

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

# **longcarcinoom**

**versie 11.0, januari 2017**

**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.

(In alfabetische volgorde: )

AZ Heilige Familie Reet  
AZ Klina  
AZ Nikolaas  
GZA AZ St Augustinus  
GZA St Vincentiusziekenhuis (campus St Vincentius, campus 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  
ZiekenhuisNetwerk Antwerpen (ZNA)  
H Hart Ziekenhuis Mol  
AZ St Elisabeth Herentals

*©2004-2017 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@telenet.be](mailto:danny.galdermans@telenet.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 .....	13
1.4.1	Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in de préoperatieve oppuntstelling 13	
1.4.2	Longresecties.....	13
1.5	RADIOTHERAPIE .....	16
1.5.1	Externe radiotherapie .....	16
1.5.2	Brachytherapie .....	17
1.5.3	Palliatieve radiotherapie .....	18
1.6	CHEMOTHERAPIE .....	19
1.6.1	Inductie of neo-adjuvante chemotherapie.....	19
1.6.2	Concomitante chemoradiatie.....	19
1.6.3	Adjuvante chemotherapie.....	20
1.6.4	Chemotherapie bij afstandsmetastasen.....	21
1.7	ONDERSTEUNENDE THERAPIE.....	22
1.8	STAGERING .....	22
2	BEHANDELING VAN HET KLEINCELLIG LONGCARCINOOM .....	32
2.1	INLEIDING .....	32
2.2	STAGERING .....	32
2.3	DIAGNOSTIEK.....	32
2.3.1	Tumorstagering .....	32
2.3.2	Screening op metastasen.....	32
2.4	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING .....	33
2.4.1	Algemene beleidslijn kleincellige longcarcinomen .....	33
	CHIRURGIE .....	34
	RADIOTHERAPIE .....	35
	Locoregionale radiotherapie met curatieve intentie .....	35
	Pancraniële radiotherapie .....	35
	Palliatieve radiotherapie .....	35
	CHEMOTHERAPIE .....	36
	Limited disease.....	36
	Extensive disease.....	36
3	BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM .....	37
	INLEIDING .....	37
	DIAGNOSTIEK.....	37
	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING.....	38
	STAGING .....	38
4	BEHANDELING VAN HET MALIGNIE THYMOOM.....	41
	INLEIDING .....	41
	DIAGNOSTIEK.....	41
	STAGING .....	41
	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING.....	44
	Niet-invasief maligne thymoma.....	44
	Invasief maligne thymoma .....	44

5	BRONCHIAAL CARCINOÏD TUMOREN .....	45
	INLEIDING .....	45
	DIAGNOSTIEK.....	45
	Tumorstaging.....	46
	Screening op metastasen (vooral bot, lever en bijnier) .....	47
	BEHANDELING:.....	47
	Typisch carcinoïd.....	47
	Atypisch carcinoïd .....	47
	Palliatie van carcinoïd.....	47
6	SULCUS SUPERIOR EN PANCOAST TUMOREN.....	47
	Definities .....	47
	Stagering.....	47
	Therapie.....	47
7	BEHANDELING VAN HET VENA CAVA SUPERIOR SYNDROOM .....	48
	INLEIDING .....	48
	DIAGNOSTIEK.....	48
	MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING.....	48
	Kleincellig carcinoom .....	48
	Niet-kleincellig carcinoom .....	48
	Recidief na chemotherapie en/of radiotherapie.....	48
8	BEHANDELING VAN DUBBELE TUMOREN .....	49
	Behandeling .....	49
9	DE SOLITAIRE PULMONALE NODULE .....	51
	Definitie .....	51
	Etiologie .....	51
	Algoritme met gebruik van FDG-PET scan VOOR LETSELS $\geq 8$ mm.....	51
	Algoritme VOOR LETSELS $< 8$ mm .....	52
	Therapie .....	53
	Follow-Up .....	53
10	BEHANDELING VAN HET MALIGNIE PLEURAVOCHT (=M1a) .....	54
	INLEIDING .....	54
	BEHANDELING.....	54
11	INTERVENTIONELE BRONCHOSCOPIE .....	55
	Indicaties .....	55
12	FOLLOW-UP.....	58
	Niet-kleincellig bronchuscarcinoom .....	58
	Kleincellig bronchuscarcinoom .....	61
13	ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN.....	62
	Inzending van de specimens .....	63
	Anatomo-pathologieverslagen .....	63
14	PRE-OPERATIEVE EVALUATIE.....	67
15	RADIOThERAPIE: technische bijlage .....	71
	DEFINITIES.....	71
	NORMALE WEEFSELS .....	72
	AANBEVELINGEN VOOR PLANNING EN VERIFICATIE .....	72
	Planning .....	72
	Verificatie.....	73
	Radiochirurgie .....	73
16	KARNOFSKY INDEX EN WHO PERFORMANCE SCHAAL.....	76
17	BEHANDELING VAN DE SOLITAIRE HERSENMETASTASE .....	77
	OVERZICHT VAN DE WIJZINGEN PER VERSIE .....	80

# 1. BEHANDELING VAN HET NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

## 1.1 INLEIDING

*Valerie W. Rusch, MD, on Behalf of the Members of the IASLC Staging Committee, J Thorac Onc, 2009*

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 (volumes, diffusie, bloedgasen) en EKG
- 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

Alleen op indicatie:

- PET-CT
- 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).
- EUS/EBUS

### 1.2.2 Indicaties voor histologische staging van het mediastinum

#### Wanneer?

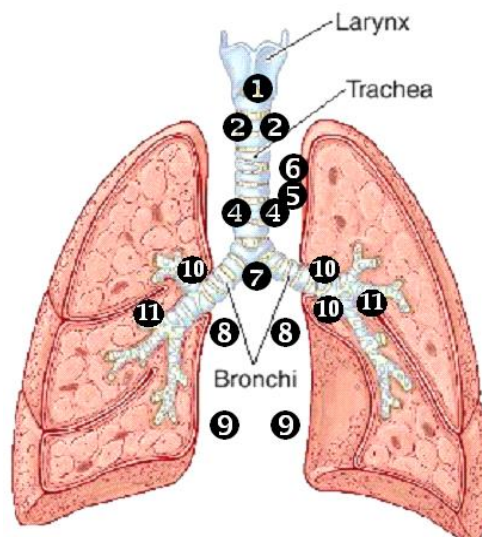
- Indien PET positief
- Indien PET negatief (gezien 10% kans op vals-negatief resultaat)
  - Centrale tumor of N1, 1 lymfeklier dicht bij de hilus

- Mediastinale lymfeklieren groter dan 1 cm op CT-scan
- Bronchiolo-alveolair celcarcinoom, carcinoid
- Primaire tumor met lage PET captatie

### Hoe?

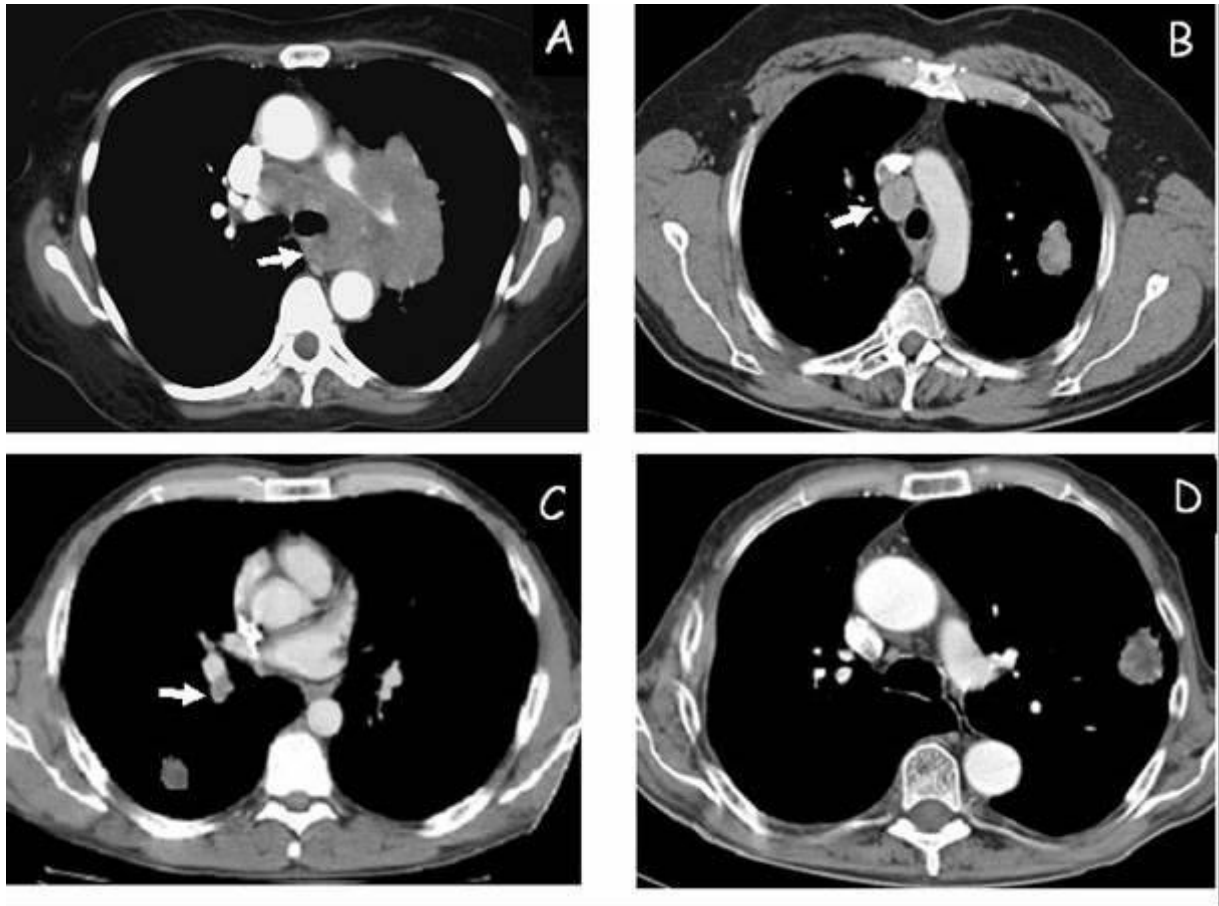
- EUS en/of EBUS fijne naald aspiratie: indien negatief, dan steeds bevestigen met mediastinoscopie: zie nieuwe Belgische richtlijnen volgende pagina
- Cervicale mediastinoscopie: station 1-2-4 (pré-paratracheaal en tracheobronchiaal), 7 (subcarinaal)
- Parasternotomie (anterieure mediastinoscopie) of VATS links: station 5 en 6 (aortapulmonale 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	-	+	+	+	-
3α	-	-	-	-	-
3p*	-	+	+/-	-	-
4R	+	-	+	+	-
4L	+	+	+	+	-
5	-	+/-	-	-	+
6	-	-	-	-	+
7	+	+	+	+	-
8-9 RL	-	+	-	-	-
10-11 RL	+	-	+	-	-
LAG	-	+	-	-	-
LLL	-	+	-	-	-

## Nieuwe 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 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

#### 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 IA1, IA2, IA3 (T1a/b/cN0)

- heekunde
- medisch inoperabel: individueel te bespreken, de volgende opties overwegen
  - *pulmonaal inoperabel*:
    - sublobaire resectielongvolume-reductiechirurgie
    - radiotherapie in curatieve opzet: zie nieuwe richtlijnen betreffende stereotactische radiotherapie
  - *cardiaal inoperabel*:
    - radiotherapie in curatieve opzet, ev. in combinatie met radiosensitizer

### **Stadium IB (T2aN0)**

- heekunde
- medisch inoperabel: individueel te bespreken, de volgende opties overwegen
  - *pulmonaal inoperabel*:
    - sublobaire resectielongvolume-reductiechirurgie
    - radiotherapie in curatieve opzet
  - *cardiaal inoperabel*:
    - radiotherapie in curatieve opzet, ev. in combinatie met radiosensitizer
- voor stadium IB (T2aN0): adjuvante chemotherapie te overwegen bij fitte patiënten en bij ongunstige parameters zoals tumor groter dan 4 cm en/of lymfovasculaire permeatie.

### **Stadium IIA (T2bN0) en stadium IIB (T1a/b/cN1, T2a/bN1, T3 5- 7cm N0) en stadium IIIA (T3 5- 7 cm,N1 en T4>7,N0)**

- heekunde
- medisch inoperabel: loco-regionale radiotherapie in curatieve opzet (zie onder *Radiotherapie*)
- adjuvante chemotherapie bij fitte patiënten: N1 aantasting, T>4 cm
- T3(zelfde kwabletsels)N0,N1: zie dubbele tumoren

### **Stadium IIB (T3 invasieN0) en stadium IIIA (T3 invasie,N1 en T4 >7,N1)**

- Heekunde te overwegen bij thoraxwandinvasie bv.
- adjuvante chemotherapie
  - N1 aantasting
  - T> 4 cm
- 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
- N.B. Inductie-chemo(radio)therapie kan overwogen na overleg in de MOC vergadering.

### **Stadium IIIA (T1a/b/cN2,T2a/bN2,, T4extensieN0, T4extensieN1)**

T1-3 onvoorziene N2 (de N2 status – elke positieve klier op APD - wordt na negatieve mediastinoscopie pas tijdens de thoracotomie gevonden en histologisch bevestigd).

- R0-R1 resectie: adjuvante chemotherapie (te starten binnen 60 dagen), gevolgd door postoperatieve radiotherapie (PORT)
- R2 voor of tijdens chirurgie: geen resectie, maar chemoradiatie

T1-3 N2, T4extensie N0/N1, WHO 0-1

- (i) inductie chemo(radio)therapie (zie onder sulcus superior tumor), bij voorkeur in studieverband
  - evaluatie respons t.h.v. mediastinum door een van de volgende technieken:
    - (re)mediastinoscopie
    - 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
    - *Na inductie behandeling: single level N2: chirurgie te overwegen*
  - 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
- (ii) alternatief of in geval van niet-resectabele tumor: chemoradiatie zonder chirurgie. Concurrente chemoradiatie geniet de voorkeur zeker bij patiënten met goede performantie status.
- Voorkeur gaat uit naar concomittante RT-CT bij leeftijd jonger dan 75 jr, PS 0-1, <10% gewichtsverlies/3 mnd, DLCO > 40%, 1 comorbiditeit.

