

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

longcarcinoom

versie 2, januari 2005

**Thoracale OncologieGroep Antwerpen
(TOGA)**

Aan de totstandkoming van dit protocol werkten mee (in alfabetische volgorde):

Benoit, Thomas; De Pooter, Christel; De Roover, Dominik; Galdermans, Danny
Germonpré, Paul; Goovaerts, Gerda; Goor, Chris; Janssens, Annelies; Lefebure, Ann; Meijnders,
Paul; Slabbynck, Hans; Van Goethem, Jozef; Van Kerckhoven, Willem; Van Marck, Eric; Van Schil,
Paul; Vandebroek, Jean; Verresen, Dirk

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.

(In alfabetische volgorde:)

AZ Heilige Familie Reet
AZ Klina
AZ Maria Middelaars St Niklaas
AZ Maria Middelaars Temse
AZ St Augustinus
AZ St Dimpna Geel
AZ St Jozef Malle
AZ Waasland St Niklaas
Heilig Hartziekenhuis Lier
Monica vzw (campus Eeuwfeestkliniek, campus Middelaars Deurne)
St Jozefkliniek Bornem
St Vincentiusziekenhuis (campus St Vincentius, campus St Jozef)
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
ZiekenhuisNetwerk Antwerpen (ZINA, campus Middelheim, campus Jan Palfijn, campus ACZA)

©2004-2005 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 attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze richtlijn: gelieve hiervoor contact op te nemen met de coördinator longprotocol danny.galdermans@pandora.be.

Wijzigingen

disclaimer aangepast aangaande afwijzen verantwoordelijkheid

1.6.1 Inductie of neo-adjuvante chemotherapie
toevoegen van schema cisplatin/docetaxel

toevoegen hfst 5 over bronchiaal carcinoïd tumoren

Inhoudsopgave

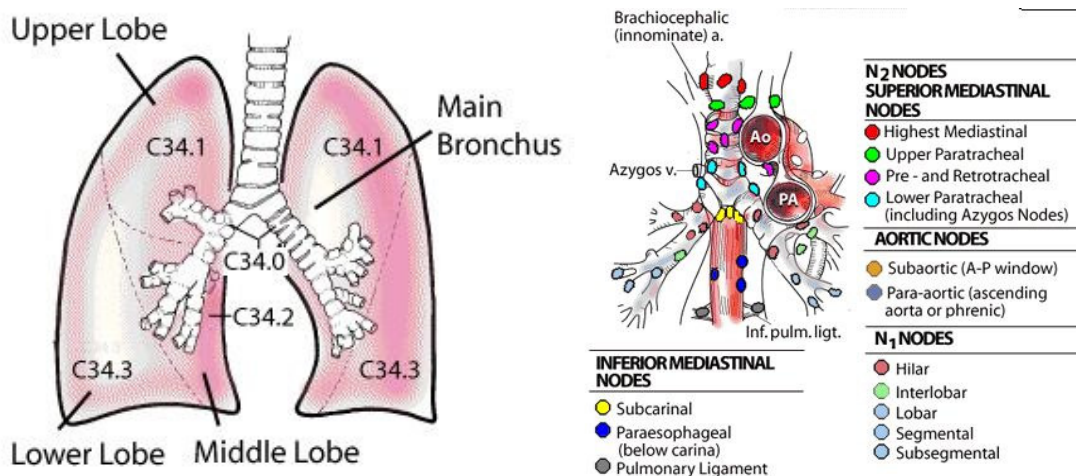
1	BEHANDELING VAN HET NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM	7
1.1	INLEIDING	7
1.2	DIAGNOSTIEK	7
1.2.1	Tumorstaging:	7
1.2.2	Screening op metastasen:	8
1.2.3	Preoperatieve functionele staging (zie Bijlage)	8
1.3	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING	9
1.3.1	Begripsbepaling	9
1.3.2	Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen	9
1.4	CHIRURGIE	12
1.4.1	Mediastinoscopie	12
1.4.2	Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in de préoperatieve oppuntstelling	12
1.4.3	Longresecties	12
1.5	RADIOTHERAPIE	15
1.5.1	Externe radiotherapie	15
1.5.2	Brachytherapie	16
1.5.3	Palliatieve radiotherapie	16
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	Chemotherapie bij afstandsmetastasen	19
1.7	ONDERSTEUNENDE THERAPIE	20
1.8	STAGING	21
2	BEHANDELING VAN HET KLEINCELLIG LONGCARCINOOM	23
2.1	INLEIDING	23
2.2	STAGING	23
2.3	DIAGNOSTIEK	23
2.3.1	Tumorstaging:	23
2.3.2	Screening op metastasen:	23
2.4	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING	25
2.4.1	Algemene beleidslijn kleincellige longcarcinomen	25
2.5	CHIRURGIE	26
2.6	RADIOTHERAPIE	27
2.6.1	Locoregionale radiotherapie met curatieve intentie	27
2.6.2	Pancraniële radiotherapie	27
2.6.3	Palliatieve radiotherapie	27
2.7	CHEMOTHERAPIE	28
2.7.1	Limited disease	28
2.7.2	Extensive disease	28
3	BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM	29
3.1	INLEIDING	29
3.2	DIAGNOSTIEK	29
3.3	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING	30
3.4	STAGING	31
4	BEHANDELING VAN HET MALIGNIE THYMOOM	33
4.1	INLEIDING	33
4.2	DIAGNOSTIEK	33

4.3	STAGING	33
4.4	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING	34
4.4.1	Niet-invasief maligne thymoma	34
4.4.2	Invasief maligne thymoma	34
5	BRONCHIAAL CARCINOÏD TUMOREN	35
5.1	INLEIDING:	35
5.2	DIAGNOSTIEK:.....	35
5.2.1	Tumorstaging	35
5.2.2	Screening op metastasen (vooral bot, lever en bijnier)	35
5.3	BEHANDELING:	36
5.3.1	Typisch carcinoïd	36
5.3.2	Atypisch carcinoïd	36
5.3.3	Palliatie van carcinoïd	36
6	SULCUS SUPERIOR EN PANCOAST TUMOREN	37
6.1	Definities:	37
6.2	Stadiëring	37
6.3	Therapie	37
7	BEHANDELING VAN HET VENA CAVA SUPERIOR SYNDROOM	38
7.1	INLEIDING	38
7.2	DIAGNOSTIEK.....	38
7.3	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING	38
7.3.1	Kleincellig carcinoom	38
7.3.2	Niet-kleincellig carcinoom	38
7.3.3	Recidief na chemotherapie en/of radiotherapie	38
8	behandeling van DUBBELE TUMOREN	39
8.1	Behandeling	39
9	DE SOLITAIRE PULMONALE NODULE	40
9.1	Definitie	40
9.2	Etiologie	40
9.3	Algoritme met gebruik van FDG-PET scan	40
9.4	Therapie	41
9.5	Follow-Up	41
10	BEHANDELING VAN HET MALIGNE PLEURAVOCHT	42
10.1	INLEIDING	42
10.2	BEHANDELING	42
11	INTERVENTIONELE BRONCHOSCOPIE	43
11.1	Indicaties	43
12	FOLLOW-UP	46
12.1	Niet-kleincellig bronchuscarcinoom	46
12.2	Kleincellig bronchuscarcinoom	47
13	ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN	48
13.1	Inzending van de specimens.....	48
13.2	Anatomo-pathologieverslagen.....	48
14	PRE-OPERATIEVE EVALUATIE	52
15	RADIOTHERAPIE: technische bijlage	55
15.1	DEFINITIES	55
15.2	NORMALE WEEFSELS.....	55
15.3	AANBEVELINGEN VOOR PLANNING EN VERIFICATIE	56
15.3.1	Planning	56
15.3.2	Verificatie	56
15.3.3	Radiochirurgie	56
16	KARNOFSKY INDEX EN WHO PERFORMANCE SCHAAL	57

17 BEHANDELING VAN DE SOLITAIRE HERSENMETASTASE58

1 BEHANDELING VAN HET NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

1.1 INLEIDING



bron: TNM Interactive UICC/Wiley-Liss/MedAscend, Dr. L.H. Sobin

Dit protocol behandelt de niet-kleincellige longtumoren. Alle overige types vallen buiten dit protocol.

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, CEA, NSE)
- RX thorax face+profiel
- CT thorax, bij voorkeur tot aan de bijniere
- bronchoscopie met histologie
- longfunctie (volumes, diffusie, bloedgasen) en EKG

Alleen op indicatie:

- MRI 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)

1.2.2 Screening op metastasen:

- klinisch onderzoek (palpatie lymfeklieren, lever)
- PET scan
- CT hersenen op indicatie bij plaveiselepitheelcarcinomen, altijd bij adeno- en grootcellige ongedifferentieerde carcinomen
- CT abdomen (alleen als de bijnieren en de lever niet op de CT thorax afgebeeld zijn)

Alleen op indicatie:

- botscan
- mediastinoscopie (zie onder *Chirurgie*)
- parasternotomie
- thoracoscopie
- VATS
- MRI lever, wervelzuil of schedel
- Transoesofagale echo (TEE) en transoesofagale fijne naaldaspiratie
- punctie lever of bijnier

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)

1.2.3 Preoperatieve functionele staging (zie Bijlage)

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

Stadium 0 (TisN0)

- heekunde (zo beperkt mogelijk, segmentresectie of wigresectie), geen adjuvante behandeling
- alternatieven voor chirurgie:
 - brachytherapie
 - electrocoagulatie
 - verwijzen voor cryotherapie of photodynamische therapie

Stadium IA (T1N0) en stadium IB (T2N0)

- heekunde
- medisch inoperabel: individueel te bespreken, de volgende opties overwegen
 - *pulmonaal inoperabel*:
 - wigresectie
 - longvolume-reductiechirurgie
 - radiotherapie in curatieve opzet
 - *cardiaal inoperabel*:
 - radiotherapie in curatieve opzet, ev. in combinatie met radiosensitizer
- voor stadium IB (T2N0): adjuvante chemotherapie bij fitte patiënten

