, wervelzuil of schedel
- Punctie lever of bijnier

## **2.4 MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING**

### **2.4.1 Algemene beleidslijn kleincellige longcarcinomen**

*Limited disease (pleuravocht met negatieve cytologie):*

#### **Concomitante chemoradiatie:**

- behandeling van eerste keuze vanwege de hogere responsen t.o.v. sequentiële chemoradiatie
- start radiotherapie:
  - goede respons op de chemotherapie start radiotherapie gelijktijdig met de 2<sup>e</sup> kuur
  - minder goede respons (nog te groot restvolume na 1<sup>e</sup> kuur): in overleg met de radiotherapeut kan beslist worden om de radiotherapie uit te stellen tot de 3<sup>e</sup> cyclus of zelfs tot na de chemotherapie (4 cycli)
  - geen respons op 4 cycli chemotherapie: palliatieve radiotherapie overwegen
- Cisplatinum gebaseerde chemotherapie.

#### **Sequentiële chemoradiatie:**

- indien de behandelend longarts de combinatie chemoradiatie te toxisch acht voor de patiënt kan de radiotherapie ook gegeven worden na beëindigen van de chemotherapie
- herevaluatie na 4-6 cycli chemotherapie:
  - bij respons of stabiele ziekte: radiotherapie met curatieve intentie
  - bij progressieve ziekte: radiotherapie met palliatieve intentie overwegen

#### **Pancraniële radiotherapie:**

- bij bereiken van respons: adjuvante profylactische hersenbestraling, bijwerking met patiënt bespreken en mee in de keuze betrekken.

*Limited disease (pleuravocht met positieve cytologie):*

- sequentiële chemoradiatie indien het vocht verdwijnt tijdens/na de chemotherapie
- indien het vocht niet verdwijnt: behandelen als extensive disease

*Extensive disease*

- chemotherapie (carboplatin (AUC 5 dag 1) en etoposide (100 mg/M2 dag 1-3) en atezolizumab 1200 mg d1, q3 w in totaal 4 kuren, daarna enkel verder met de

immunotherapie tot progressie) , cave inclusie- en exclusiecriteria in medical need programma, informed consent laten tekenen door patient.

- profylactische pancraniële irradiatie indien respons op de 1ste-lijnschemotherapie wordt bij voorkeur niet meer uitgevoerd (te bespreken op MOC overleg)
- Thoracale RT (10 tot 15 x 3 Gy) na belangrijke tot complete respons op chemotherapie (ook op de afstandsmetastasen, te bespreken op MOC overleg)
- palliatieve radiotherapie op indicatie (1 x 8Gy, 5 x 4 Gy, 10 tot 15 x 3 Gy)

NB Ook bij *vena-cava-superior-syndroom* en *hersensmetastasen* kan er eerst gestart worden met chemotherapie.

### *Recidief :*

- sensitief recidief = recidief meer dan 3 maanden na het uitvoeren van de laatste therapie : herhalen van de initiëel gegeven chemotherapie
- resistent recidief = recidief binnen 3 maanden na beëindigen van de therapie: palliatie

## **CHIRURGIE**

Enkel bij T1-2, N0: in de praktijk vaak toevallige vondst na resectie van coin lesion. Steeds nabehandeling met cisplatinum-gebaseerde chemotherapie en profylactische pancraniële irradiatie.

Max T1-3, N0-1, M0: N2 negatief bewezen met mediastinoscopie

# **RADIOTHERAPIE**

## ***Locoregionale radiotherapie met curatieve intentie***

*Limited disease:*

locoregionale radiotherapie in hoge dosis

### Techniek en dosis

- bestraling van de primaire longtumor (postchemotherapie volume) en de initieel PET positieve mediastinale klieren
- dosis:
- 66 Gy/33#
- 45 Gy/30# (30 x 1,5 Gy) twee fracties per dag met interval van minimum 6 uren.
- bij concomitante chemoradiatie wordt de pancraniële radiotherapie uitgesteld tot na de chemotherapie

*Extensive disease:*

geen standaard behandeling, radiotherapie met palliatieve intentie overwogen (10 tot 15 Gy x 3 Gy)

## ***Prophylactische Pancraniële radiotherapie (PCI)***

limited disease in complete remissie en bij uitgesproken partiele respons

extensive disease in complete remissie en bij uitgesproken partiele respons

- standaard behandeling: 10 x 2,5 Gy pancraniëel, te starten 2 w na de laatste chemotherapie (binnen 2 mnd na stoppen van de radiotherapie op de long)

## ***Palliatieve radiotherapie***

Indicatie individueel te bepalen:

- radiotherapie voor tumor- of symptoomcontrole op primaire en/of gemetastaseerde locaties, vooral op klinische indicatie
  - hersenmetastasen
  - bij compressie (vena cava superior syndroom, obstructie oesofagus of bronchus)
  - bij bloedingen
  - bij pijn (botmetastasen, ingroei in omliggende structuren)

Dosis:

- afhankelijk van de aard, het aantal en de lokalisatie van het doelvolumen en afhankelijk van de conditie en levensverwachting van de patiënt; vele schema's zijn mogelijk: (1 x 8Gy, 5 x 4 Gy, 10 tot 15 x 3 y)

## CHEMOTHERAPIE

### *Limited disease*

De standaardbehandeling is:

- Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> dag 1,2,3 om de 3 weken of 75 mg/m<sup>2</sup> d1
- Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1,2,3 om de 3 weken

Het aantal cycli is 4-6 (zie onder *multidisciplinaire behandeling*)

- Bij sequentiële therapie kan ook carboplatinum/etoposide worden gebruikt.

### *Extensive disease*

1<sup>e</sup> lijn

- Carboplatin AUC 5 dag 1 om de 3 weken
- Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1,2,3 om de 3 weken
- Atezolizumab 1200 mg dag 1 om de 3 weken (enkel via stalen van Roche, medical need programma)

Het aantal cycli is 4 in combinatie chemo en immuno, daarna enkel atezolizumab verder om de 3 weken tot progressie (zie onder *multidisciplinaire behandeling*)

2<sup>e</sup> lijn

- Topotecan 2,3 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 om de 3 weken (tabletten van 0,25 en 1 mg) te starten binnen de 45 tot 180 dagen na de laatste chemotherapie, vaak gereduceerde dosis gezien hematologische toxiciteit.

Recidief na 3-6 maanden:

- herhaling van 1<sup>e</sup> lijns chemotherapie

# 3. BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM

## INLEIDING

Dit protocol behandelt het mesotheliom. Alle overige types vallen buiten dit protocol.

Nieuwe 8<sup>e</sup> TNM classificatie van maligne pleuraal mesotheliom.

T1	Tumor involving the ipsilateral parietal or visceral pleura only
T2	Tumor involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>– diaphragmatic muscle</li> <li>– pulmonary parenchyma</li> </ul>
T3	Tumor involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>– endothoracic fascia</li> <li>– mediastinal fat</li> <li>– chest wall, with or without associated rib destruction (solitary, resectable)</li> <li>– pericardium (nontransmural invasion)</li> </ul>
T4	Tumor involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>– chest wall, with or without associated rib destruction (diffuse or multifocal, unresectable)</li> <li>– peritoneum (via direct transdiaphragmatic extension)</li> <li>– contralateral pleura</li> <li>– mediastinal organs (esophagus, trachea, heart, great vessels)</li> <li>– vertebrae, neuroforamen, spinal cord, or brachial plexus</li> <li>– pericardium (transmural invasion with or without pericardial effusion)</li> </ul>
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph-node metastases
N1	Metastases to ipsilateral intrathoracic lymph nodes (including ipsilateral bronchopulmonary, hilar, subcarinal, paratracheal, aortopulmonary, paraesophageal, peridiaphragmatic, pericardial, intercostals, and internal mammary nodes)
N2	Metastases to contralateral intrathoracic lymph nodes, metastases to ipsilateral or contralateral supraclavicular lymph nodes
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastases present

Stage	Tumor	Lymph nodes	Metastases
IA	T1	N0	M0
IB	T2, T3	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1–T3	N2	M0
	T4	N0–N2	M0
IV	Any T4	Any N	M1

### 3.1. BENIGNE

#### 3.1.1. Adenomatoïde tumor

### 3.2. MALIGNE MESOTHELIOOM

#### 3.2.1. Epitheloid mesothelioom

#### 3.2.2. Sarcomatoid mesothelioom

#### 3.2.3. Bifasisch mesothelioom

#### 3.2.4. Andere

CAVE: de pleura is frequente plaats van metastasen en kan verward worden met MPM

Steeds bespreking met mesothelioomcommissie welke regelmatig samenkomt te Gent.

## DIAGNOSTIEK

### Anamnese:

- toegenomen dyspneu
- vaak pijnproblematiek

### Technische onderzoeken:

- Rx en CT-thorax met bovenbuik
- PET-CT scan: meerwaarde beperkt; cave: vals positieve PET na pleurodese.
- MRI thorax: bij overwegen chirurgie om locale tumoruitbreiding te visualiseren ("tumor delineation")
- pleurapunctie bij voorkeur onder echo
- pleurabiopsie via pleuroscopie of echo/ct geleide biopsie
- laboratorium onderzoek: CEA is negatieve marker (niet verhoogd bij mesothelioma)

Meer dan 80% associatie met **asbest** (aanvraag Fonds voor Beroepsziekten en/of Asbestfonds; cytologisch specimen is onvoldoende als bewijs)

# MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING

## Eerste-lijns chemotherapie

- a. Pemetrexed (Alimta®), altijd in combinatie met cisplatinum
  - i. Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> om de 3 w
  - ii. cisplatinum 75 mg/m<sup>2</sup> om de 3 w

*Terugbetaling van pemetrexed is enkel mogelijk in combinatie met cisplatinum, Karnofsky  $\geq 80\%$  en alleen voor mesotheliomen van het epitheliode type; patiënten mogen geen voorafgaande andere chemotherapie hebben gehad.*

- bij toxiciteit op cisplatinum / ouderen / verminderde nierfunctie is carboplatinum een goed alternatief:
- carboplatinum 5 AUC dag 1 q3 w + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> q3w
- **Bij sarcomatoid mesotheliom: carboplatinum (AUC 5) en Tomudex (raltitrexed) 3mg/m<sup>2</sup> om de 3 weken.**

## Maintenance therapie:

Er is geen evidentie voor maintenance therapie ("switch of continuation"); enkel in klinische studies te overwegen

## Tweede lijns chemotherapie:

Er is geen standaardtherapie in de 2de lijn; bij voorkeur worden patiënten (PS 0 of 1) geïnccludeerd in klinische studies.

- vinorelbine 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> IV wekelijks
  
- gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> , dag 1,8 q 3w (*let op is niet terugbetaald voor deze indicatie, medical need (Lilly)*)

## Derde lijns behandeling

**medical need programma's of studies**

## Radiotherapie:

Verschillende indicaties:

- geïndiceerd bij pijn (pall. RT)
- er is geen indicatie meer voor profylactische RT van punctie, scopie, en/of drainage-poorten.
- In studieverband, multimodale behandeling.



## Chirurgie:

1. Chirurgie voor staging en palliatie;  
betere QoL na VATS (partiële pleurectomie) vs standard talc poudrage.

2. Chirurgie met radicale intentie:  
enkel zeer geselecteerde gevallen als deel van trimodaliteits therapie bij voorkeur in studieverband:

- EPP: extrapleurale pneumonectomie en chemoradiatie: wegens hoge mortaliteit (tot 30%) alleen in trialverband
- extended pleurectomie/decorticatie (P/D): idem maar de long blijft in situ
- P/D: verwijdering van tumor zonder resectie van diafragma en pericard.
- Partiële pleurectomie : gedeeltelijke resectie van pariëtale en viscerale tumor

## 4. BEHANDELING VAN HET MALIGNIE THYMOOM

### INLEIDING

Dit protocol behandelt het thymoom. Alle overige types vallen buiten dit protocol. Actueel worden alle thymomen als maligne beschouwd (nieuwe variant = atypisch type A thymoom).

#### WHO 2015 histologic classification of thymic epithelial tumors

Type A <i>atypical type A</i>	Spindle cell or medullary thymoma <i>aggressive variant</i>
Type AB	Mixed thymoma
Type B1	Organoid, Lymphocyte-rich or lymphocytic or predominantly cortical thymoma
Type B2	Cortical thymoma
Type B3	Well-differentiated thymic carcinoma or epithelial thymoma or squamoid thymoma
Type C	Heterogenous thymic carcinoma

Het gekapseld of niet ingekapseld zijn (30 tot 40%) bepaalt vooral de agressiviteit van de tumor.

#### Differentiaal diagnose:

- Thymuscarcinoom
- Kiemceltumoren
- Lymfomen
- Carcinoïden
- Neurogene tumoren

### DIAGNOSTIEK

De CT-thorax en vooral de MRI-thorax kunnen de differentiële diagnose bevorderen en een goede inschatting geven van de invasiediepte (maar niet definitief bepalen). Er is mogelijk een rol voor de PET-scan.

Punctie van operabele tumor vermijden omdat het kapsel dan doorbroken wordt.

Consult neurologie: opsporen myasthenia gravis (spijtstaal voor anti-acetylcholinereceptor bepaling); adequate preoperatieve behandeling (eventueel plasmaferese)

# STAGING (8STE TNM CLASSIFICATIE)

## 8th Edition of the TNM Classification for Epithelial Thymic Tumours Proposed by the IASLC and the ITMIG



### T – Primary Tumour<sup>1,2</sup>

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour encapsulated or extending into the mediastinal fat; may involve the mediastinal pleura
T1a	Tumour with no mediastinal pleura involvement
T1b	Tumour with direct invasion of mediastinal pleura
T2	Tumour with direct invasion of the pericardium (either partial or full-thickness)
T3	Tumour with direct invasion into any of the following: lung, brachiocephalic vein, superior vena cava, phrenic nerve, chest wall, or extrapericardial pulmonary artery or veins
T4	Tumour with invasion into any of the following: aorta (ascending, arch, or descending), arch vessels, intrapericardial pulmonary artery, myocardium, trachea, oesophagus

### N – Regional Lymph Nodes<sup>2</sup>

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in anterior (perithymic) lymph nodes
N2	Metastasis in deep intrathoracic or cervical lymph nodes

<sup>1</sup>T categories are defined by “levels” of invasion; they reflect the highest degree of invasion regardless of how many other (lower level) structures are invaded. T1, level 1 structures: thymus, anterior mediastinal fat, mediastinal pleura; T2, level 2 structures: pericardium; T3, level 3 structures: lung, brachiocephalic vein, superior vena cava, phrenic nerve, chest wall, hilar pulmonary vessels; T4, level 4 structures: aorta (ascending, arch, or descending), arch vessels, intrapericardial pulmonary artery, myocardium, trachea, oesophagus.

