

## Zorgprogramma oncologie

### Multidisciplinair oncologisch handboek

2e editie 2010



AZ Maria Middelaars

Gezondheids**Zorg** met een Ziel

*Kunstschilder Fons Roggeman: Kankercellen, 100 x 150 cm, uit Kankercyclus - 2008*  
*Fotograaf Peter Claeys*

|          |  |          |
|----------|--|----------|
| <b>A</b> | <b>ALGEMENE BEPALINGEN</b>   | <b>2</b> |
| 1        | ORGANISATIE VAN HET ZORGPROGRAMMA ONCOLOGIE IN HET AZ MARIA MIDDELARES | 2        |
| 2        | SAMENSTELLING VAN DE MULTIDISCIPLINAIRE ONCOLOGISCHE COMMISSIE (MCO)   | 2        |
| 3        | SAMENSTELLING WERKGROEP ANTITUMORALE MEDICATIE (ATM)                   | 3        |
| 4        | ORGANISATIE VAN DE MULTIDISCIPLINAIRE ONCOLOGISCHE CONSULTEN (MOC's)   | 4        |
| 4.1      | Het aanvragen van een MOC  | 4        |
| 4.2      | De praktische organisatie per type MOC                                 | 4        |
| 4.3      | Deelnemers aan de MOC  | 4        |
| 4.3.1    | Project videoconferentie   | 4        |
| 4.3.2    | De coördinator   | 5        |
| 4.4      | De registratie   | 5        |
| 4.4.1    | Algemene principes   | 5        |
| 4.4.2    | Praktische richtlijnen   | 6        |
| 5        | CONTACTEN  | 7        |
| 6        | PATHOLOGISCHE WERKGROEPEN  | 9        |
| 7        | ONCOLOGISCHE BEHANDELINGEN   | 12       |
| 7.1      | Chemotherapie  | 12       |
| 7.2      | Radiotherapie  | 12       |
| 7.3      | Oncologische heekunde  | 12       |
| 8        | TUMOREN WELKE NIET IN HET ZORGPROGRAMMA ONCOLOGIE WORDEN BEHANDELD     | 12       |
| 9        | PSYCHOSOCIALE ONDERSTEUNING VAN DE PATIËNT                             | 13       |
| 9.1      | Oncologisch Supportteam  | 13       |
| 9.1.1    | Oncocoaches  | 13       |
| 9.1.2    | Oncopsycholoog   | 13       |
| 9.1.3    | Pastoraal werker   | 14       |
| 9.1.4    | Sociaal werker   | 14       |
| 9.1.5    | Diëtist  | 15       |
| 9.2      | Palliatief Supportteam (PZ)  | 16       |
| 9.2.1    | Palliatief Coördinator   | 16       |
| 9.2.2    | Palliatief Arts  | 16       |
| 9.2.3    | Palliatief Verpleegkundige   | 16       |
| 9.2.4    | Pastoraal Werker   | 17       |
| 9.2.5    | Psycholoog   | 17       |
| 10       | ACTIES EN INITIATIEVEN   | 18       |
| 10.1     | Conceptueel  | 18       |
| 10.1.1   | Zorgverruimend   | 18       |
| 10.2     | Comfortverhogend   | 19       |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>B</b>   | <b>MEDISCHE RICHTLIJNEN</b>                 | <b>20</b> |
| <b>1</b>   | <b>HERSENTUMOREN</b>                        | <b>20</b> |
| <b>1.1</b> | <b>Definitie</b>                            | <b>20</b> |
| <b>1.2</b> | <b>Afkortingen</b>                          | <b>20</b> |
| <b>1.3</b> | <b>Incidentie en mortaliteit</b>            | <b>20</b> |
| <b>1.4</b> | <b>Histologische types: (WHO consensus)</b> | <b>20</b> |
| <b>1.5</b> | <b>Diagnose</b>                             | <b>20</b> |
| <b>1.6</b> | <b>Staging</b>                              | <b>20</b> |
| <b>1.7</b> | <b>Behandelingsplan</b>                     | <b>21</b> |
| <b>1.8</b> | <b>Follow up</b>                            | <b>22</b> |
| <b>2</b>   | <b>DIGESTIEVE ONCOLOGIE</b>                 | <b>24</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Het slokdarmcarcinoom</b>                | <b>24</b> |
| 2.1.1      | Definitie                                   | 24        |
| 2.1.2      | Afkortingen                                 | 24        |
| 2.1.3      | Incidentie en mortaliteit                   | 24        |
| 2.1.4      | Diagnose                                    | 24        |
| 2.1.5      | Staging                                     | 25        |
| 2.1.6      | Behandelingsplan                            | 26        |
| 2.1.7      | Follow up                                   | 27        |
| <b>2.2</b> | <b>Het maagcarcinoom</b>                    | <b>28</b> |
| 2.2.1      | Definitie                                   | 28        |
| 2.2.2      | Afkortingen                                 | 28        |
| 2.2.3      | Incidentie en mortaliteit                   | 28        |
| 2.2.4      | Diagnose                                    | 28        |
| 2.2.5      | Staging                                     | 29        |
| 2.2.6      | Behandelingsplan:                           | 30        |
| 2.2.7      | Follow up                                   | 30        |
| <b>2.3</b> | <b>Gastro-intestinale stromacel tumoren</b> | <b>31</b> |
| 2.3.1      | Definitie                                   | 31        |
| 2.3.2      | Afkortingen                                 | 31        |
| 2.3.3      | Incidentie en mortaliteit                   | 31        |
| 2.3.4      | Diagnose                                    | 31        |
| 2.3.5      | Staging                                     | 31        |
| 2.3.6      | Behandelingsplan                            | 32        |
| 2.3.7      | Follow up                                   | 32        |
| <b>2.4</b> | <b>Het coloncarcinoom</b>                   | <b>33</b> |
| 2.4.1      | Definitie                                   | 33        |
| 2.4.2      | Afkortingen                                 | 33        |
| 2.4.3      | Incidentie en mortaliteit                   | 33        |
| 2.4.4      | Diagnose                                    | 33        |
| 2.4.5      | Staging                                     | 34        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 2.4.6      | Behandelingsplan:-----                             | 35        |
| 2.4.7      | Follow up -----                                    | 35        |
| <b>2.5</b> | <b>Het rectumcarcinoom -----</b>                   | <b>36</b> |
| 2.5.1      | Definitie -----                                    | 36        |
| 2.5.2      | Afkortingen -----                                  | 36        |
| 2.5.3      | Incidentie en mortaliteit -----                    | 36        |
| 2.5.4      | Diagnose -----                                     | 36        |
| 2.5.5      | Staging-----                                       | 37        |
| 2.5.6      | Behandelingsplan -----                             | 38        |
| 2.5.7      | Follow up -----                                    | 38        |
| <b>2.6</b> | <b>Het anaal carcinoom -----</b>                   | <b>39</b> |
| 2.6.1      | Definitie -----                                    | 39        |
| 2.6.2      | Incidentie en mortaliteit -----                    | 39        |
| 2.6.3      | Diagnose -----                                     | 39        |
| 2.6.4      | Staging-----                                       | 39        |
| 2.6.5      | Behandelingsplan -----                             | 40        |
| 2.6.6      | Follow up -----                                    | 40        |
| <b>2.7</b> | <b>Hepatocellulair carcinoom-----</b>              | <b>41</b> |
| 2.7.1      | Definitie -----                                    | 41        |
| 2.7.2      | Incidentie en mortaliteit -----                    | 41        |
| 2.7.3      | Diagnose -----                                     | 41        |
| 2.7.4      | Staging-----                                       | 42        |
| 2.7.5      | Behandelingsplan -----                             | 44        |
| 2.7.6      | Follow up -----                                    | 45        |
| <b>2.8</b> | <b>Het carcinoom van galblaas en galwegen-----</b> | <b>46</b> |
| 2.8.1      | Definitie -----                                    | 46        |
| 2.8.2      | Afkortingen -----                                  | 46        |
| 2.8.3      | Incidentie en mortaliteit -----                    | 46        |
| 2.8.4      | Diagnose -----                                     | 46        |
| 2.8.5      | Staging-----                                       | 46        |
| 2.8.6      | Behandelingsplan -----                             | 46        |
| 2.8.7      | Follow up -----                                    | 46        |
| <b>2.9</b> | <b>Het pancreascarcinoom -----</b>                 | <b>47</b> |
| 2.9.1      | Definitie -----                                    | 47        |
| 2.9.2      | Afkortingen -----                                  | 47        |
| 2.9.3      | Incidentie en mortaliteit -----                    | 47        |
| 2.9.4      | Diagnose -----                                     | 47        |
| 2.9.5      | Staging-----                                       | 48        |
| 2.9.6      | Behandelingsplan -----                             | 49        |
| 2.9.7      | Follow up -----                                    | 49        |
| <b>3</b>   | <b>PNEUMOLOGISCHE ONCOLOGIE -----</b>              | <b>50</b> |

|            |                                       |           |
|------------|---------------------------------------|-----------|
| <b>3.1</b> | <b>Niet-kleincellig longcarcinoom</b> | <b>50</b> |
| 3.1.1      | Definitie                             | 50        |
| 3.1.2      | Afkortingen                           | 50        |
| 3.1.3      | Incidentie en mortaliteit             | 50        |
| 3.1.4      | Histologische types                   | 50        |
| 3.1.5      | Diagnose                              | 50        |
| 3.1.6      | Staging                               | 51        |
| 3.1.7      | Behandelingsplan                      | 53        |
| 3.1.8      | Follow up                             | 54        |
| <b>3.2</b> | <b>Kleincellig longcarcinoom</b>      | <b>55</b> |
| 3.2.1      | Definitie                             | 55        |
| 3.2.2      | Afkortingen                           | 55        |
| 3.2.3      | Incidentie en mortaliteit             | 55        |
| 3.2.4      | Diagnose                              | 55        |
| 3.2.5      | Staging                               | 56        |
| 3.2.6      | Behandelingsplan                      | 57        |
| 3.2.7      | Follow up                             | 57        |
| <b>3.3</b> | <b>Pleurale tumoren</b>               | <b>58</b> |
| 3.3.1      | Definitie                             | 58        |
| 3.3.2      | Incidentie en mortaliteit             | 58        |
| 3.3.3      | Histologische types                   | 58        |
| 3.3.4      | Diagnose                              | 58        |
| 3.3.5      | Staging                               | 58        |
| 3.3.6      | Behandelingsplan                      | 59        |
| 3.3.7      | Follow up                             | 59        |
| <b>3.4</b> | <b>Carcinoïd</b>                      | <b>60</b> |
| 3.4.1      | Definitie                             | 60        |
| 3.4.2      | Incidentie en mortaliteit             | 60        |
| 3.4.3      | Diagnose                              | 60        |
| 3.4.4      | Staging                               | 60        |
| 3.4.5      | Behandelingsplan                      | 60        |
| 3.4.6      | Follow up                             | 60        |
| <b>3.5</b> | <b>Thymustumoren</b>                  | <b>61</b> |
| 3.5.1      | Definitie                             | 61        |
| 3.5.2      | Afkortingen                           | 61        |
| 3.5.3      | Incidentie en mortaliteit             | 61        |
| 3.5.4      | Histologische types                   | 61        |
| 3.5.5      | Diagnose                              | 61        |
| 3.5.6      | Staging                               | 62        |
| 3.5.7      | Behandelingsplan                      | 62        |
| 3.5.8      | Follow up                             | 62        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>4</b>   | <b>WEKE DELEN SARCOMEN</b>                  | <b>64</b> |
| 4.1        | Definitie                                   | 64        |
| 4.2        | Afkortingen                                 | 64        |
| 4.3        | Incidentie en mortaliteit                   | 64        |
| 4.4        | Histologische types                         | 65        |
| 4.5        | Classificatie                               | 65        |
| 4.6        | Diagnose                                    | 66        |
| 4.6.1      | Staging                                     | 67        |
| 4.7        | Behandeling                                 | 68        |
| 4.8        | Follow-up                                   | 69        |
| <b>5</b>   | <b>SCHILDKLIERTUMOREN</b>                   | <b>70</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Gedifferentieerde schildkliertumoren</b> | <b>70</b> |
| 5.1.1      | Definitie                                   | 70        |
| 5.1.2      | Afkortingen                                 | 70        |
| 5.1.3      | Incidentie en mortaliteit                   | 70        |
| 5.1.4      | Diagnose                                    | 71        |
| 5.1.5      | Staging volgens de TNM-classificatie        | 72        |
| 5.1.6      | Behandelingsplan                            | 73        |
| 5.1.7      | Follow up                                   | 74        |
| <b>5.2</b> | <b>Anaplastisch schildkliercarcinoom</b>    | <b>75</b> |
| 5.2.1      | Definitie                                   | 75        |
| 5.2.2      | Incidentie en mortaliteit                   | 75        |
| 5.2.3      | Diagnose                                    | 75        |
| 5.2.4      | Staging volgens de TNM-classificatie        | 76        |
| 5.2.5      | Behandelingsplan                            | 77        |
| 5.2.6      | Follow up                                   | 77        |
| <b>5.3</b> | <b>Medullair schildkliercarcinoom</b>       | <b>78</b> |
| 5.3.1      | Definitie                                   | 78        |
| 5.3.2      | Incidentie en mortaliteit                   | 78        |
| 5.3.3      | Diagnose                                    | 78        |
| 5.3.4      | Staging volgens de TNM-classificatie        | 79        |
| 5.3.5      | Behandelingsplan                            | 80        |
| 5.3.6      | Follow up                                   | 80        |
| <b>6</b>   | <b>DERMATOLOGISCHE ONCOLOGIE</b>            | <b>82</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Maligne melanoom</b>                     | <b>82</b> |
| 6.1.1      | Definitie                                   | 82        |
| 6.1.2      | Incidentie en mortaliteit                   | 82        |
| 6.1.3      | Diagnose                                    | 84        |
| 6.1.4      | Staging                                     | 85        |
| 6.1.5      | Behandelingsplan                            | 86        |
| 6.1.6      | Follow up                                   | 88        |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| <b>6.2</b> | <b>Spinocellulaire epitheliomata</b>                                  | <b>89</b>  |
| 6.2.1      | Definitie   | 89         |
| 6.2.2      | Incidentie en mortaliteit   | 89         |
| 6.2.3      | Staging: TNM-classificatie (AJCC 7 <sup>de</sup> editie 2010)         | 89         |
| 6.2.4      | Behandelingsplan  | 90         |
| 6.2.5      | Behandelingsmodaliteiten:   | 92         |
| 6.2.6      | Standaardonderzoeken:   | 92         |
| 6.2.7      | Follow-up   | 93         |
| <b>7</b>   | <b>GYNECOLOGISCHE TUMOREN</b>   | <b>94</b>  |
| <b>7.1</b> | <b>Vulvaire intra epitheliale neoplase (VIN) &amp; vulvacarcinoom</b> | <b>94</b>  |
| 7.1.1      | Definitie   | 94         |
| 7.1.2      | Afkortingen   | 94         |
| 7.1.3      | Incidentie en mortaliteit   | 94         |
| 7.1.4      | Histologische types   | 94         |
| 7.1.5      | Vulvaire intra-epitheliale neoplasie                                  | 95         |
| 7.1.6      | Invasief vulvacarcinoom   | 96         |
| <b>7.2</b> | <b>Vaginacarcinoom</b>  | <b>102</b> |
| 7.2.1      | Definitie   | 102        |
| 7.2.2      | Afkortingen   | 102        |
| 7.2.3      | Incidentie en mortaliteit   | 102        |
| 7.2.4      | Diagnose  | 102        |
| 7.2.5      | Staging   | 102        |
| 7.2.6      | Behandelingsplan  | 102        |
| 7.2.7      | Follow up   | 102        |
| <b>7.3</b> | <b>Cervixcarcinoom</b>  | <b>103</b> |
| 7.3.1      | Definitie   | 103        |
| 7.3.2      | Afkortingen   | 103        |
| 7.3.3      | Incidentie en mortaliteit   | 103        |
| 7.3.4      | Histologische types   | 103        |
| 7.3.5      | Diagnose  | 103        |
| 7.3.6      | Staging   | 104        |
| 7.3.7      | Behandelingsplan  | 105        |
| 7.3.8      | Follow-up   | 106        |
| <b>7.4</b> | <b>Endometriumcarcinoom</b>   | <b>107</b> |
| 7.4.1      | Definitie   | 107        |
| 7.4.2      | Afkortingen   | 107        |
| 7.4.3      | Incidentie en risicofactoren  | 107        |
| 7.4.4      | Histologische types   | 107        |
| 7.4.5      | Diagnose: preoperatieve onderzoeken en beeldvorming                   | 108        |
| 7.4.6      | Staging: FIGO stadiering + TNM classificatie                          | 110        |
| 7.4.7      | Behandelingsplan  | 113        |



|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 7.4.8      | Follow-up                                  | 118        |
| <b>7.5</b> | <b>Ovariumcarcinoom</b>                    | <b>119</b> |
| 7.5.1      | Definitie                                  | 119        |
| 7.5.2      | Afkorting                                  | 119        |
| 7.5.3      | Incidentie en mortaliteit                  | 119        |
| 7.5.4      | Diagnose                                   | 119        |
| 7.5.5      | Histologische types                        | 119        |
| 7.5.6      | Staging                                    | 120        |
| 7.5.7      | Behandelingsplan                           | 121        |
| 7.5.8      | Kiemceltumoren                             | 123        |
| 7.5.9      | Follow up                                  | 123        |
| <b>7.6</b> | <b>Trofoblastische placentaire tumoren</b> | <b>124</b> |
| 7.6.1      | Definitie                                  | 124        |
| 7.6.2      | Incidentie en mortaliteit                  | 124        |
| 7.6.3      | Diagnose                                   | 124        |
| 7.6.4      | Staging                                    | 125        |
| 7.6.5      | Behandelingsplan                           | 126        |
| 7.6.6      | Follow up                                  | 126        |
| <b>8</b>   | <b>UROLOGISCHE ONCOLOGIE</b>               | <b>128</b> |
| <b>8.1</b> | <b>Penistumor</b>                          | <b>128</b> |
| 8.1.1      | Definitie                                  | 128        |
| 8.1.2      | Afkorting                                  | 128        |
| 8.1.3      | Incidentie en mortaliteit                  | 128        |
| 8.1.4      | Diagnose                                   | 128        |
| 8.1.5      | Staging volgens het TNM-systeem            | 129        |
| 8.1.6      | Behandelingsplan                           | 130        |
| 8.1.7      | Follow up                                  | 130        |
| <b>8.2</b> | <b>Prostaat adenocarcinoom</b>             | <b>131</b> |
| 8.2.1      | Definitie                                  | 131        |
| 8.2.2      | Afkorting                                  | 131        |
| 8.2.3      | Incidentie en mortaliteit                  | 131        |
| 8.2.4      | Diagnose                                   | 131        |
| 8.2.5      | Staging volgens het TNM-systeem            | 132        |
| 8.2.6      | Behandelingsplan                           | 133        |
| 8.2.7      | Follow up                                  | 137        |
| <b>8.3</b> | <b>Testistumor</b>                         | <b>138</b> |
| 8.3.1      | Definitie                                  | 138        |
| 8.3.2      | Afkorting                                  | 138        |
| 8.3.3      | Incidentie en mortaliteit                  | 138        |
| 8.3.4      | Diagnose                                   | 138        |
| 8.3.5      | Staging                                    | 139        |