Stadium IIA (T1N1) en stadium IIB (T2N1)

- heekunde
- medisch inoperabel: loco-regionale radiotherapie in curatieve opzet (zie onder *Radiotherapie*)
- adjuvante chemotherapie bij fitte patiënten

Stadium IIB (T3N0) en stadium IIIA (T3N1)

- heekunde
- 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)
- chemotherapie:
 - voor stadium IIB (T3N0): adjuvante chemotherapie bij fitte patiënten
 - voor stadium IIIA (T3N1): adjuvante chemotherapie bij fitte patiënten te overwegen

Stadium IIIA (T1-3N2)

T1-3 onvoorziene N2 (de N2 status wordt na negatieve mediastinoscopie pas tijdens de thoracotomie gevonden en histologisch bevestigd)

- heekunde
- adjuvante chemoradiatie in curatieve opzet
- adjuvante chemotherapie alleen in studieverband

T1-3 N2, WHO 0-1

- inductie chemotherapie (zie onder *chemotherapie*), bij voorkeur in studieverband
- bij respons: radicale chirurgie of chemoradiatie in curatieve opzet
chirurgie overwegen na (re)mediastinoscopie, TBNA of exploratieve thoracotomie nadat de lymfeklierstatus geëvalueerd is (N2 status bewijzen met APD: de lymfeklierstatus moet bekend zijn vóór chirurgische resectie)
 - negatieve mediastinale klieren -> chirurgie
 - positieve mediastinale klieren -> radiotherapie

NB de PET scan komt in deze fase van de behandeling te vroeg na de chemotherapie en is dan te onbetrouwbaar om te kunnen gebruiken voor herevaluatie. De aanbevolen tijd tussen inductietherapie en (re)mediastinoscopie is 4-6 w.

- in alle andere gevallen: chemoradiatie (voor lokale controle): radiotherapie met chemotherapie als radiosensitizer.
- adjuvante radiotherapie in curatieve opzet wanneer na chirurgie N2 positieve klieren werden teruggevonden
- alternatief in geval van niet-resectabele tumor: chemoradiatie zonder chirurgie

T1-3 N2, WHO 2-3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging

Stadium IIIB (T1-4 N3 of T4 N0-3)

WHO 0-1

- chemotherapie en radiotherapie, bij voorkeur in studieverband (uitgezonderd bij maligne pleuritis of endocarditis)
- heekunde alleen in kader van studie

WHO 2-3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging

Stadium IV (M1)

Zie ook bijlagen *Dubbele tumoren* en *Hersenmetastasen*

WHO 0-2

- chemotherapie, bij voorkeur in studieverband
- heekunde enkel te overwegen bij een solitaire hersenmetastase

WHO 3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging

1.4 CHIRURGIE

1.4.1 Mediastinoscopie

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

Hoe?

- Cervicale mediastinoscopie: station 1-2-3-4 (pré-paratracheaal en tracheobronchiaal), 7 (subcarinaal)
- Parasternotomie of thoracoscopie links: station 5 en 6 (aortopulmonale venster) als inductiechemotherapie wordt overwogen bij tumoren van de linker bovenkwab

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

- klieren aortopulmonale venster (station 5 en 6)
- pleuravocht (voor deze indicatie bij voorkeur medische pleuroscopie)
- contralaterale letsels
 - perifeer
 - t.h.v. scissuur
 - <2 cm onder pleura

1.4.3 Longresecties

R0	microscopisch radicale excisie van de primaire tumor microscopisch vrije resectieranden hoogste mediastinale lymfeklier tumorvrij
R1	microscopische aantasting van de snijrand of het laatste lymfeklierstation is microscopisch positief
R2	macroscopische tumorrest of het laatste lymfeklierstation is macroscopisch positief

Doel

Volledige (R0) resectie

Indicaties

Cfr algemene beleidslijnen (zie onder *Multidisciplinaire behandeling*)

Types

- Standaard:
 - Perifere letsels: lobectomie, bilobectomie (rechts)
 - Centrale letsels: pneumonectomie
- Atypisch:
 - 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
 - Distiaal: segmentectomie, wigresectie (parenchymateus): niet ideaal gezien hogere kans op lokaal recidief en kanker-gerelateerd overlijden
- 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: niet systematisch (lokale recidieven thv stapler-thoracopoorten-pleurale uitzaaiing)

Peroperatieve staging

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

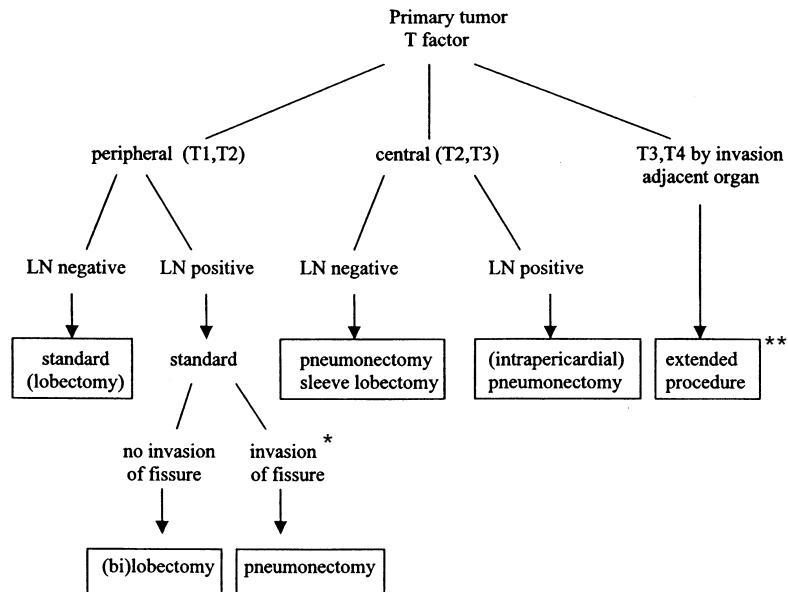


Fig. 1. Choice of operative procedure according to peroperative staging (LN, lymph nodes).

* 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

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 intrapericardiaal): 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

II postoperatieve radiotherapie of chemoradiatie:

- T1 of T2 tumoren: alleen bij onvolledige resecties
- 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 reseceren zijn

Techniek en dosis

I Primaire chemoradiatie

- stadium I en IIA: primaire radiotherapie (ev. in combinatie met brachytherapie): bestraling van de primaire longtumor
 - WHO 0-1: 66 Gy/33#
 - WHO 2-3: 50 Gy/20#
- stadium IIB en IIIA: primaire radiotherapie (ev. in combinatie met brachytherapie): bestraling van de longtumor en aangrenzende mediastinale klierstreken:
 - WHO 0-1: 66 Gy/33#
 - WHO 2-3: 33-39Gy/11-13# of 50 Gy/20#
- stadium IIIB:
 - chemoradiatie (50-60 Gy/25-30#) of
 - radiotherapie (33-39Gy/11-13# of 50 Gy/20#)

II Postoperatieve radiotherapie

- bestraling bronchusstomp (en ev. plaats van invasieve groei in thoraxwand, pleura of pericard) en aangrenzend mediastinum bij positief en irresecabel resectievlak, of alleen de aangedane klierstreken bij negatief resectievlak:
 - t.h.v. pericard: 52 Gy /26# thv de bronchusstomp, mediastinum en pericard
 - t.h.v. thoraxwand: 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
- boost na externe radiotherapie

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

In combinatie met externe radiotherapie:

- 1-3x7 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:

- 6x5 Gy in 6 weken

1.5.3 Palliatieve radiotherapie

Indicatie individueel te bepalen:

- 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 en lokalisatie van het doelvolumen en afhankelijk van de conditie en levensverwachting van de patiënt
- vele schema's mogelijk van 1x8 Gy tot 13x3 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: het nut van neo-adjuvante chemotherapie is onvoldoende bewezen om dit als standaard behandeling aan te bevelen, dus alleen in studieverband
- stadium IIIA of N2 ziekte: inductie chemotherapie is standaard

Schema's

- 3x cisplatin/gemcitabine q3 w
 - cisplatin dag 1: 80 mg/m²
 - gemcitabine dag 1 en 8: 1000-1250 mg/m²
- 3x cisplatin/docetaxel q3 w
 - cisplatin dag 1: 75-100 mg/m²
 - docetaxel dag 1: 75-85 mg/m²

1.6.2 Concomitante chemoradiatie

- is waarschijnlijk wel effectiever, maar zeker ook toxischer dan radiotherapie alleen
- 2 mogelijkheden:
 1. lage dosis chemotherapie gelijktijdig met radiotherapie of
 2. full-dose chemotherapie gelijktijdig met de radiotherapie (alleen bij sulcus superior tumoren)

Doel

1. (lage dosis) radiosensitizerend effect, verbetering van de effectiviteit van de radiotherapie
2. (volledige dosis) additief effect van beide behandelingen afzonderlijk, met mogelijk extra activiteit door de interactie tussen chemo- en radiotherapie

Indicaties

- T1-3, persisterende N2
- Stadium IIIB

Schema

1. cisplatinum wekelijks (30 mg/m²) gedurende de radiotherapie
2. een ander schema (zie hieronder), bij voorkeur in studieverband

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 op de ASCO 2004 aangetoond voor het niet-kleincellig bronchuscarcinoom (stadium IB en II).
- bij stadium IIIA (T3N1) kan adjuvante chemotherapie overwogen worden

Schema WHO 0-1

1. cisplatin (80 mg/m² d1/q3w) in combinatie met vinorelbine (25 mg/m² d 1, 8/q3w), 3-4 cycli

1.6.4 Chemotherapie bij afstandsmetastasen

Doel

- palliatie van symptomen

Schema WHO 0-1

2. cisplatin (80 mg/m² d1/q3w) in combinatie met gemcitabine (1000-1250 mg/m² d 1, 8/q3 w) of
3. carboplatin (AUC 5 d1 of 2) in combinatie met gemcitabine (1000-1250 mg/m² d 1, 8, 15 q4 w of d1,8 q3w))
4. cisplatin (75 mg/m² d1/q3w) en docetaxel (75 mg/m² d 1 q3w)
5. cisplatin (80 mg/m² d1/q3w) en vinorelbine (25 mg/m² d 1,8 q3w)