#### T1-3 N2, T4extensie N0/N1, WHO 2-3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging, activerende EGFR-TK mutatie aanvragen; indien positief: gefitinib geven.
- T4N0/N1M0 = stadium IIIA: T4 door nodule in andere kwab van ipsilaterale long: heekunde: bilobectomie of pneumonectomie, zie apart hoofdstuk

#### **Stadium IIIB (T3/4,N2 en T1-2 N3)**

##### WHO 0-1

- Combinatie chemo – en radiotherapie:
  - Concurrente chemoradiatie geniet de voorkeur zeker bij patiënten met goede performantie status.
  - inductie-chemotherapie en radiotherapie met radiosensitiser
- heekunde alleen in kader van studie
- activerende EGFR-TK mutatie aanvragen : indien positief: gefitinib of erlotinib of **afatinib**
- **crizotinib in tweede lijn (ALK mutatie)**
- **crizotinib in compassionate use bij ROS 1 mutatie**

##### WHO 2-3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging
- gefitinib of erlotinib of **afatinib** bij activerende EGFR-TK mutatie
- **crizotinib in tweede lijn (ALK mutatie)**
- **crizotinib in compassionate use bij ROS 1 mutatie**

## Stadium IIIC (T3/4N3)

*Zie stadium IIIB*

## Stadium IVA en B (M1a/b en M1/c)

Zie ook bijlagen *Dubbele tumoren* en *Hersenenmetastasen*

**Zo snel mogelijk supportieve therapie opstarten: dit verlengt de overleving**

### WHO 0-2

- chemotherapie
- Pembrolizumab bij PDL1 kleuring > 50%, adenoca en spinocellulair cel ca
- heekunde enkel te overwegen bij een solitaire hersen- of bijniermetastase
- gefitinib of erlotinib of afatinib bij activerende EGFR-TK mutatie
- crizotinib in tweede lijn (ALK mutatie), ceritinib in derde lijn
- crizotinib in compassionate use bij ROS 1 mutatie
- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> dag 1/q3w met nintedanib 100 mg 2 x 2/d bij adenoca
- Nivolumab 3 mg/m<sup>2</sup> dag 1/q2w, immunotherapie bij adenoca en spinocellulair cel ca.

### WHO 3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging
- gefitinib of erlotinib of afatinib bij activerende EGFR-TK mutatie
- crizotinib in tweede lijn (ALK mutatie), ceritinib in derde lijn
- crizotinib in compassionate use bij ROS 1 mutatie

## **Adenocarcinoma in situ of minimaal invasief adenocarcinoom (Bronchioloalveolaircelcarcinoom (BAC))**

- Steeds APD proberen te bekomen
- PET scan is vaak vals negatief: cave mediastinale staging
- Sublobaire resectie is toegelaten als het letsel puur ground-glass appearance (GGA) vertoont, de vriescoupe lepidisch groeipatroon bevestigt zonder tekens van invasie en met vrije chirurgische randen
- Als geen resectie mogelijk is: dan 1<sup>ste</sup>-lijnschemotherapie. EGFR blokkers enkel in eerste lijn bij slechte PS (compassionate use) of in klinische trials of bij positief activerende EGFR-TK mutatie.

## 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
  - perifere
  - 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

- Distaal: 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

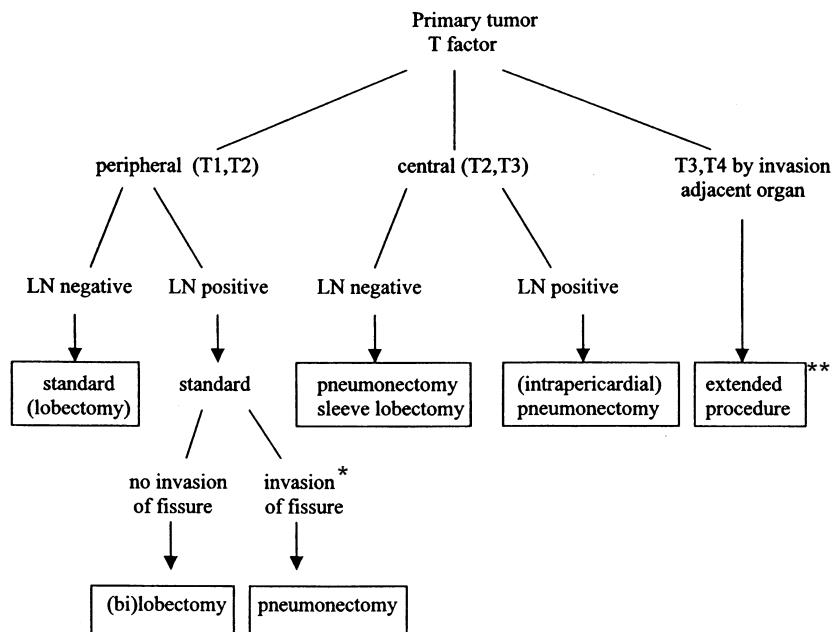


Fig. 1. Choice of operative procedure according to peroperative staging (LN, lymph nodes).

\* 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 reseceren zijn

#### Techniek en dosis

##### I Primaire chemoradiatie

- stadium I en IIA: primaire radiotherapie: bestraling van de primaire longtumor
- Mogelijke schema's:

##### WHO 0-1:

bij voorkeur STEREOTAXIE (apart hoofdstuk)

indien niet mogelijk: dan liefst 48Gy/12# of (4 x 12 Gy)

event. 55Gy/20# of (20 x 2,75 Gy)

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

##### WHO 2-3:

48Gy/12# of (4 x 12 Gy)

event. 55Gy/20# of (20 x 2,75 Gy)

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



- Mogelijke schema's:
- WHO 0-1:
  1. Chemoradiatie: 66Gy/33# of (33 x 2 Gy)
  2. Radiotherapie: 55Gy/20# of (20 x 2,75 Gy)
- WHO 2-3:
 

30 tot 45Gy/10 tot 15# of 10 tot 15x 3 Gy  
event. 55Gy/20# of 20 x 2,75 Gy
- stadium IIIB:

Chemoradiatie: 66Gy/33# of (33 x 2 Gy)  
Radiotherapie: 50Gy/20# of 20 x 2,75 Gy  
30 tot 45Gy/10 tot 15# of 10 tot 15x 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:

- 1-3x7 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 **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 10 tot 15 x 3 Gy , *erlotinib onderbreken tijdens de radiotherapie, 2 dagen ervoor, 2 dagen later herstarten*

## 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: 80 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 (dit schema is toegevoegd op vraag van collega's om concomitante chemo te kunnen geven en niet enkel sequentiële). Alternatief: 4 kuren: dag 1: Cisplatinum 80 mg/M2 en etoposide 100 mg/M2 dag 1-3 om de 3 weken. Tijdens de eerste 2 kuren wordt er RT toegediend
- CISPLATINUM 80MG/M2 D1, CYCLUS 1 EN 2 EN 3 EN 4 EN VINOELBINE 25 MG/M2 D1, D8, D 14 CYCLUS 1 EN 25 MG/KG D1, D8 CYCLUS 2, VINOELBINE 15 MG/KG D1, D8, CYCLUS 3 EN 4 CONCOMITTANT MET 66 GY (33 x 2) TUSSEN ELKE KUUR ZIJN ER 3 WEKEN

### **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 Chemotherapie bij afstandsmetastasen

### Doel

- palliatie van symptomen

### (i.) Behandeling in 1<sup>ste</sup> lijn:

#### Schema voor patiënten met WHO 0-1

##### **Pembrolizumab: 200 mg IV d1/q3 bij PDL1 kleuring >50% vanaf 01/05/2017**

- 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
- gefitinib of erlotinib of afatinib 40 mg/d bij activerende EGFR-TK mutatie
- Osimertinib 80mg/d bij T790 M mutatie
- **ROS 1 : crizotinib 250 2/d in compassionate use.**

aantal cycli : bij voorkeur 4, niet meer dan 6

#### Schema voor patiënten met WHO 2

- doublet met carboplatinum geniet nog steeds de voorkeur
- vinorelbine in monotherapie:
  - 30 mg/ m<sup>2</sup> d1,8/q3
  - 25 mg/ m<sup>2</sup> d1,8,15/q4
- gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, d 1, 8, 15/q4w)  
aantal cycli : bij voorkeur niet meer dan 4
- docetaxel (35-40 mg/m<sup>2</sup>/w, 6 w na elkaar, 2 w pauze)
- pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) plus vitaminesupplementen bij niet-plaveiselepitheelcelcarcinoom
- gefitinib (250 mg) 1/d of erlotinib (150 mg/d) of afatinib (40 mg/d) bij activerende EGFR-TK mutatie, osimertinib 80mg/d bij T790 M mutatie
- **ROS 1 : crizotinib 250 2/d in compassionate use.**

### (ii.) Opties voor behandeling in 2<sup>de</sup> lijn: dit kan vroegtijdig gestart worden bij stabiele ziekte na de eerste lijnschemotherapie na MOC overleg (= early second line).

- docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) of 33 mg/m<sup>2</sup> qw 3w/4
- pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) plus vitaminesupplementen bij niet-plaveiselepitheelcelcarcinoom, na voorafgaande inductiebehandeling met platinum en pemetrexed waarbij afwezigheid van tekens van progressie (terugbetaald).
- erlotinib (150 mg/d), enkel terugbetaald na eerstelijns chemotherapie en indien >10% van de tumorcellen een expressie vertonen voor EGFR (IHC), zowel bij plaveiselepitheelcelcarcinoom als bij niet-plaveiselcelcarcinoom, steeds minder in gebruik, enkel na MOC bespreking. Chemotherapie geniet de voorkeur.
- ALK translocatie : crizotinib 250 2/d, bij progressie: Ceritinib 150 mg 1/d

- ROS 1 : crizotinib 250 2/d in compassionate use.docetaxel 75 mg/m2 dag 1/q3w met nintedanib 100 mg 2 x 2/d bij adenoca
- Nivolumab 3 mg/m2 dag 1/q2w, bij adenoca en spinocellulair cel ca .

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.

## 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.

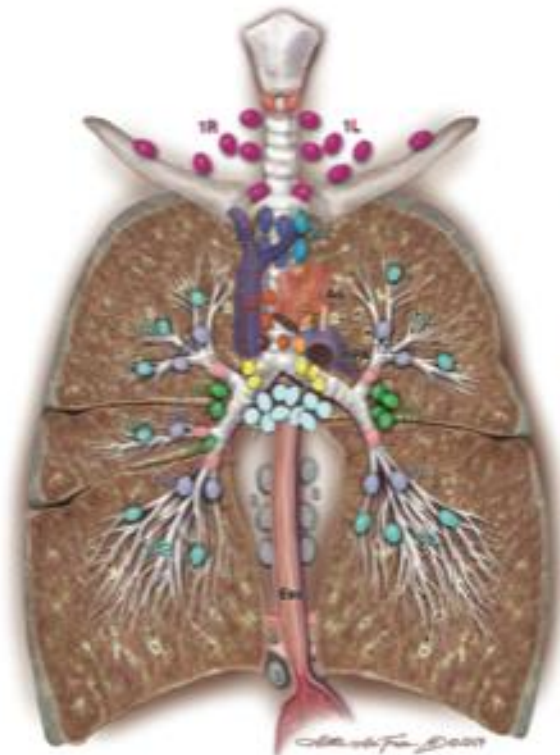
## 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>M1 a</i>	<i>M1 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**



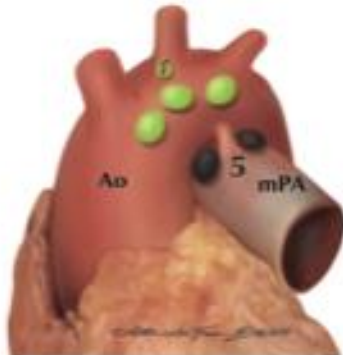
*Supraclavicular zone*  
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

**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**

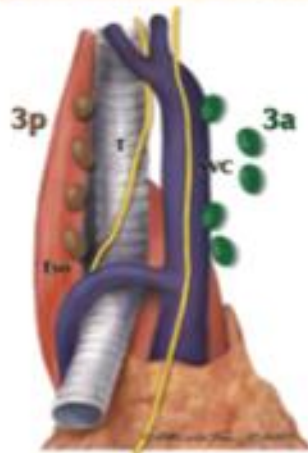
*AP zone*  
 5 Subaortic  
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)