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 8.3.6      | Behandelingsplan -----                                   | 141        |
| 8.3.7      | Follow up -----  | 141        |
| <b>8.4</b> | <b>Niertumor -----</b>                                   | <b>142</b> |
| 8.4.1      | Definitie -----  | 142        |
| 8.4.2      | Afkorting -----  | 142        |
| 8.4.3      | Incidentie en mortaliteit -----                          | 142        |
| 8.4.4      | Diagnose -----   | 142        |
| 8.4.5      | Staging -----  | 143        |
| 8.4.6      | Behandelingsplan -----                                   | 144        |
| 8.4.7      | Follow-up -----  | 146        |
| <b>8.5</b> | <b>TCC van Nier en hogere tractus -----</b>              | <b>147</b> |
| 8.5.1      | Definitie -----  | 147        |
| 8.5.2      | Afkorting -----  | 147        |
| 8.5.3      | Diagnose -----   | 147        |
| 8.5.4      | Staging -----  | 148        |
| 8.5.5      | Behandelingsplan -----                                   | 149        |
| 8.5.6      | Follow-up -----  | 149        |
| <b>8.6</b> | <b>Blaastumoren -----</b>                                | <b>150</b> |
| 8.6.1      | Definitie -----  | 150        |
| 8.6.2      | Afkorting -----  | 150        |
| 8.6.3      | Incidentie en mortaliteit -----                          | 150        |
| 8.6.4      | Diagnose -----   | 150        |
| 8.6.5      | Staging -----  | 151        |
| 8.6.6      | Behandelingsplan -----                                   | 152        |
| 8.6.7      | Follow up -----  | 156        |
| <b>9</b>   | <b>HEMATOLOGISCHE ONCOLOGIE -----</b>                    | <b>158</b> |
| <b>9.1</b> | <b>Leukemieën -----</b>                                  | <b>158</b> |
| 9.1.1      | Chronische lymfatische leukemie -----                    | 158        |
| 9.1.2      | Chronische Myeloïde Leukemie -----                       | 161        |
| 9.1.3      | Acute Myeloïde Leukemie -----                            | 163        |
| 11.1.3.4.  | Behandelingsplan -----                                   | 164        |
| 9.1.4      | Acute Lymfoblasten Leukemie -----                        | 165        |
| <b>9.2</b> | <b>Myelodysplastische Syndromen -----</b>                | <b>166</b> |
| 9.2.1      | Definitie -----  | 166        |
| 9.2.2      | Afkorting -----  | 166        |
| 9.2.3      | Incidentie en mortaliteit -----                          | 166        |
| 9.2.4      | Diagnose -----   | 166        |
| 9.2.5      | Behandelingsplan: Therapie van de subtypes. -----        | 167        |
| 9.2.6      | Follow up -----  | 167        |
| <b>9.3</b> | <b>Chronische myeloproliferatieve aandoeningen -----</b> | <b>168</b> |
| 9.3.1      | Polycythema Vera (Ziekte van Vacquez) -----              | 168        |

|             |  |            |
|-------------|--|------------|
| 9.3.2       | Essentiële Trombocytose-----   | 170        |
| 9.3.3       | Myelofibrose met Myeloïde Metaplasie -----   | 171        |
| 9.3.4       | Chronische myeloïde leukemie -----   | 171        |
| 9.3.5       | Chronische myelomonocyttaire leukemie -----  | 172        |
| <b>9.4</b>  | <b>Maligne lymfomen -----</b>  | <b>173</b> |
| 9.4.1       | Ziekte van Hodgkin-----  | 173        |
| 9.4.2       | Non-Hodgkin-lymfomen-----  | 177        |
| 9.4.3       | Maligne lymfomen: aparte subtypes. -----   | 179        |
| <b>9.5</b>  | <b>Ziekte van Kahler (Multiple Myeloom, MM)-----</b>   | <b>181</b> |
| 9.5.1       | Definitie -----  | 181        |
| 9.5.2       | Afkortingen -----  | 181        |
| 9.5.3       | Incidentie en mortaliteit -----  | 181        |
| 9.5.4       | Diagnose -----   | 181        |
| 9.5.5       | Staging -----  | 182        |
| 9.5.6       | Behandelingsplan -----   | 183        |
| 9.5.7       | Follow-up -----  | 184        |
| <b>9.6</b>  | <b>Specifieke beleidsopties -----</b>  | <b>185</b> |
| 9.6.1       | Beleid bij febrile neutropenie-----  | 185        |
| 9.6.2       | Het gebruik van Erythropoïetine (Overeenkomstig de wettelijke bepalingen terzake).-----        | 185        |
| 9.6.3       | Het gebruik van leukocytaire groeifactoren (Overeenkomstig de wettelijke bepalingen terzake).- | 185        |
| 9.6.4       | Preventieve en ondersteunende maatregelen -----  | 186        |
| <b>10</b>   | <b>ONBEKENDE PRIMAIRE TUMOR (CUP) -----</b>  | <b>188</b> |
| <b>10.1</b> | <b>Definitie -----</b>   | <b>188</b> |
| <b>10.2</b> | <b>Afkortingen -----</b>   | <b>188</b> |
| <b>10.3</b> | <b>Incidentie en mortaliteit-----</b>  | <b>188</b> |
| <b>10.4</b> | <b>Diagnose-----</b>   | <b>188</b> |
| <b>10.5</b> | <b>Staging -----</b>   | <b>189</b> |
| <b>10.6</b> | <b>Behandelingsplan -----</b>  | <b>189</b> |
| <b>10.7</b> | <b>Follow up -----</b>   | <b>190</b> |

**Aansprakelijkheid**

*Dit multidisciplinair oncologisch handboek is geen wetenschappelijk tekstboek, maar weerspiegelt de klinische praktijk bij de behandeling van tumoren aan het AZ Maria Middelaars. De Multidisciplinaire Werkgroepen zijn niet verantwoordelijk voor gebruik van deze richtlijnen door derden.*



## Voorwoord

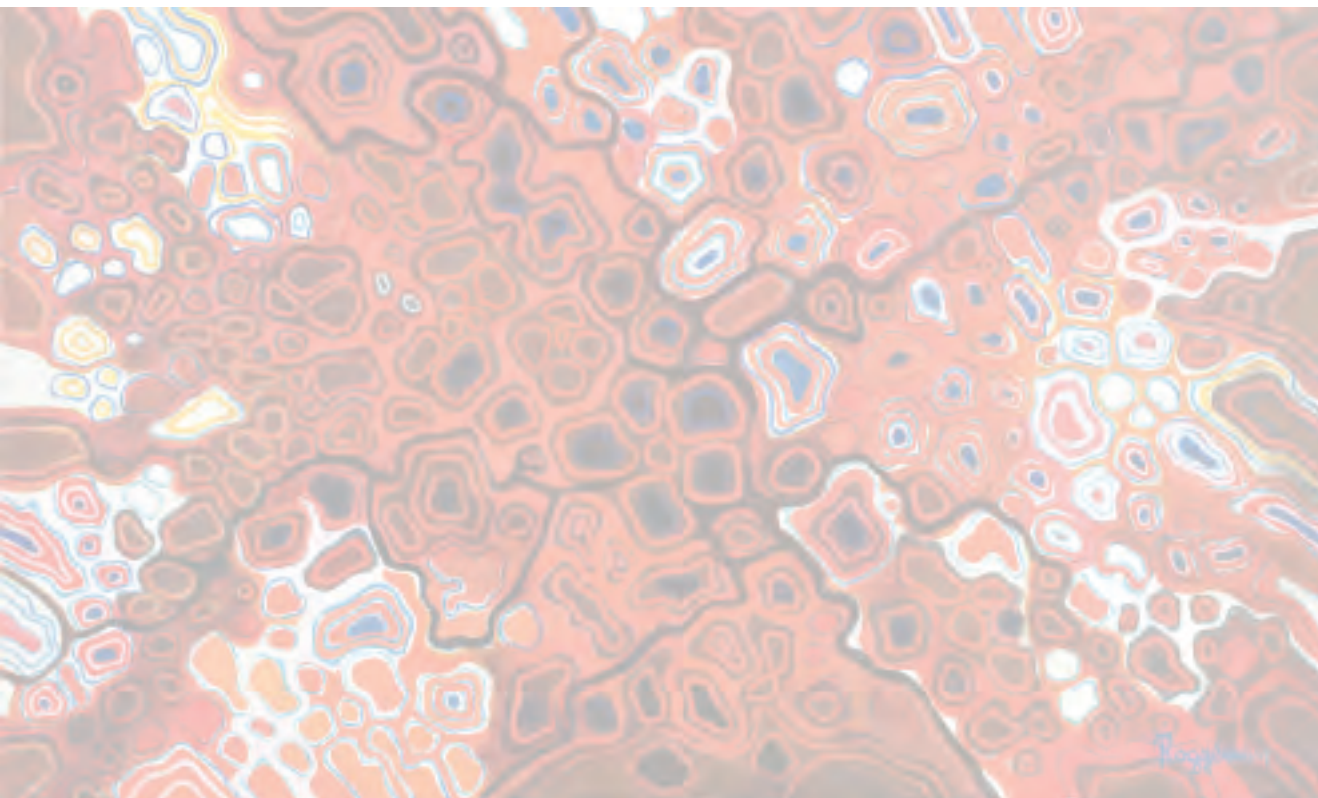
De verfijnde diagnostiek en de doorgedreven behandeling van de patiënt met oncologische aandoeningen heeft de laatste jaren een enorme vlucht genomen. Evidence based medicine, kostenbeheersing en aandacht voor de persoonlijke problemen van de patiënt hebben de aanpak van de oncologische patiënt essentieel beïnvloed. Nergens in de transmurale zorg is de aandacht voor evidence based handelen belangrijker dan in de oncologische diagnoses en behandelingen. Het multidisciplinair overleg is één van de sluitstenen voor de garantie van transmuraal overleg en evidence based beslissingen.

Het overleg rondom de patiënt met kanker is in Maria Middelaes een traditie sinds meer dan 20 jaar. Toen bijvoorbeeld de 1e CT-scan werd geplaatst, werden de verschillende opnames herbekeken in aanwezigheid van de anatomopatholoog die het door de chirurg gereceerde specimen had onderzocht. De radiologische bevindingen bij diagnose werden aldus gecheckt aan de realiteit. Het is dit multidisciplinair verhelderend overleg dat aan de basis lag van het multidisciplinair consult dat later vorm kreeg door regulering en nomenclatuur. Vandaag hebben wij dit overleg met alle bij de behandeling en diagnose van de patiënt betrokken artsen kunnen uitbreiden door de huisarts op afstand toe te laten hieraan deel te nemen. Het video-project is dan ook een illustratie van hoe een constante vooruitgang kan worden gemaakt, soms met op het eerste gezicht kleine stappen. Q x Q is het product waarmee de degelijkheid van de oncologische aanpak kan worden beschreven. Het eerste staat voor Quantity en het tweede voor Quality. Het product van beide geeft aan de patiënt en de verwijzende huisarts de beste garantie voor outcome. Een minimum ervaring bij de aanpak van een bepaalde aandoening en een onderhouden aanbod is noodzakelijk om de specialist toe te laten zijn bekwaamheid aan te wenden en te behouden. Kwantiteit alleen is echter niet een vaag en losstaand gegeven. Het is ondertussen wetenschappelijk bewezen dat een redelijke Kwantiteit dient aangevuld te worden door Kwaliteit. Dankzij internationalisatie, het volgen van guidelines, het herdenken van processen is men in staat om een betere kwaliteit te bieden voor dezelfde behandeling: standaardisatie, punctualiteit, voorzichtigheid worden ingebouwd in de vroegere "heroïsche" therapieën. De ervaring van vroeger aangevuld met de professionaliteit van vandaag dienen deze kwaliteit op te bouwen. Nieuwe initiatieven zullen zich aanbieden.

Artsen nemen de "checklisten" over van de piloten uit de luchtvaart; de registratie en analyse van de economen uit de zakenwereld. Op die manier kunnen wij bouwen aan een veilige en betrouwbare ziekenzorg waar COMMUNICATIE in hoofdletters dient te worden geschreven als één van de pijlers van de degelijkheid.

*Dr. Donald Claeys, Medisch directeur AZ Maria Middelaes*





## A. Algemene bepalingen



# A ALGEMENE BEPALINGEN

## 1 Organisatie van het zorgprogramma oncologie in het AZ Maria Middelaes

Het ziekenhuis is werkzaam op twee campussen:

Op de (grotere) campus Maria Middelaes, Kortrijksesteenweg 1026 Gent, wordt een zorgprogramma oncologie aangeboden.

Hier worden vrijwel alle tumoren behandeld (met uitzonderingen zoals verder aangegeven).

Op de (kleinere) campus Sint Jozef, Sint Jozefstraat 23 Gentbrugge, wordt een basiszorg oncologie aangeboden. Hier worden de minder complexe ingrepen en behandelingsschema's toegepast. Op deze campus is er raadpleging en medische activiteit voorzien voor een medisch oncoloog, een gastro-oncoloog, pneumo-oncoloog, borstchirurg en oncologisch chirurg.

De overkoepelende organisatie wordt aangestuurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (hier afgekort tot MCO – om verwarring te vermijden met de MOC, multidisciplinair oncologisch consult).

## 2 Samenstelling van de Multidisciplinaire Oncologische Commissie (MCO)

In artikel 25 van het Koninklijk Besluit van 21 maart 2003 betreffende de oncologische zorgprogramma's wordt onder meer de oprichting van een Multidisciplinaire Commissie voor Oncologie voorzien.

Artikel 27 beschrijft daarenboven de opdrachten van de commissie.

In de Multidisciplinaire Commissie voor Oncologie zetelen de hoofdgeneesheer en vertegenwoordigers van elk van de verschillende heelkundige, internistische en medisch-technische disciplines, een vertegenwoordiger van de huisartsen, een vertegenwoordiger van de deskundigen op het gebied van de psychosociale aspecten, minstens één vertegenwoordiger van de verpleegkundigen in de oncologie en een vertegenwoordiger van de artsen en verpleegkundigen van de basisfunctie waarmee wordt samengewerkt. De Commissie wordt voorgezeten door de oncologiecoördinator.

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Dr. Wulfrank D.         | Coördinator MCO, Radiotherapie                                |
| Dr. Vulsteke C.         | Adjunct coördinator, medisch oncoloog                         |
| Dr. Van Hende V.        | Consulent hematologie   |
| Dr. Claeys D.           | Medisch Directeur, Oncologische heelkunde                     |
| Dr. Muysoms F.          | Oncologische heelkunde  |
| Dr. Elzo Kraemer X.     | Medische Oncologie  |
| Dr. Vanderstraeten E.   | Gastro-enteroloog met bijzondere bekwaming oncologie          |
| Dr. Lamont J.           | Pneumoloog met bijzondere bekwaming oncologie                 |
| Dr. Ameye F.            | Uroloog met bijzondere bekwaming oncologie                    |
| Dr. Van Ginderachter J. | Gynaecoloog met bijzondere bekwaming oncologie                |
| Dr. Dierick J.          | Klinisch bioloog  |
| Dr. Van Rattinche R.    | Radioloog   |
| Dr. Temmerman F.        | Nucleaire geneeskunde   |
| Dr. Burvenich P.        | Palliatief Arts   |
| Dr. Temmerman L.        | Dermato-oncologie   |
| Dr. Matthijs J.P.       | Huisarts  |
| Dr. Meganck K.          | Huisarts  |
| Mevr. Hauspie S.        | Onco-psychologe   |
| Mevr. De Gucht L.       | Oncologische verpleegkundige campus MM                        |
| Mevr. Claeys Nancy      | Oncologische verpleegkundige campus MM                        |
| Mevr. De Greef K.       | Oncologische verpleegkundige Campus SJ                        |
| Mevr. Bonné M.          | Ziekenhuisapotheker, verantwoordelijke chemotherapie          |
| Dr. Landuyt J.          | Vertegenwoordiger artsen Sint Vincentius Deinze (gynaecoloog) |

### 3 Samenstelling werkgroep antitumorale medicatie (ATM)

Artikel 34 van het Koninklijk besluit betreffende de oncologische zorgprogramma's voorziet in de oprichting van een multidisciplinaire werkgroep antitumorale medicatie.

Deze werkgroep heeft als taak:

Het verlenen van advies aan de multidisciplinaire commissies voor oncologie met het oog op het vaststellen van specifieke procedures voor het voorschrijven, afleveren en toedienen van antitumorale medicatie.