Tweede lijn (te overwegen):

6. docetaxel (75 mg/m² d1/q3 w)
7. pemetrexed (Alimta®), bij voorkeur in studieverband
8. gefitinib (iressa®), bij voorkeur in studieverband

aantal cycli : bij voorkeur niet meer dan 4 (docetaxel kan ev. tot 8 à 10 cycli gegeven worden)

Schema WHO 2

- vinorelbine in monotherapie:
 - 30 mg/ m² d1,8/q3
 - 25 mg/ m² d1,8,15/q4
- gemcitabine (1000 mg/m², d 1, 8, 15/q4w)
aantal cycli : bij voorkeur niet meer dan 4

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

1.7 ONDERSTEUNENDE THERAPIE

Bij bewezen botmetastasen:

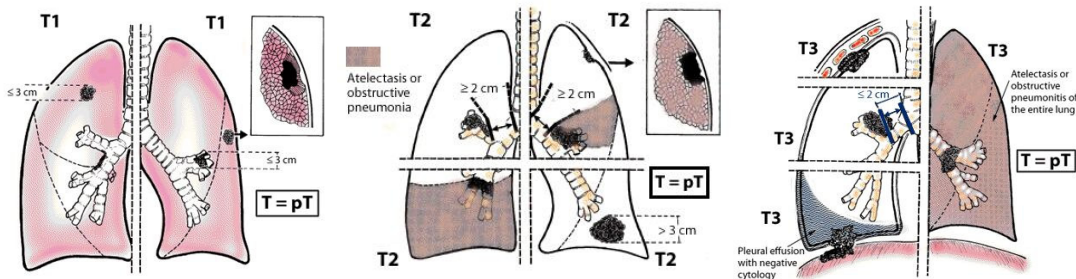
- zoledronaat 4 mg/3-4 w i.v.

1.8 STAGING

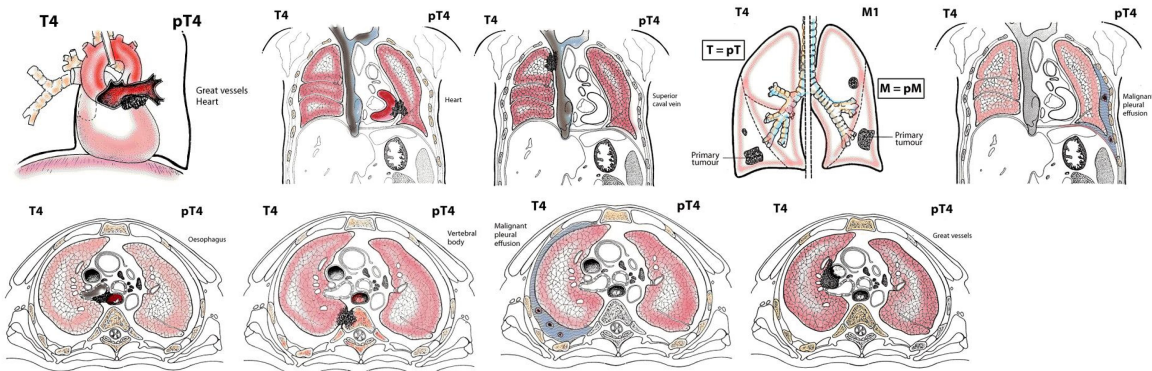
TNM classification (2002):

T primary tumour

- Tx Primary tumor cannot be assessed or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
- T0 No evidence of primary tumour
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e. not in the main bronchus)
- T2 Tumour with any of the following features of size or extent:
 more than 3 cm in greatest dimension
 involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina
 tumour invades visceral pleura
 associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung

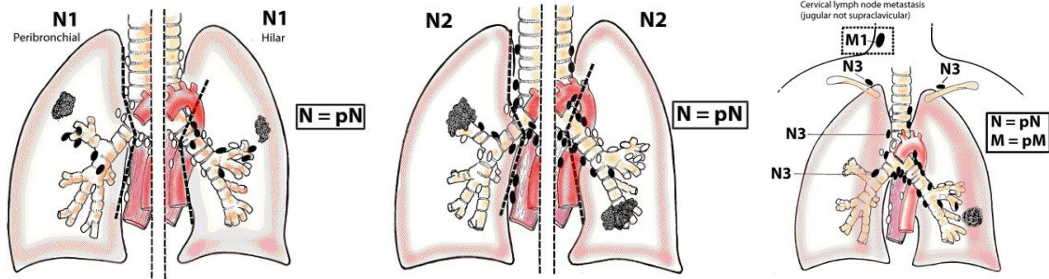


- T3 Tumour of any size that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumour in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung
- T4 Tumour of any size that directly invades any of the following: mediastinum, heart, trachea, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in the same lobe; tumour with malignant pleural effusion
- pT the pT categories correspond to the T categories



N regional lymph nodes

- Nx Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g. previously removed)
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in ipsilateral peribronchial an/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
- N2 Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
- N3 Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)



pN pathological lymph nodes
 the pN categories correspond to the N categories; histological examination of hilar and mediastinal lymphadenectomy specimen(s) will ordinarily include 6 or more lymph nodes

M distant metastasis

Mx Presence of distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis, includes separate tumour nodule(s) in a different lobe (ipsilateral or contralateral)

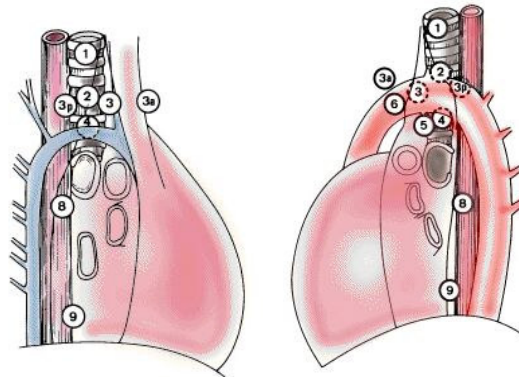
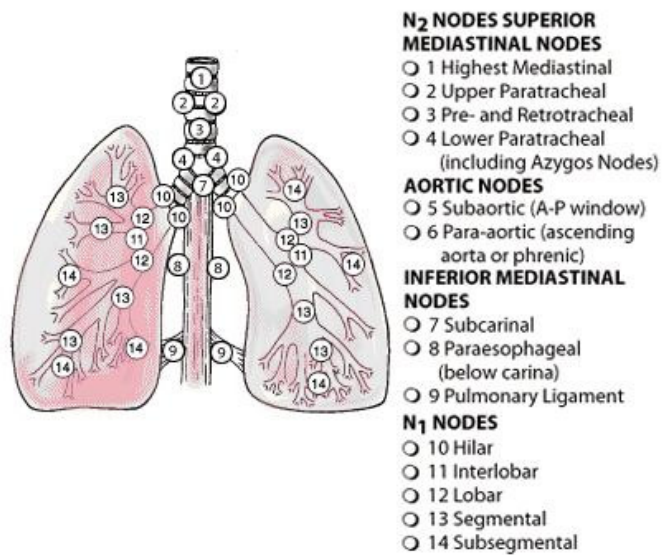
pM pathological metastasis

the pM categories correspond to the M categories

Stage grouping:

TNM

Stage Occult	Tx	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	any T	N3	M0
	T4	any N	M0
Stage IV	any T	any N	M1



bron: TNM Interactive UICC/Wiley-Liss/MedAscend, Dr. L.H. Sobin

2 BEHANDELING VAN HET KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

2.1 INLEIDING

Dit protocol behandelt de kleincellige longtumoren. 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 STAGING

TNM classification (2002) (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 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, CEA, NSE)
- RX thorax face+profiel
- CT thorax
- bronchoscope met histologie
- longfunctie (volumes, diffusie, bloedgassen), EKG

Alleen op indicatie:

- pleurapunctie of –biopsie voor verkrijgen histologie
- transthoracale of transtracheale naaldbiopsie/punctie voor verkrijgen histologie
- transoesofagale echografie (TEE) ± punctie

2.3.2 Screening op metastasen:

- klinisch onderzoek (palpatie lymfeklieren, lever)
- botscan
- CT hersenen
- CT abdomen

Alleen op indicatie:

- mediastinoscopie
- pleuroscopie
- PET scan
- MRI lever/bijnieren, wervelzuil of schedel
- punktie 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^e kuur
 - minder goede respons (nog te groot restvolume na 1^e kuur): in overleg met de radiotherapeut kan beslist worden om de radiotherapie uit te stellen tot de 3^e cyclus of zelfs tot na de chemotherapie (4 cycli)
 - geen respons op 4 cycli chemotherapie: palliatieve radiotherapie overwegen

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 complete remissie adjuvante profylactische hersenbestraling, bij voorkeur in studieverband (EORTC): deze bestralingsbehandeling wordt gegeven na beëindiging van de chemotherapie
- als geen complete remissie bereikt wordt: geen profylactische hersenbestraling

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 en etoposide d1,2,3 q3 w)
na 2 cycli herevaluatie met RX of CT thorax:
 - bij complete respons doorgaan tot 4 cycli
 - bij partiële respons doorgaan tot 6 cycli
 - bij geen respons of progressie : palliatieve radiotherapie overwegen

- palliatieve radiotherapie op indicatie

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

2.5 CHIRURGIE

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

2.6 RADIOTHERAPIE

2.6.1 Locoregionale radiotherapie met curatieve intentie

Limited disease:

locoregionale radiotherapie in hoge dosis

Techniek en dosis

- bestraling van de primaire longtumor (postchemotherapie volume) en de mediastinale klieren
- dosis: 50-52 Gy in 5 w
- bij partiële respons ev. boost tot 60 Gy op resterende tumor overwegen (alleen bij sequentiële chemoradiatie, niet concomitant)
- bij concomitante chemoradiatie wordt de pancraniële radiotherapie uitgesteld tot na de chemotherapie