<sup>2</sup>Involvement must be pathologically confirmed in pathological staging.

### M- Distant Metastasis<sup>2</sup>

M0	No pleural, pericardial, or distant metastasis
M1	Pleural, pericardial, or distant metastasis
M1a	Separate pleural or pericardial nodule(s)
M1b	Pulmonary intraparenchymal nodule or distant organ metastasis

## Stage Grouping for the 8th Edition of the TNM Classification of Epithelial Thymic Tumours Proposed by the IASLC and the ITMIG

IASLC



Conquering Thoracic Cancers Worldwide

STAGE	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Any T	N1	M0
	Any T	N0,1	M1a
IVB	Any T	N2	M0,1a
	Any T	Any N	M1b

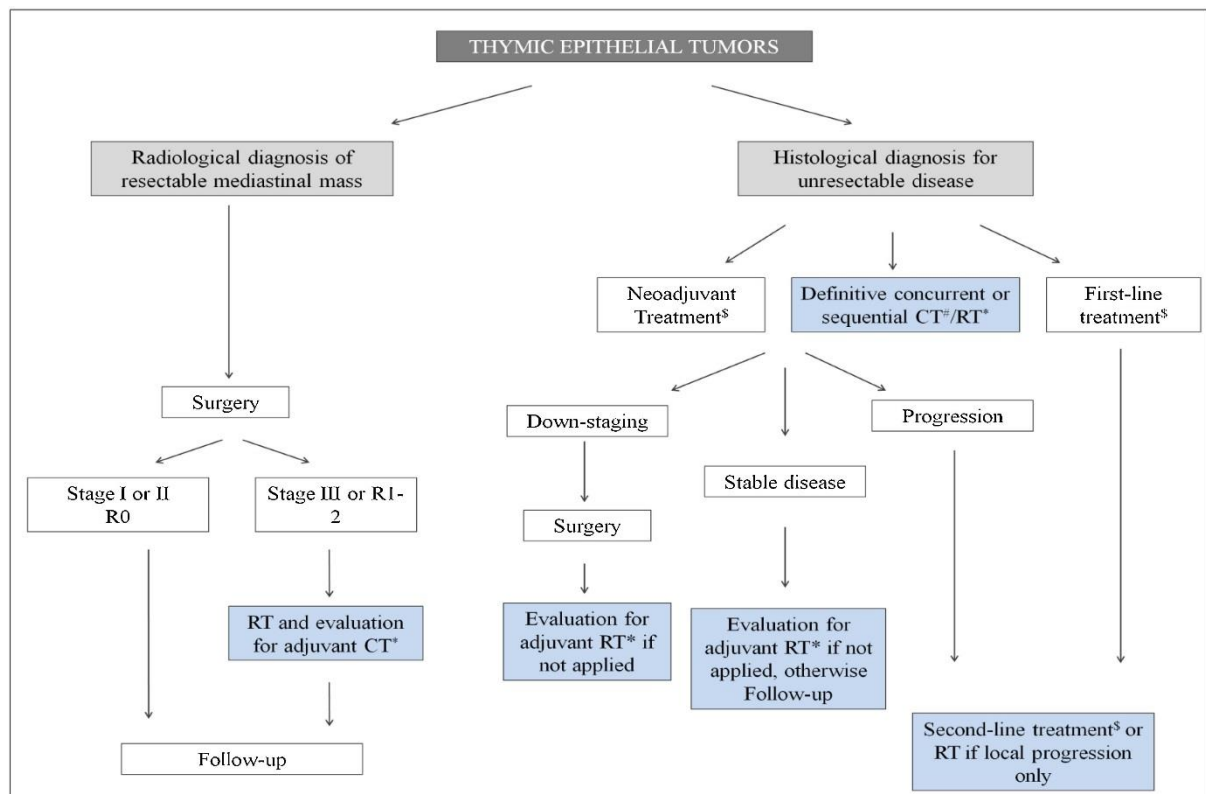
### References

1. Detterbeck F. International Thymic Malignancies Interest Group. *J Thorac Oncol* 2010; 5: s365-s370.
2. Detterbeck FC. The creation of the International Thymic Malignancies Interest Group as a model for rare diseases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2012; p: 471-474.
3. Huang J, Ahmad U, Antonicelli A et al. Development of the International Thymic Malignancies Interest Group international database: an unprecedented resource for the study of a rare group of tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1573-1578.
4. Marom EM, Detterbeck FC. Overview. *J Thorac Oncol* 2014; 9: s63-s64.
5. Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M et al. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposals for the T component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9: s73-s80.
6. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC et al. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposals for the N and M components for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9: s81-s87.
7. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D et al. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9: s65-s72.
8. Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC et al. The ITMIG/IASLC thymic epithelial tumors staging project: a proposed lymph node map for thymic epithelial tumors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9: s88-s96.

© International Association for the Study of Lung Cancer



# MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING



Critical Reviews in Oncology/Hematology 2016; 99, 332-350  
DOI: (10.2016/j.critrevonc.2016.01.012)

## Stadium I - II

### -Chirurgische resectie:

- geniet voorkeur indien volledige resectie kan bekomen worden. Goed omkapseld en volledig verwijderd: kans op recidief is kleiner dan 2%. Geen nabehandeling nodig.
- kleinere tumoren (tot 5cm): kunnen ook minimaal invasief worden benaderd d.m.v. VATS (thoracoscopisch) of RATS (robot) naast klassieke sternotomie
- bij myasthenia obliqua uitgebreide thymectomie; zonder myasthenia kan thymomectomie (enkel resectie thymoom) overwogen worden
- steeds ook mediastinale klierdissectie associëren (N1 + zo vergroot, ook N2), zeker bij thymuscarcinoom!

## Stadium III-IV

Operabel

### Chirurgische resectie:

“En bloc” resectie indien mogelijk (nervus phrenicus kan unilateraal doorgenomen worden, dan eventueel diafragmaapplicatuur te overwegen)

Inductiechemo- of inductiechemoradiotherapie kan overwogen worden (vooral bij thymusca.)

Postoperatieve radiotherapie:

betere lokale controle en overleving  
overwogen bij:

- kapselinvasie
- onvolledige resectie

Inoperabel

wegens

- medische redenen
- ernstige invasie van omliggende organen
- metastasen op afstand

Radiotherapie

Indien medisch/technisch mogelijk tot 60 Gy

Chemotherapie:

Er is geen standaard chemotherapie voor het maligne thymoom. (verschillende combinaties mogelijk, meestal op basis van cisplatinum). Patiënten dienen bij voorkeur in klinische trials behandeld te worden.

## - 5. BRONCHIALE NEURO-ENDOCRIENE TUMOREN (NET)

### - INLEIDING

Zeldzame (2% van de primaire bronchuscarcinomen), laaggradige traag groeiende neuro-endocriene tumor, meestal centraal groeiend, sterk gevasculariseerd, soms multifocaal.

Geen verband met roken.

Groeit dikwijls endobronchiaal als een 'poliep', maar kan ook sterk in de diepte infiltreren (is dan moeilijk bronchoscopisch te verwijderen)

### - DIAGNOSTIEK

Klinisch vooral hemoptoe, bronchusobstructie met recidiverende pneumoniën of hoesten.

Verskillende zeldzame paraneoplastische syndromen zoals Cushingsyndroom (ACTH), acromegalie (GH) of carcinoïdsyndroom (5HT, zz bij longNET, ook zonder levermeta's!) mogelijk.

### *Tumorstaging (TNM)*

diagnose meestal via bronchoscopie met histologie (cytologie onvoldoende);soms echo-endoscopie; ¾ ligt centraal

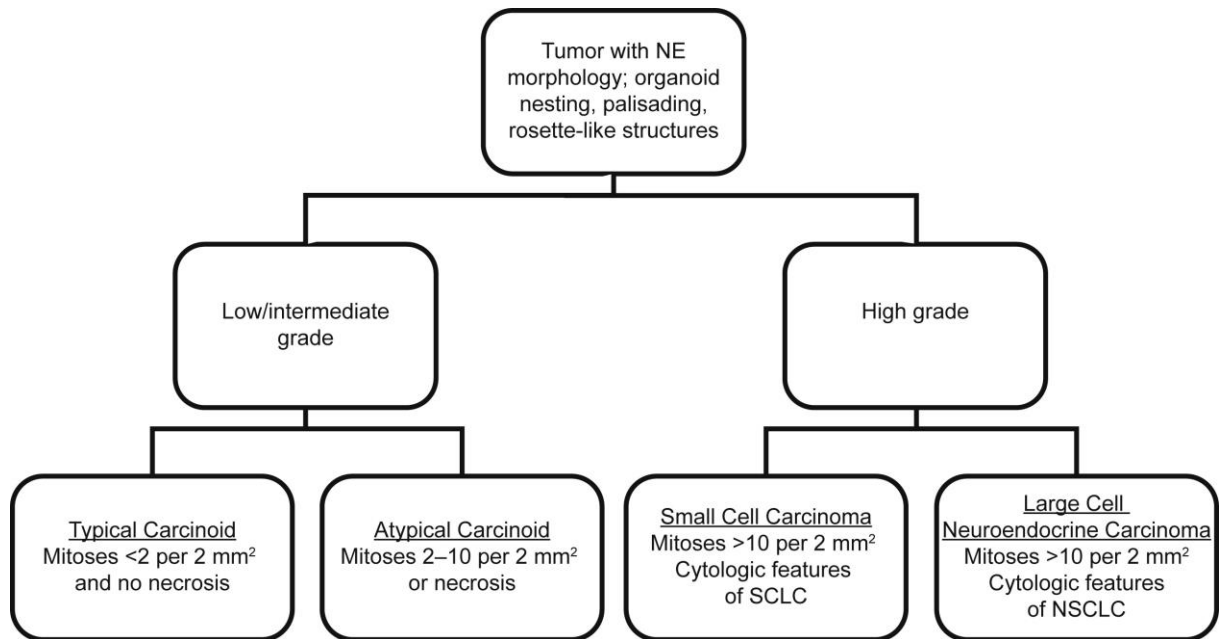
CT thorax (invasie en LN); (MRI THORAX)

verdere oppuntstelling met labo, EKG, LFO zoals voor andere tumoren in principe GEEN PET-CT behalve voor SCLC en neuro endocriene grootcellige tumoren (LCNEC).

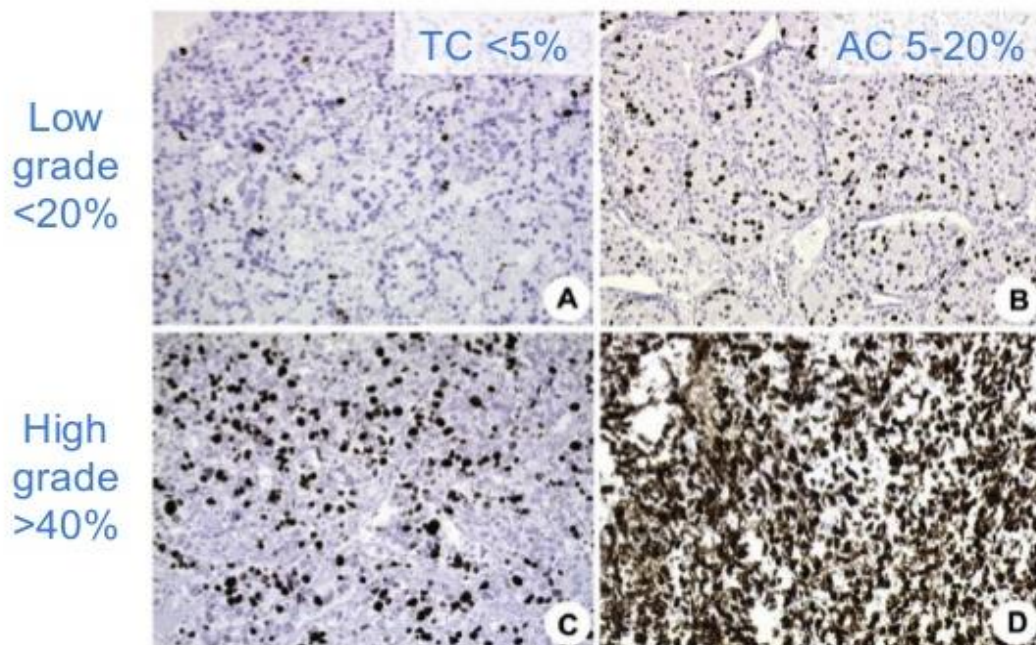
WEL DOTANOC (UZA) omdat 80% van de typische bronchiale carcinoid tumoren somatostatin receptors exprimeren.

bij vermoeden carcinoïd syndroom: 5HIAA, serotonine in urine

bij uitgebreide, gemetastaseerde letsels: chromogranine A (CgA) in het serum om op te volgen, NSE kan ook nuttig zijn



### Ki-67 Index



**Figure 2.** Ki-67 labeling index distribution in the four subtypes of lung neuroendocrine tumors: typical carcinoid (A), atypical carcinoid (B), large cell neuroendocrine carcinoma (C), and SCLC (D). Reprinted from Pelosi et al.<sup>30</sup> with permission.