Het toezicht op de naleving van deze procedures, het opvolgen van mogelijke ongevallen en de opvang ervan.

|                      |  |
|----------------------|--|
| Dr. Elzo Kraemer     | Medische oncoloog (voorzitter)   |
| Dr. Vulsteke         | Medisch oncoloog   |
| Mevr. Bonné M.       | Ziekenhuisapotheker, verantwoordelijke chemotherapie (ondervoorzitter) |
| Dr. Lamont           | Pneumo-oncologie   |
| Dr. Vanderstraeten   | Gastro-oncologie   |
| Dr. Monsaert         | Gastro-oncologie   |
| Dr. Vergucht         | Chirurgie  |
| Dr. Ameye            | Uro-oncologie  |
| Dr. Van Ginderachter | Gyneco-oncologie   |
| Mevr. De Munter L.   | Apotheker  |
| Mevr. Claeys N.      | Oncologisch verpleegkundige campus MM                                  |
| Mevr. De Gucht L     | Oncologisch verpleegkundige campus MM                                  |
| Mevr. François L.    | Oncologisch verpleegkundige campus MM                                  |
| Mevr. Van Hoecke C.  | Oncologisch verpleegkundige campus SJ                                  |
| Dhr. Picavet L.      | Oncologisch verpleegkundige campus MM                                  |
| Mevr. Demuynck       | Administratief Coördinator van het zorgprogramma (secretaris)          |
| Mevr. Rouges L.      | Borstverpleegkundige   |

## **4 Organisatie van de Multidisciplinaire Oncologische Consulten (MOC's)**

### **4.1 Het aanvragen van een MOC**

Elke arts kan een MOC aanvragen

via telefoon: 7098

via e-mail aan MOCaanvragen@azmmsj.be aan de hand van een gestandaardiseerd aanvraagformulier

### **4.2 De praktische organisatie per type MOC**

#### **Campus Maria Middelaes**

Elke week zijn er twee vaste MOC's op de campus MM:

- Elke donderdag (van 13 tot 14 uur):  
neuro-oncologie, gastro-oncologie, pneumo-oncologie en algemene oncologie.
- Op maandag (van 12.15 tot 14 uur): alternerend
  - \* Van 12.30 tot 13 uur: borstpathologie gevolgd door hemato-oncologie
  - \* Van 12.15 tot 13 uur: uro-oncologie gevolgd door borst/gyneco-oncologie

Elke dringende MOC kan zowel op donderdag als op maandag worden toegevoegd.

Alle MOC's gebeuren in de "MOC zaal" op de afdeling oncologie (2de verdiep interne). Men begint steeds met de bespreking van de patiënten van wie de huisarts (of de consulent van andere ziekenhuizen) aanwezig zijn. Tijdens de MOC-vergadering vindt tevens de Videoconferentie plaats: de huisarts kan vanop zijn PC thuis aanmelden op de MOC. De patiënt die men op dit moment aan het bespreken is, wordt eerst verder afgewerkt, dan pas schakelt men over op de Videoconferentie.

### **4.3 Deelnemers aan de MOC**

Alle artsen die betrokken zijn bij het zorgprogramma worden voor elke MOC via mail uitgenodigd, evenals de huisarts van de patiënt (telefonisch, via fax of mail).

Andere artsen die specifiek bij een bepaalde patiënt betrokken zijn worden geval per geval uitgenodigd via mail of telefoon; binnenkort ook via SMS-service.

Ook alle oncocoaches & oncopsychologen krijgen een uitnodiging toegestuurd.

#### **4.3.1 Project videoconferentie**

De huisarts krijgt ook de kans de MOC van bij hem thuis (interactief) bij te wonen via het project "videoconferentie". Om deel te nemen aan het project heeft de huisarts enkel een PC, een breedband-internetconnectie, een webcam en een headset nodig.

Daarnaast wordt een stukje software op de computer geïnstalleerd.

Hierbij heeft de huisarts 2 mogelijkheden:

- De software kan ter plaatse geïnstalleerd worden door de firma "Praktijkcoach".  
De kosten worden hiervoor niet aangerekend aan de arts in kwestie.
- De huisarts kan de software zelf installeren aan de hand van een korte handleiding.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen via het e-mailadres: mocvideo@azmmsj.be of op het nummer: 09/260.64.63

### **4.3.2 De coördinator**

De coördinator van de MOC (in huis aangeduid met de term “verslaggever”) wordt door de MCO aangeduid:

- Voor de MOC gastro-oncologie is dit de gastro-oncoloog, de medisch oncoloog, radiotherapeut of oncologisch chirurg
- Voor de MOC pneumo-oncologie is dit de pneumo-oncoloog, de medisch oncoloog, radiotherapeut of oncologisch chirurg
- Voor de MOC algemene oncologie (met o.a. ook neuro-oncologie, dermato-oncologie) is dit de medisch oncoloog, radiotherapeut of oncologisch chirurg
- Voor de MOC hemato-oncologie is dit de hematoloog, de medisch oncoloog of radiotherapeut
- Voor de MOC uro-oncologie is dit de uro-oncoloog, de medisch oncoloog of radiotherapeut
- Voor de MOC gyneco-oncologie is dit de gyneco-oncoloog, de medisch oncoloog of radiotherapeut

## **4.4 De registratie**

### **4.4.1 Algemene principes**

Een degelijke kankerregistratie is van primordiaal belang zowel in de strijd tegen kanker als voor de erkenning van het zorgprogramma. Alles gebeurt centraal in het volledig onafhankelijke MOC-secretariaat. Alle nieuwe gevallen (d.w.z. ofwel nieuwe diagnose ofwel patiënten met bestaande maligniteit, maar nieuw in het ziekenhuis) moeten worden geregistreerd. De opvolging van gekende oncologische patiënten (lokaal recidief, optreden van metastasen, overlijden) wordt geregistreerd naar aanleiding van een MOC.

Op basis van het verslag van de MOC wordt door middel van een specifiek in huis ontwikkeld oncologisch registratie softwarepakket de tumor geregistreerd in het centraal medisch dossier, alsook de nodige formulieren gegenereerd voor de overheid: registratie, verslag van de MOC, aanwezigheidsattesten. Dit pakket zorgt ook voor de tarificatie procedures. In de loop van 2010-2011 is verdere uitbreiding van dit pakket voor verdergaande registratie (APD, outcome...) voorzien, in samenwerking met andere ziekenhuizen.

#### 4.4.2 Praktische richtlijnen

- Er zijn specifiek opgestelde formulieren ter beschikking voor nieuwe gevallen en voor follow-up. In de toekomst worden er “meertraps”-formulieren gebruikt, omdat sommige MOC's op verschillende tijdstippen worden besproken (pre-operatief, post-operatief, na bijkomende onderzoeken...).
- Voor de kankerregistratie wordt gebruik gemaakt van de 'internationale classificatie van Ziekten voor Oncologie', (ICD-O), 3<sup>e</sup> editie.
- Als de patiënt voorwerp uitmaakt van een MOC, dan is registratie van de nieuwe gevallen verplicht en moet de coördinator/verslaggever erover waken voldoende informatie aan het centraal secretariaat door te geven zodat de officiële registratie kan worden afgewerkt (hetzij door voldoende te noteren in het verslag, hetzij door zelf het registratieformulier in te vullen). Als het gaat om opvolging van gekende patiënten, dan is registratie niet verplicht, maar zal toch geregistreerd worden, voor intern gebruik. In de regel zal het verslag hiervoor volstaan.
- Als de patiënt geen voorwerp uitmaakt van een MOC, is het gevaar dat de registratie niet zal gebeuren veel groter. Aan alle artsen wordt gevraagd alle nieuwe gevallen te registreren op het officieel document of telefonisch de info door te spelen aan het centraal secretariaat. Bovendien wordt de link gelegd tussen de pathologen en de MOC-registratie. Op deze manier kunnen enkel de zeldzame gevallen waarbij de diagnose enkel op klinische basis is gesteld ontsnappen aan de MOC-registratie.
- Het centraal secretariaat zal (evt. na opvragen aan de arts of consultatie van het centraal medisch dossier) instaan voor de registratie in het programma. Vanuit het programma wordt dan een exemplaar afgedrukt dat doorgestuurd wordt naar de adviseur. Dit wordt dan ook in het centraal medisch dossier opgenomen.
- De pathologen bezorgen systematisch een kopie van elk protocol van maligniteit aan de multidisciplinaire oncologische commissie, om te vermijden dat er gevallen niet zouden worden geregistreerd.
- De gegevens worden jaarlijks doorgegeven aan de Stichting Kankerregistratie, een nieuwe onafhankelijke structuur, in hoofdzaak gebaseerd op het vroegere Vlaamse Kankerregistratienetwerk. Hierin worden de verschillende initiatieven van Vlaanderen, Wallonië en Brussel gebundeld.

## 5 Contacten

### Campus Maria Middelaes

- Coördinator zorgprogramma oncologie: Dr. Wulfrank: 7069
- Medische oncologie: Dr. Elzo Kraemer: 6885 – dr Vulsteke: 6883
- Oncologische heelkunde: Dr. Claeys: 6610
- Hematologie: Dr. Van Hende V.: 7139 – Dr. Dierick: 6952
- Radiotherapie: Dr. Wulfrank: 7069 Dr. Bouttens (Sint Lucas): 09/224 66 24
- Gyneco-oncologie: Dr. Van Ginderachter: 6854
- Uro-oncologie: Dr. Ameye: 7187
- Gastro-oncologie: Dr. Vanderstraeten: 6745
- Pneumo-oncologie: Dr. Lamont: 6632
- Algemene oncologische problematiek: 6885 6883 7069
- Palliatieve Zorg: Dhr. Marc Merchier: 6661 – Mieke Louis: 6662 - Dr. Burvenich: 6741
- Medische beeldvorming: Dr. Van Rattinhe: 7041
- Nucleaire Geneeskunde: Dr. Wulfrank: 7070
- Klinische biologie: Dr. Dierick: 6952
- Anatomopathologie: Dr. Coppens: 6641
- Farmacie: Mevr. Bonné: 6597
- Oncologisch daghospitaal: Mr. Picavet Luc: 6269
- Psychologie: Mevr. Hauspie Sarah: 6534 – Mevr. De Taeye Ulrike: 6690
- Pastorale hulp: Mevr. Ceulemans Sigrid: 6282
- Sociale hulp: Mevr. Verwee Leen: 6065
- Oncologische Registratie: Mevr. Marieke Willems: 7098 - Mevr. Sofie Demuynck: 5524
- MOC administratie: 7098

### Campus Sint-Jozef

- Coördinator zorgprogramma oncologie: Dr. Wulfrank: 7069
- Medische oncologie: Dr. Elzo Kraemer: 6885 – dr Vulsteke: 6883
- Oncologische heelkunde: Dr. Muysoms: 6612
- Hematologie: Dr. Van Hende: 7139 – Dr. Dierick: 6952
- Radiotherapie: Dr. Wulfrank: 7069 - Dr. Temmerman: 3636 - Dr. Bouttens (Sint Lucas): 09/224 66 24
- Gynecologie: Dr. Casteels: 3655
- Urologie: Dr. Minnaert: 3630
- Gastro-oncologie: Dr. Els Monsaert: 6737
- Pneumo-oncologie: Dr. Lamont: 3621
- Algemene oncologische problematiek: 6885 3636
- Medische beeldvorming: Dr. Lauwers: 3710
- Nucleaire Geneeskunde: Dr. Temmerman: 3636
- Klinische biologie: Dr. Dierick: 6952
- Anatomopathologie: Dr. Coppens: 6641
- Farmacie: 3770

- Oncologisch daghospitaal: Mr. Picavet Luc: 6269
- Psychologie: Mevr. Hauspie Sarah: 6534 - Mevr. De Taeye Ulrike: 6690
- Palliatieve Zorg: Dhr. Marc Merchier: 6661 – Mieke Louis: 6662 – Dr. A. Rosseels: 3561
- Pastorale hulp: Mevr. Hamels Mieke: 6281
- Sociale hulp: Mevr. De Raeve Isabelle: 3529
- Oncologische Registratie: Mevr. Marieke Willems: 7098 – Mevr. Sofie Demuynck: 5524
- MOC administratie: 7098

## **6 Pathologische werkgroepen**

Deze werkgroepen overkoepelen beide campussen.

### **Werkgroep Gastro-oncologie**

- Gastro-enterologen: Dr. Vanderstraeten en Dr. Monsaert
- Radiotherapeut: Dr. Wulfrank en Dr. Temmerman
- Oncologisch chirurg: Dr. Claeys of Dr. Pletinckx
- Medisch oncoloog: Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke
- Patholoog: Dr. M. Coppens
- Radioloog: Dr. Vercruysse en Dr. Clybouw
- Bioloog: Dr. Sijs
- Palliatieve zorg: Dr. Burvenich of Dr. Rosseels
- Psychologe: Mevr. Hauspie en Mevr. De Taeye
- Oncologische verpleegkundige: Mevr. Claeys en Mevr. De Greef
- Onco-coach: Heidi Schelkens, Ilse Benoot & Isabelle Gyselinck

### **Werkgroep Pneumo-oncologie**

- Pneumologen: Dr. Lamont en Dr. Colle; Prof. Germonpré
- Radiotherapeut: Dr. Wulfrank en Dr. Temmerman
- Oncologisch chirurg: Dr. Muysoms
- Medisch oncoloog: Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke
- Patholoog: Dr. Gabriel
- Radioloog: Dr. Vercruysse
- Bioloog: Dr. Sijs
- Palliatieve zorg: Dr. Burvenich of Dr. Rosseels
- Psychologe: Mevr. Hauspie en Mevr. De Taeye
- Oncologische verpleegkundige: Mevr. Claeys en Mevr. De Greef
- Onco-coach: Heidi Schelkens, Ilse Benoot & Isabelle Gyselinck

### **Werkgroep Gyneco-oncologie**

- Gynecologen: Dr. Van Ginderachter en Dr. Logmans
- Radiotherapeut/nucleaire geneeskundigen: Dr. Wulfrank en Dr. Temmerman
- Oncologisch chirurg: Dr. Claeys
- Medisch oncoloog: Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke
- Reconstructieve heelkundigen: Dr. Decordier, Dr. Vertriest, Dr. Rogge
- Patholoog: Dr. Coppens
- Radioloog: Dr. Van Rattinche en Dr. Lauwers
- Bioloog: Dr. Sijs
- Palliatieve zorg: Dr. Burvenich of Dr. Rosseels
- Psychologen: Mevr. Hauspie en Mevr. De Taeye
- Oncologische verpleegkundigen: Mr. Picavet Luc en Mevr. De Greef
- Onco-coaches: Mevr. Rouges, Mevr. Moro



### **Werkgroep Uro-oncologie**

- Urologen: Dr. Ameye en Dr. Minnaert
- Radiotherapeuten: Dr. Wulfrank en Dr. Temmerman
- Oncologisch chirurgen: Dr. Claeys of Dr. Muysoms
- Medisch oncoloog: Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke
- Patholoog: Dr. Coppens
- Radiologen: Dr. Van Rattinche en Dr. Lauwers
- Bioloog: Dr. Dierick
- Palliatieve zorg: Dr. Burvenich of Dr. Rosseels
- Psychologe: Mevr. Hauspie en Mevr. De Taeye
- Oncologische verpleegkundigen: Mr. Picavet Luc en Mevr. De Greef
- Prostaatverpleegkundige: Mevr. Smeets
- Onco-coach: Isabelle Gyselinck, Ilse Benoot

### **Werkgroep Huidtumoren**

- Dermatologen: Dr. Temmerman en Dr. Dhondt
- Radiotherapeuten: Dr. Wulfrank en Dr. Temmerman
- Oncologisch chirurg: Dr. Claeys
- Plastische heekundigen: Dr. Hooft en Dr. Decordier, Dr. Rogge
- Medisch oncoloog: Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke
- patholoog: Dr. Gabriel
- Palliatieve zorg: Dr. Burvenich of Dr. Rosseels
- Psychologe: Mevr. De Taeye of Mevr. Hauspie
- Oncologische verpleegkundigen: Mevr. Van Driessche en Mevr. De Greef
- Oncocoaches: Ilse Benoot, Isabelle Gyselinck

### **Werkgroep Hemato-oncologie**

- Hematologen: Dr. Van Hende
- Radiotherapeuten: Dr. Wulfrank of Dr. Temmerman
- Oncologisch chirurg: Dr. Muysoms
- Medisch oncoloog: Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke
- Patholoog: Dr. Gabriel
- Radiologen: Dr. Van Rattinche en Dr. Lauwers
- Bioloog: Dr. Dierick
- Palliatieve zorg: Dr. Burvenich of Dr. Rosseels
- Psychologe: Mevr. De Taeye of Mevr. Hauspie
- Oncologische verpleegkundigen: Mevr. Van Driessche en Mevr. De Greef
- Oncocoaches: Mevr. Moro en Mevr. Rouges

### **Werkgroep ORL-oncologie**

- ORL artsen: Dr. Dierick, Dr. De Clercq
- Radiotherapeuten: Dr. Wulfrank en Dr. Temmerman
- Oncologisch chirurg: Dr. Claeys
- Hoofd- en Hals chirurgie: Dr. Moerman
- Reconstructieve heelkundigen: Dr. Hooft of Dr. Decordier of Dr. Rogge
- Medisch oncoloog: Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke
- Patholoog: Dr. Coppens
- Radiologen: Dr. Van Rattinche en Dr. Lauwers
- Bioloog: Dr. Dierick
- Palliatieve zorg: Dr. Burvenich of Dr. Rosseels
- Psychologe: Mevr. Hauspie of Mevr. De Taeye
- Oncologische verpleegkundigen: Mevr. Claeys en Mevr. De Greef
- Onco-coach: Mevr. Moro of Mevr. Rouges

### **Werkgroep neuro-oncologie**

- Neurologen: Dr. Algoed; Dr. Lagae
- Neurochirurgen: Dr. Vandekerckhove, Dr. Bleyen
- Radiotherapeuten: Dr. Wulfrank of Dr. Temmerman
- Medisch oncoloog: Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke
- Patholoog: Dr. Coppens
- Radiologen: Dr. Van Rattinche
- Palliatieve zorg: Dr. Burvenich of Dr. Rosseels
- Psychologe: Mevr. Hauspie of Mevr. De Taeye
- Onco-coach: Isabelle Gyselinck, Heide Schelkens

### **Werkgroep Borstkliniek**

- Medisch coördinator: Dr. Elzo Kraemer (medische oncologie)
- Medische oncologie: Dr Vulsteke
- Verpleegkundig coördinator: Mevr. Rouges (borstverpleegkundige)
- Administratief coördinator: Mevr. Willems
- Borstchirurgen: Dr. Van Ginderachter, Dr. De Craene, Dr. Vergucht
- Reconstructieve Heelkundigen: Dr. De Cordier, Dr. Vertriest, Dr. Rogge
- Radiotherapeut: Dr. Wulfrank
- Medische oncologie: Dr. Elzo Kraemer
- Radiologen: Dr. Van Rattinche, Dr. Palmers, Dr. Lauwers, Dr. Lampaert,
- Pathologen: Dr. Coppens en Dr. Gabriel
- Nucleaire geneeskundige: Dr. Temmerman
- Borstverpleegkundige: Mevr. Rouges, Mevr. Moro
- Psychologe: Mevr. Hauspie of Mevr. De Taeye
- Fysiotherapie en revalidatie-arts: Dr. Vlieghe

## **7 Oncologische behandelingen**

Alle oncologische behandelingen die zwaar impact hebben op het comfort en de levenskwaliteit (zoals bvb. mutilerende ingrepen, zware chemotherapie, hoog gedoseerde radiotherapie...) dienen in de mate van het mogelijke eerst te worden overlegd op een MOC om te zien:

- of er geen minder toxische alternatieven bestaan
- of er geen multidisciplinaire behandeling noodzakelijk is (vb. neo-adjuvante chemotherapie, gecombineerde abdominale en gynecologische heelkunde, of onmiddellijke reconstructieve heelkunde, preventieve maatregelen inzake fertiliteit enz...) en zo ja om deze te plannen.