**INFERIOR MEDIASTINAL NODES**

*Subcarinal zone*  
 7 Subcarinal

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

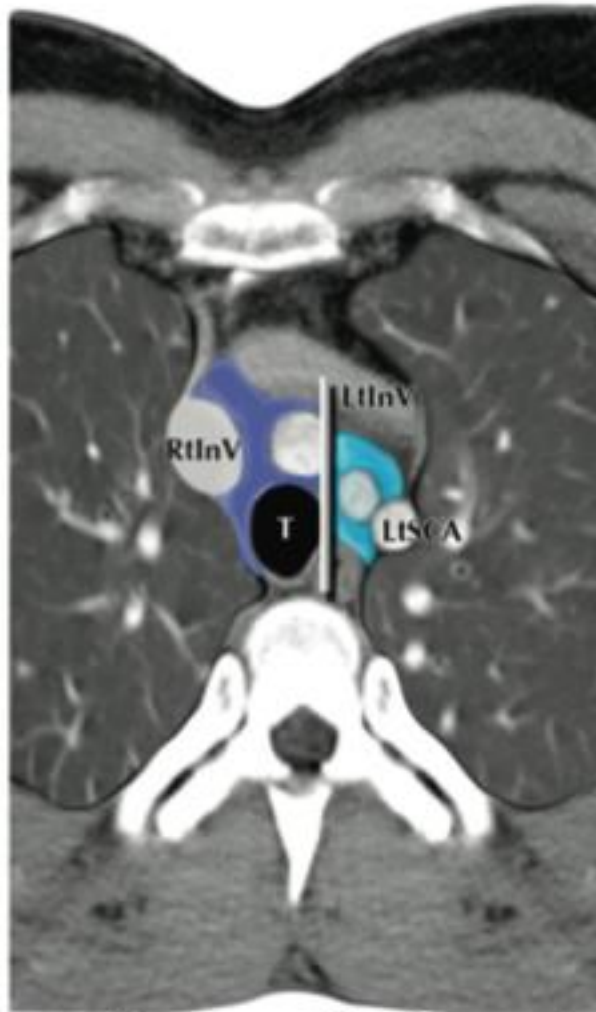


**N1 NODES**

*Hilar/Interlobar zone*  
 10 Hilar  
 11 Interlobar

*Peripheral zone*  
 12 Lobar  
 13 Segmental  
 14 Subsegmental

## Axial #1



*Alotta Ana Frasin MD ©2008*



### 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

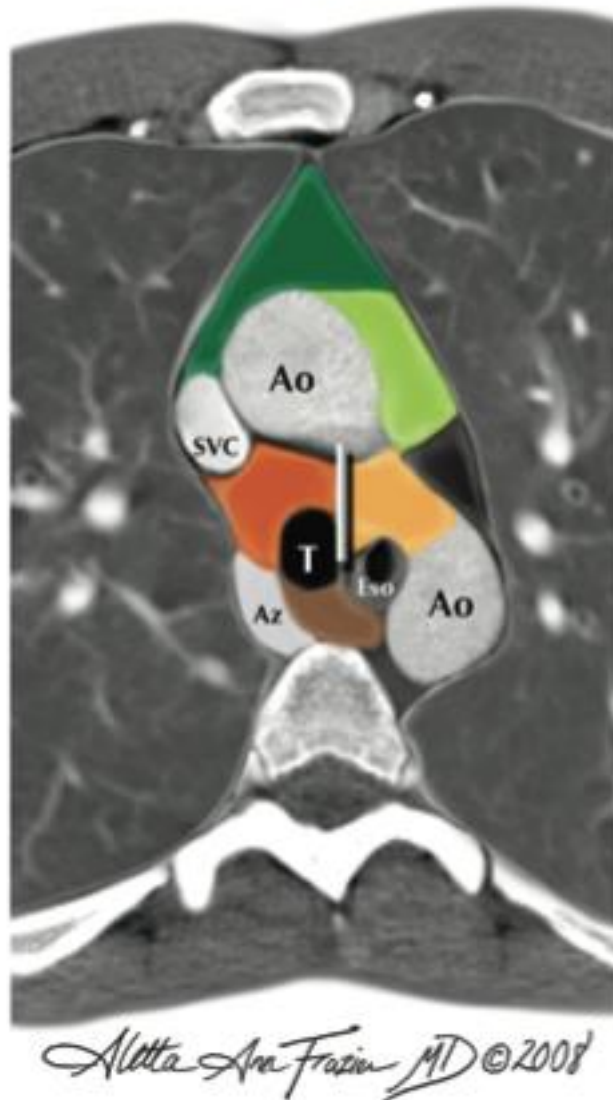
RtPA – right pulmonary artery

LtPA – left pulmonary artery

SVC – superior vena cava

T – trachea

## Axial #2



### 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

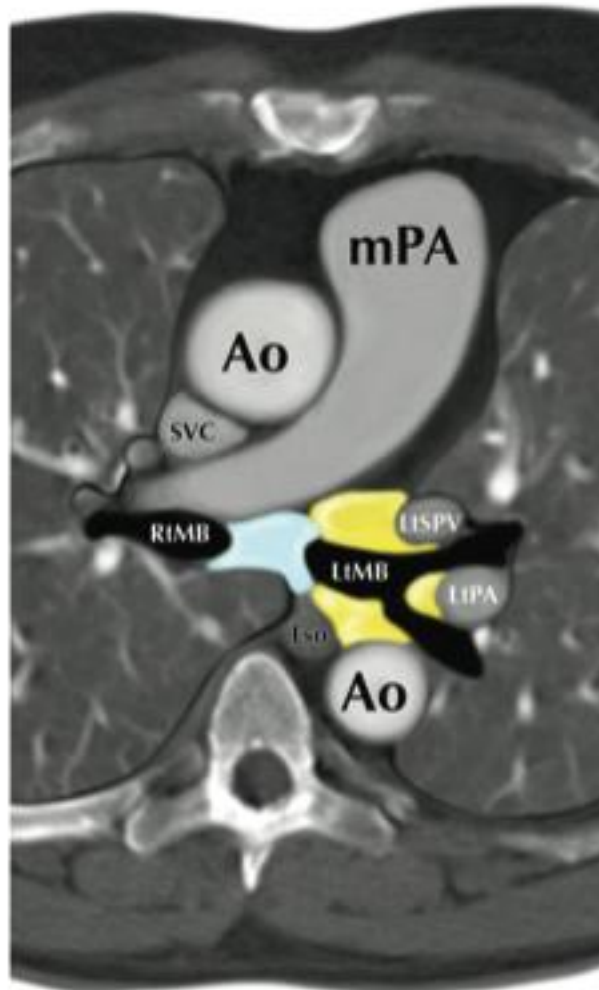
RtPA – right pulmonary artery

LtPA – left pulmonary artery

SVC – superior vena cava

T – trachea

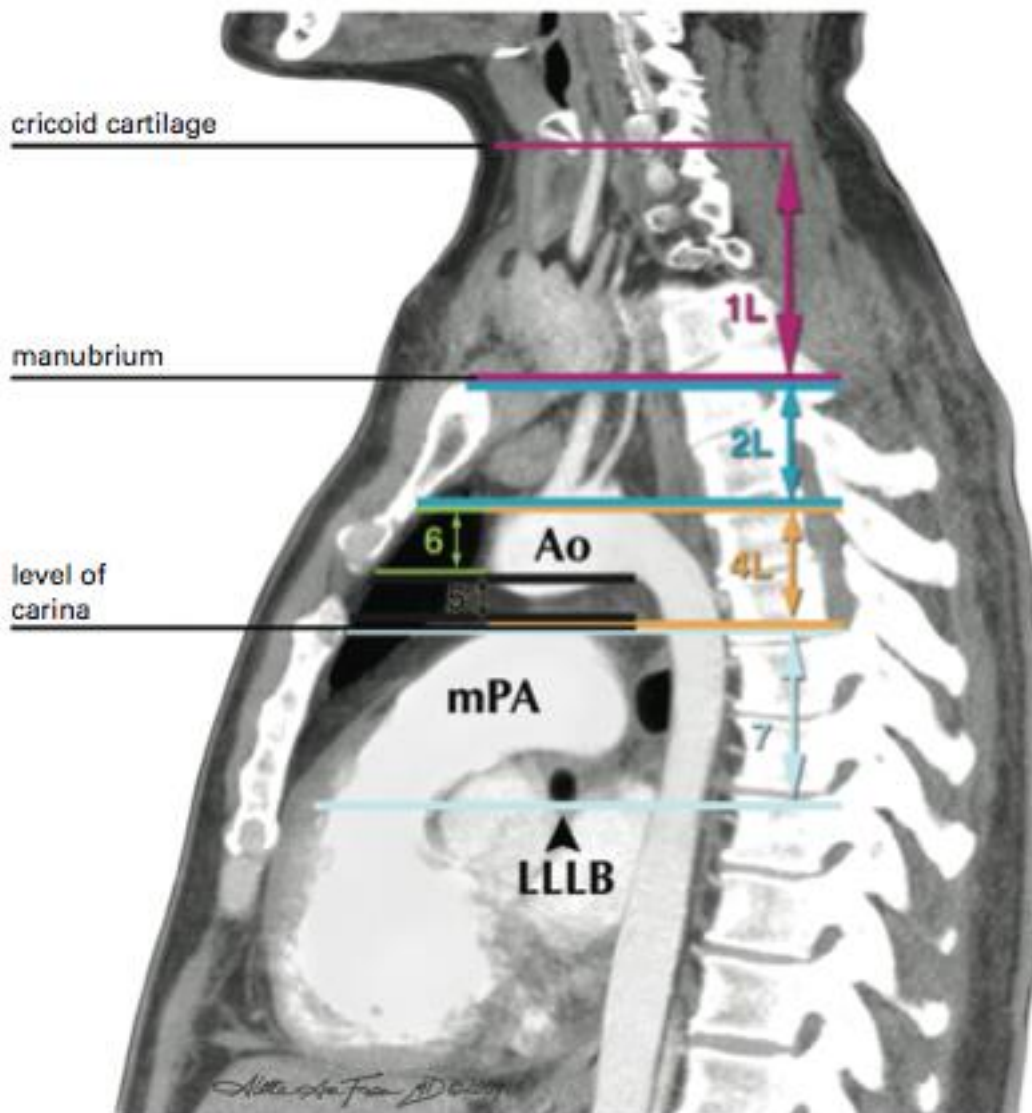
### Axial #3



*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

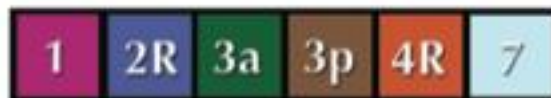
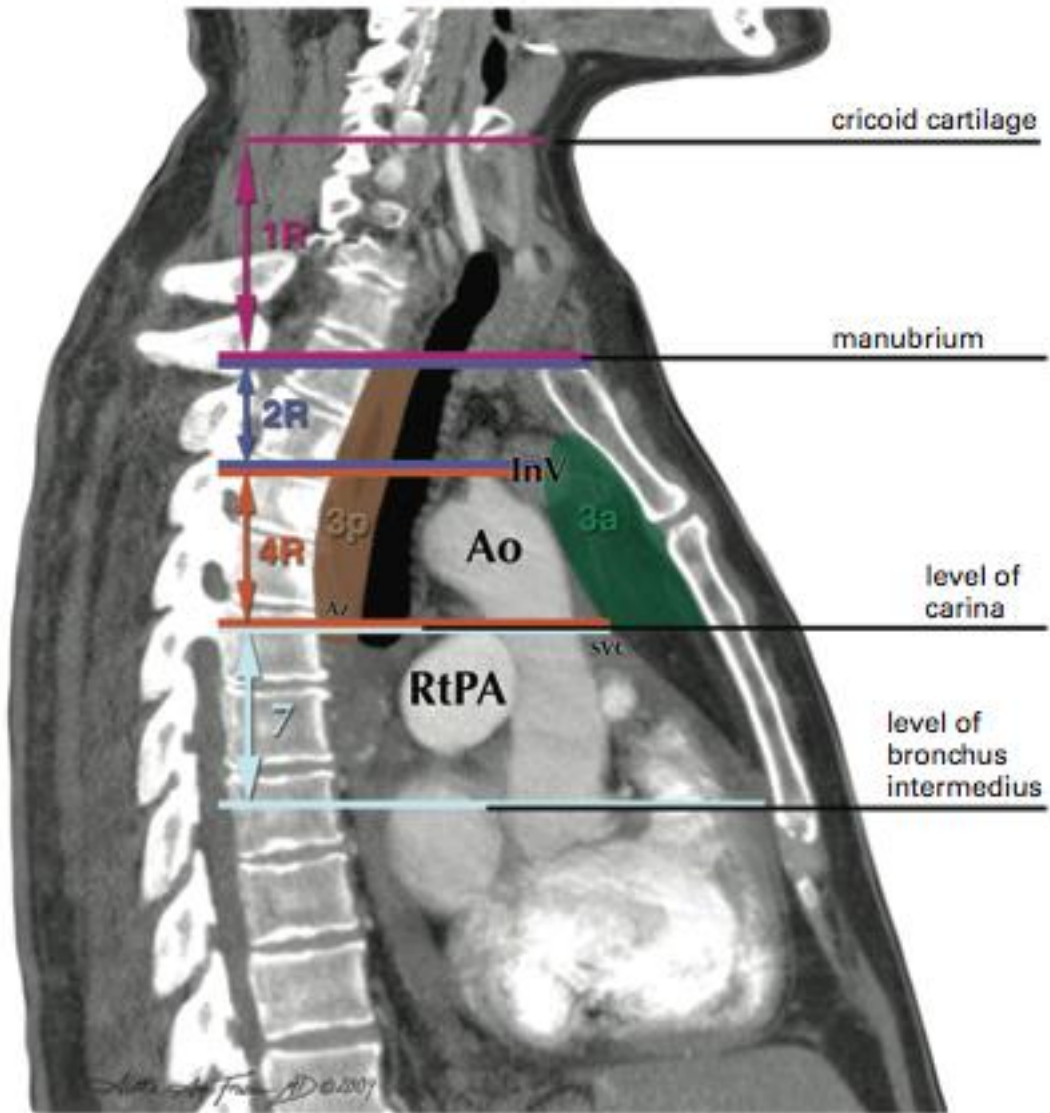
RtPA – right pulmonary artery