Onderscheid tussen:

Typisch carcinoïd (graad 1): zeldzame mitosen (<2/ 2mm<sup>2</sup>)

geen necrose  
Ki-67 (index van proliferatie) <= 2%

10 % regionale klieren (weinig invloed op prognose ??)  
3 % metastasen op afstand (bot en lever)  
90 % tien-jaars overleving na volledige resectie

Atypisch carcinoïd (graad 2): architecturale desorganisatie  
necrose aanwezig  
meer mitosen (2-10/ 2mm<sup>2</sup>)  
cytologische atypie alleen niet voldoende  
Ki-67 3-20 %

30-60 % regionale klieren (ongunstigere prognose)  
10-20 % metastasen op afstand  
iets mindere tien-jaars overleving 60-70%  
iets frequenter perifeer gelegen  
soms op biopsie moeilijk te onderscheiden van SCLC

Slecht gedifferentieerd of NEC (graad 3): mitosen >20/2mm<sup>2</sup>  
Ki-67 > 20 %  
= groot- (LCNEC) of kleincellig (SCLC) neuro-endocrien carcinoom  
= zie elders

## - **BEHANDELING:**

Steeds multidisciplinair bespreken zowel in MOC als via de NET-specifieke MOC (aangeven aan het NET-WERK bij [lesley.debacker@uza.be](mailto:lesley.debacker@uza.be))

### ***Typisch carcinoïd***

-**centraal gelegen en niet in diepte groeiend:** lokale therapie met laser of cryotherapie (en controle na 4-6 weken d.m.v. CT, bronchoscopie +/- echo-endoscopie met biopten) KAN OPTIE ZIJN (pas op dikwijls 'ijsbergletsels') bij beperkte LFO

-**ALLE anderen (centraal-perifeer):** heilkundige resectie met LN-sampling zoals NSCLC, steeds R0 proberen (endobronchiale snijrand >= 5 mm en pulmonaire snijrand > 2 cm; beperktere heilkunde zoals sleeve-resectie of segmentectomie gerechtvaardigd als < 2 cm en in perifeer 1/3 long

-**gemetastaseerd of inoperabel (zelden):** zie atypisch carcinoïd

## ***Atypisch carcinoïd***

-**operabel**: behandelen met volledige resectie en LN-resectie (steeds R0 proberen) zoals NSCLC; bij N2 adjuvante chemo te overwegen, bv. cisplatinum-etoposide; als veel residuele tumor adjuvante radiotherapie te overwegen

-**inoperabel**: palliatieve radiotherapie of laser mogelijk; concomittante chemoradiotherapie met platinum-etoposide eventueel (betere respons bij hogere Ki-67)

### **-gemetastaseerde ziekte:**

- EERSTE lijn: Somatostatine-analogen(SSA) tot progressie
- TWEEDE lijn (ook als eerste lijn chirurgie) bij niet functionele NET's: Everolimus 10 mg tablet 1/dag
- DERDE lijn: PRRT (Peptid Receptor Radionucleotide Therapie)
  - Te bespreken NA DOTANOC
  - Via NET MOC, via UZ Leuven of Bordet (nog niet terugbetaald)
- VIERDE lijn: chemotherapie: bv CAPTEM (capecitabine-temozolomide); platinum-vepesid ? ( eventueel bij hogere Ki-67)

-**unieke metastase** :metastasectomie overwegen bv. Levermeta

## ***Palliatie van carcinoïd syndroom***

- somatostatine-analogen (SSA)
- leverembolisatie bij symptomatische levermeta's
- PRRT
- Telotristat (tryptophan hydroxylase inhibitor) (XERMELO FDA approved) voor SSA-resistente diarree, niet geregistreerd in BCFI.

## **POSTOPERATIEVE OPVOLGING:**

- CT thorax tem bijnieren na 3 maanden, dan om 6 maanden/ 2 j; dan jaarlijks gedurende 5-10 jaar (behalve bij LN-negatief typisch carcinoïd)
- Chromogranine A
- DOTANOC niet routinematig

## 6. SULCUS SUPERIOR EN PANCOAST TUMOREN

### DEFINITIES

- sulcus superior tumor: tumor van de apex van de long met invasie van 1<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> rib en pijn in dermatomen C8, T1 en T2
- pancoast tumor: sulcus superior tumor met:
  1. zwakte/atrofie van de handspieren, krachtsverlies, voosheid of
  2. Horner syndroom (sympaticus, ganglion stellatum)
    - ptosis bovenste ooglid
    - miosis
    - enophthalmie
    - anhydrosis

### STAGERING

- conform NSCLC
- altijd MRI thorax voor bepaling van de uitgebreidheid van het letsel (doorgroei in thoraxwand en/of plexus): cave 30-40% vals-positieve of vals-negatieve uitslag)

T3 tumor	thoraxwandinvasie
T4 tumor	invasie van de plexus brachialis   invasie van het mediastinum   invasie van het wervellichaam

### THERAPIE

T3 T4 N0 N1 M0 (negatieve mediastinoscopie): schema Rush, SWOG 9416 (in functie van de algemene conditie van de patiënt)

- inductie chemotherapie:
  - cisplatinum 50 mg/m<sup>2</sup> d 1,8,29,36
  - etoposide 50 mg/m<sup>2</sup> d 1-5,29-33
- radiotherapie 45 Gy/25#, te starten op dag 2
  - *herevaluatie*: (CT thorax, MRI hersenen, MRI Thorax, PET scan, LFO, ev. botscan)
- **1/ chirurgie**: in principe een “uitgebreide *en bloc*” resectie 3-5 w na de laatste therapie
  - postoperatieve chemotherapie (2 cycli tijdens de radiotherapie, dan chirurgische resectie en na resectie nog 2 kuren chemotherapie als patiënt niet te zwak is)
  - geen postoperatieve radiotherapie
- **2/ Zo inoperabel**
  - verder externe radiotherapie : bijkomende dosis: 10 x 2 Gy

T3 T4 N2 M0

- zie algemeen protocol NSCLC

# 7. BEHANDELING VAN HET VENA CAVA SUPERIOR SYNDROOM

## INLEIDING

Dit protocol behandelt het Vena Cava Superior syndroom.

## DIAGNOSTIEK

Het vena-cava-superiorsyndroom (VCSS) is een klinische diagnose, geen radiologische.

Hoewel het VCSS vaak beschouwd wordt als een medische urgentie, is dit zelden het geval. Het verdient aanbeveling eerst de oorzaak op te sporen en de histologie vast te stellen, ev. met mediastinoscopie. De palliatieve behandeling kan direct gestart worden, te beginnen met corticoïden.

## MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING

### *Kleincellig carcinoom*

#### Chemotherapie

Ondanks het feit dat de tumor goed reageert op radiotherapie is in geval van VCSS bij het kleincellig bronchuscarcinoom de voorkeursbehandeling chemotherapie.

### *Niet-kleincellig carcinoom*

#### Radiotherapie

- 5 x 4 Gy of TO tot 15 x 3 Gy
- STENT vena cava superior te overwegen

### *Recidief na chemotherapie en/of radiotherapie*

Plaatsing van endovasculaire stent

## 8. BEHANDELING VAN DUBBELE TUMOREN

Bij 0.5% van alle NSCLC komt een synchronoon tumoraal letsel voor (komt meer voor bij plaatepitheelcelcarcinoom)

1. multipele letsels in de primaire tumorlob = T3
2. letsel in een andere ipsilaterale lob = T4
3. letsel in contralaterale kwab = M1a

Multipele synchrone tumoren moeten beschouwd worden als aparte tumoren en apart gestadiëerd en behandeld worden (ongeveer 1 op 7 patiënten).

*CAVE:* een op drie patiënten hebben gemengde letsels: benigne en maligne!

### BEHANDELING

Chirurgie (pneumonectomie of bilaterale thoracotomie in 2 tijden) van de 2 verdachte letsels is acceptabel mits agressieve stadiëring (inclusief mediastinoscopie).

Vaak is de anatomopathologie van het tweede letsel pas peroperatief bekend.

T3N0 = st IIB en T3N1 = st IIIA

- Heelkunde
- adjuvante chemotherapie bij fitte patiënten te overwegen
- adjuvante radiotherapie bij R1 of R2 resecties (voor uitleg over het begrip R0, R1 of R2 resectie zie hoofdstuk *Chirurgie*); carcinoma *in situ* in de snijrand is geen indicatie voor radiotherapie
- adjuvante radiotherapie bij R0 resecties steeds te bespreken in functie van OK en APD-verslag
- medisch inoperabel: loco-regionale radiotherapie in curatieve opzet (indien mogelijk gezien longfunctie en het doelvolumen van de radiotherapie) eventueel in combinatie met chemotherapie

T3N2 = st IIIB

- inductie chemotherapie (zie onder *chemotherapie NSCLC*), bij voorkeur in studieverband
- evaluatie respons t.h.v. mediastinum door een van de volgende technieken:
  - (re)mediastinoscopie
  - VATS
  - EUS/EBUS
  - exploratieve thoracotomie (alleen indien geen andere optie mogelijk)
- bij complete respons van de mediastinale lymfeklieren (van N2 naar N0) radicale chirurgie te overwegen (complete respons dient bevestigd te worden tijdens de thoracotomie, cave pneumonectomie hoge mortaliteit), anders chemoradiatie met curatieve intentie
- bij partiële respons of stabiele ziekte van de mediastinale klieren (persisterende N2) chemoradiatie (voor lokale controle) met curatieve intentie

- adjuvante radiotherapie in curatieve opzet wanneer na chirurgie N2 positieve klieren werden teruggevonden
- alternatief of in geval van niet-reseceerbare tumor: chemoradiatie zonder chirurgie. Concurrente chemoradiatie geniet de voorkeur zeker bij patiënten met goede performance status. Bepaal PDL1, immunotherapie?
- steeds multidisciplinair overleg in de MOC

T4N0, T4N1 = st IIIA

- chirurgie te overwegen: pneumonectomie of lobectomie met wigresectie nodule in andere aangrenzende kwab. Adjuvante CT bij fitte patiënt.

T4N2 = IIIB, T4N3 = st IIIC

- bij voorkeur systemische therapie, radiotherapie zo technisch mogelijk.

M1a door contralaterale nodule:

- als 2 aparte tumoren stageren en eventueel behandelen. Steeds mediastinoscopie om N2 ziekte uit te sluiten. Bij N2 (bewezen via *mediastinoscopie*): geen chirurgie meer en palliatieve therapie overwegen.

## 9. DE SOLITAIRE PULMONALE NODULE

### DEFINITIE

Een solitaire pulmonale nodule is een opaciteit kleiner dan 3 cm, omgeven door normaal longweefsel en zonder geassocieerde atelectase of hilaire opzetting op RX of CT.

De kans op een maligniteit is ongeveer 60% (o.a. afhankelijk van antecedenten, leeftijd, roken, vorm en grootte van het letsel, vetdensiteit op CT).


Solitary pulmonary nodule risk calculator applicaties zijn mogelijk.

<https://reference.medscape.com/calculator/solitary-pulmonary-nodule-risk>

### ETIOLOGIE

Goedaardige oorzaken	Kwaadaardige oorzaken
Infectieuze granulomen	Bronchus carcinoom
Tuberculoom	adenocarcinoom
Histoplasmoom	grootcellig carcinoom
Coccidioïdium	plaveiselepitheelcarcinoom
Hamartoom	kleincellig bronchuscarcinoom
Wegener's granulomatose	Bronchiaal carcinoïd
Reumatoïde longnodule	Longsarcoom
Longabces	Solitaire longmeta
Bronchogene cyste	colon
Arterioveneuze malformatie	nier
Longinfarct	hoofd- en hals tumoren
Lipoom	borst
Amyloïd	sarcomen
Worminfectie met Ascaris	dysgerminomen
Echinococcuscyste	schildklier carcinoom
Dirofilariasis	andere

## ALGORITME VOOR LETSELS <8MM, FLEISCHNER SOCIETY 2017

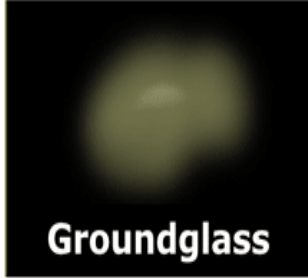


Solid	Size	Follow up		
	< 6 mm (<100mm <sup>3</sup> )	Single	Low risk High risk	No routine follow Optional CT at 12 months
		Multiple	Low risk High risk	No routine follow Optional CT at 12 months
	6-8 mm (100-250mm <sup>3</sup> )	Single	Low risk High risk	CT at 6-12 mo, then consider CT at 18-24 CT at 6-12 mo, then CT at 18-24
		Multiple	Low risk High risk	CT at 3-6 mo, then consider CT at 18-24 CT at 3-6 mo, then CT at 18-24
	> 8 mm (> 250mm <sup>3</sup> )	Single	All	Consider CT at 3 mo, PET/CT or Biopsy
		Multiple	Low risk High risk	CT at 3-6 mo, then consider CT at 18-24 CT at 3-6 mo, then CT at 18-24

NB: Laag risico = weinig of niet gerookt (<100 sigaretten), jonger dan 35 jaar en geen beroepsrisico.