Extensive disease:

geen standaard behandeling, radiotherapie met palliatieve intentie overwegen

2.6.2 Pancraniële radiotherapie

limited disease in complete remissie:

- standaard behandeling: 15x2 Gy pancraniëel, te starten 2 w na de laatste chemotherapie (binnen 2 mnd na stoppen van de radiotherapie op de long)
- patiënten liefst in studieverband behandelen (zie *Triallijst*)

extensive disease met respons na chemotherapie:

- alleen in studieverband (zie *Triallijst*)

2.6.3 Palliatieve radiotherapie

Indicatie individueel te bepalen:

- radiotherapie voor tumor- of symptoomcontrole op 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 en lokalisatie van het doelvolumen en afhankelijk van de conditie en levensverwachting van de patiënt
- vele schema's mogelijk van 1x8 Gy tot 13x3 Gy

2.7 CHEMOTHERAPIE

2.7.1 Limited disease

De standaardbehandeling is:

- Cisplatin 25 mg/m² dag 1,2,3 om de 3 weken of 75 mg/m² d1
- Etoposide 100 mg/m² dag 1,2,3 om de 3 weken

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

2.7.2 Extensive disease

- Carboplatin AUC 5 dag 1 om de 3 weken
- Etoposide 100 mg/m² dag 1,2,3 om de 3 weken

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

3 BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM

3.1 INLEIDING

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

WHO-CLASSIFICATIE 1999 VAN MESOTHELIALE TUMOREN (categorie 3).

3.1. BENIGNE

3.1.1. Adenomatoïde tumor

3.2. MALIGNIE MESOTHELIOOM

3.2.1. Epitheloid mesothelioom

3.2.2. Sarcomatoid mesothelioom

3.2.2.1. Desmoplastisch mesothelioom

3.2.3. Bifasisch mesothelioom

3.2.4. Andere

CAVE: differentiatie met adenocarcinoom

Steeds bespreking met mesothelioomcommissie welke regelmatig samenkomt te Gent.

3.2 DIAGNOSTIEK

Anamnese:

- toegenomen dyspneu
- vaak pijnproblematiek

Technische onderzoeken:

- Rx en CT-thorax: pleurale verbredingen, verkalkte plaques, vaak pleuravocht
- PET scan op indicatie: hoge sensitiviteit bij twijfel over pleurale verbredingen
- pleurabiopsie via pleuroscopie of blinde-naaldbiopsie

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

3.3 MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING

Standaard behandeling:

- radiotherapie op de insteekplaatsen (bijv. 1 x 8 Gy of 3 x 5 Gy)

T1T2 N0 M0, Stadium I

Zeer zeldzaam:

- extrapleurale pneumonectomie en chemoradiatie: wegens hoge mortaliteit (tot 30%) alleen in trialverband
- standaardbehandeling als stadium II tumoren

Stadium II,III,IV

Meerderheid van de gevallen

Opties:

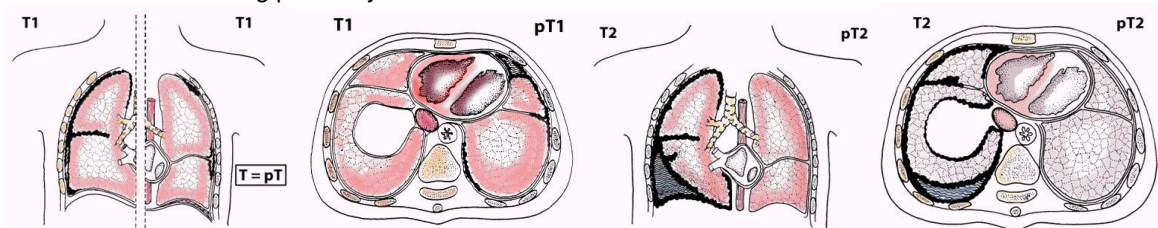
- pleuroscopische talcage, soms een tweede maal te herhalen
- chemotherapie
 1. Chemotherapie in trialverband
 - a. Pemetrexed (Alimta®) in eerste en tweede lijn, ev. In combinatie met cisplatinum of carboplatinum
 - b. (trial met combinatiebehandeling chemotherapie-chirurgie-radiotherapie in ontwikkeling)
 2. combinatiebehandeling van:
 - cisplatinum: 80 mg/m², dag 1 q3 w
 - gemcitabine 1250 mg/m², dag 1,8 q 3w (*let op* is niet terugbetaald voor deze indicatie)
 - herevalueren na 2 kuren
 3. monotherapie
 - cisplatinum: 80 mg/m², dag 1 q3 w
- pijnbehandeling

3.4 STAGING

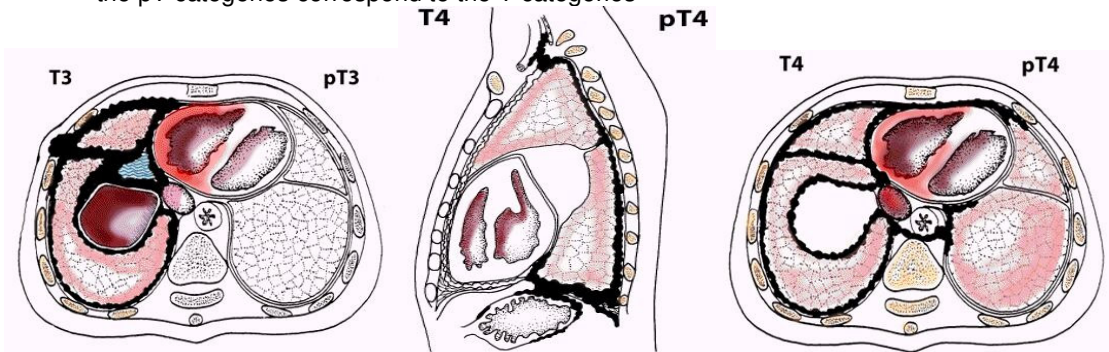
TNM classification (2002):

T primary tumour

- T_x Primary tumor cannot be assessed
 T₀ No evidence of primary tumour
 T₁ Tumour involves ipsilateral parietal pleura, with or without focal involvement of visceral pleura
 T_{1a} tumour involves ipsilateral parietal (mediastinal, diaphragmatic) pleura. No involvement of visceral pleura
 T_{1b} tumour involves ipsilateral parietal (mediastinal, diaphragmatic) pleura with focal involvement of the visceral pleura
 T₂ Tumour involves any ipsilateral pleural surfaces, with at least one of the following:
 confluent visceral pleural tumour (including the fissure)
 invasion of diaphragmatic muscle
 invasion of lung parenchyma



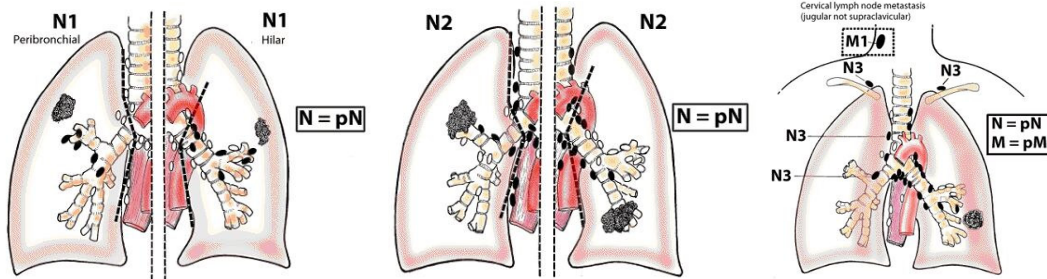
- T₃ Tumour involves any ipsilateral pleural surfaces, with at least one of the following:
 invasion of endothoracic fascia
 invasion into mediastinal fat
 solitary focus of tumour invading soft tissues of the chest wall
 non-transmural involvement of the pericardium
 T₄ Tumour involves any ipsilateral pleural surfaces, with at least one of the following:
 diffuse or multifocal invasion of soft tissues of chest wall
 any involvement of rib
 invasion through diaphragm to peritoneum
 invasion of any mediastinal organ(s)
 direct extension to contralateral pleura
 invasion into the spine
 extension to internal surface of pericardium
 pericardial effusion with positive cytology
 invasion of myocardium
 invasion of brachial plexus
 pT pathological tumour classification
 the pT categories correspond to the T categories



N regional lymph nodes

- N_x Regional lymph nodes cannot be assessed
 N₀ No regional lymph node metastasis
 N₁ Metastasis in ipsilateral peribronchial an/or ipsilateral hilar lymph nodes, including involvement by direct extension

- N2 Metastasis in subcarinal lymph node(s) and/or ipsilateral internal mammary or mediastinal lymph node(s)
- N3 Metastasis in contralateral mediastinal, internal mammary, or hilar node(s) and/or ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular lymph node(s)



pN pathological lymph nodes
the pN categories correspond to the N categories; histological examination of hilar and mediastinal lymphadenectomy specimen(s) will ordinarily include 6 or more lymph nodes

M distant metastasis

Mx Presence of distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

pM pathological metastasis

the pM categories correspond to the M categories

Stage grouping:

TNM

Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1T2	N1N2	M0
	T3	N0-2	M0
Stage IV	T4	any N	M0
	any T	N3	M0
	any T	any N	M1

Butchart stadiëring

Stage	Manifestation
I	Tumor confined within the capsule of the parietal pleura, i.e. involving only the ipsilateral pleura, lung, pericardium, and diaphragm
II	Tumor involving chest wall or mediastinal structures; possible lymph node involvement inside the chest
III	Tumour penetrating diaphragm tot involve the peritoneum; contralateral pleural involvement; lymph node involvement outside the chest
IV	Distant bloodborne metastases

4 BEHANDELING VAN HET MALIGNE THYMOOM

4.1 INLEIDING

Dit protocol behandelt het maligne thymoom. Alle overige types vallen buiten dit protocol.