LtPA – left pulmonary artery

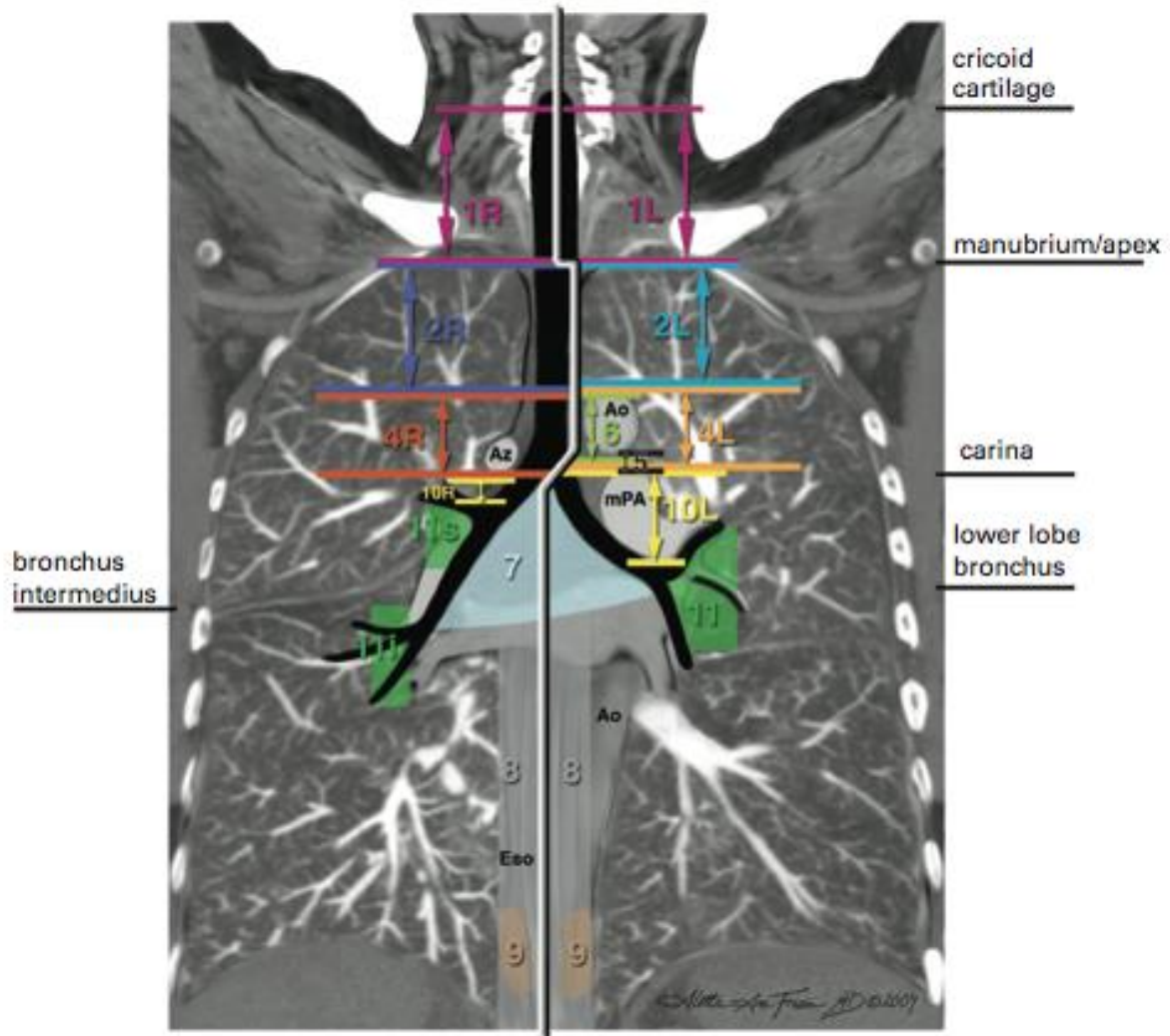
SVC – superior vena cava

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

**Achtste 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

*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)
- botscan
- CT hersenen of bij voorkeur MRI hersenen
- CT abdomen



*Alleen op indicatie:*

- EUS of EBUS fijne naaldaspiratie
- mediastinoscopie
- pleuroscopie
- PET scan
- 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

#### **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

*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
- 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 8 Gy, 5 x 4 Gy, of 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 **en ipsilaterale supraclaviculaire klieren**
- dosis:
- 1. 66 Gy/33#
- 2. 45Gy/30# (of 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 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 mogelijk van 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, of 10 tot 15x 3 Gy

# 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

Het aantal cycli is 4-6 (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.

Recidief na 3-6 maanden:

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

# 3. BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM

## INLEIDING

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

### 3.1. BENIGNE

- 3.1.1. Adenomatoide 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.

## 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)

# MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING

## **Standaard behandeling:**

- radiotherapie op de insteekplaatsen (bijv. 1 x 8 Gy of 2 x 6 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. 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 80 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 epithelode type; patiënten mogen geen voorafgaande andere chemotherapie hebben gehad.*

- cisplatinum: 80 mg/m<sup>2</sup>, dag 1 q3 w of carboplatinum 5 AUC dag 1 q3 w
  - gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>, dag 1,8 q 3w (alleen 2<sup>e</sup> lijns, *let op* is niet terugbetaald voor deze indicatie)
  - carboplatinum-raltitrexed (3mg/m<sup>2</sup> q 3w)
- pijnbehandeling



## 8th Edition of the TNM Classification for Malignant Pleural Mesothelioma

### T - Primary Tumour

T1	Tumour involving the ipsilateral parietal or visceral pleura only
T2	Tumour 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 <sup>1</sup>	Tumour 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 (non-transmural invasion)</li> </ul>
T4 <sup>2</sup>	Tumour 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 (oesophagus, trachea, heart, great vessels)</li> <li>• vertebra, neuroforamen, spinal cord or brachial plexus</li> <li>• pericardium (transmural invasion with or without a pericardial effusion)</li> </ul>

### N - Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastases to ipsilateral intrathoracic lymph nodes (includes ipsilateral bronchopulmonary, hilar, subcarinal, paratracheal, aortopulmonary, paraoesophageal, peridiaphragmatic, pericardial, intercostal and internal mammary nodes)
N2	Metastases to contralateral intrathoracic lymph nodes. Metastases to ipsilateral or contralateral supraclavicular lymph nodes

### M - Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present

<sup>1</sup>T3 describes locally advanced, but potentially resectable tumour.

<sup>2</sup>T4 describes locally advanced, technically unresectable tumour.



## Stage Grouping for the 8th Edition of the TNM Classification for Malignant Pleural Mesothelioma

STAGE	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2, T3	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
IV	Any T	Any N	M1

1. Pass H, Giroux D, Kennedy C et al. The IASLC Mesothelioma database: improving staging of a rare disease through international participation. *J Thorac Oncol* 2016; in press.
2. Nowak AK, Chansky K, Rice DC et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; in press.
3. Rice D, Chansky K, Nowak A et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; in press.
4. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL et al. The IASLC Malignant Pleural Mesothelioma Staging Project: proposals for the M descriptors and for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2016; in press.

Table. Courtesy of International Association for the Study of Lung Cancer. Permission must be requested and granted before photocopying or reproducing this material for distribution.

This reference card is provided as an educational service of Eli Lilly and Company with the permission of IASLC.



## 4. BEHANDELING VAN HET MALIGNIE THYMOOM

### 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

### 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)

### STAGING



**TNM Classification of Thymic Epithelial Tumours for the 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours**

**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.

**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

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

Table. Courtesy of International Association for the Study of Lung Cancer. Permission must be requested and granted before photocopying or reproducing this material for distribution.

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. Deterbeck F. International Thymic Malignancies Interest Group. *J Thorac Oncol* 2010; 5: s365-s370.
2. Deterbeck 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, Deterbeck FC. Overview. *J Thorac Oncol* 2014; 9: s63-s64.
5. Nicholson AG, Deterbeck 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, Deterbeck 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. Deterbeck 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, Deterbeck 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.

*This reference card is provided as an educational service of Eli Lilly and Company with the permission of IASLC.*

## **MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING**

### ***Niet-invasief maligne thymoma***

#### Chirurgische resectie:

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

### ***Invasief maligne thymoma***

#### **Operabel**

#### Chirurgische resectie:

“En bloc” resectie indien mogelijk  
Inductiechemotherapie kan overwogen worden

#### Postoperatieve radiotherapie:

betere locale controle en overleving  
overwegen 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. Patiënten dienen bij voorkeur in klinische trials behandeld te worden.

## 5. BRONCHIAAL CARCINOÏD TUMOREN

### A. 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)

### B. 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.

#### i. 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 mm<sup>2</sup>)  
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 mm<sup>2</sup>)  
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

## **ii. 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 !!)

## **C. BEHANDELING:**

Steeds multidisciplinair bespreken.

### **i. 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

### **ii. 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.

### **iii. Palliatie van carcinoïd**

-interferon alfa

-somatostatine-analogen

-leverembolisatie bij symptomatische levermeta's

## 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, CT hersenen, 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)
- geen postoperatieve radiotherapie
- **2/ Zo inoperabel : verder externe radiotherapie : bijkomende dosis van 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 10 tot 15 x 3 Gy
- STENT vena cava superior in baseline

### *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 IIIA

- 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-resectabele tumor: chemoradiatie zonder chirurgie. Concurrente chemoradiatie geniet de voorkeur zeker bij patiënten met goede performantie status.
- steeds multidisciplinair overleg

#### T4N0, T4N1 = st IIIA

- chirurgie te overwegen: pneumonectomie of lobectomie met wigresectie nodule in andere aangrenzende kwab. Bij N1 en N0: adjuvante CT te overwegen bij fitte patiënt.

#### T4N2, T4N3 = st IIIb

- bij voorkeur chemotherapie, 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).

### 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 MET GEBRUIK VAN FDG-PET SCAN VOOR LETSELS $\geq 8$ MM

#### Negatief (geen enkele traceropname)

- afwachtende 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,  $\geq 8$  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).

## ALGORITME VOOR LETSELS <8MM

Nodule Size (mm)*	Low-Risk Patient <sup>†</sup>	High-Risk Patient <sup>‡</sup>
≤4	No follow-up needed <sup>§</sup>	Follow-up CT at 12 mo; if unchanged, no further follow-up <sup>  </sup>
>4-6	Follow-up CT at 12 mo; if unchanged, no further follow-up <sup>  </sup>	Initial follow-up CT at 6-12 mo then at 18-24 mo if no change <sup>  </sup>
>6-8	Initial follow-up CT at 6-12 mo then at 18-24 mo if no change	Initial follow-up CT at 3-6 mo then at 9-12 and 24 mo if no change
>8	Follow-up CT at around 3, 9, and 24 mo, dynamic contrast-enhanced CT, PET, and/or biopsy	Same as for low-risk patient

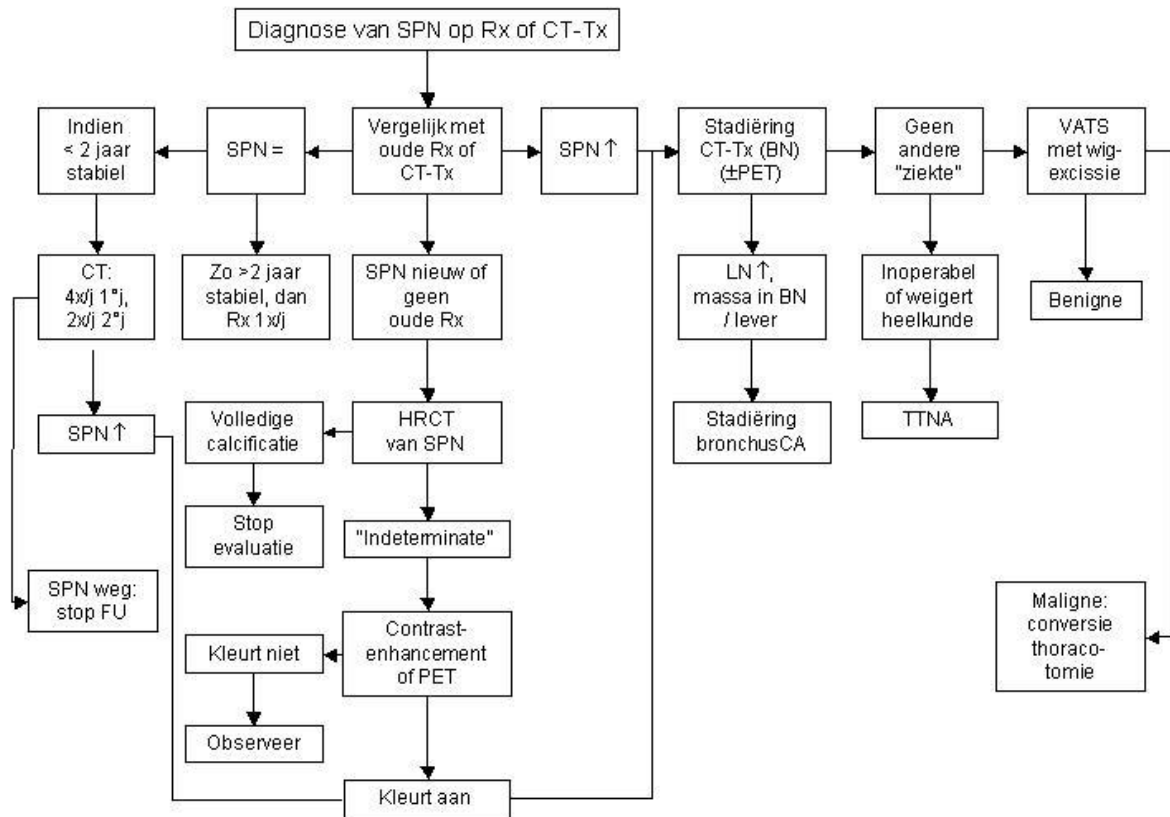
NB: Laag risico = weinig of niet gerookt (<100 sigaretten), jonger dan 35 jaar en geen beroepsrisico.