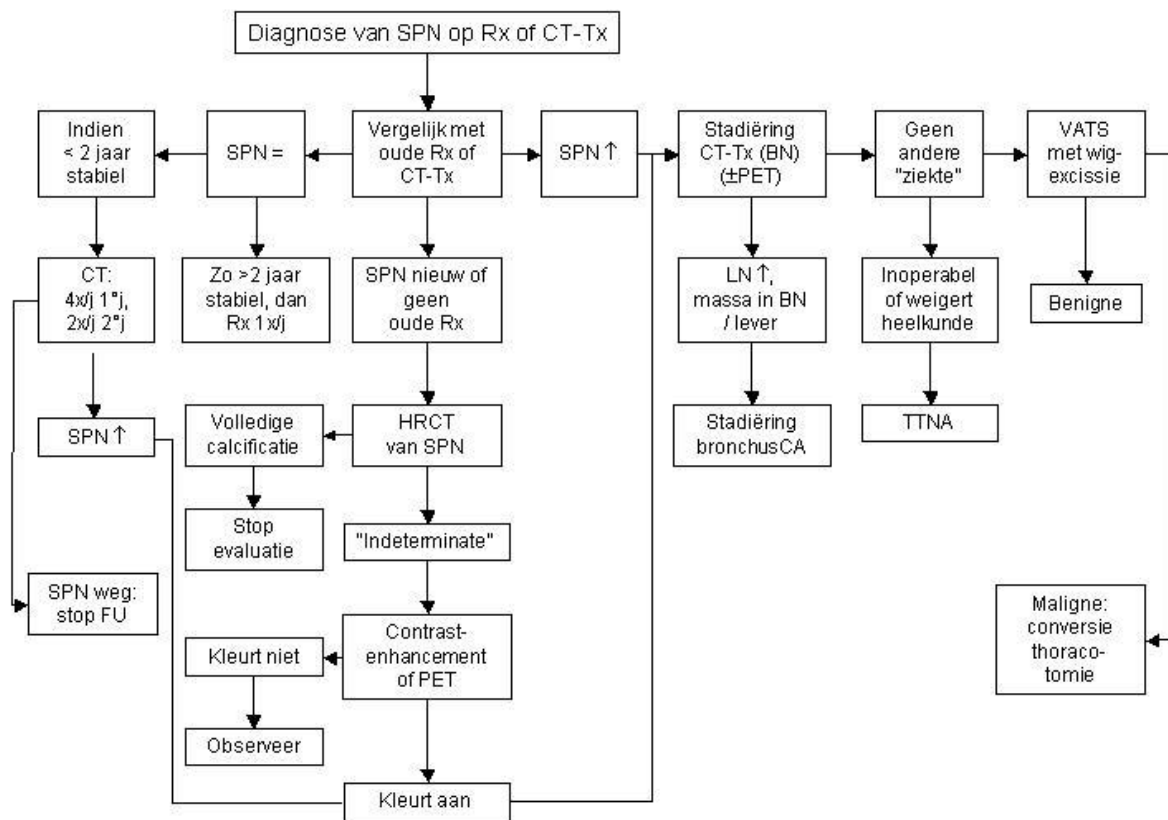
NB: dit algoritme is niet geldig voor letsels met “ground glass attenuation”.



## ALGORITME voor subsoliede longletsels, solitair of multipel

Subsolid	Size	Follow up
 <b>Groundglass</b>	< 6 mm	No FU indicated
	≥ 6 mm	CT at 6-12 months to confirm persistence, then CT at 3 and 5 years
 <b>Part-solid</b>	< 6 mm	No FU indicated
	≥ 6 mm	CT at 3-6 months to confirm persistence, then annual CT for 5 years
 <b>Multiple</b>	< 6 mm	CT at 3-6 months. If stable CT at 2 and 4 years
	≥ 6 mm	CT at 3-6 months. Subsequent management based on most suspicious nodule

# THERAPIE



# 10. BEHANDELING VAN HET MALIGNIE PLEURAVOCHT (=M1A)

## INLEIDING

### Wanneer talcage?:

- vrije luchtwegen (eventueel bronchoscopie)
- WHO < 2
- levensverwachting > 6 weken
- ev. meten van pleurale drukverschil (in cm H<sub>2</sub>O) voor en na de evacuerende punctie (maximaal 500 ml of tot een pleurale druk van -10 cm H<sub>2</sub>O) gedeeld door de hoeveelheid vocht die is verwijderd in ml = *pleurale elastantie*. *Pleurale elastantie* < 15 cm H<sub>2</sub>O/ml.

Volledige ontplooiing van de long is mogelijk: beoordeling via drukverschil of via pleuradrain.

## BEHANDELING

### Evacuerende pleurapunctie

aspect en diagnose van het vocht en ontplooiing van de long kan worden beoordeeld alsook het klinisch effect.

### Plaatsen van pleuradrain (20-28 Ch)

- tijdelijke oplossing
- injectie van talk slurry ( 3 tot 5 gr talk opgelost in 50-100 ml fysiologisch) als de vochtproductie gestabiliseerd is, dan drain 2 uur afklemmen met positieverandering om de 15' om de slurry te verspreiden. *Cave : pijnstilling.*

### Thoroscopische plaatsing van pleuradrain

vaak gebruik van talkpoeder (3 gr) in spray vorm

nevenwerkingen: pijn en koorts

Officieel geregistreerde talk = *STERITALC* van RMS = Reynders Medical Supplies.

### Alternatieven

#### Pleuro-peritoneale shunt

ter palliatie, vereist coöperatieve patiënt en is niet terugbetaald (€600)

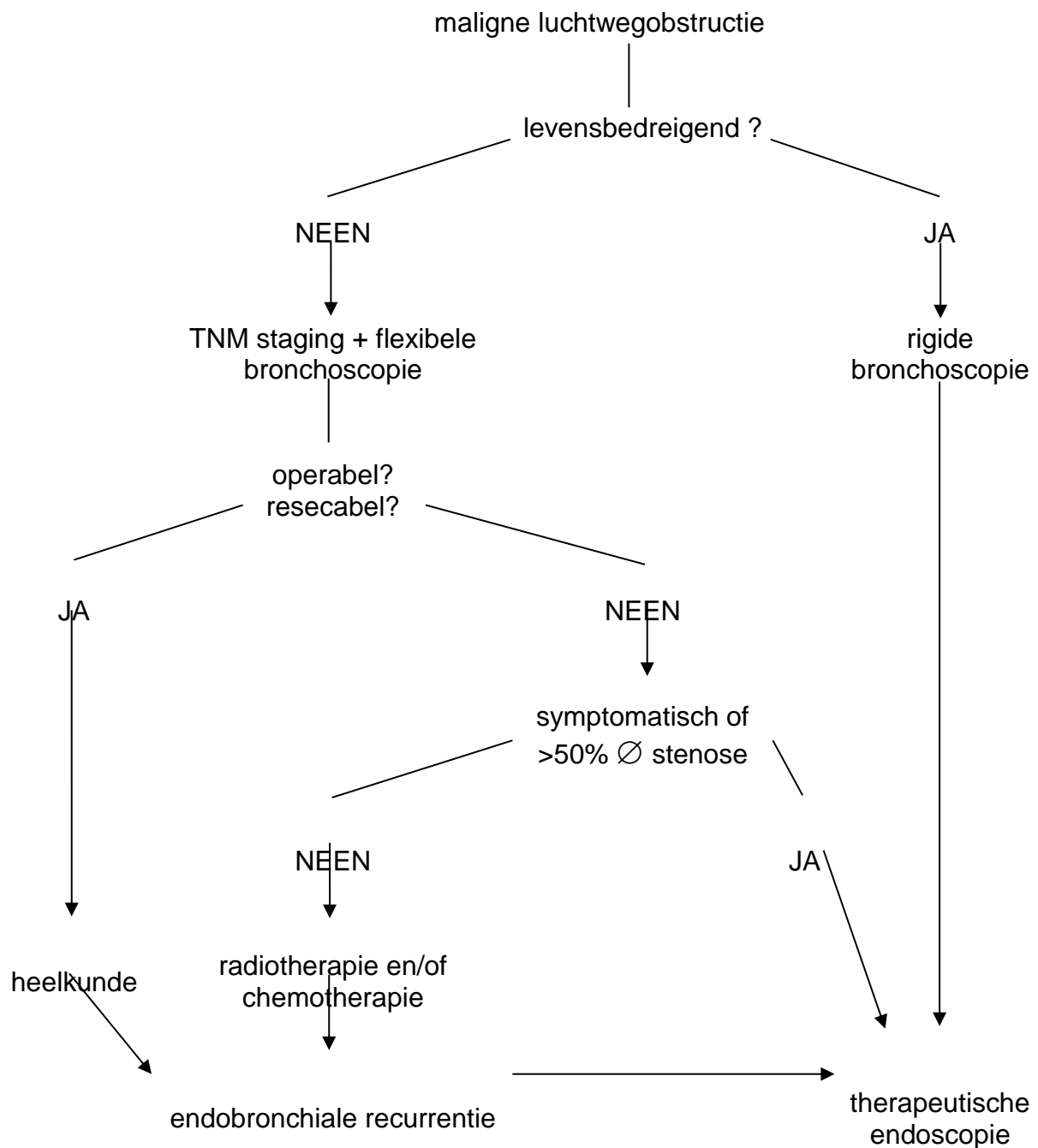
#### Pleur-X-katheter (Denver Biomaterials, Surgical Company, Nederland)

- permanente pleuradrain met een extern connectie systeem (niet terugbetaald)
- alternatief bij long die niet ontplooit

# 11. INTERVENTIONELE BRONCHOSCOPIE

## INDICATIES

- symptomen ten gevolge van centrale luchtwegobstructie : dyspnoe, hoest, atelectase, obstructieve infectie, hemoptoe
- centrale luchtweg vernauwing van meer dan 50%. RT en/of CT is op dat moment gecontraïndiceerd (uitzondering: SCLC of lymfoma: spectaculaire reactie op de CT)



## Welke bronchoscopische techniek?

Afhankelijk van:

- type van obstructie: intrinsiek of extrinsiek
- klinische ernst
- voorkeur van de behandelende pneumoloog

### Snelle intrinsieke desobstructie

- electrocauterisatie
- lasercoagulatie

### Tragere intrinsieke desobstructie

- brachytherapie

### Extrinsieke desobstructie

- STENT plaatsing

Stents zijn ook geïndiceerd bij gemengde obstructies of ter voorkoming van recidief na intrinsieke desobstructie

## Indicaties voor interventioneel endoscopische technieken in de behandeling van inoperabel bronchuscarcinoom.

	Electro-coagulatie Lasercoagulatie	Stents	HDR brachytherapie
Tracheale tumor met acute dyspneu	+++	(+++)	-
Hoofdbronchustumor met acute dyspneu	+++	(+++)	+
Perifere tumor (lobair, segmentair)	+	-	+++
Infiltratieve gemengde tumor	+	+++	+++
Carcinoma in situ, oppervlak. carcinoom	?	-	+++
Hemoptoe	+++	(+)	+++
Extrinsieke compressie	-	+++	-

Legende : ? = geen informatie beschikbaar ; () = als aanvulling bij andere vorm van therapie. + = matig goede indicatie ; ++ = goede indicatie ; +++ = zeer goede indicatie. HDR=high dose rate

*Vergelijking van de resultaten van interventioneel endoscopische technieken*

	<b>Electro-coagulatie Lasercoagulatie</b>	<b>Stents</b>	<b>HDR brachytherapie</b>
Hemoptoe (%)	90	?	80
Hoest/dyspneu (%) verbetering	50-60	90	85
Verbetering longfunctie (%)	75	70-90	80
Luchtwegklaring (%)	85	90	80
Snelheid van effect	onmiddellijk effect	onmiddellijk effect	vertraagde werking
Duur van effect (maanden)	?	4 tot onbepaald	3-6
Repetitieve ingreep mogelijk	ja	ja	neen
Curatie carcinoma in situ	ja	neen	ja

## 12. FOLLOW-UP VOORSTEL

Algemeen advies aan patiënten die behandeld zijn met curatieve intentie:

### **ABSOLUTE ROOKSTOP!!**

### **NIET-KLEINCELLIG BRONCHUSCARCINOOM**

#### De eerste 2 jaren:

- 1<sup>e</sup> controle na beëindigen van de therapie: CT-thorax i.p.v. Rx-thorax
- anamnese, fysisch onderzoek, Rx-thorax om de **4** maanden
- spiraal CT-thorax om de 12 maanden (nieuwe tumor opsporen)

#### Na 2 jaren:

- anamnese, fysisch onderzoek, Rx-thorax om de **6** maanden
- spiraal CT-thorax om de 12 maanden

#### Na 5 jaren:

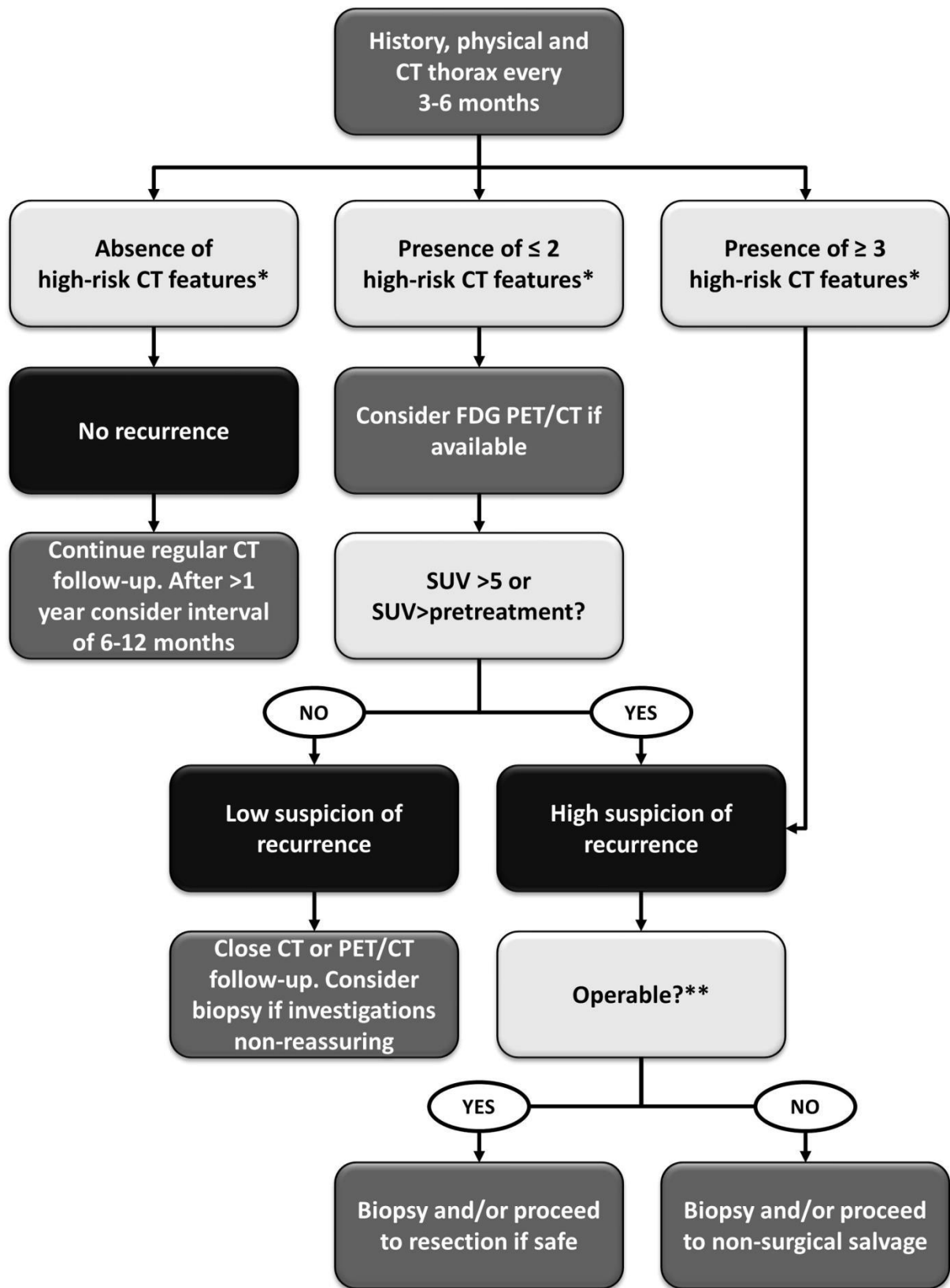
- anamnese, fysisch onderzoek, spiraal CT-thorax om de **12** maanden

	follow up NSCLC (maand)											
(jaar)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>1</b>				A+LO CTtx				A+LO RXtx				A+LO CTtx
<b>2</b>				A+LO RXtx				A+LO RXtx				A+LO CTtx
<b>3</b>						A+LO RXtx						A+LO CTtx
<b>4</b>						A+LO RXtx						A+LO CTtx
<b>5</b>						A+LO RXtx						A+LO CTtx
<b>&gt;5</b>												A+LO CTtx

Ander schema of onderzoek op indicatie (problemen, recidief etc.)