Cellulaire classificatie:

- corticale vorm: meer agressief
- medullaire vorm
- gemengde vorm

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

Differentiaal diagnose:

- thymuscarcinoom
- kiemceltumoren
- lymfomen
- carcinoïden
- neurogene tumoren

4.2 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 de tumor vermijden omdat het kapsel dan wordt doorbroken

Consult neurologie: opsporen myasthenia gravis (spijtstaal voor antiacetylcholine esterase-receptorbepaling)

4.3 STAGING

Niet-invasief:

tumor is beperkt tot de thymus klier en blijft binnen het fibreuze kapsel

Invasief:

door het kapsel in het vet of pleura

TNM classification (2002): niet van toepassing

Classificatie volgens Masaoka

stadium	Masaoka (1981)
I	macroscopically completely encapsulated microscopically no capsular invasion
IIA	macroscopic invasion into surrounding fatty tissues or mediastinal pleura
IIB	microscopic invasion into the capsule
III	macroscopic invasion into a neighboring organ (e.g. pericardium, great vessels or lung)
IVA	pleural or pericardial dissemination
IVB	hematogenous or lymphogenous metastases

General thoracic surgery, 5th edition, vol 2, eds. TW Shields, J LoCicero, RB Ponn, Lippincott 2000

4.4 MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING

4.4.1 Niet-invasief maligne thymoma

Chirurgische resectie:

goed omkapseld en volledig verwijderd: kans op recidief is kleiner dan 2%. Geen nabehandeling nodig

4.4.2 Invasief maligne thymoma

Operabel

Chirurgische resectie:

“En bloc” resectie indien mogelijk

Postoperatieve radiotherapie:

betere locale controle en overleving

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. Patiënten dienen bij voorkeur in klinische trials behandeld te worden. Indien geen trials open zijn, dient de patiënt na bespreking in het multidisciplinair team volgens de laatste medische gegevens behandeld te worden.

5 BRONCHIAAL CARCINOÏD TUMOREN

5.1 INLEIDING:

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

Geen verband met roken.

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

5.2 DIAGNOSTIEK:

Klinisch vooral hemoptoe, bronchusobstructie met recidiverende pneumonie of hoesten.

Verschillende zeldzame paraneoplastische syndromen zoals Cushingsyndroom (ACTH), acromegalie (GH) of carcinoïdsyndroom (5HT, mogelijk zonder levermeta's!) mogelijk.

5.2.1 Tumorstaging

- diagnose meestal via bronchoscopie met histologie (cytologie onvoldoende)
- RX thorax
- HRCT thorax (invasie en LN)
- longfunctie; EKG
- bloedonderzoek met hemato, lever- en nierfunctie, CEA en NSE

Onderscheid tussen:

A) typisch carcinoïd: zeldzame mitosen (<2/ 2 mm²)
geen necrose

10 % regionale klieren (weinig invloed op prognose ??)
3 % metastasen op afstand
90 % tienjaarsoverleving na volledige resectie

B) atypisch carcinoïd: architecturale desorganisatie
necrose
meer mitosen (2-10/ 2 mm²)
cytologische atypie alleen niet voldoende

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

5.2.2 Screening op metastasen (vooral bot, lever en bijnier)

-in principe carcinoïd stagen zoals NSCLC (zie aldaar)

-in geselecteerde gevallen: Somatostatine-receptor-scintigrafie (Octreotide-scan): opsporen van metastasen en recidief (zeer specifiek !!)

5.3 BEHANDELING:

Steeds multidisciplinair bespreken.

5.3.1 Typisch carcinoïd

-centraal gelegen en niet in diepte groeiend: lokale therapie met laser of cauterisatie en controle na 4-6 weken d.m.v. HRCT, bronchoscopie +/- echoendoscopie met bipten.

-centraal gelegen en in diepte doorgroeiend: conservatieve heelkundige resectie (zoals sleeve-resectie) aangewezen, desnoods na aanvankelijke debulking met laser.

-perifeer gelegen: stagen en behandelen zoals NSCLC.

-gemetastaseerd of inoperabel (zelden): zie atypisch carcinoïd

5.3.2 Atypisch carcinoïd

-operabel: behandelen met volledige resectie en LN-resectie zoals NSCLC; bij N2 adjuvante chemo te overwegen, bijv.. cisplatinum-etoposide.

-inoperabel: behandeling zoals SCLC met platinum-Etoposide of streptozotocine-gebaseerde chemotherapie te overwegen; radiotherapie weinig effectief

-unieke metastase metastasectomie overwegen.

5.3.3 Palliatie van carcinoïd

- interferon alfa
- somatostatine-analogen
- leverembolisatie bij symptomatische levermeta's

6 SULCUS SUPERIOR EN PANCOAST TUMOREN

6.1 DEFINITIES:

- sulcus superior tumor: tumor van de apex van de long met invasie van 1^e-3^e 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

6.2 STADIËRING

- 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

6.3 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/m² d 1,8,29,36
 - etoposide 50 mg/m² d 1-5,29-33
- radiotherapie 45 Gy/25#, te starten op dag 2
 - *herevaluatie*: (CT thorax, CT hersenen, PET scan, LFO, ev. botscan)
- chirurgie: in principe een “uitgebreide *en bloc*” resectie 3-5 w na de laatste therapie
- postoperatieve chemotherapie (2 cycli)
- geen postoperatieve radiotherapie

T3 T4 N2 M0

- zie algemeen protocol NSCLC

7 BEHANDELING VAN HET VENA CAVA SUPERIOR SYNDROOM

7.1 INLEIDING

Dit protocol behandelt het Vena Cava Superior syndroom.

7.2 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.

7.3 MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING

7.3.1 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.

7.3.2 Niet-kleincellig carcinoom

Radiotherapie

- 10-13 x 3 Gy of ev. een korter schema, afhankelijk van de conditie en levensverwachting van de patiënt

7.3.3 Recidief na chemotherapie en/of radiotherapie

Plaatsing van endovasculaire stent

8 BEHANDELING VAN DUBBELE TUMOREN

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

1. multipele letsels in de primaire tumorlob = T4
2. letsel in een andere lob dan de primaire tumorlob = M1

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!

8.1 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.

Bij N2 (bewezen via mediastinoscopie): geen chirurgie meer en palliatieve therapie overwegen.

9 DE SOLITAIRE PULMONALE NODULE

9.1 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).

9.2 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

9.3 ALGORITME MET GEBRUIK VAN FDG-PET SCAN

Negatief (geen enkele traceropname)

- afwachterende houding met regelmatige controle van CT thorax om de 4 maand gedurende 2 jaar, daarna 1x per jaar
- *cave*: vals-negatieve scan bij carcinoïd tumoren of bij bronchiolo-alveolaircel carcinomen en bij letsels kleiner dan 1 cm
- voor een solitaire pulmonaire nodule met een benigne centrale calcificatie op RX-thorax is geen verdere diagnostische evaluatie noodzakelijk

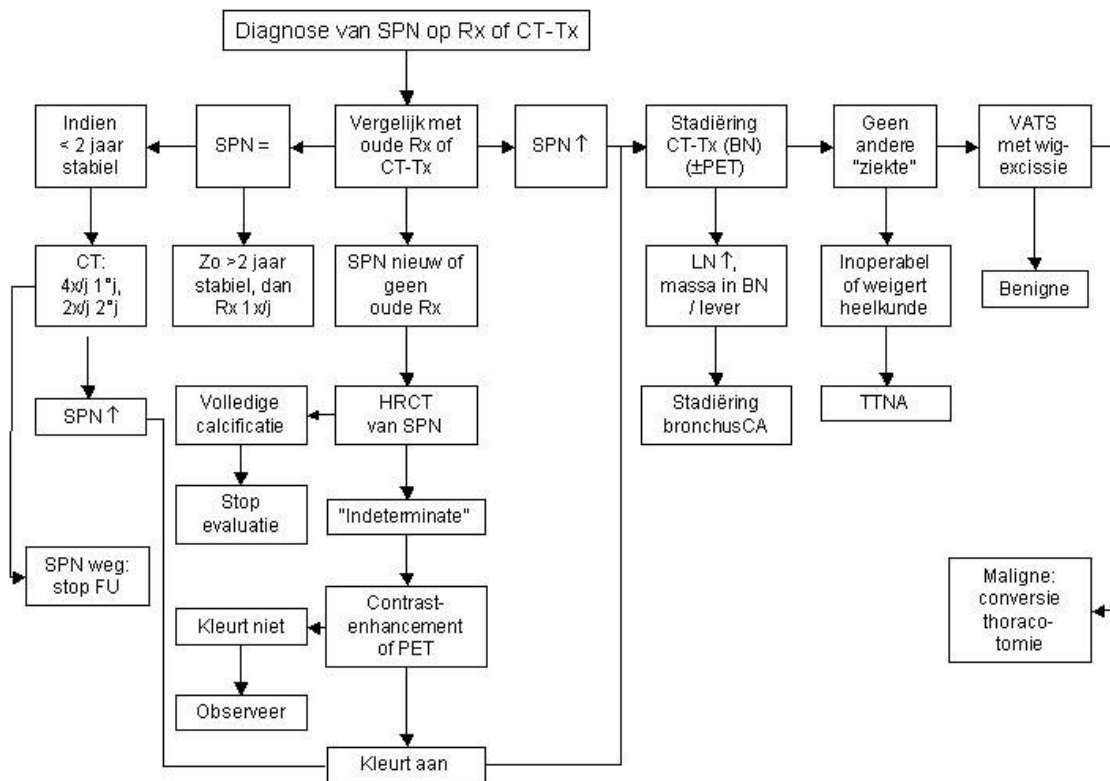
NB Het vergelijken van de RX met vroegere RX'en is essentieel: een letsel dat in meer dan 2 jaar niet veranderd is, vraagt geen verdere diagnostische evaluatie.