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

## ALGORITME voor subsoliede longletsels, solitair of multipel

Nodule Type	Management Recommendations	Additional Remarks
<b>Solitary pure GGNs</b>		
≤5 mm	No CT follow-up required	Obtain contiguous 1-mm-thick sections to confirm that nodule is truly a pure GGN
>5 mm	Initial follow-up CT at 3 months to confirm persistence then annual surveillance CT for a minimum of 3 years	FDG PET is of limited value, potentially misleading, and therefore not recommended
<b>Solitary part-solid nodules</b>		
	Initial follow-up CT at 3 months to confirm persistence. If persistent and solid component <5 mm, then yearly surveillance CT for a minimum of 3 years. If persistent and solid component ≥5 mm, then biopsy or surgical resection	Consider PET/CT for part-solid nodules >10 mm
<b>Multiple subsolid nodules</b>		
Pure GGNs ≤5 mm	Obtain follow-up CT at 2 and 4 years	Consider alternate causes for multiple GGNs ≤5 mm
Pure GGNs >5 mm without a dominant lesion(s)	Initial follow-up CT at 3 months to confirm persistence and then annual surveillance CT for a minimum of 3 years	FDG PET is of limited value, potentially misleading, and therefore not recommended
Dominant nodule(s) with part-solid or solid component	Initial follow-up CT at 3 months to confirm persistence. If persistent, biopsy or surgical resection is recommended, especially for lesions with >5 mm solid component	Consider lung-sparing surgery for patients with dominant lesion(s) suspicious for lung cancer

## THERAPIE



## FOLLOW-UP

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

# 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)

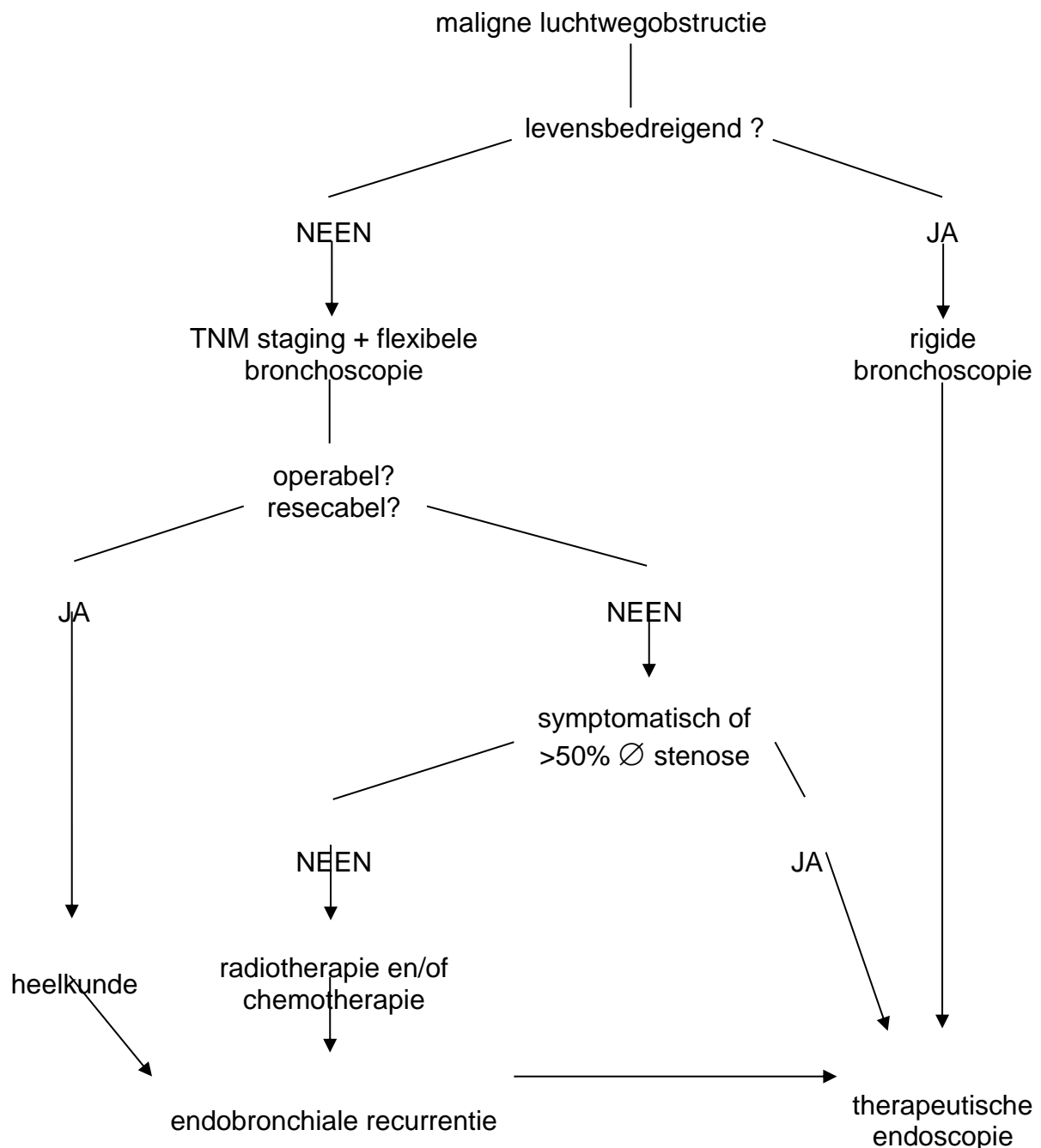
#### Pleur-X-katheter (Denver Biomaterials, Surgical Company, Nederland)

- 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

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:

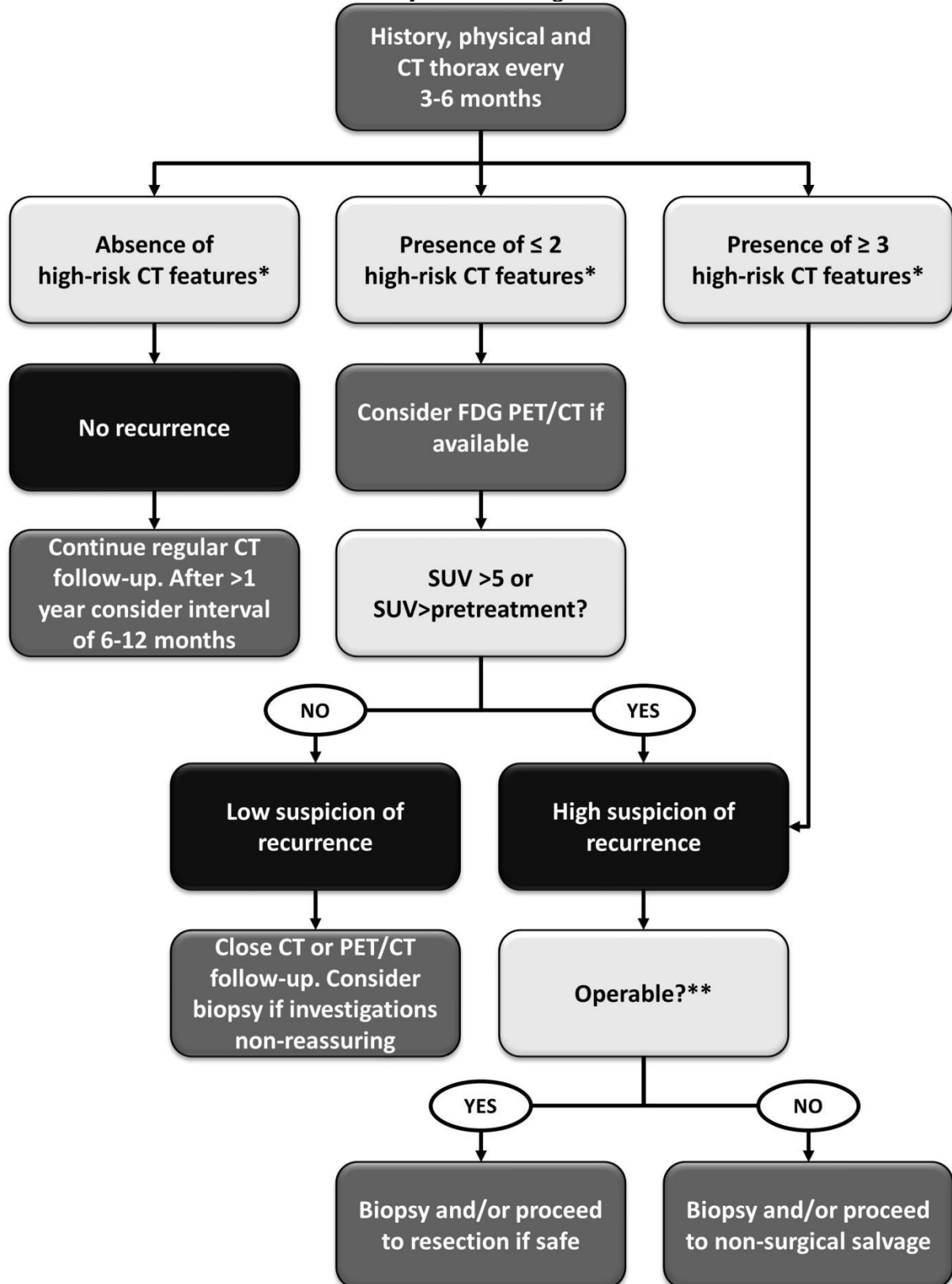
- anamnese, fysisch onderzoek, spiraal CT-thorax om de **12** maanden

	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 longletsel



\*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.

# 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 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, kapsel doorbraak

# WHO-CLASSIFICATIE 2015 VAN EPITHELIALE LONGTUMOREN

<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/BB10.pdf>

## WHO histological classification of tumours of the lung

<b>Malignant epithelial tumours</b>		<b>Mesenchymal tumours</b>	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Papillary	8052/3	Angiosarcoma	9120/3
Clear cell	8084/3	Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Small cell	8073/3	Chondroma	9220/0
Basaloid	8083/3	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	8827/1
Small cell carcinoma	8041/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Combined small cell carcinoma	8045/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Adenocarcinoma	8140/3	Lymphangiomyomatosis	9174/1
Adenocarcinoma, mixed subtype	8255/3	Synovial sarcoma	9040/3
Acinar adenocarcinoma	8550/3	Monophasic	9041/3
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Biphasic	9043/3
Bronchioloalveolar carcinoma	8250/3	Pulmonary artery sarcoma	8800/3
Nonmucinous	8252/3	Pulmonary vein sarcoma	8800/3
Mucinous	8253/3		
Mixed nonmucinous and mucinous or indeterminate	8254/3	<b>Benign epithelial tumours</b>	
Solid adenocarcinoma with mucin production	8230/3	Papillomas	
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Squamous cell papilloma	8052/0
Mucinous ("colloid") carcinoma	8480/3	Exophytic	8052/0
Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3	Inverted	8053/0
Signet ring adenocarcinoma	8490/3	Glandular papilloma	8260/0
Clear cell adenocarcinoma	8310/3	Mixed squamous cell and glandular papilloma	8560/0
Large cell carcinoma	8012/3	Adenomas	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Alveolar adenoma	8251/0
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Papillary adenoma	8260/0
Basaloid carcinoma	8123/3	Adenomas of the salivary gland type	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Mucous gland adenoma	8140/0
Clear cell carcinoma	8310/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype	8014/3	Others	
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Sarcomatoid carcinoma	8033/3	<b>Lymphoproliferative tumours</b>	
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type	9699/3
Spindle cell carcinoma	8032/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Giant cell carcinoma	8031/3	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Carcinosarcoma	8980/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Pulmonary blastoma	8972/3		
Carcinoid tumour	8240/3	<b>Miscellaneous tumours</b>	
Typical carcinoid	8240/3	Hemangioma	
Atypical carcinoid	8249/3	Sclerosing hemangioma	8832/0
Salivary gland tumours		Clear cell tumour	8005/0
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Germ cell tumours	
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Teratoma, mature	9080/0
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	Immature	9080/3
Preinvasive lesions		Other germ cell tumours	
Squamous carcinoma <i>in situ</i>	8070/2	Intrapulmonary thymoma	8580/1
Atypical adenomatous hyperplasia		Melanoma	8720/3
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia		<b>Metastatic tumours</b>	

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [6] and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

**TABLE 1. IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma in Resection Specimens (feb 2011, JTO)**

*Preinvasive lesions*

- Atypical adenomatous hyperplasia
- Adenocarcinoma in situ (< and = 3 cm formerly BAC)
  - Nonmucinous
  - Mucinous
  - Mixed mucinous/nonmucinous

*Minimally invasive adenocarcinoma (< and = 3 cm lepidic predominant tumor with < and = 5 mm invasion)*

- Nonmucinous
- Mucinous
- Mixed mucinous/nonmucinous

*Invasive adenocarcinoma*

- Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with < and = 5 mm invasion)
- Acinar predominant
- Papillary predominant
- Micropapillary predominant
- Solid predominant with mucin production

*Variants of invasive adenocarcinoma*

- Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
  - Colloid
  - Fetal (low and high grade)
  - Enteric

BAC, bronchioloalveolar carcinoma; IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society.

### **OPMERKING 1:**

Activerende EGFR-TK mutatie bij non-squamous aanvragen; indien negatief ALK translocatie vragen translocatie (IHC versus fish) vragen (ALK eventueel bij spinocellulaircelca vragen)  
ROS 1 aanvragen bij negatieve EGFR en ALK IHC bij ADENOCA  
NGS vragen bij non-squamous, of bij spinocellulair cel ca (atypisch verloop bv weinig gerookt)

### **OPMERKING 2:**

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 bronchusbipten.

### **OPMERKING 3:**

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.