Patiënt(e) voorstellen dat bij klachten de behandelde arts dringend dient te worden ingelicht.

**FOLLOW –UP van Stereotactic Body RT van long letsel**



*\*High-risk CT features include: enlarging opacity, cranio-caudal growth, sequential enlargement, enlarging opacity after 12 months, loss of linear margins, bulging margin and loss of air bronchograms. \*\*Rule out nodal or distant recurrence prior to salvage.*



## KLEINCELLIG BRONCHUSCARCINOOM

### De eerste 2 jaren:

- anamnese, fysisch onderzoek, Rx-thorax om de **3** maanden
- labo: NSE facultatief

### Na 2 jaren:

- anamnese, fysisch onderzoek, Rx-thorax om de **6** maanden

### Na 5 jaren:

- anamnese, fysisch onderzoek, Rx-thorax om de **12** maanden

	follow up SCLC (maand)											
(jaar)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1			A+LO RXtx (NSE)			A+LO RXtx (NSE)			A+LO RXtx (NSE)			A+LO RXtx (NSE)
2			A+LO RXtx (NSE)			A+LO RXtx (NSE)			A+LO RXtx (NSE)			A+LO RXtx (NSE)
3						A+LO RXtx						A+LO RXtx
4						A+LO RXtx						A+LO RXtx
5						A+LO RXtx						A+LO RXtx
>5												A+LO RXtx

Ander schema of onderzoek op indicatie (problemen, recidief etc.)

Patiënt(e) voorstellen dat bij klachten de behandelde arts dringend dient te worden ingelicht.

## OVERZICHT VOLGENS de VERSCHILLENDE NETWERKEN

**Table 2** Guidelines on surveillance after curative resection

Organization	Years	Follow-up	Grade of recommendation
National Comprehensive Cancer Network (16)	Year 1 and 2	History, physical examination, and CT every 4-6 months	IIB
	Year 3 to 5	History, physical examination, and CT every 12 months	
	Year 5 and later	History, physical examination, and CT every 12 months	
American Association for Thoracic Surgery (17)	Year 1 to 3	CT every 6 months	None
	Year 4	CT every 12 months	
	Year 5 and later	CT every 12 months	
American College of Chest Physicians (18)	Year 1 and 2	History, physical examination, with CXR, or CT every 6 months	IIC
	Year 3 to 5	History, physical examination, with CXR, or CT every 12 months	
	Year 5 and later	History, physical examination, with CXR, or CT every 12 months	
American Society of Clinical Oncology (19)	Year 1 and 2	History, physical examination, every 3 months	None
	Year 3 to 5	History, physical examination, every 6 months	
	Year 5 and later	History, physical examination, every 12 months	
European Society of Medical Oncology (20,21)	Year 1 and 2	History, physical examination and CT-scan every 6 months	IIC and IIIB
	Year 3 and later	History, physical examination, and CT every 12 months	

CXR, chest X-ray.

# 13. ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN

## INZENDING VAN DE SPECIMENS

- resectiestukken (pneumonectomie, lobectomie, wigresectie), **best vers**, eventueel in formol
- open longbiopten, **vers en zo spoedig mogelijk**
- overige (kleine) biopten **in formol** (rekening houden met benodigde fixatieduur van 6 à 12 uur)
- bij vermoeden van lymfoom echter **vers en zo spoedig mogelijk**
- zo vereist oriëntatie van het specimen (hechtingsdraden); bijv. de bronchusrecoupe (centraal-perifeer)

**NB vers (voor biopten) is los in een potje en potje op ijs**

## ANATOMO-PATHOLOGIEVERSLAGEN

Vermelding van:

- specimen
- tumor: histologisch type volgens WHO classificatie en immunohistochemie
- diameter tumor
- gradering goed-matig-weinig gedifferentieerd; longtumoren worden in het algemeen geclassificeerd volgens hun meest gedifferentieerde component en gegradeerd volgens hun minst gedifferentieerde component
- resectieranden
  - bronchussnijvlak
  - pleura (ingroei en/of doorbraak)
  - (bij wigresecties) longsnijvlak
- lymfeklierstatus: totaal aantal klieren/lokalisatie en aantal aangetaste lymfeklieren/lokalisatie, kapsel doorbraak

## Classificatie van longtumoren

**Table 17.1.** Current Classification of Lung Cancer

Category	Description
Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preinvasive lesions               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atypical adenomatous hyperplasia</li> <li>– Adenocarcinoma in situ</li> </ul> </li> <li>• Minimally invasive adenocarcinoma</li> <li>• Invasive adenocarcinoma</li> <li>• Variants of invasive adenocarcinoma</li> </ul>
Squamous cell carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preinvasive lesions               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dysplasia</li> <li>– Carcinoma in situ</li> </ul> </li> <li>• Keratinizing</li> <li>• Nonkeratinizing</li> <li>• Basaloid carcinoma</li> </ul>
Large cell carcinoma	
Neuroendocrine tumors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preinvasive lesion               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)</li> </ul> </li> <li>• Carcinoid tumors               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Typical carcinoid</li> <li>– Atypical carcinoid</li> </ul> </li> <li>• Large cell neuroendocrine carcinoma</li> <li>• Small cell carcinoma</li> </ul>
Adenosquamous carcinoma	
Sarcomatoid carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleomorphic</li> <li>• Spindle cell</li> <li>• Giant cell carcinoma</li> <li>• Carcinosarcoma</li> <li>• Pulmonary blastoma</li> </ul>
Other and unclassified carcinomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphoepithelioma-like carcinoma</li> <li>• NUT carcinoma</li> </ul>
Salivary gland tumors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucoepidermoid carcinoma</li> <li>• Adenoid cystic carcinoma</li> <li>• Epithelial-myoepithelial carcinoma</li> <li>• Pleomorphic adenoma</li> </ul>
Papillomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Squamous cell papilloma</li> <li>• Glandular papilloma</li> <li>• Mixed squamous cell and glandular papilloma</li> </ul>
Adenomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sclerosing pneumocytoma</li> <li>• Alveolar adenoma</li> <li>• Papillary adenoma</li> <li>• Mucinous cystadenoma</li> <li>• Pneumocytic adenomyoepithelioma</li> <li>• Mucous gland adenoma</li> </ul>
Mesenchymal tumors	
Lymphohistiocytic tumors	
Tumors of ectopic origin	
Metastatic tumors	

## Classificatie long adenocarcinoma in resectiespecimen

- AHA: atypische adenomateuze hyperplasie
- AIS: adenocarcinoma in situ
- MIA: minimal invasief adenocarcinoma

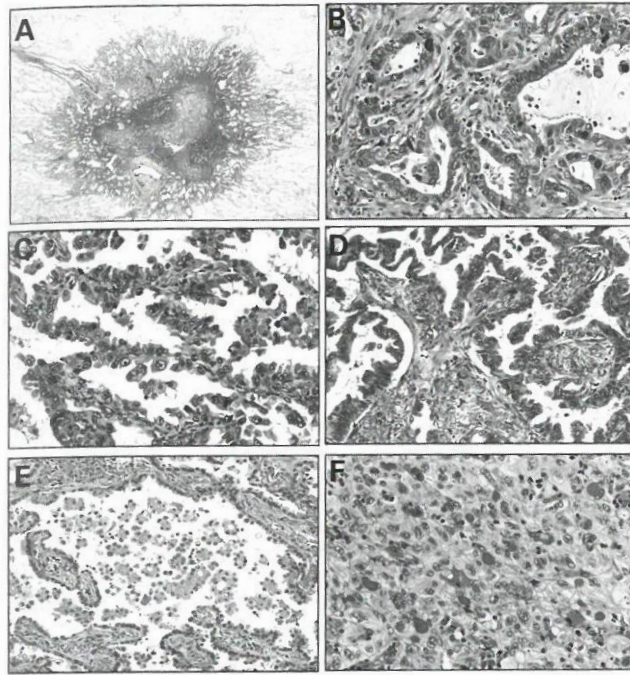
Invasief adenocarcinoma worden gegroepeerd/ gegradeerd **op basis van architectuur in 3 groepen:**

1. low (AIS, MIA, or LEPidic)
2. intermediate (PAPillary or ACInar)
3. high (MlcroPapillary, SOLid, COLloid, or MUCinous).

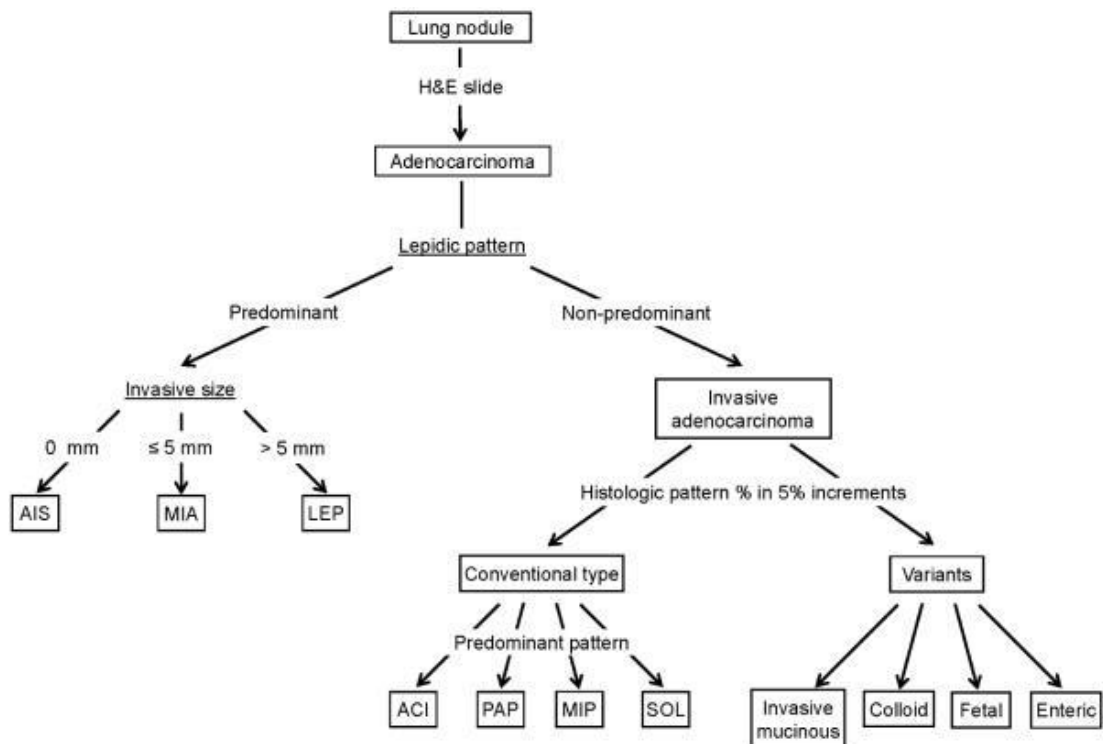
**Table 17.2.** Classification of Lung Adenocarcinomas in Resection Specimens<sup>a</sup>

Category	Description
Preinvasive lesions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypical adenomatous hyperplasia</li> <li>• Adenocarcinoma in situ (<math>\leq 3</math> cm, formerly solitary BAC) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nonmucinous</li> <li>– Mucinous</li> <li>– Mixed mucinous/nonmucinous</li> </ul> </li> </ul>
Minimally invasive adenocarcinoma ( $\leq 3$ cm lepidic predominant tumor with $\leq 5$ mm invasion)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonmucinous</li> <li>• Mucinous</li> <li>• Mixed mucinous/nonmucinous</li> </ul>
Invasive adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern with <math>&gt;5</math> mm invasion)</li> <li>• Acinar predominant</li> <li>• Papillary predominant</li> <li>• Micropapillary predominant</li> <li>• Solid predominant</li> </ul>
Variants of invasive adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucinous adenocarcinoma (including formerly mucinous BAC)</li> <li>• Colloid</li> <li>• Fetal (low- and high-grade)</li> <li>• Enteric</li> </ul>

<sup>a</sup>Classification of the International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, and European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS).<sup>b</sup> BAC=bronchioloalveolar carcinoma.