Positief (kans op maligniteit 85%)

- letsels <8 mm zijn meestal nog niet maligne, ≥8 mm meestal maligne
- exploratieve VATS voor oppervlakkige letsels of thoracotomie met vriescoupe wordt voorgesteld na gunstige pré-operatieve evaluatie. Indien maligne: resectie *lege artis*

- cave: vals-positieve scan bij granulomateuze aandoeningen (TBC, sarcoïdosis, histoplasmosis, anthracosilicosis en "inflammatoire processen")
- geen mediastinoscopie als FDG-PET scan negatief is ter hoogte van het mediastinum
- voor operabele patiënten die chirurgie afwijzen is transthoracale naaldaspiratie of transbronchiale naaldbiopsie de voorkeursprocedure om tot een diagnose te komen (Chest, 2003, p.93 S). Voor patiënten die geen kandidaten zijn voor chirurgie, kan transthoracale naaldaspiratie helpen voor een weefseldiagnose (Chest 2003, 93 S).

9.4 THERAPIE



9.5 FOLLOW-UP

observeer: elke 4 maanden controle gedurende 2 jaar, daarna 1x per jaar

10 BEHANDELING VAN HET MALIGNIE PLEURAVOCHT

10.1 INLEIDING

Wanneer talcage?:

- vrije luchtwegen (eventueel bronchoscopie)
- WHO < 2
- levensverwachting > 6 weken
- ev. meten van pleurale drukverschil (in cm H₂O) voor en na de evacuerende punctie (maximaal 500 ml of tot een pleurale druk van -10 cm H₂O) gedeeld door de hoeveelheid vocht die is verwijderd in ml = *pleurale elastantie*. *Pleurale elastantie* < 15 cm H₂O/ml.

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

10.2 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.*

Thoracoscopische 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)

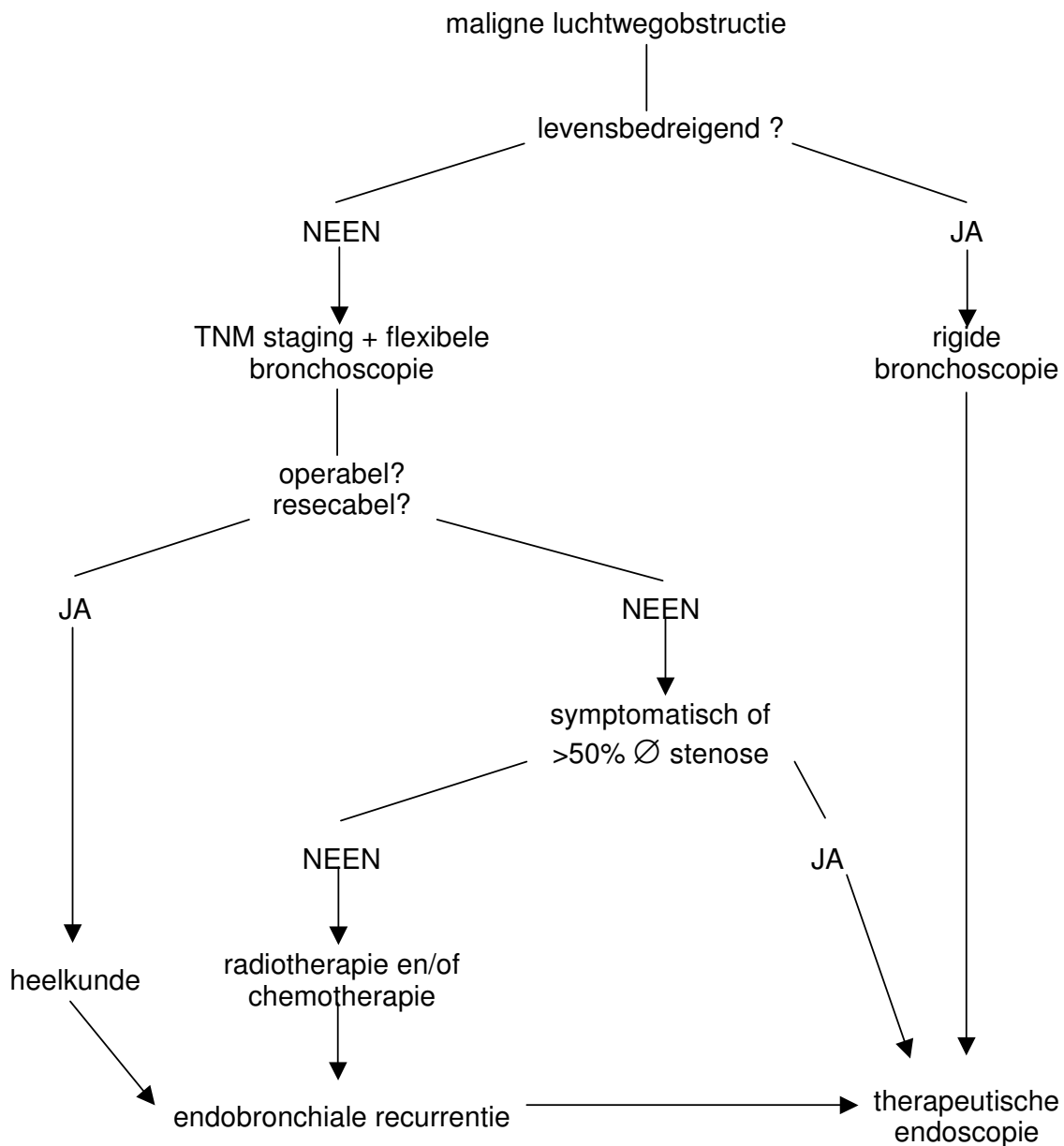
Pleur-X-katheter (Denver Biomaterials, Surgical Company, Nederland)

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

11 INTERVENTIONELE BRONCHOSCOPIE

11.1 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

	Electro-coagulatie Lasercoagulatie	Stents	HDR brachytherapie
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

Algemeen advies aan patiënten die behandeld zijn met curatieve intentie:
ABSOLUTE ROOKSTOP!!

12.1 NIET-KLEINCELLIG BRONCHUSCARCINOOM

De eerste 2 jaren:

- 1^e 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
1				A+LO CTtx				A+LO RXtx				A+LO CTtx
2				A+LO RXtx				A+LO RXtx				A+LO CTtx
3						A+LO RXtx						A+LO CTtx
4						A+LO RXtx						A+LO CTtx
5						A+LO RXtx						A+LO CTtx
>5												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.

12.2 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.

13 ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN

13.1 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

13.2 ANATOMO-PATHOLOGIEVERSLAGEN

Vermelding van:

- specimen
- tumor: histologisch type volgens WHO classificatie 1999 (zie addendum 1)
belangrijk bijkomend hulpmiddel voor classificatie: **immunohistochemie** (zie addendum 2)
- 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, kapseldoorbraak

WHO-CLASSIFICATIE 1999 VAN EPITHELIALE LONGTUMOREN (categorie 1).

1.1. BENIGNE

1.2. PRE-INVASIEVE LETSELS

1.2.1. Squameuze dysplasie
Carcinoma in situ

1.2.2. Atypische adenomateuze hyperplasie

1.2.3. Diffuse idiopathische pulmonaire neuro-endocriene hyperplasie

1.3. MALIGNIE

1.3.1. Plaveiselepitheelcarcinoom

Varianten

1.3.1.1. Papillair

1.3.1.2. Helderceilig

1.3.1.3. Kleinceilig

1.3.1.4. Basaloid

1.3.2. Kleinceilig carcinoom

Variant

1.3.2.1. Gecombineerd kleinceilig carcinoom

1.3.3. Adenocarcinoom

1.3.3.1. Acinair

1.3.3.2. Papillair

1.3.3.3. Bronchiolo-alveolair carcinoom

1.3.3.3.1. Niet-mucineus

1.3.3.3.2. Mucineus

1.3.3.3.3. Gemengd of onbepaald

1.3.3.4. Solide adenocarcinoom met mucus

1.3.3.5. Adenocarcinoom met gemengde subtypes

1.3.3.6. Varianten

1.3.3.6.1. Goed gedifferentieerd foetaal adenocarcinoom

1.3.3.6.2. Mucineus (colloid) adenocarcinoom

1.3.3.6.3. Mucineus cystadenocarcinoom

1.3.3.6.4. Zegelringcel adenocarcinoom

1.3.3.6.5. Helderceilig adenocarcinoom

1.3.4. Grootceilig carcinoom

Varianten

1.3.4.1. Grootceilig neuro-endocrien carcinoom

1.3.4.1.1. Gecombineerd grootceilig neuro-endocrien carcinoom

1.3.4.2. Basaloid carcinoom

1.3.4.3. Lymfo-epithelioma-achtig carcinoom

1.3.4.4. Helderceilig carcinoom

1.3.4.5. Grootceilig carcinoom met rhabdoid fenotype

1.3.5. Adenosquameus carcinoom

- 1.3.6. Carcinomen met pleiomorfe, sarcomatoïde of sarcomateuze elementen
 - 1.3.6.1. Carcinomen met spoel- en/of reuscellen
 - 1.3.6.1.1. Pleiomorf carcinoom
 - 1.3.6.1.2. Spoelcelcarcinoom
 - 1.3.6.1.3. Reuscelcarcinoom
 - 1.3.6.2. Carcinosarcoom
 - 1.3.6.3. Pulmonair blastoom
 - 1.3.6.4. Andere

- 1.3.7. Carcinoid tumor
 - 1.3.7.1. Typisch carcinoid
 - 1.3.7.2. Atypisch carcinoid

- 1.3.8. Carcinomen van het speekselkliertype
 - 1.3.8.1. Muco-epidermoid carcinoom
 - 1.3.8.2. Adenoid-cystisch carcinoom
 - 1.3.8.3. Andere

- 1.3.9. Niet geclassificeerd carcinoom

OPMERKING 1:

De term “grootcellig carcinoom” slaat op een specifiek type van longcarcinoom (categorie 1.3.4) en kan dus NIET gebruikt worden als synoniem van de term “niet-kleincellig carcinoom” (NSCLC) die niet slaat op een specifiek type van longcarcinoom en enkel aangeeft dat het niet om een kleincellig carcinoom gaat. De diagnose van grootcellig carcinoom wordt liefst niet gesteld op basis van bronchusbiopten.