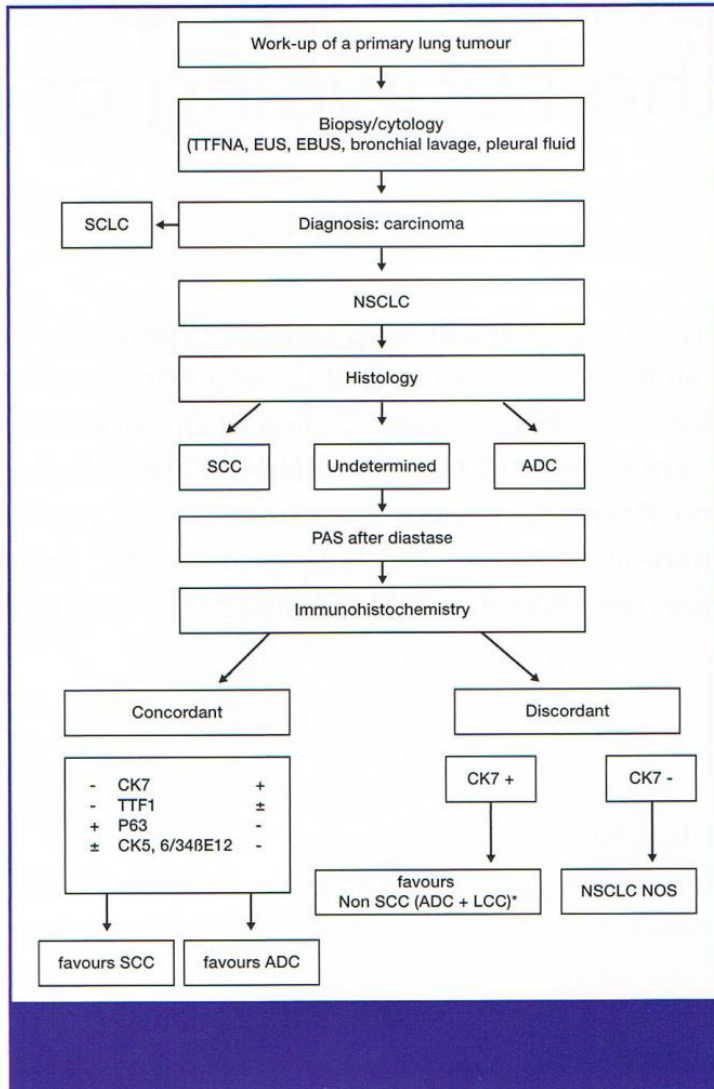
## Enkele kleuringen en immunohistochemische markers als hulpmiddel bij de indeling van longtumoren

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

	Slijmkleuring	Cytokeratine 7	Cytokeratine 14	Cytokeratine 20	Neuro-endocriene markers <sup>a</sup>	TTF1 <sup>b</sup>
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).



**Figure 1.** Work-up of a primary lung tumour. SCLC=small cell lung carcinoma; NSCLC=non-small cell lung carcinoma; SCC=squamous cell carcinoma; ADC=adenocarcinoma; LCC=large cell carcinoma; CK=cytokeratin; TTF-1=thyroid transcription factor 1; PAS=periodic acid-Schiff; TTFNA=transthoracic fine needle aspiration; EUS=US-guided transoesophageal puncture; EBUS=US-guided transbronchial puncture; NOS=not otherwise specified; \*=with the exception of a strong and diffuse positivity of p63 and CK34bE12/CK5.6 which is in favour of a SCC.

# 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)

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

RCRI schema

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)

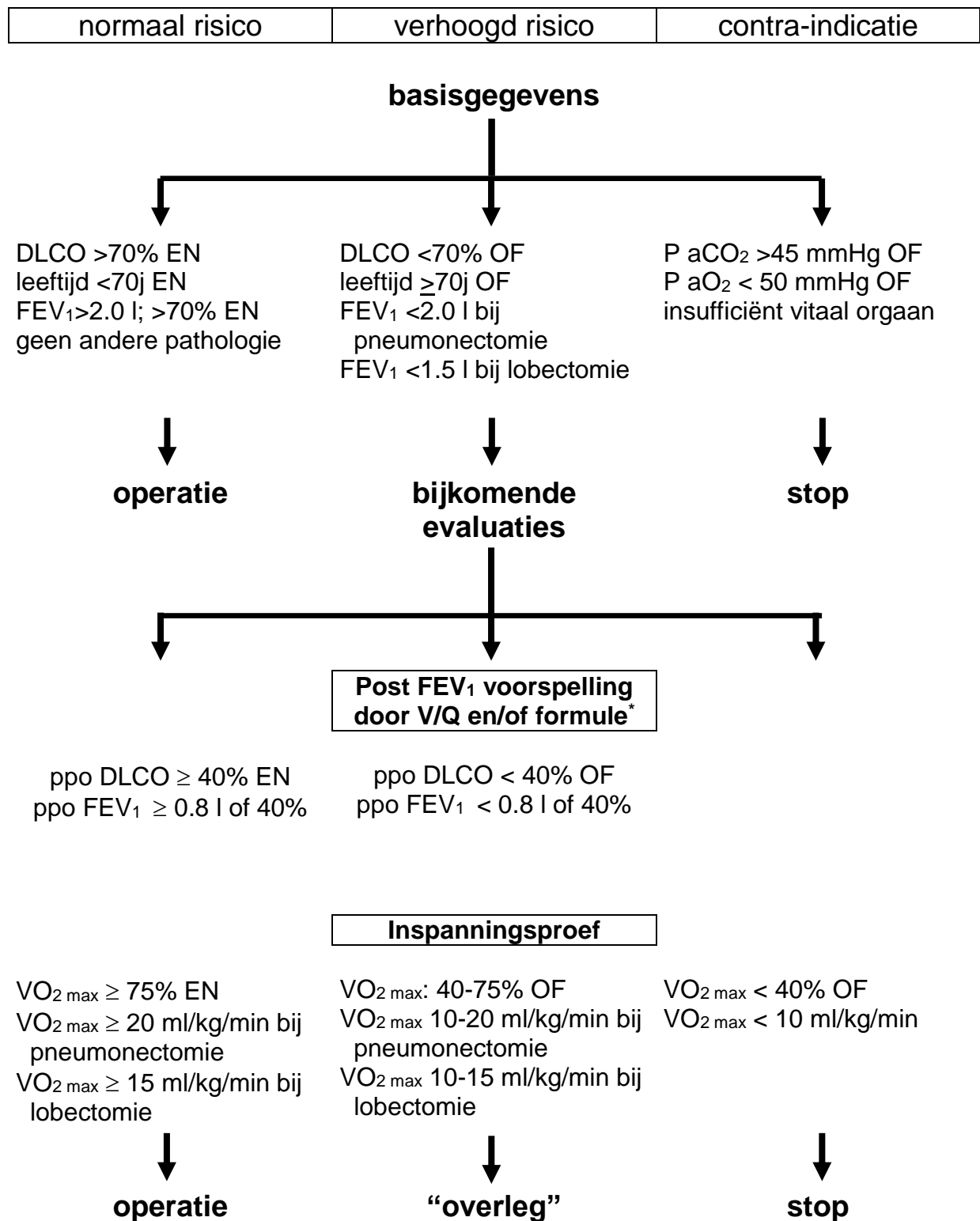
Abbreviation: CI, confidence interval.

<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.

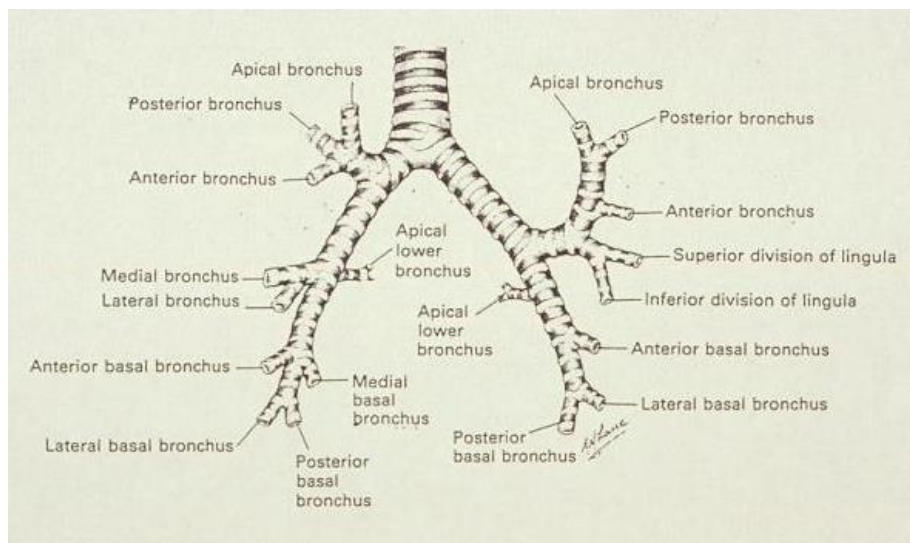
<sup>c</sup>Includes cardiac death, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal cardiac arrest.

## Schematische pre-operatieve beleidsboom



## 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 gelocaliseerd

Dosis:

- **18-20Gy** single-dose (op 80% isodose)
- **of gefractioneerd 5 X 6Gy**
- bij letsel maximaal enkele mm doorsnede: 25 Gy single-dose
- **15Gy na pancranieele radiotherapie**
- 

## **Extracraniale Radiochirurgie**

Indicaties :

- Primaire longtumoren
- Oligometastasen (max aantal 3)

Dosis :

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

## 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>5</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>	
Contra-lat. 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> 40Gy <sup>9</sup>
	10 cc				
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> (Rosel: 30-32 Gy) 36 Gy <sup>7</sup>	48 Gy <sup>9</sup>	64 Gy <sup>9</sup>
	10 cc			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:

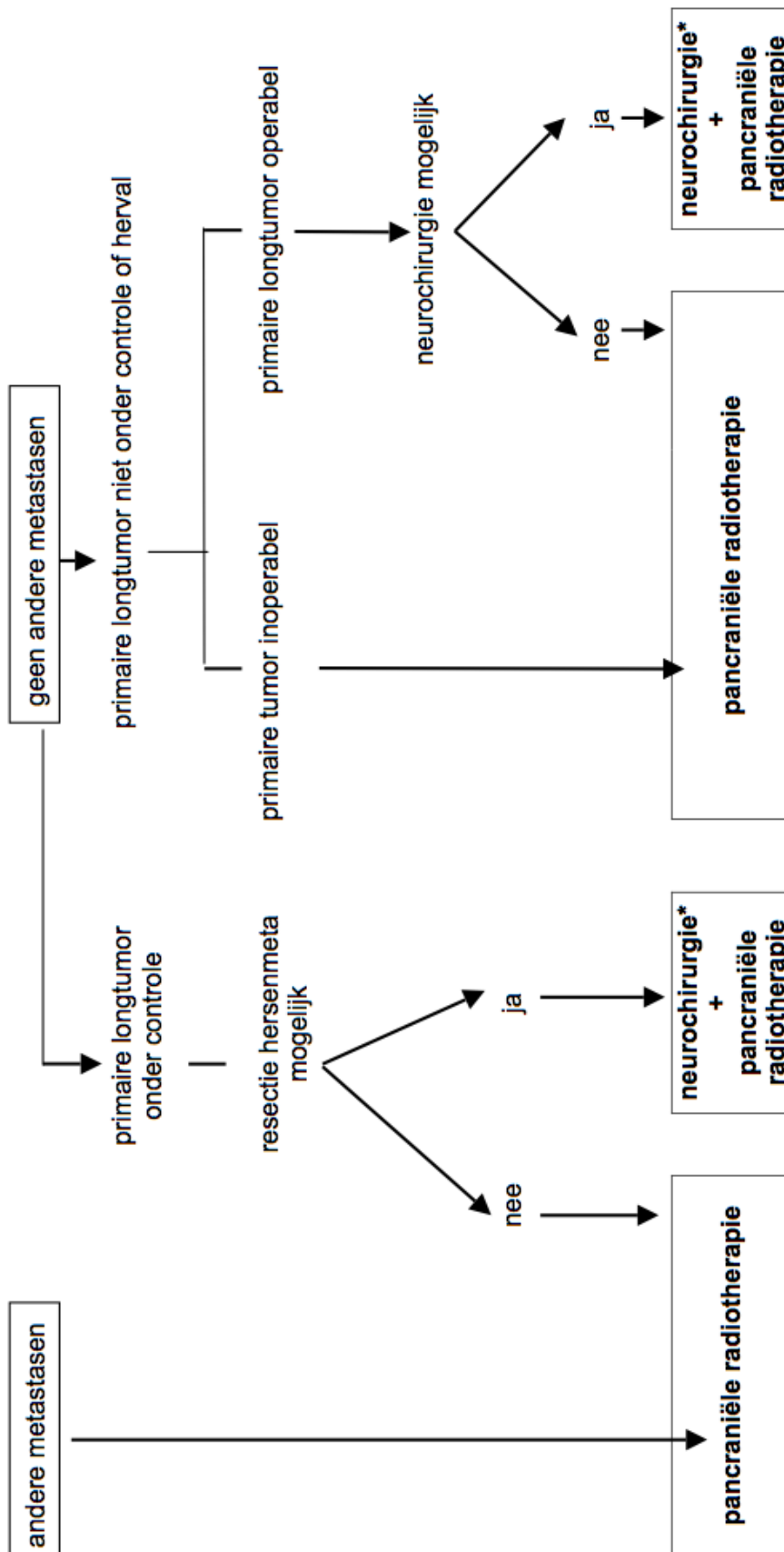
GTV	Gross tumour volume
CTV	Clinical target volume
PTV	Planning target volume
ITV	Irradiated target volume
TT	Treated volume
DVH	Dose volume histogram
V20	Volume dat 20 Gy krijgt
ROI	Region of interest
EPID	Electronic portal image device
EUD	Equivalent uniform dose
BEV	Beam's eye view
MLC	Multileaf collimator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



eerst behandeling van het hoofd, dan van de long

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

# Wijzigingen

## Versie 11 tov versie 10

Bijna alle RT schema's zijn aangepast volgens het Iridium netwerk.

Toevoegen van immunotherapie pembrolizumab 200 mg IV per 3 weken als eerste lijns therapie NSCLC stadium IV bij PDL1 kleuring > 50%

Tweede lijn na eerste lijn voor EGFR mutatie: osimertinib 80 mg po 1/d

Toevoegen van ceritinib 150 mg po 1/d bij resistentie op crizotinib bij ALK positieve tumoren.