**Figure 17.2.** Invasive adenocarcinoma. **(A)** invasive lung adenocarcinoma with mixed patterns, including central acinar and peripheral lepidic components. Examples of invasive lung adenocarcinoma patterns: **(B)** acinar, **(C)** lepidic, **(D)** papillary, **(E)** micropapillary, and **(F)** solid with mucin (A-E, H&E; D, mucin stain). (See color plate.)



## **Classificatie op kleine biopsies en cytologie**

### **Richtlijnen “good practice”**

- NSCLC wanneer mogelijk altijd verder typeren
- Term NSCLC-NOS zo min mogelijk gebruiken.
- Verduidelijken of diagnose puur op morfologie mogelijk was of aanvullend onderzoek nodig was.
- Term non-SQCC = klinische term. Niet in pathologie-verslag gebruiken.
- AIS en MIA kunnen niet gediagnosticeerd worden op een klein biopt; indien een niet-invasief (lepidisch) groeipatroon wordt gezien, moet dit beschreven worden als een adenocarcinoom met opmerking dat dit een AIS, MIA of invasief adenoca met lepidische component kan zijn.
- Term Large cell carcinoma niet gebruiken. Kan enkel na uitgebreide sampling van een resectiestuk zodat aanwezigheid van een gedifferentieerde component zeker is uitgesloten.
- Aanwezigheid van sarcomatoïde kenmerken vermelden.



- Neuro-endocriene merkers enkel uitvoeren als er neuro-endocriene morfologie is.

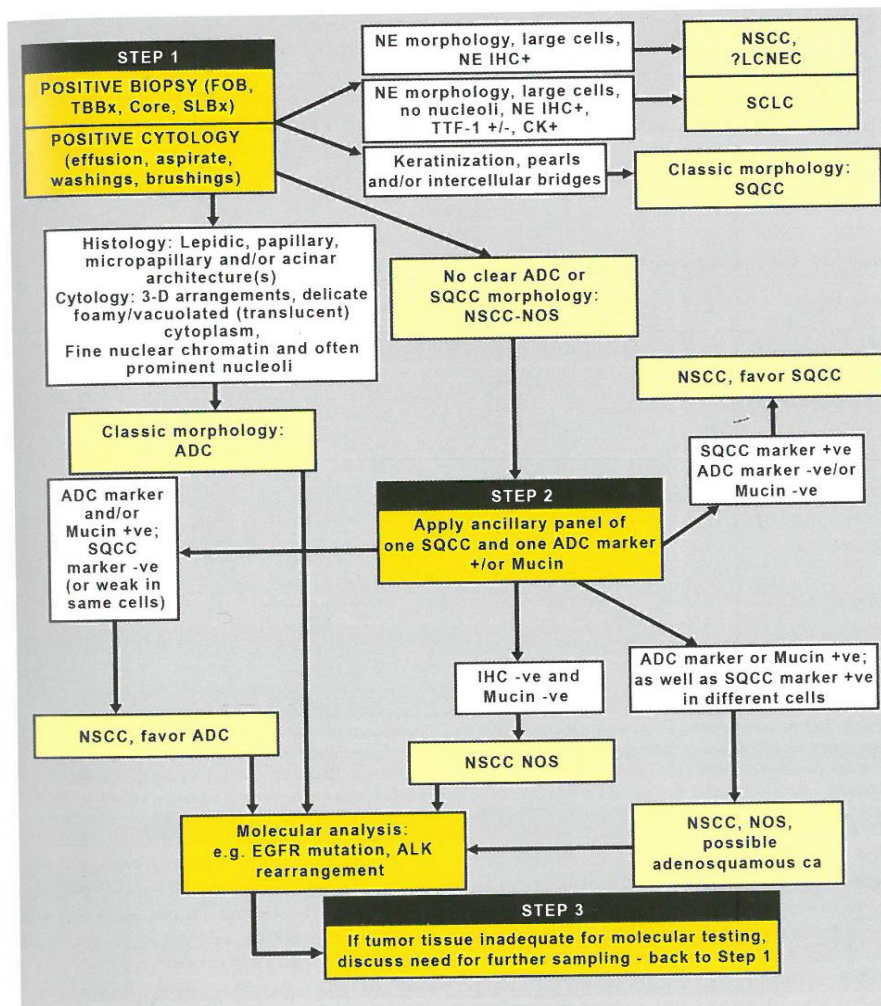


Fig. 1.06 Algorithm for the work-up of non-resection lung cancer specimens. Step 1: When positive biopsy (fiberoptic bronchoscopy [FOB], transbronchial biopsy [TBBx], core biopsy, or surgical lung biopsy [SLBx]) or cytology (effusion, aspirate, washings, or brushings) shows clear adenocarcinoma (ADC) or squamous cell carcinoma (SQCC) morphology, the diagnosis can be firmly established. If there is neuroendocrine (NE) morphology, the tumour may be classified as small cell lung carcinoma (SCLC) or non-small cell carcinoma (NSCC), probably large cell neuroendocrine carcinoma according to standard criteria. If there is no clear ADC or SQCC morphology, the tumour is regarded as NSCC, not otherwise specified (NOS) proceed to Step 2 unless IHC stains are not available when the tumour should be classified as NSCC, NOS. Step 2: NSCC, NOS can be further classified based on: 1) IHC stains, 2) mucin (periodic acid-Schiff with diastase or mucicarmine) stains, or 3) molecular data. If the stains all favour ADC – positive ADC marker(s) (i.e. TTF1 and/or mucin) with negative SQCC markers – then the tumour is classified as NSCC, favour ADC. If SQCC markers (i.e. p40, p63, and/or CK5/6) are positive with negative ADC markers, the tumour is classified as NSCC, favour SQCC. If the ADC and SQCC markers are both strongly positive in different populations of tumour cells, the tumour is classified as NSCC, NOS, with a comment that it may be adenosquamous carcinoma. If all markers are negative, the tumour is classified as NSCC, NOS. See the text for recommendations on NSCCs with marked pleomorphic and overlapping ADC/SQCC morphology. *EGFR* mutation testing should be performed in: 1) classical ADC; 2) NSCC, favour ADC; 3) NSCC, NOS; and 4) NSCC, NOS, possible adenosquamous carcinoma. In these cases, if *EGFR* mutation testing is negative, testing for *ALK* rearrangement (*EML4-ALK*) should be performed. In NSCC, NOS, if either *EGFR* mutation or *ALK* rearrangement is positive, the tumour is more likely to be ADC than SQCC. Step 3: If clinical management requires a more specific diagnosis than NSCC, NOS, additional biopsies may be indicated. CK, cytokeratin; IHC, immunohistochemistry. Adapted from Travis WD et al. [2676].



## Criteria voor diagnose van neuroendocrine tumoren.

Diagnosis • The identification of the neuroendocrine phenotype and the correct NET classification necessarily include the evaluation of specific neuroendocrine markers. Among these chromogranin A and synaptophysin expression are the most reliable stains. Other markers helpful to define a neuroendocrine phenotype include PGP 9.5, NSE and CD56. In addition, the proliferation index as detected by Ki-67 immunostaining is also an extremely useful tool to better classify a bronchial NET although actually not included in the WHO classification criteria.

**Table 1.16** Differential diagnosis of neuroendocrine tumours based on clinicopathological characteristics.

	Typical carcinoid	Atypical carcinoid	Large cell neuroendocrine carcinoma	Small cell lung carcinoma
Average age	Sixth decade	Sixth decade	Seventh decade	Seventh decade
Sex predominance	Female	Female	Male	Male
Smoking association	No	Variable*	Yes	Yes
<b>Diagnostic criteria</b>				
Mitoses per 2 mm <sup>2</sup>	< 2	2–10	> 10 (median of 70)	> 10 (median of 80)
Necrosis	No	Focal, if any	Yes	Yes
Neuroendocrine morphology	Yes	Yes	Yes	Yes
Ki-67 proliferation index	Up to 5%	Up to 20%	40–80%	50–100%
TTF1 expression	Mostly negative	Mostly negative	Positive 50%	Positive 85%
Synaptophysin / chromogranin	Positive	Positive	Positive 80–90%	Positive 80–90%
CD56	Positive	Positive	Positive 80–90%	Positive 80–90%
Combined with a non-small cell lung carcinoma component	No	No	Sometimes	Sometimes
* The majority of carcinoid patients are never-smokers or light smokers, although atypical carcinoid is more associated with current or former smokers than typical carcinoid patients.				

**Table 1.17** Criteria for diagnosis of neuroendocrine tumours. Reprinted from Travis WD et al. {2678}

<p><b>Typical carcinoid</b> A tumour with carcinoid morphology and &lt; 2 mitoses per 2 mm<sup>2</sup>, lacking necrosis, and ≥ 0.5 cm</p>
<p><b>Atypical carcinoid</b> A tumour with carcinoid morphology and 2–10 mitoses per 2 mm<sup>2</sup> and/or necrosis (often punctuate) or both</p>
<p><b>Large cell neuroendocrine carcinoma</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A tumour with a neuroendocrine morphology (organoid nesting, palisading, rosettes, trabeculae)</li> <li>2. High mitotic rate: &gt; 10 mitoses per 2 mm<sup>2</sup>, median of 70 mitoses per 2 mm<sup>2</sup></li> <li>3. Necrosis (often in large zones)</li> <li>4. Cytological features of a non-small cell carcinoma: large cell size, low nuclear-to-cytoplasmic ratio, vesicular, coarse or fine chromatin, and/or frequent nucleoli; some tumours have fine nuclear chromatin and lack nucleoli, but qualify as non-small cell lung carcinoma because of large cell size and abundant cytoplasm</li> <li>5. Positive immunohistochemical staining for one or more neuroendocrine markers (other than neuron-specific enolase) and/or neuroendocrine granules by electron microscopy.</li> </ol>
<p><b>Small cell carcinoma</b> Small size (generally less than the diameter of 3 small resting lymphocytes)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Scant cytoplasm</li> <li>2. Nuclei: finely granular nuclear chromatin, absent or faint nucleoli</li> <li>3. High mitotic rate: &gt; 10 mitoses per 2 mm<sup>2</sup>, median of 80 mitoses per 2 mm<sup>2</sup></li> <li>4. Frequent necrosis (often in large zones)</li> </ol>

## Large cell carcinoma

Definitie:

Ongedifferentieerd niet-kleincellig carcinoma dat geen cytologische, architecturale en immunohistochemische kenmerken heeft van een SCC, adenocarcinoma of plaveiselcelcarcinoma. Deze diagnose kan niet gesteld worden op biopsie of cytologie stalen.

**Table 1.19** Subtyping of resected, morphologically undifferentiated non-small cell carcinomas (formerly large cell carcinoma)

Adenocarcinoma, solid subtype <sup>a</sup>	Positive for TTF1 and/or napsin A and/or mucin Negative (or focal staining in scattered tumour cells) for p40, p63 <sup>b</sup> , and/or CK5/6
Non-keratinizing squamous cell carcinoma <sup>a</sup>	Negative for TTF1, napsin A, and mucin Diffusely positive for p40, p63 <sup>b</sup> , and/or CK5/6
Adenosquamous carcinoma <sup>a</sup>	Positive for adenocarcinoma and squamous markers in geographically distinct cell populations, each accounting for > 10% of tumour cells
Large cell carcinoma with null immunohistochemical features	Positive for cytokeratins Negative for lineage-specific markers and mucin
Large cell carcinoma with unclear immunohistochemical features (see Table 1.20)	Positive for cytokeratins Unclear immunoprofiles and negative for mucin
Large cell carcinoma with no stains available	No immunohistochemical or mucin staining available
<sup>a</sup> In cases where there is morphological evidence of either squamous cell carcinoma or adenocarcinoma, immunohistochemistry is not required to assess undifferentiated areas.	
<sup>b</sup> p63 (4A4) can rarely be more diffusely positive in some TTF1-positive tumours. These should be classified as adenocarcinomas.	



## Immunohistochemie

**Table 1.20** Immunohistochemical typing of cytokeratin-positive, morphologically undifferentiated non-small cell lung carcinoma (NSCLC), with mucin stains already undertaken to exclude solid pattern adenocarcinoma<sup>a</sup>. Focal: 1–10% of cells positive; diffuse: > 10% of cells positive

TTF1 <sup>b</sup>	p63	p40	CK5/6	Diagnosis (resection)	Diagnosis (biopsy / cytology)
Positive (focal or diffuse)	Negative	Negative	Negative	Adenocarcinoma	NSCLC, favour adenocarcinoma
Positive (focal or diffuse)	Positive (focal or diffuse)	Negative	Negative	Adenocarcinoma	NSCLC, favour adenocarcinoma
Positive (focal or diffuse)	Positive (focal or diffuse)	Positive (focal)	Negative	Adenocarcinoma	NSCLC, favour adenocarcinoma
Positive (focal or diffuse)	Negative	Negative	Positive (focal)	Adenocarcinoma	NSCLC, favour adenocarcinoma
Negative	Any one of the above diffusely positive			Squamous cell carcinoma	NSCLC, favour squamous cell carcinoma
Negative	Any one of the above focally positive			Large cell carcinoma, unclear <sup>c</sup>	NSCLC, not otherwise specified
Negative	Negative	Negative	Negative	Large cell carcinoma-null <sup>d</sup>	NSCLC, not otherwise specified
No stains available	No stains available	No stains available	No stains available	Large cell carcinoma with no additional stains	NSCLC, not otherwise specified (no stains available)

<sup>a</sup> Positive for mucin is defined as (≥ 5 intracytoplasmic droplets in two high-power fields in resections {2672} and mucin droplets in two or more cells within a biopsy); fewer positive cells are regarded as negative.

<sup>b</sup> Napsin may be used as an alternative to TTF1, CK7 is not recommended as a marker of adenocarcinomatous differentiation due to a lack of specificity.

<sup>c</sup> Negativity for TTF1 and focal positivity for p63/p40/CK5/6 point to adenocarcinoma cell lineage once neuroendocrine tumours are excluded.

<sup>d</sup> Sarcomatoid carcinoma and neuroendocrine tumours should be excluded (i.e. undifferentiated morphology with no spindle/giant cells).