De beslissing om af te zien van actieve oncologische behandeling is VERPLICHT een MOC beslissing.

### **7.1 Chemotherapie**

Ambulante chemotherapie wordt uitsluitend toegediend via het oncologisch daghospitaal (tel. 6265) volgens de schema's opgenomen in het programma ELVOCYT.

Gehospitaliseerde chemotherapie wordt uitsluitend toegediend op de zaalafdeling oncologie (2<sup>de</sup> verdieping interne).

De verpleegkundige richtlijnen i.v.m. antitumorale medicatie zijn te vinden op het intranet bij de verpleegkundige procedures.

Chemotherapie wordt uitsluitend toegediend door de volgende artsen:

- De Medische oncoloog (Dr. Elzo Kraemer – Dr Vulsteke)
- De Hematoloog (Dr. Van Hende)
- De Gastro-oncoloog (Dr. Vanderstraeten , Dr. Monsaert)
- De Pneumo-oncoloog (Dr. Lamont, Prof. Germonpré)
- De Uroloog (intravesicale chemotherapie)

### **7.2 Radiotherapie**

Het ziekenhuis heeft een geschreven samenwerkingsakkoord met de dienst radiotherapie van het AZ Sint Lucas.

Radiotherapie wordt afgesproken na overleg op MOC en/of voorafgaand consult radiotherapie (Dr. Wulfrank – 7070 of Dr. Temmerman – 3636 of Dr. radiotherapeut consultant vanuit Sint Lucas – 7070 ). Patiënten behouden de vrije keuze voor andere radiotherapie-centra.

### **7.3 Oncologische heelkunde**

Electieve oncologische heelkunde wordt multidisciplinair overlegd om een optimale multidisciplinaire benadering te bekomen. Alle oncologische heelkunde, occasioneel uitgevoerd door chirurgen die niet de bekwaming oncologie hebben, wordt nadien via de MOC werking geregistreerd.

## **8 Tumoren welke niet in het zorgprogramma oncologie worden behandeld**

- Alle pediatrie oncologie wordt verwezen naar de dienst pediatrie oncologie van het UZ GENT. Van zodra er aanwijzingen zijn dat er een oncologisch probleem is bij patiënten jonger dan 16 jaar, wordt in AZ Maria-Middelares afgezien van verdere investigaties en therapie.
- Alle gevallen van hematologische maligniteiten worden na overleg met de consultant hematologie dr Van Hende, en na bespreking op de MOC in onderling overleg behandeld. Afhankelijk van het geval kan de behandeling in AZ Maria-Middelares of in het UZ GENT gebeuren. In de regel wordt acute leukemie bij jonge volwassenen behandeld in het UZG.
- Hepatocellulaire carcinomen worden na oppuntstelling voor levertransplantatie verwezen naar het UZG.
- Onthouding van actieve oncologische behandeling moet in consensus worden beslist op een MOC. Dit na grondige informatie van de patiënt en de eventuele familie.

## 9 Psychosociale ondersteuning van de patiënt

De psychosociale omkadering van de oncologische patiënt wordt volgens een multidisciplinair concept verzorgd.

Het oncologische supportteam begeleidt de patiënt van bij de diagnose, tijdens de behandeling, revalidatieperiode en re-integratie fase.

Waar nodig, zet het palliatief supportteam de totaalzorg voor de patiënt naadloos verder, met maximale aandacht voor comfortzorg (fysiek, psycho-emotioneel, sociaal, existentieel), zoals in die fase van het ziekteproces voorop staat.

In die zin nemen beide teams deel aan de multidisciplinaire psychosociale teamvergaderingen, zoals die gepland zijn op wekelijkse basis voor de diverse patiëntengroepen.

### 9.1 Oncologisch Supportteam

Kanker overvalt de mens en tast "leven" aan in zijn totaliteit, bio-psycho-sociaal.

De gevolgen voor de integriteit van de patiënt manifesteren zich in al deze aspecten, op individueel, relationeel, familiaal en maatschappelijk vlak.

Via multidisciplinaire zorg wil het supportteam dan ook op alle niveaus zoveel mogelijk tegemoet komen.

Aan de oncologische patiënt wordt psychosociale ondersteuning aangeboden via een gestructureerd aanbod, vertaald in een zorgpad, met verwijzing op maat naar de verschillende disciplines.

Benevens blijft ook (losse) disciplinaire doorverwijzing mogelijk in individueel overleg tussen patiënt en de behandelende arts/hulpverlener.

Wie lijdt aan een ernstige, levenbedreigende aandoening heeft soms bijkomende hulp nodig naast de medische onderzoeken en behandelingen die het ziekenhuis al aanbiedt.

Daartoe staat het "oncologische support team" ter beschikking van patiënt, familie en andere personen uit de naaste omgeving.

#### 9.1.1 Oncocoaches

|  |                            |                   |
|--|----------------------------|-------------------|
| Linda Rouges<br>(borstverpleegkundige) | borstcentrumgent@azmmsj.be | ☎ 09 260 66 27/26 |
| Heidi Schelkens                        | onco.coaches@azmmsj.be     | ☎ 09 260 57 27    |
| Frederica Moro                         | onco.coaches@azmmsj.be     | ☎ 09 260 66 29    |
| Isabelle Gyselinck                     | onco.coaches@azmmsj.be     | ☎ 09 260 66 28    |
| Ilse Benoot                            | onco.coaches@azmmsj.be     | ☎ 09 260 57 28    |

Het doel van de functie "oncocoach" kunnen we omschrijven als "het bevorderen van de (verpleegkundige, psycho-emotionele, sociale en existentiële) zorg inzake de voorbereiding, begeleiding, ondersteuning en nazorg van de patiënt, met een (vermoeden van) een oncologische aandoening; ook transmuraal".

De oncocoach biedt een professionele, continue, actieve en gespecialiseerde ondersteuning, aangepast aan de individuele situatie van de patiënt en zijn naasten.

Hij/zij heeft als trouwe vertegenwoordiger van de patiënt een actieve inbreng in de kern van de oncologische zorgverstrekking en coördineert zo de behandeling "op maat".

Hij wenst op die manier een meerwaarde te zijn voor alle betrokkenen binnen het domein van de oncologie.

#### 9.1.2 Oncopsycholoog

|                 |                          |                    |
|-----------------|--------------------------|--------------------|
| Ulrike De Taeye | ulrike.detaeye@azmmsj.be | ☎ Tel 09 260 66 90 |
| Sarah Hauspie   | sarah.hauspie@azmmsj.be  | ☎ Tel 09 260 65 43 |

Het vernemen van de diagnose kanker brengt sommige patiënten in een crisissituatie. De controle over het eigen leven valt weg en zij dienen zich noodgedwongen toe te vertrouwen aan artsen en andere hulpverleners. Hiermee omgaan is een hele opdracht voor de patiënt zelf en ook voor zijn relationele en familiale omgeving. De specifieke levensgeschiedenis van de patiënt speelt hierbij een belangrijke rol.

Risico's op een gecompliceerd verwerkingsproces moeten worden ingeschat. De psycholoog kan hier een belangrijke rol spelen en kan tevens coping strategieën aanreiken, psycho-educatie verzorgen, ondersteuning bieden via gesprekstherapie.

Een vergelijkbare behoefte tot ondersteuning is vaak ook nodig voor de partner of ruimere familie, die zelf inherent aan de situatie als eerste steunfiguur fungeren voor de patiënt.

Na afsluiten van de behandeling dient zich een periode van rehabilitatie en reïntegratie aan. Ook hier kan psycho-educatie (in groep via het Revivo-programma of individueel) en gesprekstherapie helpen.

De reële impact op het verdere leven wordt vaak pas merkbaar in de fase, waarin de patiënt voor de opdracht staat zijn taken terug op te nemen.

Om de samenwerking met de andere hulpverleners mogelijk te maken, neemt de oncopsycholoog deel aan de wekelijkse teamvergaderingen, in functie van de "zorg op maat" voor de oncologische patiënt.

### 9.1.3 Pastoraal werker

Sigrid Ceulemans

sigrid.ceulemans@azmmsj.be

☎ Tel 09 260 62 82

Iedere patiënt die in het ziekenhuis wordt opgenomen, dus ook de oncologische patiënt, heeft recht op morele, godsdienstige of filosofische bijstand. De confrontatie met de ziekte "kanker" roept immers heel wat zingevingsvragen op. Die vragen zijn gekleurd door de manier waarop men naar het leven kijkt. Ondersteuning vanuit het perspectief van zingeving is dan ook van enorm belang om kracht te putten, de oncologische behandeling door te maken en een aantal zaken in het leven te ordenen tijdens dit behandelingsproces.

In deze context beoogt de ziekenhuispastor in eerste instantie een vertrouwensrelatie uit te bouwen en de spirituele ondersteuning te optimaliseren.

Dit doet zij via verschillende acties:

- actief en invoelend luisteren en spreken
- bij de beleving van de ander kunnen komen
- onderliggende zin- en geloofsvragen opmerken, verwoorden en verhelderen
- opvang geven aan familie
- aandacht schenken aan de beleving van de ziekte
- in respect voor het levensverhaal van de patiënt ondersteunend aanwezig zijn
- gebed of ritueel als steun onderweg
- zorg voor permanente oproepbaarheid

Dit alles is alleen mogelijk dank zij constructief overleg en communicatie met de andere zorgverleners in het veld.

Desgewenst vraagt de pastor ook bijstand van andere hulpverleners in de zorg voor de patiënt.

### 9.1.4 Sociaal werker

Leen Verwee

leen.verwee@azmmsj.be

☎ Tel 09 260 60 65

Valeska Baelen

valeska.baelen@azmmsj.be

☎ Tel 09 260 35 24

De sociale dienst van het ziekenhuis is ter beschikking van de oncologische en palliatieve patiënten. De ondersteuning wordt geboden voor ambulante, gehospitaliseerde, en patiënten die poliklinisch komen. Patiënten komen op eigen initiatief of op verwijzing van arts en/of verpleegkundige.

De geboden hulpverlening situeert zich op verschillende terreinen:

- ontslagvoorbereiding uit het ziekenhuis
- het verkennen van recht op tegemoetkomingen en sociale voordelen
- informatie verstrekken
- praktische problemen.
- psycho-sociale hulpverlening

De sociale dienst vertrekt steeds vanuit de noden van de patiënt of z'n omgeving. Centraal hierbij staat de multidisciplinaire aanpak die aan bod komt op de wekelijkse teamvergadering, welke onontbeerlijk is voor een efficiënte ontslagregeling of verdere begeleiding.

### 9.1.5 Diëtist

|                     |                               |                    |
|---------------------|-------------------------------|--------------------|
| Sofie Kindt         | Dieetkeuken@azmmsj.be         | ☎ Tel 09 260 66 07 |
| Sofie Schelfout     | Sofie.Schelfaut@azmmsj.be     | ☎ Tel 09 260 65 46 |
| Caroline Vandoninck | Caroline.vandoninck@azmmsj.be | ☎ Tel 09 260 71 46 |

De diëtist is in het oncologisch supportteam van belang om de algemene gezondheids-/voedingstoestand van de patiënt op een behoorlijk niveau te houden en zo het doormaken van de behandeling te ondersteunen.

Voeding is geen therapie bij kanker, heeft geen invloed op remissie van de tumor, op het verschijnen van bijwerkingen van de behandeling, noch op recidivering als metastasering.

Voeding is een ondersteunende rol in de behandeling:

- Het geven van adviezen bij mechanische en malaiseklachten.
- Het aanbieden van een adequate voeding tijdens de therapie bij ziekenhuisopname.
- Het aanbieden van voeding naar wens (comforttherapie).
- Het opvolgen van voedingsinname en gewicht.
- Bij te weinig voedingsinname, opstarten van bijvoeding, vervangvoeding, sondevoeding of TPN in overleg met de behandelende arts.
- Het starten met een opbouwende voeding na operatie in overleg met de behandelende arts.
- Het geven van voedingsadviezen tijdens en na behandeling aan de hand van voordrachten voor Revivo.

## 9.2 Palliatief Supportteam (PZ)

Een cultuur van toenemende individualisering, gecombineerd met een streven van iedereen naar een "eigen" identiteit, maakt het voor de stervende zorgvrager en de zorgverlener zeer moeilijk om enerzijds waardig te sterven, anderzijds de begeleiding goed te verzorgen.

In een mensenleven kan de laatste fase evenwel ook zinvol en mooi verlopen.

Wat men verliest aan kwantiteit, wordt vaak gecompenseerd door kwaliteit.

Anderzijds gaat afscheid nemen en sterven gepaard met veel pijn: op lichamelijk vlak, maar misschien nog meer op sociaal, emotioneel en spiritueel vlak.

Het palliatieve zorgconcept wil hieraan tegemoet komen.

Een goede palliatieve zorg tracht de problemen bij patiënt en familie op te lossen en te voorkomen, zodat er tijd is om rustig afscheid te nemen. Van het allergrootste belang is een echt afdoende pijnbestrijding.

Er is niet alleen de fysieke pijn, maar wel de 'total pain'

(fysieke, psychische, sociale, spirituele en emotionele pijn).

De laatste jaren groeit in de geneeskunde het besef dat de taak en de verantwoordelijkheid van arts en zorgverstrekkers niet is afgewerkt als er niet meer te "genezen" valt.

Binnen de werking van het ziekenhuis staat het Palliatief Supportteam voor de verspreiding en bewaking van dit zorgconcept. Het team werkt ziekenhuisbreed: het kan op alle afdelingen worden opgeroepen.

Het PST-team werkt met verschillende multidisciplinaire teams samen, naargelang de pathologie van de oncologische patiënt; dit is van cruciaal belang voor het oncologisch supportteam algemeen.

Dit weerspiegelt zich in het "concept betreffende de psychosociale begeleiding van de oncologische patiënt" doorheen zijn ziekteproces, zoals dit in ons ziekenhuis is uitgetekend.

### Samenstelling palliatief supportteam

Op het Intranet is er een item "Palliatieve zorg" aangemaakt waarin er steeds kan gevonden worden wanneer de respectievelijke teamleden aanwezig zijn en hoe ze kunnen bereikt worden.

Het PZ team werkt intens samen met de Sociaal Werker (cfr. oncologisch support team).

#### 9.2.1 Palliatief Coördinator

|               |                         |                    |
|---------------|-------------------------|--------------------|
| Marc Merchier | marc.merchier@azmmsj.be | ☎ Tel 09 260 66 61 |
|---------------|-------------------------|--------------------|

#### 9.2.2 Palliatief Arts

|                  |                           |                    |
|------------------|---------------------------|--------------------|
| Dr. P. Burvenich | peter.burvenich@azmmsj.be | ☎ Tel 09 260 67 41 |
|------------------|---------------------------|--------------------|

|                 |                        |                    |
|-----------------|------------------------|--------------------|
| Dr. A. Rosseels | ann.rosseels@azmmsj.be | ☎ Tel 09 260 35 61 |
|-----------------|------------------------|--------------------|

#### 9.2.3 Palliatief Verpleegkundige

|               |                         |                    |
|---------------|-------------------------|--------------------|
| Marc Merchier | marc.merchier@azmmsj.be | ☎ Tel 09 260 66 61 |
|---------------|-------------------------|--------------------|

|             |                       |                    |
|-------------|-----------------------|--------------------|
| Mieke Louis | mieke.louis@azmmsj.be | ☎ Tel 09 260 66 62 |
|-------------|-----------------------|--------------------|

Binnen het Palliatief Supportteam is het in eerste instantie de palliatief verpleegkundige die bij de palliatieve patiënt wordt geroepen.

In die fase van het ziekteproces wordt de zorg voor de patiënt opgenomen zoals is aangegeven in het concept palliatieve zorg: de patiënt wordt benaderd vanuit het concept 'total pain', in alle mogelijke dimensies. Er wordt op een deskundige manier coaching gegeven aan de zorgverleners rond die bepaalde patiënt.

### 9.2.4 Pastoraal Werker

Sigrid Ceulemans

sigrid.ceulemans@azmmsj.be

☎ Tel 09 260 62 82

De pastor blijft de patiënt, met wie zij een band heeft opgebouwd en blijft hem verder volgen. Het is een totaalaanpak binnen het palliatief zorgconcept.

In specifieke situaties rond wilsbeschikking treedt de pastor op als consulent die de vraag van de patiënt vanuit levensbeschouwelijk, existentieel standpunt zo genuanceerd mogelijk tracht te vatten.