Nieuwe achtste TNM classificatie voor NSCLC, SCLC, mesothelioom, thymoom

# Wijzigingen

## Versie 10 tov versie 9

### - **1.3.2 Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen**

1. Wigresectie vervangen door sublobaire resectie bij stadium IA en IB
2. Stadium IIIA: toegevoegd : voorkeur gaat uit naar concomittante chemoradiotherapie afhankelijk van volgende factoren: < 75 jr, WHO: 0 tot 1, <10% gewichtsverlies/3mnd, DLCO > 40%, 1 co-morbiditeit.
3. Stadium IIIB en IV: bij voorkeur in studieverband wordt weggelaten
4. Stadium IV: 2° lijn: Docetaxel en nintedanib in medical need programma voor adenoca
5. Stadium IV: 2° lijn: Nivolumab in medical need programma bij SQ en non-SQ ca
6. BAC wordt vervangen door lepidisch groeipatroon

### - **1.6.2 Concomitante chemoradiatie**

1. Schema's radiotherapie en chemotherapie zijn aangepast

### **1.6.4 Chemotherapie bij afstandsmetastasen**

Stadium IV: 2° lijn: Docetaxel en nintedanib in medical need programma voor adenoca

Stadium IV: 2° lijn: Nivolumab in medical need programma bij SQ en non-SQ ca

## **9. DE SOLITAIRE PULMONALE NODULE**

1. algoritme voor opvolgen van subsoliede longletsels: volgens de Fleischner Society

## **12. FOLLOW-UP**

1. Follow-up van stereotactisch body RT op longletsel, richtlijnen toegevoegd

## **13. ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN**

1. Aan passen van WHO classificatie van longtumoren versie 2015 met referentie naar het lijvige handboek en 1 kort overzicht

# Wijzigingen

Versie 9 tov versie 8.1 april 2014

## **P24 1.3.2. Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen**

### **Stadium IIIB (T1-4 N3 of T4 extensieN2)**

#### WHO 0-1

- Combinatie chemo – en radiotherapie:
  - Concurrente chemoradiatie geniet de voorkeur zeker bij patiënten met goede performantie status.
  - inductie-chemotherapie en radiotherapie met radiosensitiser
  - bij voorkeur in studieverband
- heekunde alleen in kader van studie
- activerende EGFR-TK mutatie aanvragen : indien positief: gefitinib of erlotinib **of afatinib**
- **crizotinib in tweede lijn (ALK mutatie)**
- **crizotinib in compassionate use bij ROS 1 mutatie**

#### WHO 2-3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging
- gefitinib of erlotinib **of afatinib** bij activerende EGFR-TK mutatie
- **crizotinib in tweede lijn (ALK mutatie)**
- **crizotinib in compassionate use bij ROS 1 mutatie**

### **Stadium IV (M1a pleuravocht en M1b)**

Zie ook bijlagen *Dubbele tumoren* en *Hersenmetastasen*

#### WHO 0-2

- chemotherapie, bij voorkeur in studieverband
- heekunde enkel te overwegen bij een solitaire hersen- of bijniermetastase
- gefitinib of erlotinib **of afatinib** bij activerende EGFR-TK mutatie
- **crizotinib in tweede lijn(ALK mutatie)**
- **crizotinib in compassionate use bij ROS 1 mutatie**

#### WHO 3

- beste symptomatische en palliatieve verzorging
- gefitinib of erlotinib **of afatinib** bij activerende EGFR-TK mutatie
- **crizotinib in tweede lijn (ALK mutatie)**
- **crizotinib in compassionate use bij ROS 1 mutatie**



(i.) Behandeling in 1<sup>ste</sup> lijn:

#### Schema voor patiënten met WHO 0-1

- 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
- gefitinib 250 mg/d of erlotinib 150 mg/d of **afatinib 40 mg/d** bij activerende EGFR-TK mutatie
- **ROS 1 : crizotinib 250 2/d in compassionate use.**

aantal cycli : bij voorkeur 4, niet meer dan 6

#### Schema voor patiënten met WHO 2

- doublet met carboplatinum geniet nog steeds de voorkeur
- vinorelbine in monotherapie:
  - 30 mg/ m<sup>2</sup> d1,8/q3
  - 25 mg/ m<sup>2</sup> d1,8,15/q4
- gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, d 1, 8, 15/q4w)
  - aantal cycli : bij voorkeur niet meer dan 4
- docetaxel (35-40 mg/m<sup>2</sup>/w, 6 w na elkaar, 2 w pauze)
- pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) plus vitaminesupplementen bij niet-plaveiselepitheelcelcarcinoom
- gefitinib (250 mg) 1/d of erlotinib (150 mg/d) of **afatinib (40 mg/d)** bij activerende EGFR-TK mutatie
- **ROS 1 : crizotinib 250 2/d in compassionate use.**

(ii.) Opties voor behandeling in 2<sup>de</sup> lijn: *dit kan vroegtijdig gestart worden bij stabiele ziekte na de eerste lijnschemotherapie na MOC overleg (= early second line).*

- docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) of 33 mg/m<sup>2</sup> qw 3w/4
- pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) plus vitaminesupplementen bij niet-plaveiselepitheelcelcarcinoom **na voorafgaande inductiebehandeling met platinum en pemetrexed waarbij afwezigheid van tekens van progressie (terugbetaald).**
- erlotinib (150 mg/d), enkel terugbetaald na eerstelijns chemotherapie en indien >10% van de tumorcellen een expressie vertonen voor EGFR (IHC), zowel bij plaveiselepitheelcelcarcinoom als bij niet-plaveiselcelcarcinoom, steeds minder in gebruik, enkel na MOC bespreking. Chemotherapie geniet de voorkeur.
- ALK translocatie : crizotinib 250 2/d
- **ROS 1 : crizotinib 250 2/d in compassionate use.**

## **P46 2.4.1 algemene beleidslijn kleincellige longcarcinomen**

### *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
  - profylactische pancraniële irradiatie indien respons op de 1ste-lijnschemotherapie wordt bij voorkeur niet meer uitgevoerd (te bespreken op MOC overleg)
  - Thorakale RT (36 Gy) na belangrijke tot complete respons op chemotherapie ook op de afstandsmetastasen (te bespreken op MOC overleg)
  - palliatieve radiotherapie op indicatie
- 

## **Wijzigingen**

### Versie 8.1 tov versie 8.0 december 2013

Enkele wijzigingen waren in de tekst niet aangepast, dit wordt hierbij gecorrigeerd.

P 32 1.6.3 Adjuvante chemotherapie -> Schema WHO 0-1: cisplatin in combinatie met vinorelbine wordt vervangen door cisplatinum gebaseerde chemotherapie

dit staat correct op p 3 - nu ook **aangepast op p 32**

P 33 1.6.4 Chemotherapie bij afstandsmetastasen (ii) opties voor behandeling in 2de lijn -> toevoegen ROS 1: crizotinib 250 2/d in compassionate use

dit staat correct op p 3 - nu ook **aangepast op p 33**

P 30 1.5.3 palliatieve radiotherapie -> 'erlotinib onderbreken tijdens de radiotherapie, 2 dagen ervoor, 2 dagen later herstarten'

dit staat correct op p 5 - nu ook **aangepast op p 30**

---

---

# Wijzigingen

Versie 8 tov versie 7.0 september 2013

Deze versie implementeert de nationale richtlijnen van de behandeling van kleincellige en niet-kleincellige longkanker van het KCE rapport ([www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be))

## **P 32 1.6.3 Adjuvante chemotherapie**

### **Schema WHO 0-1**

- cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) in combinatie met vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup> d 1, 8/q3w), 3-4 cycli **wordt vervangen naar cisplatinum gebaseerde chemotherapie.**

## **P 33 1.6.4 Chemotherapie bij afstandsmetastasen**

### **Doel**

- palliatie van symptomen

(i.) Behandeling in 1<sup>ste</sup> lijn:

### **Schema voor patiënten met WHO 0-1**

**ROS 1 : crizotinib 250 2/d in compassionate use.**

### **Schema voor patiënten met WHO 2**

- **ROS 1: crizotinib 250 2/d in compassionate use.**

(ii.) Opties voor behandeling in 2<sup>de</sup> lijn: dit kan vroegtijdig gestart worden bij stabiele ziekte na de eerste lijnschemotherapie na MOC overleg (= early second line).

- **erlotinib (150 mg/d), enkel terugbetaald na eerstelijns chemotherapie en indien >10% van de tumorcellen een expressie vertonen voor EGFR (IHC), zowel bij plaveiselepitheelcelcarcinoom als bij niet-plaveiselcelcarcinoom, steeds minder in gebruik, enkel na MOC behandeling. Chemotherapie geniet de voorkeur.**
- **ALK translocatie : crizotinib 250 2/d**
- **ROS 1: crizotinib 250 2/d in compassionate use**

## **P 73 13. ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN**

### Opmerking 1

Activerende EGFR-TK mutatie bij non-squamous aanvragen; indien negatief ALK translocatie (IHC versus fish) vragen (ALK eventueel bij spinocellulaircelca vragen) <b>ROS 1 aanvragen bij negatieve EGFR en ALK IHC bij ADENOCA</b>
---

**P 77 14. Pre-operatieve evaluatie**

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

**RCRI schema**

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.

# Wijzigingen

Versie 7 tov versie 6.0 september 2012

NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

1.2.3. Screening op metastasen: geen PET *noodzakelijk* indien al gekend stadium IV

1.3.2. Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen:

*Stadium IA:*

- Radiotherapie: zie richtlijnen apart: *stereotactische radiotherapie*

*Stadium IB:*

- in principe geen adjuvante chemo: *invasie viscerale pleura* verwijderen

*Stadium IIB:*

- T3 invasie:
  - *adj. chemo aangewezen* bij fitte patiënten
  - *chemoradiatie inductie* te overwegen om de T factor te verkleinen

*Stadium IIIA*

- *T1-3 N2, T4extensie N0/N1, WHO 0-1*
- (i) inductie chemo RADIOtherapie, bij voorkeur in studieverband
- *Na inductie behandeling: single level N2: chirurgie te overwegen*

## **1.4.2. LONGRESECTIES:**

ANGIOPLASTISCHE RESECTIE VAN DE A. PULMONALIS (VASCULAIRE SLEEVE)

## **1.5.3. Palliatieve radiotherapie**

- *erlotinib onderbreken tijdens de radiotherapie, 2 dagen ervoor, 2 dagen later herstarten*

## **1.6.2 CONCOMITANTE CHEMORADIATIE**

CISPLATINUM 80MG/M2 EN VINOELBINE 25 MG/M2 (3W/4) EERSTE EN VIERDE CYCLUS. TWEEDE EN DERDE CYCLUS: VINOELBINE 12.5 MG/M2. RADIOtherapie 60 GY/30 FRACTIES, START DAG 4 VAN TWEEDE CYCLUS

## **1.6.4. CHEMOTHERAPIE BIJ AFSTANDSMETASTASEN**

- 2° LIJN TAXOTERE: DOCETAXEL: 75MG/M2 OM DE 3 WEKEN OF 33MG/M2 QW 3W/4
- ALK IHC, ALK FISH POSITIEF: CRIZOTINIB IN TWEEDE LIJN: 2 x 250 MG/D

## **2 BEHANDELING VAN HET KLEINCELLIG LONGCARCINOOM**

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

#### **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*

#### **Chemotherapie**

##### *Limited disease*

Bij sequentiële therapie kan ook carboplatinum /etoposide worden gebruikt

## **3. BEHANDELING MESOTHELIOOM**

chemotherapie te overwegen

- carboplatinum-raltitrexed (3mg/m<sup>2</sup> q 3w):

## **15. RADIOTHERAPIE: TECHNISCHE BIJLAGE**

Zeer nauwkeurig bekijken: veel aanpassingen (rood gemarkeerd) aan gebeurd. Pagina 27-28, 45, 56 en vanaf 78-82: aanpassingen radiotherapie

---

## **Wijzigingen**

Versie 6.0 tov 5.0

### **1.3.2 Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen**

- St IIIb en IV onafhankelijk van WHO: Gefitinib ***of erlotinib*** bij activerende EGFR- TK mutatie
- *afatinib (multitarget EGFR inhibitor) en crizotinib (ALK mutatie) in compassionate use*

### **1.4 Chirurgie**

- Enkele minimale aanpassingen vooral betreffende VATS en R0,R1,R2 resectie.

## 1.6.4 Chemotherapie bij afstandsmetastasen

### Schema voor patiënten met WHO 2

- doublet met carboplatinum geniet nog steeds de voorkeur

(ii.) Opties voor behandeling in 2<sup>de</sup> lijn: dit kan vroegtijdig gestart worden bij stabiele ziekte na de eerste lijnschemotherapie na MOC overleg (= **early second line**).

- docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w)
- pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) plus vitaminesupplementen bij niet-plaveiselepitheelcelcarcinoom,
- erlotinib (150 mg/d), enkel terugbetaald na eerstelijns chemotherapie en indien >10% van de tumorcellen een expressie vertonen voor EGFR (IHC), **zowel bij plaveiselepitheelcelcarcinoom als bij niet-plaveiselcelcarcinoom.**

## 2.6 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**

# 13. ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN

### OPMERKING 1:

Activerende EGFR-TK mutatie bij non-squamous aanvragen; **indien negatief ALK mutatie vragen**

## BEHANDELING VAN HET MALIGNIE THYMOOM

**STAGING is veranderd in Masaoka –Koga classificatie**

**Masaoka-Koga Staging System** (Ref. Detterbeck F et al. J Thorac Oncol 2011;6: S1710-S1716)

Stage	Definition
I	Grossly and microscopically completely encapsulated tumor
II a	Microscopic <i>transcapsular</i> invasion
b	Macroscopic invasion into thymic or surrounding fatty tissue, or grossly adherent to but not breaking through mediastinal pleura or pericardium
III	Macroscopic invasion into neighboring organ (i.e. pericardium, great vessel or lung)
IV a	Pleural or pericardial metastases
b	Lymphogenous or hematogenous metastasis

### Behandeling maligne thymoom:

Inductiechemotherapie kan overwogen worden

## Wijzigingen

### **1.3.2 Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen**

St IIIb en IV onafhankelijk van WHO: Gefitinib bij activerende EGFR-TK mutatie

#### **1.6.1 Inductie of neo-adjuvante chemotherapie**

Dit schema kan ook toegepast worden bij non-squamous ca:

- 3x cisplatinum/pemetrexed q3 w (non-squamous ca)
- cisplatin dag 1: 80 mg/m<sup>2</sup>
  - pemetrexed dag 1: 500 mg/m<sup>2</sup>

#### **2.6.4 Chemotherapie bij afstandsmetastasen**

Bij WHO: 2 toevoegen

- pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3 w) plus vitaminesupplementen bij niet-plaveiselepitheelcelcarcinoom