OPMERKING 2:

Longtumoren met neuro-endocriene kenmerken worden naargelang hun aard bij verschillende categorieën ingedeeld:

- NSCLC met enkel electronenmicroscopische of immunohistochemische neuro-endocriene kenmerken: bij de categorie waartoe ze behoren (bijv. een plaveiselcelcarcinoom met positiviteit voor neuro-endocriene markers blijft ingedeeld als een plaveiselcelcarcinoom).
- kleincellig carcinoom: bij categorie 1.3.2.
- grootcellig neuro-endocrien carcinoom met ook op lichtmicroscopisch niveau neuro-endocriene kenmerken: bij categorie 1.3.4.1.
- carcinoid (typisch of atypisch): bij categorie 1.3.7.

Enkele kleuringen en immunohistochemische markers als hulpmiddel bij de indeling van longtumoren

(de basis van de indeling ligt echter steeds bij de lichtmicroscopie).

	Slijmkleuring	Cytokeratine 7	Cytokeratine 14	Cytokeratine 20	Neuro-endocriene markers ^a	TTF1 ^b
plaveiselcel carcinoom	- / +	- / +	+ / -	- / +	- / +	- / +
kleincellig carcinoom	-	- / +	- / +	-	+ / -	+ / -
grootcellig carcinoom	- / +	+ of -	- / +	- / +	- / +	+ of -
adenocarcinoom, primair	+ / -	+ / -	- / +	- / +	- / +	+ / -
adenocarcinoom, metastatisch	+ / -	+ of -	- / +	+ of -	- / +	- / +
<p>a. Chromogranine, synaptofysine, neurofilament, niet NSE b. thyroid transcriptiefactor 1</p>						

NB: de verhouding +/- gevallen of -/+ gevallen schommelt naargelang de combinatie tumortype en marker tussen 4/1 en 20/1.

Bron (oa): "Keratin expression in human tissues and neoplasms (review)" (Chu and Weiss, Histopathology 2002, 40, 403-439).

14 PRE-OPERATIEVE EVALUATIE

Spirometrie en diffusiecapaciteit

(evt. na maximale bronchodilatatie = 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

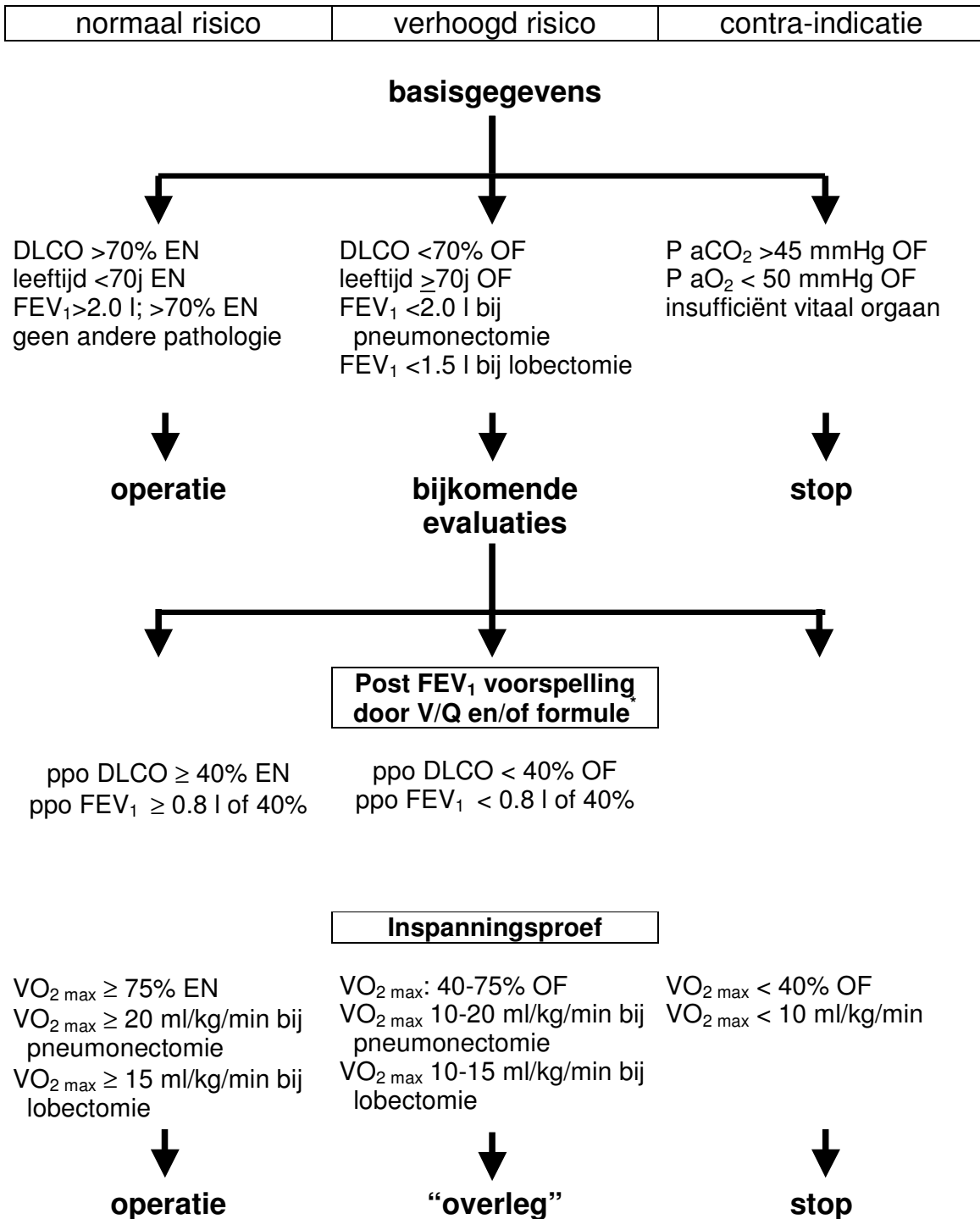
Tumor rechter long, perfusie Re 55%, perfusie Li 45%, pre-op ESW=1,8 l

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)

Schematische pré-operatieve beleidsboom

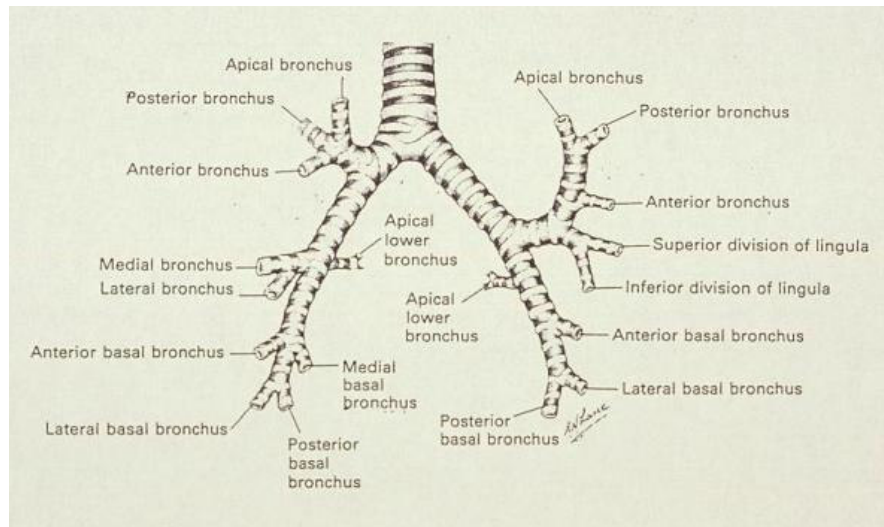


* Berekende postop FEV₁ = pre-op FEV₁ x (# resterende segmenten / totaal # segmenten)

NB: ppo DLCO en ppo FEV₁: “predicted postoperative” DLCO en FEV₁

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.

15.1 DEFINITIES

Gross tumor volume (GTV)

- primaire tumor, vastgesteld op CT dosimetrie (longwindow, aangevuld met mediastinaal window), met aanvullende gegevens van diagnostische CT, bronchoscopie en PET-scan indien aanwezig.

Clinical target volume (CTV)

- gelijk aan GTV + 5 mm

Planning target volume (PTV)

- CTV + 5 mm (+10 mm in die richting waarin de tumor onder scopie meer dan 1 cm beweegt)

Treated volume (TV)

- 95% = 95% rondom het PTV

15.2 NORMALE WEEFSELS

Altijd intekenen:

- beide longen
- myelum

Intekenen indien gedeeltelijke bestraling van dit orgaan wordt verwacht:

- hart (linker ventrikel als aparte ROI ingeven)
- oesofagus

	Aflijning	Constraint
Longen	Beide longen geheel Longvolume = volume van beide longen minus GTV	V20
Myelum	Van 2 cm boven sterno-claviculair gewricht tot gastroesofagale overgang	Maximum dosis ≤ 50 Gy
Oesofagus	Van 2 cm boven sterno-claviculair gewricht tot gastroesofagale overgang	Equivalent Uniform Dose (EUD) berekend met parameter $n=0.06$: EUD ≤ 74 Gy
Hart	Van Infundibulum van rechter ventrikel en atrium tot aan apex	Via DVH: <ul style="list-style-type: none">- <100% krijgt ≥ 40 Gy- <66% krijgt ≥ 50 Gy- <33% krijgt ≥ 66 Gy

15.3 AANBEVELINGEN VOOR PLANNING EN VERIFICATIE

15.3.1 Planning

- doseren op ICRU referentiepunt (conform ICRU-50)
- ICRU referentiepunt bevindt zich in het centrale gedeelte van het GTV in water-equivalent weefsel (tumor)
- 3D planning
- bundelmodificatie met MLC of blokken met gebruikmaking van de BEV
- bij voorkeur fotonbundels 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 $<95\%$