Stervensbegeleiding omhelst:

- de opvang van patiënt en familie;
- aandacht schenken aan beleving van de ziekte;
- afscheid en overlijden;
- een afscheidsritueel aanbieden met respect voor het levensverhaal van de patiënt;
- waken;
- permanente oproepbaarheid verzekeren.

Ook na het overlijden van de patiënt kan de familie terecht voor opvang, eventueel een afscheidsritueel, concrete informatie en bruikbaar materiaal voor het regelen van de uitvaart.

Eénmaal per jaar wordt de familie van de overleden patiënt uitgenodigd voor een herdenkingsviering.

### 9.2.5 Psycholoog

Sarah Hauspie

Sarah.hauspie@azmmsj.be

☎ Tel 09 260 65 34

Wanneer de ziekte, ondanks behandeling, toch progressief is, wordt de patiënt geconfronteerd met toenemend verlies.

De psycholoog kan hierbij, geïntegreerd in de totaalaanpak volgens het palliatief zorgconcept, een ondersteunende rol spelen die kan starten in deze fase van het ziekteproces, of kan verder gezet worden als reeds bestaande begeleiding.

Daarnaast treedt de psycholoog in specifieke situaties rond wilsbeschikking op als consulent met de bedoeling de vraag van de patiënt vanuit psycho-emotioneel perspectief zo genuanceerd mogelijk te vatten. Ook de familie (partner, kinderen) van de patiënt staat voor een moeilijke periode, waarbij ondersteuning van belang is.

Na het verlies van hun familielid kunnen partner/kinderen/familie bij de psycholoog terecht voor verdere ondersteuning in het verwerkingsproces.

Fungerend vanuit een neutrale (meta)positie draagt de psycholoog zo bij én tot de zorg voor patiënt en familie én tot het functioneren van het team.



## **10 Acties en initiatieven**

### **10.1 Conceptueel**

#### **Het begrip “oncocoach” (2006)**

Gestart in 2006 werd de functie van “onco-coach” gradueel meer bijgeschaafd tot de omschrijving zoals geformuleerd in 2010 (cfr. hoger).

Dit gebeurde op basis van een “Behoeftetepeiling” in 2005/2006, een meer gerichte “Functieomschrijving van de onco-coach” in 2008, uitwerken van een “Basisconcept m.b.t. psychosociale zorg voor de oncologische patiënt” in december 2008, een “Referentie-registratie” van de oncocoachwerking in 2009 en een project “Focusgroep” in januari 2010 (project van de Kwaliteitscoördinator).

#### **Behoeftetepeiling (2005/2006)**

In 2005/2006 voerde Mevr. Annick Van Yper een behoeftetepeiling uit bij een aantal oncologische patiënten. De gegevens hieruit voerden tot het creëren van de functie “onco-coach”.

Met de concrete werking werd gestart in juni 2006 (cfr. jaarverslagen 2006/2007/2008/2009).

#### **Multidisciplinair basisconcept (2008)**

In 2008 (oktober/december) werd het “basisconcept” uitgewerkt m.b.t. multidisciplinaire psychosociale zorgverlening aan de oncologische patiënt. De groeiende mogelijkheid om meer zorgverleners in te zetten maakte de behoefte aan een meer gestructureerde aanpak duidelijk. Hierbij staan de sleutelbegrippen “communicatie” en “loyaliteit” centraal. Bovendien vormt deze analyse ook de aanzet tot enkele praktische initiatieven, nl. wekelijkse teamvergadering m.b.t. de te onderscheiden patiëntengroepen (start maart 2009 in MOC-zaal), creëren van een signalatiesysteem zodat elke hulpverlener elke dag kan vernemen welke patiënten voor hem in het ziekenhuis aanwezig zijn (uitgerold mei/juni 2010), aanzet tot het creëren van een centraal psychosociaal dossier (eerste overleg in mei 2010). De uitwerking van dit basisconcept wordt tussentijds geëvalueerd in juni 2009. Verdere uitwerking is lopende (cfr. hoger).

#### **Referentieregistratie werking onco-coach (2009)**

In de periode maart/april/mei 2009 werd een referentieregistratie uitgewerkt m.b.t. de concrete werking van de onco-coach, waaruit een aantal voorstellen werden geformuleerd. Deze betreffen in hoofdzaak: (1) nood aan specialisatieprofiel bij de verschillende onco-coaches, (2) nood aan een verpleegkundig spreekuur, (3) nood aan uitbreiding van het traject zodat de onco-coach vroeger wordt ingezet en ook na afsluiten van de behandeling contact blijft houden met de patiënt.

Deze voorstellen worden mee genomen voor het naderhand herbekijken van de functie “onco-coach”.

#### **Focusgroepen (2010)**

In de periode december 2009 en januari 2010 werd door de Kwaliteitscoördinator het project “Focusgroepen” doorgevoerd. De analyse hiervan voert tot heel wat gegevens, waaruit eveneens voorstellen worden geformuleerd, die zich laten groeperen in 4 aandachtspunten.

#### **Zorgpad (lopende 2010)**

Bovenvermelde kritische projecten vormen de basis tot uitwerking van een zorgpad “multidisciplinaire begeleiding van de oncologisch patiënt”, waarin de oncocoach, met zijn tweevoudig takenluik (coördinerend en direct patiëntbegeleidend), geïntegreerd wordt als centrale contactpersoon in de psychosociale zorgketen.

Op deze manier wordt de werking op psychosociaal vlak meer gestructureerd (1) inhoudelijk, (2) in tijdsverloop van de behandeling en (3) op organisatorisch administratief vlak.

De concrete uitwerking van dit zorgpad is actueel lopende en de implementatie is voorzien in 2010.

##### **10.1.1 Zorgverruimend**

#### **Communicatieboekje (2006)**

Sinds 2006 wordt aan de patiënt van bij de diagnose een communicatieboekje gegeven dat fungeert als brug tussen patiënt, huisarts en behandelend oncoloog, en dit doorheen het gehele behandelingstraject.

Bedoeling is dat de patiënt dit telkens bij zich heeft wanneer hij naar het ziekenhuis komt voor consult of behandeling.

### **KICK-project (2006)**

In samenwerking met het SMAK werd in 2006 het project opgestart om de oncologische patiënt in contact te brengen met kunst. Uitgangsvisie hiertoe is dat ook kunst een mogelijkheid kan bieden om emotionele belasting zoals het geconfronteerd worden met kanker te kanaliseren. Ook kunst kan in die periode steunvend en inspirerend zijn. Een aantal gerenommeerde kunstenaars werden bereid gevonden om kleine kunstwerken te maken die in een box werden samengebracht. De oncologische patiënt kan zo een box geruime tijd meenemen om ervan te genieten. Mogelijks brengt het hem op het idee zelf dingen uit te proberen.

### **Revivo (2008)**

Sinds begin 2008 wordt de oncologische patiënt de mogelijkheid geboden om in het ziekenhuis, aansluitend na de gevolgde behandeling een revalidatieprogramma te volgen.

Het betreft een 3-ledig aanbod met (1) een basispakket fysieke revalidatie, waartoe de patiënt zich bij inschrijving verplicht engageert, gecombineerd met (2) een psychosociaal aanbod via infosessies op vrijblijvende basis. (3) Een aantal van deze infosessies zijn eveneens open voor patiënten tijdens hun benadeling. Zodoende kan de patiënt in psychosociaal opzicht individueel een keuze op maat maken.

### **Avond infosessie voor de partner van de oncologische patiënt. (2010)**

Sinds 2010 werd ook gestart met een avond infosessie voor de partner/familie van de patiënt.

Dit initiatief groeide uit de herhaalde vaststelling van de behoefte hiertoe bij de partner/familie, die echter niet steeds in de mogelijkheid is om gedurende de werkuren naar het ziekenhuis te komen.

### **Verpleegkundig spreekuur (voorzien 2010)**

Het werken met een verpleegkundig spreekuur is een project dat voorzien is binnen het uit te werken zorgpad, dit binnen het takenpakket van de onco-coach.

### **Signalisatievragenlijsten (voorzien 2010)**

Het werken met gevalideerde signalisatie instrumenten op gestelde momenten in het behandelingsverloop is voorzien binnen het uit te werken zorgpad. Het gebruik hiervan wordt gekoppeld aan het verpleegkundig spreekuur en heeft tevens tot doel indicaties te bieden voor gerichte doorverwijzing naar andere disciplines van het team.

## **10.2 Comfortverhogend**

### **Schoonheidsconsulent (Stichting tegen Kanker)**

Van bij de start van de onco-coaches in 2006 werd in samenwerking met de VLK het aanbod georganiseerd tot een individueel consult van schoonheidsverzorging tijdens het verblijf in het dagziekenhuis oncologie. Dit aanbod geldt in beide campussen, MM en SJ, en wordt verzorgd door twee verpleegkundigen die hiertoe een opleiding volgden bij de Stichting tegen Kanker.

### **“Look Good, Feel Better” (VLK)**

In samenwerking met de VLK wordt ook de mogelijkheid geboden tot deelname in groep aan de interactieve infosessie “Look Good, Feel Better”.

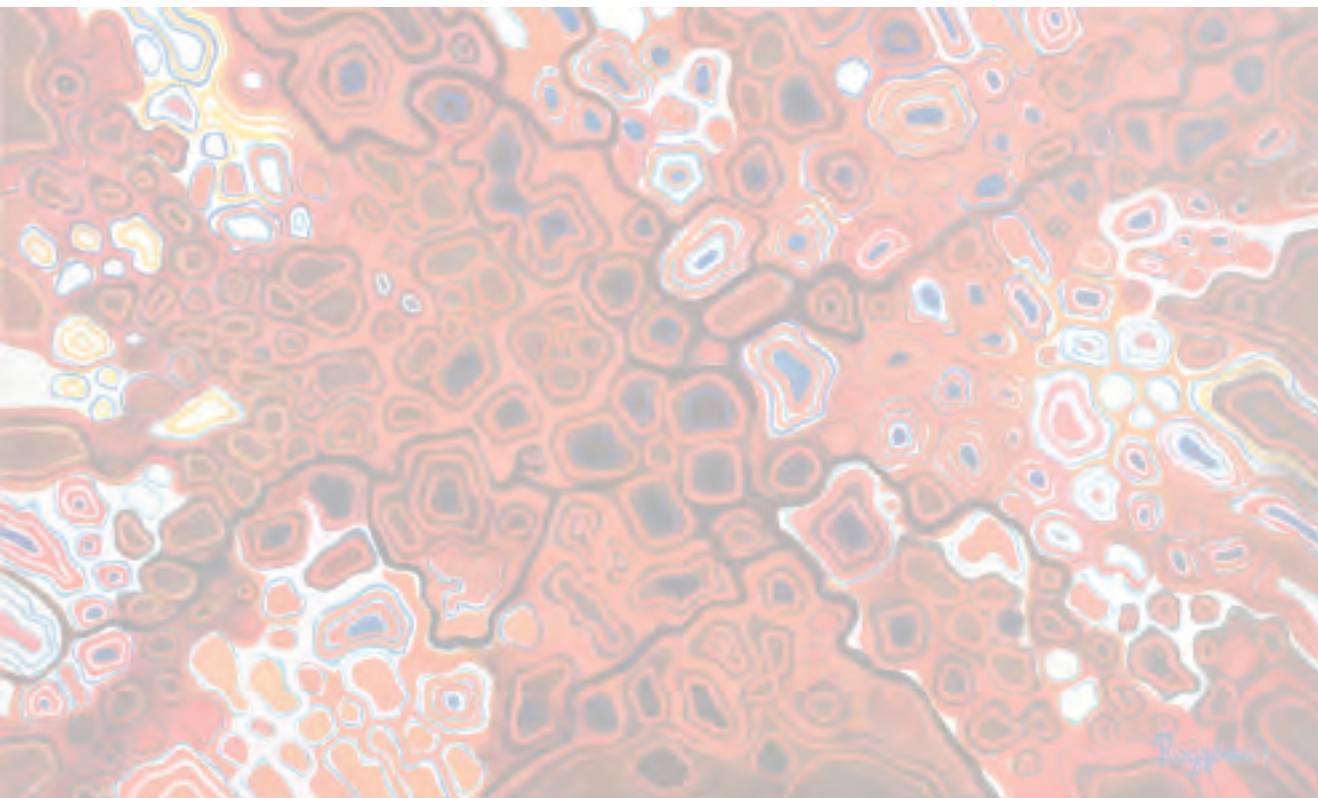
Dit aanbod heeft tot doel de patiënt tips en vaardigheden bij te brengen tot zelf verbeteren van huid-,haar- en nagelverzorging tijdens de zware chemobehandeling.

### **Wellnessdag (Stichting tegen Kanker)**

Tijdens hun behandeling kunnen patiënten genieten van een aanbod om een wellnessdag mee te maken in één van de centra, waarmee de Stichting tegen Kanker een samenwerkingsverband heeft.

Voor initiatieven specifiek in context Palliatieve Zorg verwijzen we naar de documenten over de werking van het PST, binnen het Departement Verpleegkunde en de betreffende site op het Intranet.

De werking van PZ is immers ziekenhuisbreed en dus ruimer dan het aandeel Oncologie.



## **B. Medische richtlijnen**

# B MEDISCHE RICHTLIJNEN

## 1 Hersentumoren

*Verantwoordelijke auteur: Dr. Wulfrank Denis*

*Verantwoordelijke updating: Dr. Wulfrank Denis*

*Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.*

### 1.1 Definitie

Hier worden enkel de primaire hersengliomen, oligodendrogliomen en ependymomen besproken. Andere (zeer zeldzame tumoren, zoals Germ Cell), hersenlymfomen en hersenmetastasen worden hier niet besproken.

### 1.2 Afkortingen

RT: radiotherapie.

HK: heelkunde.

MOC: multidisciplinair oncologisch consult.

GTR: gross total removal.

### 1.3 Incidentie en mortaliteit

De incidentie bedraagt 5 op 100.000 met in ruim 50 % de meer maligne vormen.

In het algemeen is de prognose ongunstig, zelfs voor de laaggradige gliomen.

Enkel het pilocytair glioom heeft een goede prognose.

De gemiddelde overleving is manifest beter voor de laaggradige (ongeveer 5 jaar voor graad II) dan voor de hooggradige gliomen (ongeveer 1 jaar voor de glioblastomen).

Het oligodendroglioma heeft een betere prognose.

### 1.4 Histologische types: (WHO consensus)

- Pilocytair astrocytoom graad I: vrijwel steeds bij kinderen.
- Laaggradig astrocytoom graad II.
- Anaplastisch astrocytoom graad III.
- Glioblastoma multiforme (graad IV).
- Oligodendroglioom graad II of III.
- Ependymoom: laaggradig of anaplastisch.
- Meningioom: graad I of II of III.

### 1.5 Diagnose

- CT-scan en MRI van de hersenen; in sommige gevallen full spine MRI.
- Histologische diagnose via stereotactische biopsie.

### 1.6 Staging

Er is geen staging systeem.

Metastasen op afstand zijn uitzonderlijk.

## 1.7 Behandelingsplan

Elke hersentumor wordt op een MOC besproken. Chemotherapie wordt in individuele gevallen overwogen maar is steeds een MOC beslissing. Niet behandelen is obligaat een MOC beslissing.

Als algemene regel geldt dat heelkunde de voorkeur geniet, meestal gevolgd door postoperatieve radiotherapie of radiochemotherapie, tenzij de ingreep onmogelijk of te mutilerend is.

### LAAGGRADIGE ASTROCYTOMEN I EN II

- Na complete resectie is postoperatieve RT geen standaardbehandeling.
- Na onvolledige resectie is postoperatieve RT voorzien.  
Bij asymptomatisch jonge patiënten kan deze RT worden uitgesteld tot er aanwijzingen zijn voor progressie of symptomen optreden.
- Dosis RT: 50-55 Gy.
- Chemotherapie heeft hier geen plaats.

### ASTROCYTOMEN GRAAD III EN GLIOBLASTOMA MULTIFORME

- Volledige resectie is uitzonderlijk. Meestal wordt gestreefd naar een GTR ingreep (gross total removal) en is postoperatieve RT standaard aanbevolen.
- Indien inoperabel, of in geval dat radicale resectie gepaard zou gaan met belangrijke morbiditeit, is primaire (chemo)-RT aangewezen, tenzij de algemene toestand dit niet zou toelaten, of de levensverwachting zeer beperkt is.
- Voor graad IV (Glioblastoma Multiforme) wordt er standaard chemoradiotherapie gegeven.
- Chemotherapie: Temozolomide dagelijks lage dosis tijdens radiotherapie gevolgd door: 6 cycli hoge dosis gedurende 5 dagen per maand.
- RT: Externe conformele radiotherapie van het peritumoraal volume (inclusief oedeem of FLAIR-sigitaal = toont onmiddellijk pathologische zones) 60 Gy in 30 fracties.
- In geval van louter palliatieve benadering wordt een lagere dosis in een 10-tal fracties voorgesteld.
- Chemotherapie (Temozolomide), hetzij als adjuvans na de RT, hetzij simultaan met de RT kan in individuele gevallen van graad III (jongere patiënten met betere overlevingskansen) worden overwogen.

### OLIGODENDROGLIOMEN

- Tumoren met 1p/19q deletie hebben een betere prognose en zijn meer chemotherapie gevoelig.
- Graad 1-2 tumoren.
- Na volledige resectie wordt postoperatieve RT in reserve gehouden.
- Na onvolledige resectie of in geval van inoperabiliteit is RT aangewezen.
- Chemotherapie PCV kan worden overwogen in geval van recidief.  
Adjuvante behandeling: 1p and 19q deletie hebben een betere prognose en zullen een betere respons hebben op PVC schema.
- Graad 3-4 (anaplastische oligodendrogliomen).
- Steeds postoperatieve RT of primaire (chemo)-RT in geval van inoperabiliteit.