### Reflextesten

#### NSCLC, Adenocarcinoom

ALK: IHC, indien positief bevestigd d.m.v FISH

PD-L1: IHC

NGS: EGFR, MET, HER2, BRAF, KRAS

#### NSCLC, Plaveiselcelcarcinoom

PD-L1

#### NSCLC-NOS

idem als adenoca

#### Grootcellig neuro-endocrien carcinoom

idem als adenoca

#### SCLC

Geen reflextesting

## Mesotheliom (Maligne pleuraal mesothelioma, MPM)

### Diagnose

- Geen definitieve diagnose op effusie cytologiestaal. Bevestiging met biopsie blijft aangewezen.
- Immunohistochemie is onmisbaar. Minstens 2 'positieve' en 2 'negatieve' (DD carcinoma) IHC merkers.
- Nuttige immunohistochemische merkers: Pancytokeratine, CK5, EMA, calretinine, WT1, TTF1, CEA, D2-40, BAP-1.
- Eventueel: Homozygous deletion of p16 (CDKN2A) met fluorescence in situ hybridization (FISH).
- Altijd subtyperen: epitheloid, bifasisch, sarcomatoid.
- Cave: Sarcomatoid MPM brengt meestal niet de typische mesotheel-merkers tot expressie.

### Mesotheliomcommissie

- komt 1x/maand samen in Brussel (Fonds voor de beroepsziekten, FEDRIS)
- cytologie staal is onvoldoende voor zekerheidsdiagnose
- leden binnen TOGA: Prof. Dr. P. Pauwels (UZA), Dr. M. Hertoghs (ZNA)

### **Referenties**

- *WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4<sup>th</sup> edition, 2015 (ISBN 978 92 832 2436 5)*
- *The IASLC multidisciplinary approach to thoracic oncology. 2014 (ISBN 978 1 940488 02 8)*
- *Literatuur:*

Histological subtypes of solitary pulmonary nodules of adenocarcinoma and their clinical relevance. Hui-Di Hu, Ming-Yue Wan, Chun-Hua Xu, Ping Zhan, Jue Zou, Qian-Qian Zhang, Yuan-Qing Zhang. *J Thorac Dis.* 2013 Dec; 5(6): 841–846. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.16

Solid Predominant Histologic Subtype in Resected Stage I Lung Adenocarcinoma Is an Independent Predictor of Early, Extrathoracic, Multisite Recurrence and of Poor Postrecurrence Survival. Ujiie H1, Kadota K1, Chaft JE1, Buitrago D1, Sima CS1, Lee MC1, Huang J1, Travis WD1, Rizk NP1, Rudin CM1, Jones DR1, Adusumilli PS2. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 10;33(26):2877-84. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9818. Epub 2015 Aug 10.

Histologic Subtype in Core Lung Biopsies of Early-Stage Lung Adenocarcinoma is a Prognostic Factor for Treatment Response and Failure Patterns After Stereotactic Body Radiation Therapy. Leeman JE1, Rimner A1, Montecalvo J2, Hsu M3, Zhang Z3, von Reibnitz D1, Panchoo K1, Yorke E4, Adusumilli PS5, Travis W2, Wu AJ6. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jan 1;97(1):138-145. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.037. Epub 2016 Sep 29.

Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† P. Baas<sup>1,2</sup>, D. Fennell<sup>3</sup>, K. M. Kerr<sup>4</sup>, P. E. Van Schil<sup>5</sup>, R. L. Haas<sup>6</sup> & S. Peters<sup>7</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\* 1 Department of Thoracic Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam; 2 The Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; 3 Department of Medical Oncology, University of Leicester, Leicester; 4 Department of Pathology, University of Aberdeen, Aberdeen, UK; 5 Department of

Thoracic and Vascular Surgery, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; 6 Department of Radiation Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands; 7 Department of Medical Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland; *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v31–v39, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv199 Published online 28 July 2015

# 14. PRE-OPERATIEVE EVALUATIE

## Spirometrie en diffusiecapaciteit

(evt. na maximale bronchodilatatie = inhalatie bronchodilatantia en 20 mg prednison 10 dagen)

- Resectie bij pneumonectomie:  $FEV_1 > 2$  liter
- Resectie bij lobectomie:  $FEV_1 > 1.5$  liter
- Resectie bij segmentectomie:  $FEV_1 > 1$  liter

## *Gekwantificeerde perfusiescan*

### Berekenen van de geschatte postoperatieve $FEV_1$ .

De berekende  $FEV_1$  ligt over het algemeen 250 ml lager dan de werkelijke postoperatieve waarde ( na 7 mnd resectie).

*Berekende  $FEV_1$  postoperatief: 800 ml op voorwaarde dat het overblijvend longweefsel normaal geperfuseerd wordt.*

*Bij kleine mensen:  $FEV_1$  postop  $> 35\%$ .*

### Voorbeeld

*Tumor rechter long, perfusie Re 55%, perfusie Li 45%, pre-op ESW=1,8 l*

*Berekende postop  $FEV_1$  na pneumonectomie Re:  $1,8 \times 45\% = 0,79$  l*

## *Inspanningstest:*

$VO_2$  max (ml/kg/min) is belangrijk ( $>15-20$  ml/kg/min of meer dan 60-75% van het normale voor resp. lobectomie of pneumonectomie)

Voer een preliminaire cardiologische evaluatie uit voor risicostratificatie volgens de Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (zie onder voor schema). RCRI  $> 2$ : niet – invasief hartonderzoek.

Table 1

## Independent Predictors of Major Cardiac Complications and Estimation of Risk

### Revised Cardiac Risk Index (RCRI)<sup>8</sup>

1. High-risk surgery<sup>a</sup>
2. Ischemic heart disease<sup>b</sup>
3. History of congestive heart failure
4. History of cerebrovascular disease
5. Insulin therapy for diabetes
6. Preoperative serum creatinine >2.0 mg/dL

### Risk of Major Perioperative Cardiac Event<sup>c</sup> Based on Predictors in the RCRI<sup>9</sup>

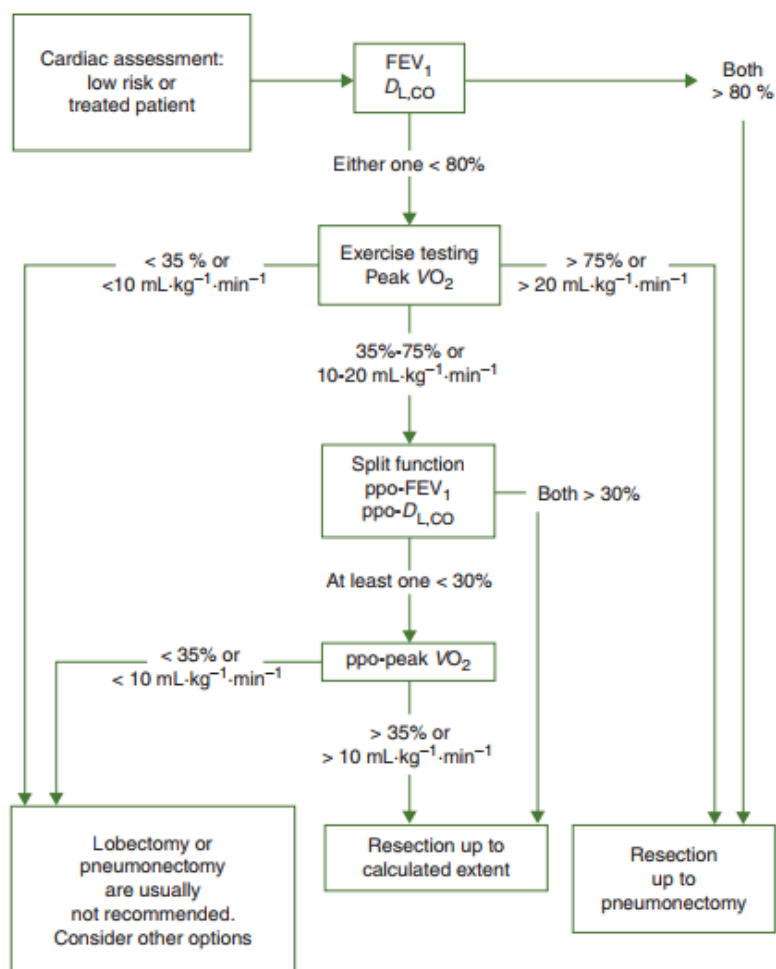
No. of Risk Factors	Risk of Cardiac Event, % (95% CI)
0	0.4 (0.1–0.8)
1	1.0 (0.5–1.4)
2	2.4 (1.3–3.5)
≥3	5.4 (2.8–7.9)

Abbreviation: CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Includes vascular surgery and any open intraperitoneal or intrathoracic procedures.

<sup>b</sup>History of myocardial infarction or a positive exercise test, current complaint of chest pain considered secondary to myocardial ischemia, use of nitrate therapy, or ECG with pathological Q-waves.

<sup>c</sup>Includes cardiac death, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal cardiac arrest.

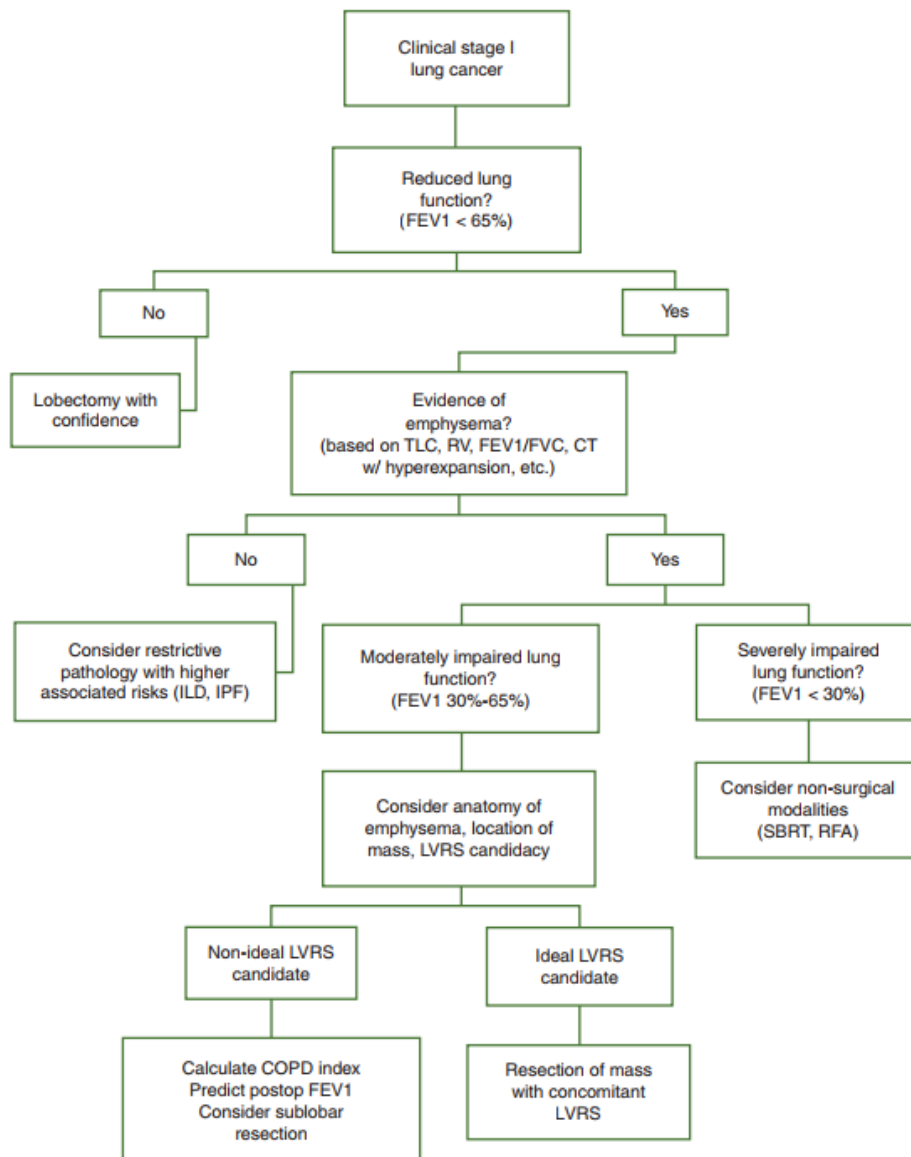


**Figure 3.** Preoperative respiratory evaluation.

DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; ppo, predicted postoperative; VO<sub>2</sub>, oxygen consumption.

Reprinted from [50], with permission from the European Respiratory Society.

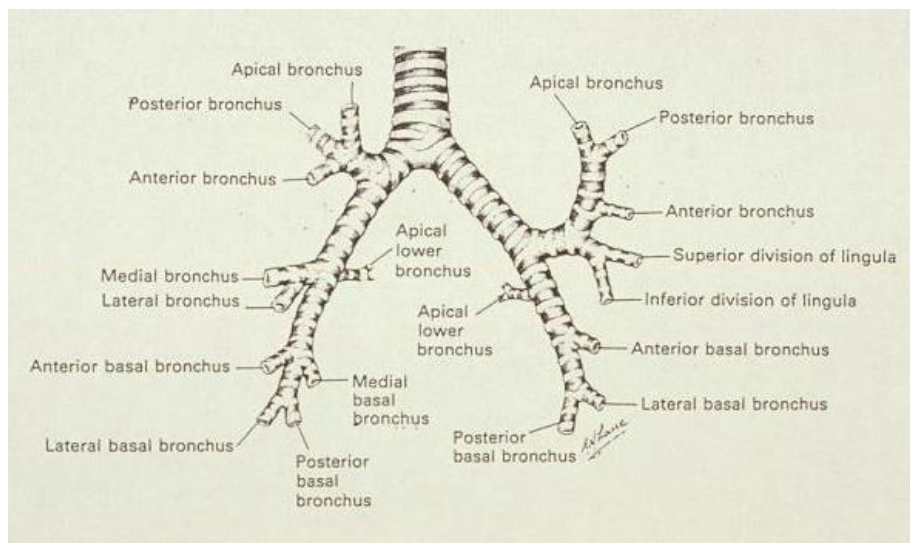




**Figure 4.** Algorithm for patients with clinical stage I lung cancer and limited pulmonary function due to emphysema. CT, computed tomography; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV1, forced expiratory volume 1; FVC, forced vital capacity; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; LVRS, lung volume reduction surgery; RFA, radiofrequency ablation; RV, reserve volume; SBRT, stereotactic body radiotherapy; TLC, total lung capacity. Reprinted from [45], with permission from Elsevier.