15.3.2 Verificatie

- tenminste 1 EPID of gamma van elk behandelingsveld
- regelmatige controle van het isocentrum met EPID of gamma
- vergelijking met DRR of simulatiefilm

15.3.3 Radiochirurgie

Indicaties:

- Karnofsky $>70\%$
- geen extracraniële ziekte of stabiele ziekte
- behoorlijke levensexpectantie (voorkeur > 6 maanden)
- tot maximaal 3 letsels en/of volume <60 ml (letsels < 2 cm)
- bij voorkeur niet in de hersenstam gelocaliseerd

Dosis:

- 22 Gy single-dose (op 80% isodose)
- bij letsel maximaal enkele mm doorsnede: 25 Gy single-dose

Verklarende woordenlijst:

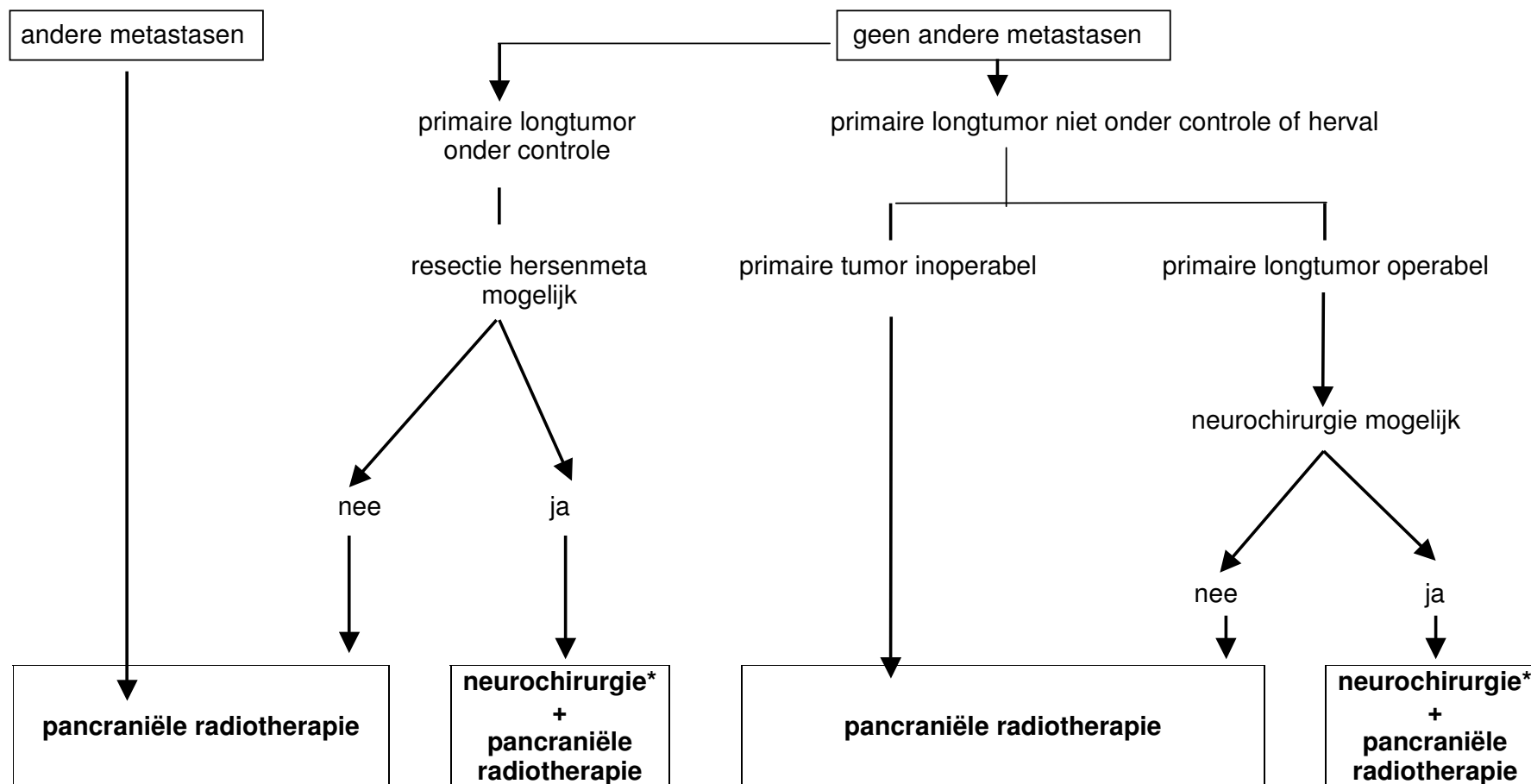
GTV	Gross tumour volume
CTV	Clinical target volume
PTV	Planning target volume
TT	Treated volume
DVH	Dose volume histogram
V20	Volume dat 20 Gy krijgt
ROI	Region of interest
EPID	Electronic portal image device
EUD	Equivalent uniform dose
BEV	Beam's eye view
MLC	Multileaf collimator
DRR	Digital reconstructed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



eerst behandeling van het hoofd, dan van de long

**neurochirurgie: indien inoperabel, dan stereotactische radiochirurgie (zie radiotherapie, technische bijlage)*

Diagnose en behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom

diagnostische fase	<ul style="list-style-type: none"> - anamnese (aantal pakjaren, beroepsaspecten) en klinisch onderzoek (WHO en gewichtsverandering) - bloedonderzoek (hematologie, leverfuncties, nierfuncties, CEA/NSE) - RX thorax face+profiel, CT thorax - bronchoscopie met histologie - longfunctie (volumes, diffusie) - EKG, PET scan - CT hersenen op indicatie bij plaveiselepitheelcarcinomen, altijd bij adeno- en grootcellige ongedifferentieerde carcinomen - overig onderzoek op indicatie (MRI tx, botscan, CT abdomen, TEE, TTP, mediastinoscopie etc.) 				
chirurgie radiotherapie chemotherapie	Tis	zo beperkt mogelijke heerkunde (indien niet mogelijk: ext. radiotherapie/brachytherapie)			
		N0	N1	N2	N3
	T1	<u>operabel</u> : heerkunde <u>inoperabel</u> (medisch of technisch): radiotherapie in curatieve opzet	- als T1N0 - adjuvante chemotherapie (fite pt)	<u>onvoorziene N2</u> : - heerkunde - adjuvante chemoradiatie	
	T2			<u>WHO 0-1</u> : - inductie chemotherapie (bij voorkeur in studie), gevolgd door chirurgie en/of chemoradiatie	<u>WHO 0-1</u> : - chemotherapie en radiotherapie (bij voorkeur in studieverband) - heerkunde alleen in studie
	T3	<u>operabel</u> : heerkunde en postoperatieve adjuvante radiotherapie bij R1 of R2 resectie (bij R0 te bespreken) <u>inoperabel</u> : locoregionale chemoradiatie in curatieve opzet <u>chemo</u> : adjuvante chemotherapie (fite pt)	<u>operabel</u> : heerkunde en postoperatieve adjuvante radiotherapie bij R1 of R2 resectie (bij R0 te bespreken) <u>inoperabel</u> : locoregionale chemoradiatie in curatieve opzet <u>chemo</u> : adjuvante chemotherapie te overwegen	- alternatief bij niet-resectabele tumoren: chemoradiatie <u>WHO 2-3</u> : - beste symptomatische, palliatieve zorg	<u>WHO 0-2</u> : - chemotherapie (bij voorkeur in studie) <u>WHO 3</u> : - beste symptomatische, palliatieve zorg
T4					

Diagnose en behandeling van het kleincellig longcarcinoom

diagnostische fase	<ul style="list-style-type: none"> - anamnese (aantal pakjaren, beroepsaspecten) en klinisch onderzoek (WHO en gewichtsverandering) - bloedonderzoek (hematologie, leverfuncties, nierfuncties, CEA, NSE) - RX thorax face+profiel, CT thorax, bronchoscopie met histologie, longfunctie (volumes, diffusie) - EKG, botscan, CT hersenen, overig onderzoek op indicatie (MRI thorax, PETscan, TTP, TEE, mediastinoscopie etc.) 	
chirurgie radiotherapie chemotherapie	limited (pleuravocht met negatieve cytologie)	<p><u>Concomitante chemoradiatie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - goede response: vanaf 2^e kuur gelijktijdig chemo- en radiotherapie - minder goede respons: radiotherapie uitstellen tot 3^e of 4^e chemocyclus - geen respons: palliatieve radiotherapie overwegen <p><u>Sequentiële chemoradiatie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - indien de gelijktijdige toediening van chemo- en radiotherapie te toxisch geacht wordt - bij afwezigheid van progressie na 4-6 cycli chemotherapie: radiotherapie met curatieve intentie <p><u>Profylactische hersenbestraling:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bij complete remissie: profylactische hersenbestraling na beëindiging chemotherapie (liefst in studie) - geen complete remissie: geen profylactische hersenbestraling
	limited (pleuravocht met positieve cytologie)	<ul style="list-style-type: none"> - sequentiële chemoradiatie indien het vocht verdwijnt tijdens/na de chemotherapie - indien het vocht niet verdwijnt, behandelen als extensive disease
	extensive	<ul style="list-style-type: none"> - chemotherapie na 2 cycli herevaluatie met RX of CT thorax <ul style="list-style-type: none"> - bij complete respons doorgaan tot 4 cycli - bij partiële respons doorgaan tot 6 cycli - bij geen respons of progressie : palliatieve radiotherapie overwegen - palliatieve radiotherapie op indicatie <p>NB Ook bij <i>vena-cava-superior-syndroom</i> en <i>hersenmetastasen</i> bij voorkeur starten met chemotherapie.</p>
	recidief	<ul style="list-style-type: none"> - sensitief recidief = recidief meer dan 3 maanden na het uitvoeren van de laatste therapie: initiële chemotherapie hervatten - resistent recidief = recidief binnen 3 maanden na het uitvoeren van de laatste therapie: palliatieve behandeling