## EPENDYOMEN

- Meestal bij kinderen: worden steeds verwezen naar UZG.
- Beeldvorming van de volledige craniospinale as is noodzakelijk om dropmetastasen te diagnosticeren.
- Bij volwassenen zijn primaire spinale lokalisaties frequenter dan craniële.
- Behandeling
  - \* Graad I: Heelkunde, meestal geen postoperatieve RT, tenzij resectie onvolledig. Indien resectie onmogelijk RT (50-55Gy).
  - \* Graad II-III
    - Volledige resectie mogelijk: Heelkunde + adjuvante conformele locale radiotherapie tot 54 à 60 Gy (anaplastisch ependymoom).
    - Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk:  
Externe conformele locale radiotherapie tot 54 à 60 Gy (anaplastisch ependymoom).  
Craniospinale radiotherapie tot 36 Gy in geval van dropmetastasen, met boost op de primaire of grootste lokalisatie(s) tot 54 à 60 Gy (anaplastisch ependymoom).
  - \* Chemotherapie: Bij voordien bestraalde patiënten met inoperabel recidief kan chemotherapie overwogen worden (Cisplatinum, Nitrosurea, Procarbazine, Temozolomide).

## MENINGIOMEN

- Graad I (benigne) en graad II (atypisch)
  - \* Na complete resectie geen postoperatieve RT
  - \* RT na re-resectie voor recidief (50-55 Gy)
  - \* RT na onvolledige resectie (50-55 Gy)
- Graad III (anaplastisch)
  - \* Postop. RT zowel na complete als onvolledige resectie (60-65 Gy)
  - \* Primaire RT indien inoperabel (60-65 Gy)

### Opmerking:

Corticosteroiden en anti-epileptica naargelang de noodzaak.

### 1.8 Follow up

- Opvolging door de neurochirurg of alternerend de neurochirurg en oncoloog.
- Investigaties naargelang histologisch type en evolutie.
- Indicaties voor MOC: alle hersentumoren moeten multidisciplinair worden besproken. De beslissing om niet te behandelen moet multidisciplinair worden genomen.

### Belangrijkste literatuurverwijzingen

Central Nervous system tumors. In Radiation Oncology ed. by Leibel and Philips, Saunders, 2004.

Brain Tumors Adults PDQ® <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/HealthProfessional>



## 2 Digestieve oncologie

Verantwoordelijke auteur: Dr. Monsaert Els / Dr. Vanderstraeten Erik

Verantwoordelijke updating: Dr. Monsaert Els / Dr. Vanderstraeten Erik

Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.

### 2.1 Het slokdarmcarcinoom

#### 2.1.1 Definitie

Het slokdarmcarcinoom is een adenocarcinoom of epidermoïd epithelioom van de slokdarm, gelegen tussen de hypofarynx en de oesofagogastrische overgang (EG junctie).

De behandeling van type 1 valt binnen dit hoofdstuk;

type 2 en 3 vallen binnen het hoofdstuk van het maagcarcinoom.

**Sieuwert classificatie;** voor wat betreft de tumoren van de EG-junctie zelf.

Type 1: distaal slokdarmcarcinoom, meestal Barrett, prognostisch beter.

Type 2: cardiacarcinoom: 1 cm boven de Z-lijn tot 2 cm eronder, meestal maagcarcinoom, zelden Barrett (globletcells).

Type 3: proximaal maagcarcinoom.

#### 2.1.2 Afkortingen

EG junctie: oesophagogastrische junctie

FNA: Fine Needle Aspiration

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy

PS: Performance status

#### 2.1.3 Incidentie en mortaliteit

Minder dan 10/100.000/jaar.

5-jaarsoverleving: 5-10 %.

#### 2.1.4 Diagnose

- Wordt meestal gesteld d.m.v. oesofagoscopie met biopsie n.a.v. klachten (bv. dysphagie, ferriprievie anemie).  
Het gebruik van een vitale kleuring tijdens de endoscopie wordt aanbevolen en dit om de uitgebreidheid van het tumorale proces beter te kunnen evalueren.
- Indien mogelijk dient steeds de correcte lokalisatie te worden aangegeven, Cfr. tabel:

| Cervivale slokdarm      |                              | Tot 18 cm van de tandenrij |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Intrathoracale slokdarm | Hoog-thoracaal               | Ts. 18 en 24 cm            |
|                         | Mid-thoracaal                | Ts. 24 en 32 cm            |
|                         | Laag-thoracaal en EG junctie | Ts. 32 en 40 cm            |

- Pretherapeutische onderzoeken: gebeuren a.h.v.:
  - \* Klinisch onderzoek
  - \* Labo (+ tumormarkers)
  - \* Gastroscopie
  - \* CT-thorax, CT-abdomen
  - \* Echo-endoscopie met FNA van coeliacale klieren, echo hals
  - \* PET-scan
  - \* Vaak longfuctie en evt. bronchoscopie.

Er wordt naar gestreefd om deze onderzoeken af te werken binnen de 4 weken.



### 2.1.5 Staging

Tenminste 6 mediastinale lymfeklieren dienen te worden onderzocht voor een correcte classificatie.

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Tx</b>                           | Tumor kan niet beoordeeld worden   |
| <b>T0</b>                           | Geen aanwijzingen voor primaire tumor  |
| <b>Tis</b>                          | Carcinoma in situ  |
| <b>T1</b>                           | Tumor invadeert lamina propria, mucosa muscularis of submucosa                           |
| <b>T1a</b>                          | Tumor invadeert mucosa muscularis of lamina propria                                      |
| <b>T1b</b>                          | Tumor invadeert submucosa  |
| <b>T2</b>                           | Tumor invadeert muscularis propria   |
| <b>T3</b>                           | Tumor invadeert adventitia   |
| <b>T4</b>                           | Tumor invadeert omgevende structuren   |
| <b>T4a</b>                          | Tumor invadeert pleura, pericardium of diafragma   |
| <b>T4b</b>                          | Tumor invadeert andere omgevende structuren zoals aorta, trachea of vertebrale structuur |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |  |
| <b>Nx</b>                           | Niet beoordeelbaar   |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale kliermetastasen   |
| <b>N1</b>                           | 1 tot 2 lymfeklieren aangetast   |
| <b>N2</b>                           | 3 tot 6 lymfeklieren aangetast   |
| <b>N3</b>                           | 7 of meer lymfeklieren aangetast   |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |  |
| <b>Mx</b>                           | Kan niet worden beoordeeld   |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen  |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand  |

**Opmerking** (bij regionale lymfeklieren):

Cervicale slokdarm: cervicale klieren, jugularis interna klieren, peri-oesofageale en infraclaviculaire klieren.  
Intrathoracale slokdarm: peri-oesofageale klieren (zowel boven als onder de vena azygos), subcarinaire, mediastinale en perigastrische klieren (met uitzondering van decoeliacale).

## 2.1.6 Behandelingsplan

### Lokaal resecabel slokdarmcarcinoom

- Voorwaarden:
  - \* Medisch fit voor heelkunde.
  - \* Geen contra-indicaties voor ingreep (pulmonaire insufficiëntie, gedecompenseerde levercirrose, ernstige nierinsufficiëntie, recent myocardinfarct, leeftijd > 75 jaar, pS2).
  - \* T1-T3
  - \* Resecabele T4, met invasie in pleura, pericard of diafragma.
  - \* N0-N1, Nx of Stadium IVa
- Behandelingsopties:
  - \* Tis of T1-M1 of T1-M2: endoscopische behandeling met mucosectomie te bespreken, eventueel aan te vullen met oesofagectomie indien “onder” gestadieerd.
  - \* T1-T2 NOM0:
    - Thoracaal gelokaliseerde ca:
      - o Primaire chirurgie.
    - Cervicaal gelokaliseerde ca:
      - o Gezien mutilerend aspect van heelkunde (totale laryngo-pharyngectomie): poging multimodale therapie,
      - o te vervolledigen door middel van chirurgie enkel bij onvolledige respons.
  - \* T3-T4 N0, any T N1 en/of M1a: multimodale therapie.
    - Adenocarcinoom:
      - o Radiochemotherapie in neo-adjuvante setting: Cisplatinum – 5-FU week 1 en week 4 (of 5), radiotherapie 45Gy/25 fracties.
      - o Herevaluatie na afwerken radiotherapie.
      - o Bij afwezigheid van progressie, aan te vullen met chirurgie.
      - o Bij argumenten voor progressie, te bespreken voor “salvage” chirurgie en/of palliatieve chemotherapie.
    - Spinocellulair carcinoom:
      - o Idem, maar bij argumenten voor volledige respons niet aan te vullen met chirurgie.
      - o Bij voorkeur respons te evalueren door middel van PET-CT en endoscopie met biopsname.

### Lokaal gevorderd, niet resecabel slokdarmcarcinoom

- Voorwaarden:
  - \* Niet-resecabele T4, met invasie in aorta, trachea, hart, grote bloedvaten.
  - \* Medisch niet fit voor heelkunde.
- Behandelingsopties:
  - \* Radiochemotherapie: 5-FU/Cisplatinum, 4 cycli, waarvan eerste 2 concomitant met radiotherapie: 50-55 Gy (IMRT).

## **Gemetastaseerd slokdarmcarcinoom**

- Behandelingsopties:
  - \* Chemotherapie: 5-FU/Cisplatinum gebaseerd schema.
  - \* Supportieve therapie:
    - Fistel:
      - o Endoscopische stentplaatsing.
    - Obstructie:
      - o Endoscopische stentplaatsing.
    - Bloeding:
      - o Palliatieve radiotherapie.

### **2.1.7 Follow up**

- Klinisch en anamnestic om de 3 maanden.
- Thoraco-abdominale CT om de 6 maanden gedurende 2 jaar.
- Indicatie voor MOC: altijd.

## 2.2 Het maagcarcinoom

### 2.2.1 Definitie

Het klassieke maagcarcinoom is een adenocarcinoom waarvan het centrum van de tumor zich bevindt > 2 cm onder de EG-junctie.

Men maakt onderscheid tussen het "intestinale" type (met een expansieve groei) en het diffuse type (linitis plastica, met een infiltratieve groei).

Tumoren geclassificeerd als cardia-tumoren worden vaak behandeld als echte maagcarcinomen.

### 2.2.2 Afkortingen

EMR: endoscopische mucosale resectie

EG: oesofago-gastrische junctie

MAGIC trial: Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy

### 2.2.3 Incidentie en mortaliteit

Incidentie van het klassieke maagcarcinoom neemt af in de Westerse wereld (incidentie van het proximale maagca/ca van de gastro-oesofageale junctie neemt echter toe).

De incidentie stijgt vanaf 40 jaar, piek op 70 jaar.

In Vlaanderen (1999): 1.400 nieuwe gevallen.

Globale 5-jaarsoverleving 10 tot 15 %.

### 2.2.4 Diagnose

- Wordt meestal gesteld d.m.v. oesofagoscopie met biopsie (minstens 5 tot 8 biopten) n.a.v. klachten (bv. anorexia, vermagering, epigastrische pijn, ferriprievae anemie).
- Pretherapeutische onderzoeken:
  - \* Klinisch onderzoek
  - \* Labo (incl CEA bepaling)
  - \* CT-thorax, CT-abdomen

Eveneens aangewezen: HER2-neu expressie te bepalen op het tumorale weefsel (biopten of resectiestuk).

En evt.:

- \* Echo-endoscopie
- \* PET-scan
- \* Laparoscopische exploratie (o.a. bij beslissing tot neo-adjuvante chemotherapie).

## 2.2.5 Staging

Minstens 15 klieren dienen te worden onderzocht!

TNM Classificatie:

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Tx</b>                           | Tumor kan niet beoordeeld worden  |
| <b>T0</b>                           | Geen aanwijzingen voor primaire tumor   |
| <b>Tis</b>                          | Carcinoma in situ: intra-epitheliale tumor zonder invasie van de lamina propria |
| <b>T1</b>                           | Tumor invadeert lamina propria, submucosa of muscularis propria                 |
| <b>T1a</b>                          | Tumor invadeert lamina propria of muscularis propria                            |
| <b>T1b</b>                          | Tumor invadeert submucosa   |
| <b>T2</b>                           | Tumor invadeert muscularis propria  |
| <b>T3</b>                           | Tumor invadeert subserosa   |
| <b>T4</b>                           | Tumor penetreert serosa of invadeert omgevende structuren                       |
| <b>T4a</b>                          | Tumor penetreert serosa   |
| <b>T4b</b>                          | Tumor invadeert omgevende structuren  |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |   |
| <b>Nx</b>                           | Niet beoordeelbaar  |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale lymfekliermetastasen   |
| <b>N1</b>                           | Metastasen in 1 tot 2 regionale lymfeklieren                                    |
| <b>N2</b>                           | Metastasen in 3 tot 6 regionale lymfeklieren                                    |
| <b>N3</b>                           | Metastasen in 7 of meer regionale lymfeklieren                                  |
| <b>N3a</b>                          | Metastasen in 7 tot 15 regionale lymfeklieren                                   |
| <b>N3b</b>                          | Metastasen in 16 of meer regionale lymfeklieren                                 |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |   |
| <b>Mx</b>                           | Metastasen op afstand niet te beoordelen  |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen op afstand  |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand   |

### 2.2.6 Behandelingsplan:

**Primair resecabele tumoren:** T1N0, T2aN0

- EMR (T1) of heekunde.

**Locaal uitgebreide tumoren:** T2bN0, T3N0, T4N0, Any T N+, M0

- Peri-operatieve chemotherapie (ECF = combinatie Epirubicine, Cisplatinum, 5-FU; 3 cycli vóór en 3 cycli na heekunde, MAGIC-trial).
- Bij suboptimale heekunde (< D1) en/of pre-operatieve onderstadiëring (aldus heekunde zonder pre-op chemotherapie) en/of beperkte respons op pre-op chemotherapie:
  - postoperatieve chemoradiotherapie overwegen (McDonaldschema: 45 Gy/25 fracties in combinatie met 5-FU/LV bolusregime).

#### **Gemetastaseerde ziekte**

**en/of medische contra-indicaties voor heekunde:**

- Palliatieve chemotherapie:
  - \* ECF: Epirubicine, Cisplatinum, 5-FU (7-daagse pomp) = standaard 1<sup>e</sup>-lijnschemotherapie.
  - \* TCF: Docetaxel, Cisplatinum, 5-FU (5-daagse pomp) = alternatief voor ECF, doch voorbehouden voor jonge, fitte patiënt, gezien hogere toxiciteit.
  - \* EOX: Epirubicine, Oxaliplatin, Xeloda (Oxaliplatin niet terugbetaald) = alternatief voor ECF, geen poortkatheter noch hospitalisatie voor hydratatie noodzakelijk (Oxaliplatin niet nefrotoxisch)
  - \* ECX: Epirubicine, Cisplatinum, Xeloda (terugbetaling ok, geen poortkatheter nodig).
  - \* LV5FU2-Cisplatinum: minder toxisch dan Epirubicine bevattende schema's.
  - \* XP: Xeloda, Cisplatinum = idem als LV5FU2-Cis, doch geen pomp nodig.
  - \* Folfiri: eventueel 2<sup>e</sup>-lijns chemotherapie, doch geen terugbetaling dus enkel o.v.v. stalen.
  - \* Bij HER2 positieve tumoren kan Trastuzimab (medical need programma Roche) in combinatie met Cisplatinum en 5-FU of Capecitabine in 1<sup>e</sup> lijn eveneens een optie zijn (Cfr. ToGA trial ASCO 2009).
  - \* Obstructie:
    - Heekunde of stentplaatsing.
  - \* Bloeding:
    - Palliatieve heekunde of palliatieve radiotherapie.

### 2.2.7 Follow up

- Klinisch en anamnestic om de 3 maanden.
- CT-abdomen/thorax om de 6 maanden gedurende de eerste 3 jaar.
- Daarna klinisch/anamnestic om de 6 maanden gedurende 2 jaar.
- Indicatie voor MOC: altijd.

## 2.3 Gastro-intestinale stromacel tumoren

### 2.3.1 Definitie

Mesenchymateuse tumoren, in de meerderheid van de gevallen ontstaan in of rond de maag, dundarm en minder frequent uitgaande van de dikkarm, de slokdarm of het mesenterium.

Het fenotype van deze tumoren is typische CD 117/KIT + (98 %) CD 34+ (70 %).

Ze worden gekarakteriseerd door de frequente expressie van het KIT- of PDGFRA-proteïne.

### 2.3.2 Afkortingen

GIST: gastro-intestinale stromacel tumor

PDGFRA: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alfa

### 2.3.3 Incidentie en mortaliteit

11-15/1.000.000/jaar.

5-jaarsoverleving 34 tot 60 % na R0-resectie.

### 2.3.4 Diagnose

- Gebeurt a.h.v. klinisch onderzoek, labo, echografie abdomen, CT thorax/abdomen of MRI (bvb. rectum), echo-endoscopie al of niet met punctie en PET-CT.
- Biopsie:
  - \* Bij sterk vermoeden van GIST bij een operabele patiënt met reseceabele tumor is biopsie niet nodig.
  - \* Wel te overwegen bij twijfel omtrent diagnose van een tumor waar wel een pre-operatieve behandeling nodig zou kunnen zijn (bvb. lymfoom).
  - \* Indien de lokalisatie en/of extensie een pre-operatieve therapie met Imatinib doet overwegen.
  - \* Tenslotte bij niet-reseceabele en/of gemetastaseerde tumoren.

### 2.3.5 Staging

Classificatie en surveillance: gemengde histologische/prognostische classificatie:

| Risico       | Maximale diameter           | Mitotische index (HPF)      | Surveillance   |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| Zeer laag    | < 2 cm                      | < 5/50                      | Geen systematische surveillance.   |
| Laag         | 2-5 cm                      | < 5/50                      | CT-abdomen na 6 maanden dan jaarlijks gedurende 5 jaar.  |
| Intermediair | < 5 cm<br>5-10 cm           | 6-10/50<br>< 5/50           | CT-abdomen na 3 maanden en dan iedere 6 maand tot 5 jaar, nadien jaarlijks.                    |
| Hoog         | > 5 cm<br>> 10 cm<br>ledere | > 5/50<br>ledere<br>> 10/50 | CT-abdomen iedere 3 maand gedurende 2 jaar, daarna om de 6 maand tot 5 jaar, daarna jaarlijks. |

### **2.3.6 Behandelingsplan**

#### **Primair resecabele tumoren**

- Vermijden perforatie, niet laparoscopisch, marge van 1 à 2 cm.
- Geen systematische curetage van lymfeklieren nodig: indien deze resectie mutilerend zou zijn, kan een pre-operatieve therapie met Imatinib worden besproken.
- Afhankelijk van het risico (intermediair tot hoog):  
gedurende 1 jaar: adjuvante behandeling met Imatinib te overwegen (medical need).