## 13 ANATOMOPATHOLOGISCH ONDERZOEK LONGTUMOREN

### **OPMERKING 1:**

STEEDS Activerende EGFR-TK mutatie bij non-squamous aanvragen
---

### **1.3.3 Adenocarcinoma**

<b>TABLE 1. IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma in Resection Specimens (feb 2011, JTO)</b>
--

#### *Preinvasive lesions*

- Atypical adenomatous hyperplasia
- Adenocarcinoma in situ (< and = 3 cm formerly BAC)
  - Nonmucinous
  - Mucinous
  - Mixed mucinous/nonmucinous

#### *Minimally invasive adenocarcinoma (< and = 3 cm lepidic predominant tumor with < and = 5 mm invasion)*

- Nonmucinous
- Mucinous
- Mixed mucinous/nonmucinous



*Invasive adenocarcinoma*

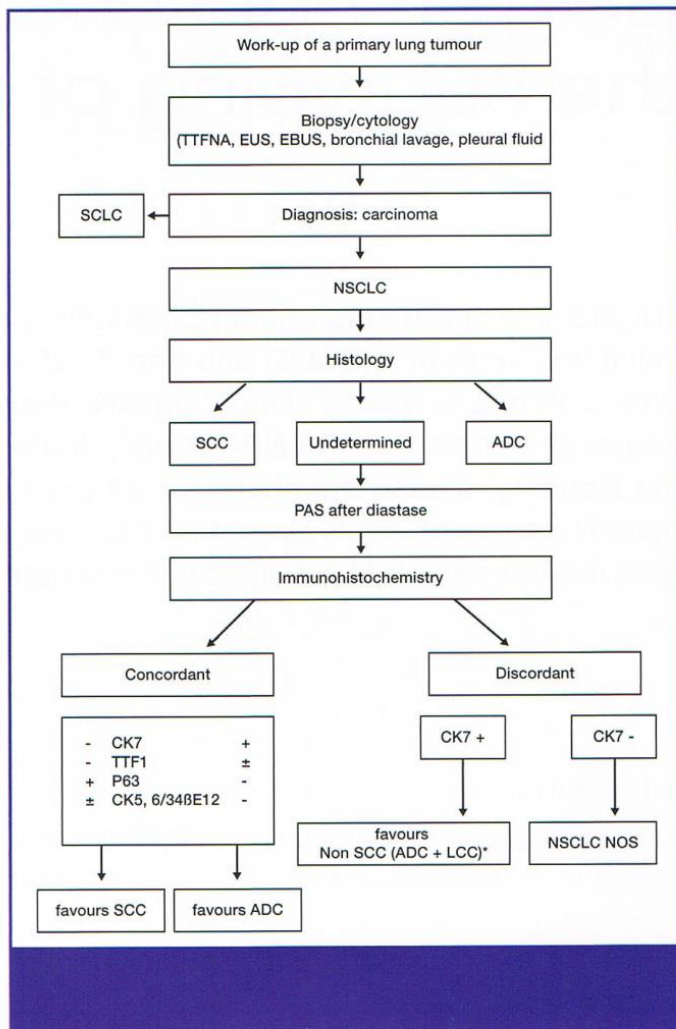
- Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with < and = 5 mm invasion)
- Acinar predominant
- Papillary predominant
- Micropapillary predominant
- Solid predominant with mucin production

*Variants of invasive adenocarcinoma*

- Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
- Colloid
- Fetal (low and high grade)
- Enteric

**Belgische consensus voor subtypering van NSCLC (2010)**

BJMO, volume 4, i4, p 155-157, 2010



**Figure 1.** Work-up of a primary lung tumour. SCLC=small cell lung carcinoma; NSCLC=non-small cell lung carcinoma; SCC=squamous cell carcinoma; ADC=adenocarcinoma; LCC=large cell carcinoma; CK=cytokeratin; TTF-1=thyroid transcription factor 1; PAS=periodic acid-Schiff; TTFNA=transthoracic fine needle aspiration; EUS=US-guided transoesophageal puncture; EBUS=US-guided transbronchial puncture; NOS=not otherwise specified; \*=with the exception of a strong and diffuse positivity of p63 and CK34bE12/CK5.6 which is in favour of a SCC.

# Wijzigingen

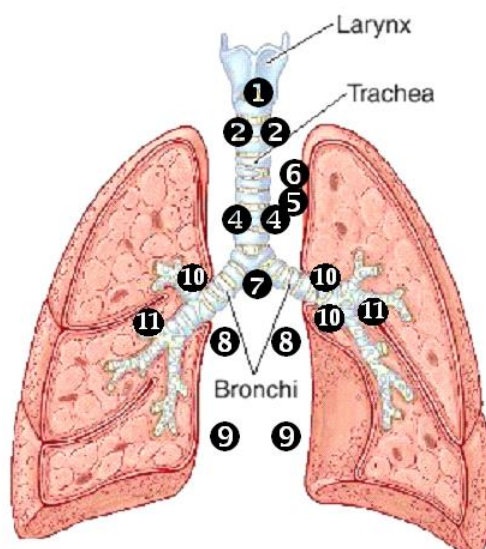
Versie 4.0 tov 3.0

## 1.2.2: Indicaties voor histologische staging van het mediastinum.

**EUS of EBUS fijne naald aspiratie: indien negatief: dan steeds bevestigen met mediastinoscopie.**

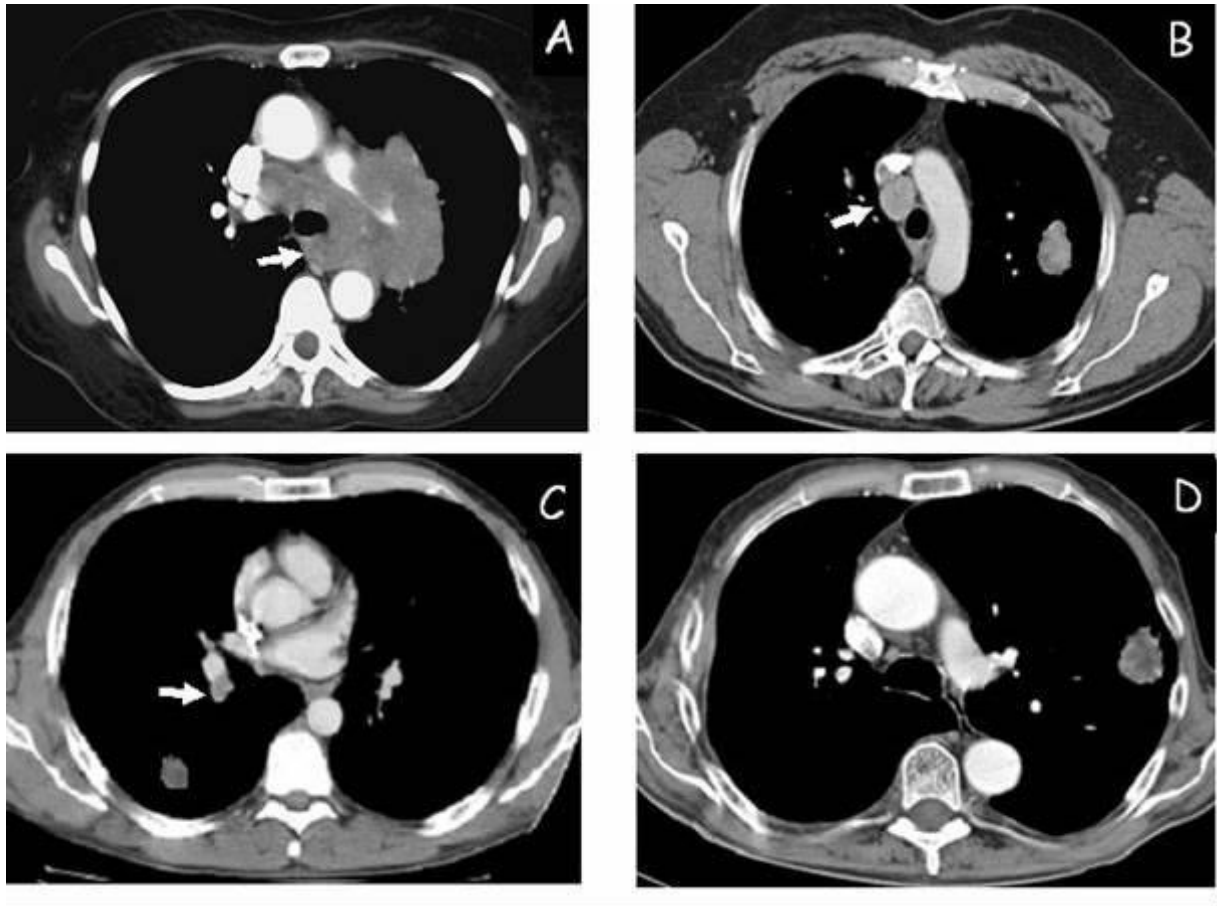
**zie nieuwe Belgische richtlijnen**

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



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

Nieuwe 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.

## 1.6.2 Concomitante chemoradiatie (NSCLC)

### Schema

2. cisplatinum wekelijks (30 mg/m<sup>2</sup>) gedurende de radiotherapie
3. een ander schema bij voorkeur in studieverband
4. 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 (25 x 1,8 G + 8 x 2 Gy) gevolgd door consolidatie met chemotherapie (dit schema is toegevoegd op vraag van collega's om concomitante chemo te kunnen geven en niet enkel sequentiële).

## 1.6.4 Chemotherapie bij afstandsmetastasen

### (i) Behandeling in 1<sup>ste</sup> lijn:

#### Schema voor patiënten met WHO 0-1

- cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) en pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) bij niet-plaveiselcelcarcinoom

### (ii) Opties voor behandeling in 2<sup>de</sup> lijn

\* docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> d1 / q3w)

\* pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> d1/q3w) plus vitaminesupplementen bij niet-plaveiselepitheelcelcarcinoom

dit kan vroegtijdig gestart worden na de eerste lijnschemotherapie bij adenocarcinoom na MOC overleg.

\* erlotinib (150 mg/d), enkel terugbetaald na eerstelijns chemotherapie en indien  $\geq 10\%$  van de tumorcellen een expressie vertonen voor EGFR (IHC)

## 1.8 STAGERING

NIEUWE TNM Klassificatie per 1 januari 2010: zie figuren in het boek

met aanpassen van hoofdstuk 1.3.2 en het hoofdstuk 8 van dubbele tumoren.

## 2.2 STAGERING SCLC:

TNM klassificatie van NSCLC is ook toepasbaar

## 2.6.2 Pancraniële radiotherapie

*limited disease in complete remissie en bij extensive disease met respons na chemotherapie :*

- 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)

### 2.7.2: EXTENSIVE DISEASE

#### 2<sup>e</sup> lijn:

Recidief binnen de 45-180 dagen na eerste lijnsbehandeling:

- Topotecan 2,3 mg/m<sup>2</sup>/d per os dag 1-5 om de 3 weken (tabletten van 0,25 en 1 mg)

Recidief na 3 maanden:

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

# Wijzigingen

## Versie 3.0 tov versie 2.2

### *NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM*

- 1.1 Inleiding: toevoegen dat “mixed” tumoren (NSCLC/SCLC) behandeld dienen te worden als kleincellige tumor.
- Toevoegen van nieuwe paragraaf 1.2.2.: punt “1.4.1 Mediastinoscopie” en punt “1.4.2 VATS in de pré-operatieve oppuntstelling” verschuiven naar punt 1.2 onder staging als “Indicaties voor cytologische/histologische stadiëring van het mediastinum”. Hier ook de plaats van EUS/EBUS specificeren (in casu dat negatieve FNA van LN moeten bevestigd).
- 1.2.3. Screening op metastasen: stadium IIIA/IIIB bij alle histologische types CT en/of MRI hersenen
- 1.2.3. Screening op metastasen: metastasen worden best anatomopathologisch bevestigd tenzij pathognomonische beeldvorming
- 1.3.2. Algemene beleidslijnen niet-kleincellige longcarcinomen:
  - stadium 0: geen gebruik van Nd:YAG laser wegens risico op perforatie
  - onvoorziene N2: ook bij R0 resectie PORT na de adjuvante chemotherapie toevoegen. Maw R0 en R1 zelfde therapie.
  - T1-3 N2: puntje over PET bij restadiëring weglaten
  - T1-3 N2: cave pneumonectomie ~~rechts~~ hoge mortaliteit
  - nieuwe topic toevoegen over BAC
  - stadium IV: toevoegen resectie van solitaire bijniermetastase
- 1.6.2 Concomitante chemoradiotherapie”: uit meta-analyse blijkt de concomitante chemoradiotherapie (incl. inductie chemotherapie gevolgd door concomitante chemotherapie en concomitante chemoradiotherapie gevolgd door radiotherapie) effectiever, maar zeker ook toxischer is dan radioterapie alleen of sequentiële chemoradiotherapie. Onder 1.6.2.2 full-dose chemotherapie ... het stuk “alleen bij sulcus superior tumor” werd weggelaten.
- 1.6.4 Chemotherapie bij afstandsmetastasen: pemetrexed (incl vitamine supplementen) toevoegen als tweedelijnsbehandeling. Gefitinib schrappen.

### *KLEINCELLIG LONGCARCINOOM*

- 2.1 Inleiding: toevoegen dat “mixed” tumoren (NSCLC/SCLC) behandeld dienen te worden als kleincellige tumor.
- 2.3 Diagnostiek: CT hersenen → CT of bij voorkeur MRI hersenen
- 2.3 Diagnostiek: toevoegen EUS/EBUS
- 2.4.1 Algemene beleidslijnen kleincellige longcarcinomen: extensive disease SCLC: profylactische pancraniële irradiatie indien respons na de 1ste lijnschemotherapie
- 2.5 Chirurgie: Steeds nabehandeling met chemotherapie → Steeds nabehandeling met cisplatinum-gebaseerd chemotherapie en profylactische pancraniële irradiatie.

### *SOLITAIRE PULMONALE NODULE*

- Incorporeren van richtlijnen van de Fleischner Society (Radiology 2005; 237: 395-400).