## Pulmonale segmenten

Rechts 10 segmenten	bovenkwab	apicaal posterior anterior
	middenkwab	mediaal lateraal
	onderkwab	apicaal basaal mediaal basaal anterior basaal lateraal basaal posterior
Links 8 segmenten	bovenkwab	apicoposterior anterior lingula superior lingula inferior
	onderkwab	apicaal basaal anterior basaal lateraal basaal posterior



# 15. RADIOTHERAPIE: TECHNISCHE BIJLAGE

Deze bijlage is vooral bedoeld als richtlijn bij de in opzet curatieve radiotherapeutische behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom.

## DEFINITIES

### Gross tumor volume (GTV)

- |         |   |
|---------|---|
| tumor   | - primaire tumor zoals afgeleid op de CT dosimetrie (longvenster)   |
|         | - fusie met PET scan wordt aangemoedigd gebruik makende van aanvullende gegevens van diagnostische CT/MRI, bronchoscopie          |
| klieren | - enkel aangetaste klieren worden afgeleid op CT dosimetrie (mediastinaal venster), dus geen volledige regio van een klierstation |
|         | - eventueel contraststof toe te dienen om beter onderscheid te kunnen maken met bloedvaten  |
|         | - fusie met PET is zeer wenselijk   |
|         | - verder aan te vullen met data verkregen via mediastinoscopie  |

### Clinical target volume (CTV)

- |         |                   |
|---------|-------------------|
| tumor   | GTV tumor + 5mm   |
| klieren | GTV klieren + 5mm |

### **Internal target volume (ITV): expansion of CTV internal (e.g. breathing) movement**

#### **Implementatie 4D CT scan dosimetrie**

### Planning target volume (PTV)

- |         |  |
|---------|--|
| tumor   | CTV tumor + 10 mm<br>eventueel meer, indien men vaststelt bij doorlichting dat de tumor meer beweegt; eventueel wat minder laterolateraal, indien de beweging van de tumor aan die kanten wat minder is<br><b>ITV + 1 cm (bij EBRT) en ITV + 0.5 cm (bij SBRT)</b> |
| klieren | CTV klieren + 5mm  |

### Treated volume (TV)

95% = 95% rondom het PTV

## NORMALE WEEFSELS (OAR : ORGANS AT RISK)

Altijd intekenen:

- beide longen
- myelum

Intekenen indien gedeeltelijke bestraling van dit orgaan wordt verwacht:

- hart (linker ventrikel als aparte ROI ingeven)
- oesofagus
- bronchus
- plexus brachialis
- trachea
- thoraxwand (ribben)

	Aflijning	ConstrainS
<b>Longen</b>	2/Beide longen geheel Longvolume = volume van beide longen minus GTV <b>1/Max sparen contralaterale long</b>	<b>1/ V5 &lt; 60% (eventueel 65%)</b> <b>2/ V20 &lt; 35% of tot 37%</b> <b>MEAN LUNG DOSIS &lt;20% (tot 23%)</b>
<b>Myelum</b>	Van 2 cm boven sterno-claviculair gewricht tot gastroesofagale overgang	Maximum dosis $\leq 50$ Gy
<b>Oesofagus</b>	Van 2 cm boven sterno-claviculair gewricht tot gastroesofagale overgang	Equivalent Uniform Dose (EUD) berekend met parameter $n=0.06$ : EUD $\leq 74$ Gy
<b>Hart</b>	Van Infundibulum van rechter ventrikel en atrium tot aan apex	Via DVH: <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;100% krijgt <math>\geq 40</math> Gy</li> <li>- &lt;66% krijgt <math>\geq 50</math> Gy</li> <li>- &lt;33% krijgt <math>\geq 66</math> Gy</li> </ul>

## AANBEVELINGEN VOOR PLANNING EN VERIFICATIE

### *Planning*

doseren op ICRU referentiepunt (conform ICRU-50) – maar preferentieel  
Implementatie ICRU 52-62

- ICRU referentiepunt bevindt zich in het centrale gedeelte van het GTV in water-equivalent weefsel (tumor)
- 3D planning – **4D planning**
- bundelmodificatie met MLC of blokken met gebruikmaking van de BEV
- bij voorkeur fotonenbundels met lage energie (6-12 MV)
- inhomogeniteitscorrectie
- dosis homogeniteit in het PTV –5% tot +7% (ICRU 62)
- 1% van het PTV mag een dosis krijgen <95%

- **Streefdoel : PTV : 97% volume 95% dosis en V107<10% en Dmax 110%**
- **Praktijk toelaatbaar : 95% tot 93% ipv de 97%**

### ***Verificatie***

- tenminste **3** EPID of gamma van elk behandelingsveld
- regelmatige controle van het isocentrum met EPID of gamma
- vergelijking met DRR of simulatiefilm
- **Cone beam Ct per 2 weken (zo mogelijk)**

### ***Craniële Radiochirurgie***

Indicaties:

- Karnofsky >70%
- Geen extracraniële ziekte of stabiele ziekte
- behoorlijke levensexpectantie (voorkeur > 6 maanden)
- tot maximaal 3 letsels en/of volume <60 ml (letsel **tot 3** cm)
- bij voorkeur niet in de hersenstam gelokaliseerd

Dosis:

- **zie technische bijlage hieronder**

### ***Extracraniale Radiochirurgie***

Indicaties :

- Primaire longtumoren
- Oligometastasen (max aantal 3)

Dosis :

- Afhankelijk van localisatie :
- 3x 18Gy – 4 x 12Gy – 8 x 7.5Gy

	<b><u>Technische</u></b>	<b><u>bijlage</u></b>	
Hersensmetastasen	pancranieel	5 x 4 Gy	standaardschema
		10 x 3 Gy	lange levensverwachting, goede AT
		2 x 6 Gy	korte levensverwachting, slechte AT
	profylactische RT bij SCLC	10 x 2.5 Gy	
	pancranieel + SIB	15 x 2 - 3 Gy	op hersenen/ metastasen
	radiochirurgie	1 x 21 - 18 - 15 Gy	ifv volume metastase
	gefractioneerde stereotaxie SCRT	5 x 6 Gy	
<b>Longen curatief</b>			
<b>NSCLC</b> Niet kleincellig	1. RT alleen Stadium I-IIa	SBRT	
		12 x 4 Gy	
		20 (16) x 2.75 Gy	
	Stadium IIb-IIIa/b	20 (16) x 2.75 Gy	
	2. concomitant chemo-RT	33 x 2 Gy	
	3. sequentieel chemo-RT	20 (16) x 2.75 Gy	
		33 x 2 Gy	indien wekelijks Cisplatinum
NSCLC postoperatief	pN2/3	27 x 2 Gy	
	R1 resectie	30 x 2 Gy	
NSCLC preoperatief	pancoasttumoren	25 x 1.8 Gy	concomitant chemo
	na herevaluatie heelkunde vs RT	10 x 2 Gy	
<b>SCLC</b> Kleincellig	curatief stadium I-III	30 x 1.5 Gy	concomitant chemo RT (2x/ dag)
		33 x 2 Gy	concomitant (1x/ dag)
	sequentieel chemo-RT	15 x 3 Gy - 33 x 2 Gy	
Profylactische pancraniële RT bij SCLC		10 x 2.5 Gy	
SBRT		3 x 18 Gy	
		4 x 12 Gy	
		8 x 7.5 Gy	
<b>Longen niet-curatief</b>			
Palliatief	T3N1 - T3N2 en alle T4 - N3 - M1	15 (13 - 11) x 3 Gy	Afhankelijk van volume
	louter palliatief	5 x 4 Gy	
	beperkte ziekte/ oligometastasen	15 x 3 Gy	
Vena Cava Superior syndroom		15 (13-11) x 3 Gy of 5 x 4 Gy	
Mesothelioma (insteekplaats)		2 x 7 Gy	

## BEOORDELING SBRT Long (COIN lesions)

Arts ..... Datum : .../.../.....  
Fysicus .....

--

### 1. PTV : prescriptie isodose (PD) = 54 / 60 Gy op de rand

Volume (%)	Verwachte dosis	Geplande dosis	
99 %	90% PD (48.6 / 54Gy)		Gy
95 %	100% PD (54 / 60Gy)		Gy
Max target dose	<140% van PD (75.6 / 84Gy)		Gy
	% isodose lijn voor PD 54 / 60Gy (60-90%)		%
	Dosis > 105% van PD 54 / 60Gy ligt in PTV	Ja	Nee

### 2. Risico-organen :

		Geplande dosis (Gy)	3x18Gy	4x13.5Gy	8x7.5Gy
Myelum extended	D max		18 Gy <sup>2,4,5,7</sup> (rosel 18-22)	< 25 Gy <sup>9</sup>	< 28 Gy <sup>9</sup> < 42 Gy <sup>6</sup>
Long - ITV	V20		< 10% <sup>2,4</sup>	< 20% <sup>8,9</sup>	10-15% <sup>7</sup>
	V15		< 15% <sup>7</sup>	< 25% <sup>8,9</sup>	
	Mean			< 18 Gy <sup>8,9</sup>	
	V 40			100cc <sup>9</sup>	
	V5		< 25% (VU)	<40 Gy <sup>10</sup>	
Contralat. long	V5		Low (VU; Ong et al.)		
Slokdarm	D max		27 Gy <sup>2,4,7</sup> 24 Gy (24-27 Gy) <sup>5</sup>	35 Gy <sup>9</sup>	45 Gy <sup>9</sup> 40 Gy <sup>9</sup> <34 Gy <sup>6</sup>
	10 cc				40Gy <sup>9</sup>
Hart	D max		30 Gy <sup>2,4</sup> 24 Gy (24-26 Gy) <sup>5</sup>	48 Gy <sup>9</sup>	64 Gy <sup>9</sup>
	10 cc			40 Gy <sup>9</sup>	60 Gy <sup>9</sup>
Plexus brachialis	D max		24 Gy <sup>2,4,5,7</sup>		37 Gy <sup>9</sup>
Trachea	D max		30 Gy <sup>2,4,5</sup> (Hosel: 30-32 Gy)	48 Gy <sup>9</sup>	64 Gy <sup>9</sup>
	10 cc		36 Gy <sup>7</sup>	40 Gy <sup>9</sup>	60 Gy <sup>9</sup>
Proximale Bronchus	D max		30 Gy <sup>2,4</sup>	48 Gy <sup>9</sup>	64 Gy <sup>9</sup>
	10 cc			40 Gy <sup>9</sup>	60 Gy <sup>9</sup>
Aorta & grote bloedvaten	D max			48 Gy <sup>9</sup>	64 Gy <sup>9</sup>
	10 cc			40 Gy <sup>9</sup>	60 Gy <sup>9</sup>
Maag & darmen	Dmax			40 Gy <sup>9</sup>	45 Gy <sup>9</sup>
	10cc			36 Gy <sup>9</sup>	40 Gy <sup>9</sup>
Huid (5mm)	Dmax		24 Gy / 21Gy <sup>7</sup>	40Gy <sup>10</sup>	
Ribben <sup>1</sup>	Dmax		27 Gy <21Gy-0% <27.3Gy-5% <49.8Gy-50%		
	2cm <sup>3</sup>				

<sup>1</sup>Petterson <sup>2</sup>Franks <sup>3</sup>Onimaru <sup>4</sup>RTOG0236 <sup>5</sup>ROSEL trial <sup>6</sup>Bral <sup>7</sup>Rusthoven <sup>8</sup>Yamashita <sup>9</sup>PMH <sup>10</sup>Chang

Verklarende woordenlijst:

GTV	Gross tumour volume
CTV	Clinical target volume
PTV	Planning target volume
ITV	Irradiated target volume
TT	Treated volume
DVH	Dose volume histogram
V20	Volume dat 20 Gy krijgt
ROI	Region of interest
EPID	Electronic portal image device
EUD	Equivalent uniform dose
BEV	Beam's eye view
MLC	Multileaf collimator
DRR	Digital reconstructed radiograph
V20	Volume dat 20 Gy krijgt



## 16. KARNOFSKY INDEX EN WHO PERFORMANCE SCHAAL

WHO PERFORMANCE STATUS SCHAAL		KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS SCHAAL	
<i>Graad</i>		<i>K (%)</i>	
0	In staat om alle normale activiteiten te ontplooiën zonder beperkingen	100	Normale situatie; geen klachten; geen ziekte verschijnselen
		90	In staat om normaal activiteit te ontplooiën; minimale verschijnselen van de ziekte
1	Met inspanning tot normale activiteit in staat, maar ambulante en in staat om licht werk te verrichten	80	Met inspanning tot normale activiteit in staat
		70	In staat voor zichzelf te zorgen; onmogelijk om normale activiteiten te verrichten; onmogelijk om te werken
2	Ambulant en zelfredzaam, maar niet in staat om werk te verrichten; meer dan 50% van de tijd uit bed tijdens de dag	60	Heeft af en toe hulp nodig; doch is in staat grotendeels voor zichzelf te zorgen
		50	Heeft veel hulp en frequente medische zorg nodig
3	Meer dan 50% van de daguren bedlegerig, nauwelijks in staat om voor zichzelf te zorgen	40	Grotendeels bedlegerig; heeft zorg en hulp nodig
		30	Geheel bedlegerig; heeft totale verzorging nodig; opname in ziekenhuis geïndiceerd; fatale afloop dreigt nog niet
4	Volledig verzorgingsbehoefstig; kan niet meer voor zichzelf zorgen; 100% bedlegerig	20	Ernstig ziek; opname in ziekenhuis is noodzakelijk; actieve ondersteunende behandeling vereist
		10	Stervend
		0	Overleden

# 17. BEHANDELING VAN DE SOLITAIRE HERSENMETASTASE

enkel na intensieve staging met inbegrip van een MRI van de hersenen