#### **Locaal uitgebreide tumoren**

- Imatinib overwegen en resectie in 2<sup>e</sup> tijd bij maximale respons (6 tot 12 maanden therapie).  
Cavé primaire resistentie aan Imatinib (10 %) en risico op ruptuur en/of bloeding.

#### **Gemetastaseerde tumoren**

- Behandeling met Imatinib met evt. resectie van de primaire tumor bij risico op complicaties.
- Progressie onder Imatinib  
(na opvoeren van de dosis naar 800 mg/dag)
  - \* Switch naar Sunitinib en vervolgens naar Tassigna

### **2.3.7 Follow up**

- Opvolging: zie histologische/prognostische classificatie.
- Indicatie voor MOC: altijd.



## 2.4 Het coloncarcinoom

### 2.4.1 Definitie

Het "klassieke coloncarcinoom" is een adenocarcinoom van de dikke darm, exclusief de appendix en het rectum.

Worden hier niet besproken: sarcoma's, lymfoma's en carcinoïde tumoren van de dikke darm.

### 2.4.2 Afkortingen

CRC: Colorectaal Carcinoom

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

FAP: Familiale Adenomateuse Polyposis

### 2.4.3 Incidentie en mortaliteit

Lifetime incidentie ong. 5 %

Incidentie stijgt duidelijk vanaf 50 jaar en sterk vanaf 70 jaar.

Mortaliteit: zie prognose:

| Stadium | T     | N     | M  | 5 jaars overleving |
|---------|-------|-------|----|--------------------|
| 0       | Tis   | N0    | M0 | 100 %              |
| I       | T1    | N0    | M0 | 97 %               |
|         | T2    | N0    | M0 | 90 %               |
| IIa     | T3    | N0    | M0 | 78 %               |
| IIb     | T4    | N0    | M0 | 63 %               |
| IIIa    | T1-T2 | N1    | M0 | 66 %               |
| IIIb    | T3-T4 | N1    | M0 |                    |
| IIIc    | Any T | N2    | M0 | 37 %               |
| IV      | Any T | Any N | M1 | 4 %                |

Aanbevolen wordt om tenminste 12 adenopathiën te onderzoeken.

### 2.4.4 Diagnose

- Wordt meestal gesteld tijdens een colonoscopie die uitgevoerd wordt n.a.v. symptomen (bvb. gewijzigd stoelgangspatroon, ferriprievie anemie, abdominale pijn, rectaal bloedverlies) of bij een screeningscoloscopie  
Biopsienamen indien mogelijk.
- Opsporen genetische predispositie: HNPCC, FAP.
- Pretherapeutische onderzoeken:
  - \* Gebeuren a.h.v. coloscopie met biopsie, echografie, CT-scan abdomen, RX-thorax, labo (incl. CEA). PET scan optioneel.
  - \* Uitvoering van mutatieanalyse (K-ras bepaling) op biopten, of bij voorkeur op resectiestuk.

## 2.4.5 Staging

TNM-classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Tis</b>                          | Carcinoma in situ: intra-epitheliaal (binnen de glandulaire basaalmembraan) of invasie van lamina propria (intramucosaal).                       |
| <b>T1</b>                           | Tumor invadeert submucosa  |
| <b>T2</b>                           | Tumor invadeert muscularis propria   |
| <b>T3</b>                           | Tumor invadeert door de muscularis propria in de subserosa, of in de niet-geperitonealiseerde pericoliche of perirectale weefsels                |
| <b>T4</b>                           | Tumor invadeert direct andere organen of structuren, en/of perforereert het viscerale peritoneum   |
| <b>T4a</b>                          | Tumor perforereert het viscerale peritoneum  |
| <b>T4b</b>                          | Tumor invadeert direct andere organen of structuren  |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |  |
| <b>Nx</b>                           | Regionale lymfeklieren niet te beoordelen  |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale lymfekliermetastasen  |
| <b>N1</b>                           | Metastasen in 1 tot 3 regionale lymfeklieren   |
| <b>N1a</b>                          | Metastase in 1 regionale lymfeklier  |
| <b>N1b</b>                          | Metastase in 2-3 regionale lymfeklieren  |
| <b>N1c</b>                          | Tumor afzetting in de subserosa of in niet-geperitonealiseerde pericoliche of perirectale zachte weefsels, zonder regionale lymfekliermetastasen |
| <b>N2</b>                           | Metastasen in $\geq 4$ regionale lymfeklieren  |
| <b>N2a</b>                          | Metastasen in 4-6 regionale lymfeklieren   |
| <b>N2b</b>                          | Metastasen in 7 of meer regionale lymfeklieren   |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |  |
| <b>Mx</b>                           | Metastasen op afstand niet te beoordelen   |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen op afstand   |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand  |
| <b>M1a</b>                          | Metastase beperkt tot één orgaan (lever, long, ovarium, niet-regionale lymfeklieren)   |
| <b>M2a:</b>                         | Metastase in meer dan één orgaan of het peritoneum   |

## 2.4.6 Behandelingsplan:

### Niet gemetastaseerd

- Primaire chirurgie, al of niet gevolgd door chemotherapie (afh. van T en N stadium).
  - \* In principe adjuvante chemotherapie voor alle patiënten uit Stadium IIIa tot IIIc. De adjuvante chemotherapie wordt bij voorkeur gestart 4 tot 6 weken postoperatief. De behandeling bestaat uit 12 cycli Leucovorin gemoduleerd 5-FU en Oxaliplatin (FOLFOX IV). Voor oudere patiënten of patiënten in minder goede conditie kan de voorkeur gegeven worden aan Capecitabine of LV5FU2.
  - \* Voor Stadia IIa en IIb (en niet lager dan IIa gezien voor T1-T2 geen evidentie voor nut adjuvante chemo): indicatie voor adjuvante chemotherapie te bepalen aan de hand van bijkomende risicofactoren (lymfatische, perinerveuze of vasculaire invasie, slechte differentiatie, < 12 adenopathiën onderzocht, obstructie, perforatie, perforatie T4).

### Gemetastaseerd (Stadium IV):

- Resecabele meta's
  - \* Resectie van primaire tumor en meta of alleen resectie van primaire tumor, waarna chemotherapie (FOLFOX IV al dan niet in combinatie met Biological gedurende 3 maanden) en evt. in 2<sup>e</sup> tijd gevolgd door metastasectomie. Eventueel bijkomende chemotherapie individueel te bespreken ( FOLFOX IV, 3 maanden).
- Niet-resecabele meta's en/of primaire tumor
  - \* Resectie primaire tumor al dan niet gevolgd door palliatieve chemotherapie of primaire palliatieve chemotherapie, zonder voorafgaandelijke resectie primaire tumor. (Capecitabine, Folfox, Folfiri, al dan niet in combinatie met Biological, nl. Bevacizumab, Cetuximab of Panitumumab).

## 2.4.7 Follow up

Indicatie voor MOC: altijd.

## 2.5 Het rectumcarcinoom

### 2.5.1 Definitie

Het "klassieke rectumcarcinoom" is een adenocarcinoom van het rectum.

Het rectum wordt gedefinieerd als het deel van het colon dat zich bevindt tussen 3 tot 5 cm (= anaal kanaal) van de margo analis (vanaf de puborectale sling) tot ong. 15 cm van de margo analis.

Worden hier niet besproken: sarcoma's, lymfoma's en carcinoïde tumoren van het rectum, noch tumoren van het anale kanaal.

### 2.5.2 Afkortingen

CRC: colorectaal carcinoom

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colon Cancer

FAP: Familiale Adenomeuze Polyposis

### 2.5.3 Incidentie en mortaliteit

Ongeveer 1/3 van deze van het coloncarcinoom.

Incidentie bedraagt ongeveer 20/100.000/jaar.

Mortaliteit: zie prognose:

| Stadium | T     | N     | M  | 5-jaars overleving |
|---------|-------|-------|----|--------------------|
| 0       | Tis   | N0    | M0 |                    |
| I       | T1    | N0    | M0 | 72 %               |
|         | T2    | N0    | M0 |                    |
| IIa     | T3    | N0    | M0 | 52 %               |
| IIb     | T4    | N0    | M0 |                    |
| IIIa    | T1-T2 | N1    | M0 | 37 %               |
| IIIb    | T3-T4 | N1    | M0 |                    |
| IIIc    | Any T | N2    | M0 |                    |
| IV      | Any T | Any N | M1 | 4 %                |

Ten minste 12 regionale klieren dienen te worden onderzocht.

Distale en/of laterale marge van  $\leq 1$  mm = geïnvadeerd (R1 resectie).

### 2.5.4 Diagnose

- Wordt meestal gesteld bij een (screenings)rectoscopie/colonoscopie die uitgevoerd wordt n.a.v. symptomen (bv. gewijzigd stoelgangpatroon, rectaal bloedverlies). Biopsienamen indien mogelijk.
- Opsporen genetische predispositie: HNPCC, FAP.
- Pretherapeutisch onderzoek
  - \* Gebeurt a.h.v. coloscopie, echografie, CT-scan abdomen en RX-thorax, labo (incl. CEA), echo-endoscopie, en evt. MRI klein bekken (beoordeling mesorectaal vetplan). PET scan optioneel.
  - \* Mutatieanalyse (K-ras bepaling), op biotisch verkregen materiaal of op resectiestuk.

## 2.5.5 Staging

### TNM-classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Tis</b>                          | Carcinoma in situ: intra-epitheliaal (binnen de glandulaire basaalmembraan) of invasie van lamina propria (intramucosaal).                       |
| <b>T1</b>                           | Tumor invadeert submucosa  |
| <b>T2</b>                           | Tumor invadeert muscularis propria   |
| <b>T3</b>                           | Tumor invadeert door de muscularis propria in de subserosa, of in de niet-geperitonealiseerde pericoliche of perirectale weefsels                |
| <b>T4</b>                           | Tumor invadeert direct andere organen of structuren, en/of perforereert het viscerale peritoneum   |
| <b>T4a</b>                          | Tumor perforereert het viscerale peritoneum  |
| <b>T4b</b>                          | Tumor invadeert direct andere organen of structuren  |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |  |
| <b>Nx</b>                           | Regionale lymfeklieren niet te beoordelen  |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale lymfekliermetastasen  |
| <b>N1</b>                           | Metastasen in 1 tot 3 regionale lymfeklieren   |
| <b>N1a</b>                          | Metastase in 1 regionale lymfeklier  |
| <b>N1b</b>                          | Metastasen in 2-3 regionale lymfeklieren   |
| <b>N1c</b>                          | Tumor afzetting in de subserosa of in niet-geperitonealiseerde pericoliche of perirectale zachte weefsels, zonder regionale lymfekliermetastasen |
| <b>N2</b>                           | Metastasen in $\geq 4$ regionale lymfeklieren  |
| <b>N2a</b>                          | Metastasen in 4-6 regionale lymfeklieren   |
| <b>N2b</b>                          | Metastasen in 7 of meer regionale lymfeklieren   |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |  |
| <b>Mx</b>                           | Metastasen op afstand niet te beoordelen   |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen op afstand   |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand  |
| <b>M1a</b>                          | Metastase beperkt tot één orgaan (lever, long, ovarium, niet-regionale lymfeklieren)   |
| <b>M2a:</b>                         | Metastase in meer dan één orgaan of het peritoneum   |

## 2.5.6 Behandelingsplan

### Niet gemetastaseerde en resecabele tumoren

- Primaire chirurgie  
evt. voorafgegaan door radiotherapie (korte type, 5 x 5 Gy)
  - \* Indien hoog rectaal (10-15 cm van de margo) en = < T2N0
    - Indicatie radiotherapie individueel te bespreken
  - \* Indien mid- en/of laag rectaal (3-10 cm) en = >T3N0
    - 5 x 5 Gy
- Postoperatief:
  - \* Chemotherapie zoals bij coloncarcinoom
  - \* Zo geen pre-operatieve radiotherapie en toch pT3 en/of pN+ (dus pre-operatieve onderstadiëring):
    - Postoperatieve chemoradiotherapie (45Gy over 5 weken, gecombineerd met 5-FU continu infuus)

### Niet-gemetastaseerde en mogelijks niet of moeilijk resecabele tumoren

(laag gelokaliseerd, invasie van de mesorectale fascia)

- Lange type radiochemotherapie (45Gy over 5 weken gecombineerd met 5-FU continu infuus) voorafgaand aan chirurgie.
- Indicatie voor evt. bijkomende postoperatieve chemotherapie, individueel te bespreken, maar voorkeur gaat wel uit naar adjuvante chemotherapie.

### Gemetastaseerd (Stadium IV)

- Resecabele meta's
  - \* Primaire resectie van tumor en meta (evt. na radiotherapie)
  - \* of alleen resectie van primaire tumor (evt. na radiotherapie)
  - \* waarna chemotherapie (cfr. coloncarcinoom)
  - \* en evt. in 2<sup>e</sup> tijd gevolgd door metastasectomie.
  - \* Eventueel bijkomende chemotherapie individueel te bespreken.
- Niet-resecabele meta's
  - \* Resectie primaire tumor
  - \* al of niet gevolgd door palliatieve chemotherapie
  - \* of primair palliatieve chemotherapie, zonder voorafgaandelijke resectie primaire tumor (Cfr. Chemotherapie coloncarcinoom).

## 2.5.7 Follow up

Indicatie voor MOC: altijd.

## 2.6 Het anaal carcinoom

### 2.6.1 Definitie

Het anaal kanaal is het terminale gedeelte van het spijsverteringsstelsel, gelegen tussen het rectum en de huid van de anus (3 à 4 cm).

### 2.6.2 Incidentie en mortaliteit

Frequenter bij de vrouw (2/3 boven de 65 jaar).

Bevorderende factoren: roken en infectie met het Humaan papilloma-virus (HPV).

Het anaal carcinoom vertegenwoordigt 1,2 % van de digestieve tumoren (in 95 % van de gevallen gaat het om epidermoïde carcinomen).

### 2.6.3 Diagnose

- Klinisch onderzoek
- Endoscopie met biopsiename
- RX-thorax
- CT-abdomen
- Echo-endoscopie

### 2.6.4 Staging

TNM-classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>T1</b>                           | Tumor < 2 cm maximale diameter   |
| <b>T2</b>                           | Tumor > 2 cm maar < 5 cm in maximale diameter  |
| <b>T3</b>                           | Tumor > 5 cm in maximale diameter  |
| <b>T4</b>                           | Tumor van eender welke diameter, die ingroeit in naburige organen, behalve rectum, perineale huid en sphincter |
| <b>N - Regionale lokale klieren</b> |  |
| <b>Nx</b>                           | Klieren niet evalueerbaar  |
| <b>N0</b>                           | Afwezigheid van kliermetastasen  |
| <b>N1</b>                           | Aangetaste perirectale klieren   |
| <b>N2</b>                           | Unilateraal aangetaste iliacale en/of inguinale klieren  |
| <b>N3</b>                           | Bilateraal aangetaste perirectale en inguinale en/of iliacale klieren  |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |  |
| <b>Mx</b>                           | Metastasen niet evalueerbaar   |
| <b>M0</b>                           | Afwezigheid van metastasen   |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand  |

Noodzakelijk aantal te onderzoeken regionale klieren:

minimum 12 bij perirectale of pelvienne uitruiming of minimum 6 bij inguinale uitruiming.

### 2.6.5 Behandelingsplan

- Niet-gemetastaseerde ziekte
  - \* T1,T2, T3, Nx en T1-3N1-3
    - Radiochemotherapie (25 x 2 Gy in combinatie met 5-FU-Mitomycine C, IMRT met ook pelvienne en inguinale klieren; soms boost op anus tot 60 Gy).
    - Een herevaluatie met NMR, echo-endoscopie en endoscopie wordt uitgevoerd 6 weken post chemoradiotherapie.
    - Bij evidentie voor tumorrest wordt overgegaan tot salvage chirurgie (abdominoperineale resectie met inguinale klieruitruiming).
  - \* T4
    - Radiochemotherapie (25 x 2 Gy in combinatie met 5-FU-Mitomycine)
    - gevolgd door abdominoperineale amputatie.
    - Enkel bij excellente respons met behouden continentie kan afgezien worden van heekunde.
- Gemetastaseerde ziekte
  - \* Chemotherapie (5-FU – Mitomycine C)

### 2.6.6 Follow up

- Klinisch onderzoek incl. rectaal toucher en palpatie inguinale klierstations om de 4 maanden gedurende 2 jaar. vervolgens om de 6 maanden gedurende 3 jaar, waarna jaarlijks.
- Jaarlijks echografie van de lever en RX-thorax gedurende 5 jaar.
- Optioneel PET-CT 4 à 6 maanden na beëindiging radiochemotherapie.
- CT-abdomen op systematische basis wordt afgeraden, dus enkel uit te voeren in geval van symptomen.
- Indicatie voor MOC: altijd.



## 2.7 Hepatocellulair carcinoom

### 2.7.1 Definitie

Carcinoom dat primair ontstaat in de lever, meestal bij een onderliggende cirrose.

### 2.7.2 Incidentie en mortaliteit

2-3/100.000

### 2.7.3 Diagnose

- Wordt meestal gesteld a.h.v. screeningsechografie bij patiënten met verhoogd risico (levercirrose, chronische hepatitis B of C)
  - Evaluatie van tumorvrije leverweefsel
    - \* Vaststelling van cirrose (op basis van kliniek, biochemie, endoscopie en beeldvorming).
    - \* Indien bevestiging: etiologisch bilan uit te voeren (toxisch, viraal, metabool of auto-immuun).
    - \* Ernst van cirrose in te schatten (Child-Pugh score, portale hypertensie, hepatorenaal syndroom).
  - Behandelingsalgorithme HCC:
    - \* Diagnostische criteria vlg. AASLD Guidelines:  
In geval van vaststelling van nodule in cirrotische lever
- 1) Nodule < 1cm
    - Echografische follow-up elke 3-4 maanden
    - Indien stabiel gedurende 2 jaar kan overgegaan worden tot habituele follow-up
  - 2) Nodule tussen 1 en 2 cm
    - 3-fasen CT-scan en NMR
      - o Indien typisch beeld (hypervascularisatie en “wash-out”) bij beide onderzoeken staat diagnose van HCC vast.
      - o Zoniet dient biopsie te gebeuren.
  - 3) Nodule > 2 cm
    - CT-scan of NMR en AFP (Alfa-FoetoProteïne)
      - o Indien hypervascularisatie en wash-out of AFP > 200 mg/L staat diagnose vast.
      - o Zoniet dient biopsie te gebeuren.
- Biopsie:
    - \* Niet systematisch, enkel indien kliniek, biochemie en beeldvorming onvoldoende blijken te zijn.

## 2.7.4 Staging

### TNM-classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Tx</b>                           | Primaire tumor niet te beoordelen   |
| <b>T0</b>                           | Geen aanwijzingen voor een primaire tumor   |
| <b>Tis:</b>                         | Carcinoma in situ   |
| <b>T1</b>                           | Afgezonderde tumor zonder vasculaire invasie  |
| <b>T2a</b>                          | Afgezonderde tumor met vasculaire invasie   |
| <b>T2b</b>                          | Multipiele tumoren, met of zonder vasculaire invasie  |
| <b>T3</b>                           | Tumor penetreert het visceraal peritoneum of invadeert direct de omgevende extrahepatische structuren |
| <b>T4</b>                           | Tumor met periductale invasie   |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |   |
| <b>Nx</b>                           | Klieren niet te beoordelen  |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale lymfekliermetastasen   |
| <b>N1</b>                           | Regionale lymfekliermetastasen  |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |   |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen op afstand  |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand   |

## Fibrose score (F) & indeling in groepen

| Fibrosis score (F)* |   |       |    |
|---------------------|---|-------|----|
| F0                  | Fibrosis score 0-4 (none to moderate fibrosis)    |       |    |
| F1                  | Fibrosis score 5-6 (severe fibrosis or cirrhosis) |       |    |
| Stage grouping      |   |       |    |
| Stage I             | T1  | N0    | M0 |
| Stage II            | T2  | N0    | M0 |
| Stage IIIa          | T3  | N0    | M0 |
| Stage IIIb          | T4  | N0    | M0 |
| Stage IIIc          | Any T   | N1    | M0 |
| Stage IV            | Any T   | Any N | M1 |

\* Fibrosis score as defined by Ishak (Ishak, K. J Hepatol 1995; 22:696). The fibrosis score is reported because of its prognostic value in overall survival, but is not used to assign pathologic stage. Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.

## CLIP scoringsysteem

| Variable                                     | Score |
|--|-------|
| <b>Child-Pugh stage</b>                      |       |
| A  | 0     |
| B  | 1     |
| C  | 2     |
| <b>Tumor morphology</b>                      |       |
| Uninodular and extension $\leq$ 50 percent   | 0     |
| Multinodular and extension $\leq$ 50 percent | 1     |
| Massive or extension > 50 percent            | 2     |
| <b>Alpha-fetoprotein</b>                     |       |
| < 400  | 0     |
| $\geq$ 400                                   | 1     |
| <b>Portal vein thrombosis</b>                |       |
| No   | 0     |
| Yes  | 1     |

The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score has been used to predict survival in patients with hepatocellular carcinoma. The total score is derived by adding each of the subscores. In one study, median survival was 36, 22, 9, 7, and 3 months for patients in CLIP categories 0, 1, 2, 3, 4, and 6, respectively. Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31:840. Copyright © 2000 Elsevier Science

### 2.7.5 Behandelingsplan

- Klinisch onderzoek, leverfunctietest, AFP, CT-thorax en abdomen, NMR lever.
- CT-hersenen en botscan enkel indien anamnesticke aanwijzingen voor metastasering.
- Curatieve opzet:
  - \* Transplantatie
    - Enkel in geval van "beperkt HCC" vlg Milaan Criteria (= 1 nodule < 5 cm of maximum 3 nodules van < 3cm, afwezigheid van portalthrombose)
    - en minimum 6 maanden ethylvrij.
  - \* Resectie
    - Indien unieke nodule, normaal bilirubine, transaminases < 2 UNL en geen portale hypertensie.
  - \* Percutane destructie, nl. radiofrequency ablatie.
    - Indien nodule < 5 cm, percutaan bereikbaar en op afstand van grote vaten.
- Palliatieve opzet:
  - \* Chemo-embolisatie
    - Intra-arteriële injectie van radioactief Lipiodol
  - \* Systemische chemotherapie
    - Sorafenib
      - enkel in geval van Child A cirrhose en bij anatomopathologisch bewezen HCC.

### Richtlijnen

#### HCC in cirrotische lever:

- Child B of C:
  - \* Beperkt HCC vlg Milaan Criteria
    - Transplantatie
    - Indien contra-indicaties: percutane destructie.
  - \* Uitgebreid of gemetastaseerd HCC
    - Symptomatische behandeling.
- Child A:
  - \* Beperkt HCC
    - Transplantatie, al dan niet voorafgegaan door lokale behandeling (percutane destructie of radioactief Lipiodol).
    - Indien contra-indicaties voor transplantatie: resectie of percutane behandeling.
  - \* Uitgebreid HCC
    - Chemo-embolisatie.
  - \* Gemetastaseerd HCC
    - Sorafenib

#### HCC in niet-cirrotische lever:

- Resectie.

### 2.7.6 Follow up

- Na transplantatie: vlg. modaliteiten van transplantcentrum.
- Na resectie of percutane behandeling:
  - \* Klinisch onderzoek en biochemie (incl. AFP) elke 3 maand gedurende 1<sup>e</sup> jaar, waarna 6-maandelijks.
  - \* NMR lever maand 1, 3, 6, 12, 18 en 24, waarna jaarlijks.
  - \* RX Tx (conventionele radiotherapie van de thorax): 6-maandelijks.
  - \* Echo lever 6-maandelijks van 2<sup>de</sup> jaar.
- Indicaties voor MOC: altijd.

## 2.8 Het carcinoom van galblaas en galwegen

### 2.8.1 Definitie

Adenocarcinomen (95 %) van de intrahepatische galwegen, extrahepatische galwegen en galblaas.

### 2.8.2 Afkortingen

ERCP: endoscopische retrograde cholangiopancreaticografie

MRCP: magnetische resonantie cholangiopancreaticografie

EUS: endoscopische ultrasound

CA19.9: Cancer Associated Antigen 19.9

### 2.8.3 Incidentie en mortaliteit

Ongeveer 3 % van de digestieve tumoren.

2/3 tumoren van de galblaas (vaak vrouwen, vaak toevallig n.a.v. cholecystectomie).

1/3 Klatskin-tumoren of tumoren van de intrahepatische galwegen, soms diffuus en/of multifocaal.

### 2.8.4 Diagnose

- Vermoedelijke diagnose wordt gesteld d.m.v. echografie, CT-scan, MRCP, PET-CT en evt EUS (met of zonder punctie).
- Het uitvoeren van een ERCP is therapeutisch.
- In geval van histologisch bewijs van adenocarcinoom stelt zich vaak een probleem met de differentieel diagnose tussen metastasen van andere tumoren (pancreas, maag, colorectaal, long, borst).

### 2.8.5 Staging

Cfr. diagnose.

Aan te vullen met bloedanalyse (incl. CEA en C A 19.9), RX thorax, botscan, CT hersenen, evt PET-CT bij planning van resectie met curatieve intentie.

In dit geval is het niet strikt nodig pre-op een histologie te hebben (entmeta's!).

### Classificatie

AJCC Cancer Staging Manual

Is verschillend voor tumoren van de galblaas, intrahepatische galwegen (levertumoren), extrahepatische galwegen en ampulla van Vater.

Is meestal een "postoperatieve" classificatie of na laparotomie;

Zeer belangrijk (prognostisch) zijn de resectiemarges (R0, R1, R2).

### 2.8.6 Behandelingsplan

- Operabele en resecabele patiënten
  - \* Snel en grondig medico-chirurgisch overleg nog vóór iedere drainage en/of opacificatieprocedure (in geval van uitgebreide leverresecties volumetrie, preoperatieve laparoscopie kan nuttig zijn). Er is geen wetenschappelijke evidentie voor een nabehandeling na R0-resectie.
- Niet-operabele en/of niet resecabele patiënten (of geen R0-resectie)
  - \* Biliaire drainage met metalen of plastieken stents (prognose groter of kleiner dan zes maanden). Eventueel radiochemotherapie (IMRT dosis R-55 Gy in fracties van 1.8 Gy) of chemotherapie (combinatie 5-FU- Cisplatinum of Gemcitabine (niet terugbetaald)-Cisplatinum) bij goede PS.

### 2.8.7 Follow up

- Klinisch en anamnestic.
- Tumormarkercontrole.
- Indicatie voor MOC: altijd.

## 2.9 Het pancreascarcinoom

### 2.9.1 Definitie

Het klassieke pancreascarcinoom is een adenocarcinoom uitgaande van de exocriene pancreas, meestal vanuit de ductcellen.

Deze groep vertegenwoordigt ong. 90 % van alle pancreasca's.

Er zijn verscheidene histologische types.

Uitgesloten zijn de endocriene tumoren en de carcinoïde tumor van het pancreas.

### 2.9.2 Afkortingen

ERCP: Endoscopische Retrograde Cholangiopancreaticografie

### 2.9.3 Incidentie en mortaliteit

10/100.000, mortaliteit = incidentie.

Mortaliteit: zie prognose:

| Stadium | TNM           | 5-jaarsoverleving | Mediane overleving (mnd) |
|---------|---------------|-------------------|--------------------------|
| I       | T1-T2, N0M0   | 71 %              |                          |
| II      | T1-T3, N1, M0 | 10 %              | 23                       |
| III     | T4, anyN, M0  | 4 %               | 9,9                      |
| IV      | M1            | 0-4 %             | 5,5-7,5                  |

### 2.9.4 Diagnose

- Wordt meestal gesteld aan de hand van anamnese, klinisch onderzoek en echografie van het abdomen.
- Klinisch onderzoek, labo (incl. CEA en CA19.9), echografie abdomen, RX-thorax en CT-abdomen met vasculaire reconstructie (3-fasen).
- Optioneel:
  - \* MRI-pancreas (op specifieke indicatie, bvb. differentieel diagnose cystische letsels, twijfel omtrent resecabiliteit)
  - \* Echo-endoscopie al of niet met punctie
  - \* ERCP
  - \* PET scan
  - \* Laparoscopie (opsporing peritoneale meta's).

## 2.9.5 Staging

TNM-classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Tis</b>                          | Carcinoma in situ   |
| <b>T1</b>                           | Tumor beperkt tot de pancreas, maximaal 2 cm. in grootste diameter                      |
| <b>T2</b>                           | Tumor beperkt tot de pancreas, > 2 cm. in grootste diameter                             |
| <b>T3</b>                           | Directe uitbreiding in duodenum en/of ductus choledochus en/of peripancreatisch weefsel |
| <b>T4</b>                           | Directe uitbreiding in maag en/of milt en/of colon en/of grote bloedvaten               |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |   |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale lymfekliermetastasen aangetoond  |
| <b>N1</b>                           | Metastase(n) in regionale lymfklier(en)   |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |   |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen op afstand  |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand   |



## 2.9.6 Behandelingsplan

### Operabele tumoren

(R0; 10-15 % bij diagnose) en goede algemene conditie

- Chirurgie: Whipple operatie.
- (Neo-) adjuverende behandeling:
  - \* Postoperatieve chemotherapie is standaard
    - Gemcitabine 3 weken op 4 gedurende 6 cycli, zo snel mogelijk postoperatief (vanaf 3 weken).
  - \* Postoperatieve chemoradiotherapie te overwegen in geval van positieve resectiemarges (50 Gy/28 fracties met 5-FU of Gemcitabine).
  - \* Geen rol voor neoadjuvante chemo en/of radiotherapie

### Locoregionaal inoperabele tumoren

of slechte algemene conditie.

- Criteria voor inoperabiliteit:
  - \* Encasement Arteria Mesenterica Superior of Truncus Coeliacus > 50 % van de omtrek, lengte van contact > 2 cm.
  - \* Uitgebreide retroperitoneale invasie.
- Behandelingsopties:
  - \* Chemoradiotherapie IMRT 50-55 Gy in fracties van 1.8 Gy (Gemcitabine (niet terugbetaald) of 5-FU), bij voorkeur voorafgegaan door 3 cycli chemotherapie (Gemcitabine)
  - \* Chemotherapie (Gemcitabine)

### Gemetastaseerde ziekte

- Standaard chemotherapie:
  - \* Gemcitabine monotherapie (terugbetaald zo histologisch bewijs).
  - \* Niet terugbetaalde alternatieve schemata in 1<sup>e</sup> lijn: Gemcitabine + Capecitabine; Gemcitabine + Erlotinib.
  - \* Bij progressie in 1<sup>e</sup> lijn eventueel switch naar Cis-5FULV2
- Supportieve therapie:
  - \* Icterus: metalen expandeerbare stent zo overleving > 4-6 maanden, plastieken stent zo overleving < 6 maanden.
  - \* Plexus Coeliacus block ter pijncontrole.

## 2.9.7 Follow up

- Klinisch om de 3 maanden.
- Geen verhoogde overleving door systematisch uitvoeren van technische onderzoeken.
- Indicatie voor MOC: altijd.

### Belangrijkste literatuurverwijzingen

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

ESMO: Minimal Clinical Recommendations

FFCD: Cancerologie Digestive Group Study

Thésaurus de cancérologie: [www.snfge.com](http://www.snfge.com)

### **3 Pneumologische oncologie**

*Verantwoordelijke auteur: Dr. Lamont Jan*

*Verantwoordelijke updating: Dr. Lamont Jan*

*Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.*

#### **3.1 Niet-kleincellig longcarcinoom**

##### **3.1.1 Definitie**

Met de term niet-kleincellig longcarcinoom worden alle maligne longtumoren bedoeld die niet van het kleincellige type zijn. Deze verzamelnaam wordt frequent gebruikt omdat deze tumoren over het algemeen dezelfde aanpak en prognose hebben.

##### **3.1.2 Afkortingen**

NSCLC = NKCLC = Niet kleincellig long carcinoom.

FDG-PET: positron emissie tomografie met fluorodeoxyglucose.

EBUS: Endo Bronchiale Ultra Sound.

DLCO: diffusiecapaciteit.

EGRF: epidermale groeifactor receptor.

##### **3.1.3 Incidentie en mortaliteit**

75 % van de longkankers wordt veroorzaakt door NSCLC.

Longkanker is de meest frequente tumor bij de man, en bij de vrouw de op 2 na meest frequente.

Het is een zeer dodelijke tumor: 35 % van de overlijdens ten gevolge van kanker bij de man, en 22 % bij de vrouw, wordt veroorzaakt door longkanker.

De 5-jaarsoverleving, ongeacht het stadium, is 13%.

##### **3.1.4 Histologische types**

- Epidermoïd Epitheloom.
- Adenocarcinoom:
  - \* Solied
  - \* Papillair
  - \* Acinair
  - \* Bronchioalveolair.
- Large Cell carcinoom.
- Adenosquameus carcinoom.

##### **3.1.5 Diagnose**

- De diagnose wordt met zekerheid gesteld door het nemen van een biopsie, bij voorkeur van de primaire tumor.  
Dit kan door bronchoscopie, of door percutane biopsienamen onder CT geleide, of door EBUS.  
In bepaalde gevallen kan de diagnose pas gesteld worden door heelkundige resectie.
- Bij bewijs van maligniteit in metastase (mediastinum, lever, halsklier) en aanwezigheid van longtumor in afwezigheid van andere op tumor verdachte letsels is dit bewijs voldoende.

### 3.1.6 Staging

Bij een patiënt met verdachte diagnose van longkanker worden de volgende staging-onderzoeken verricht:

- RX-thorax, CT-thorax (snedes tot bovenpool nieren), echo abdomen, CT-hersenen, botscan, bronchoscopie.  
Het bilan houdt ook meestal in dat een uitgebreid bloedonderzoek gebeurt, een longfunctie en een rust-ECG.

In functie van de resultaten kan het zinvol zijn andere investigaties te verrichten:

- (bvb NMR bij Pancoast tumor).  
Het verrichten van een FDG-onco-PET scan in een ander centrum heeft vooral zijn plaats bij patiënten die na het eerste onderzoek (cfr hierboven) in aanmerking komen voor operatie.  
In sommige gevallen kan de diagnose pas bij chirurgie gesteld worden (mediastinoscopie of resectie).  
Soms zal een EBUS nodig zijn.

#### TNM classificatie:

- **Tumor (T):**
  - \* **TX** primaire tumor kan niet worden beoordeeld, of tumor aangetoond met aanwezigheid van maligne cellen in sputum of bronchusaspiraats zonder aantoonbaar te zijn met beeldvorming of bronchoscopie.
  - \* **T0** geen evidentie voor primaire tumor.
  - \* **Tis** carcinoma in situ.
  - \* **T1** Tumor  $\leq$  3 cm in de grootste diameter, omringd door long of viscerale pleura zonder bronchoscopische evidentie voor invasie meer proximaal dan de lobaire bronchus (d.w.z. niet in de hoofdbronchus).
    - **T1a** Tumor  $\leq$  2 cm in de grootste diameter.
    - **T1b** Tumor  $>$  2 cm en  $\leq$  3 cm in de grootste diameter.
  - \* **T2** Tumor  $>$  3 cm en  $\leq$  7 cm met een van de volgende eigenschappen: invasie van de hoofdbronchus  $\leq$  2 cm van de carina; invasie viscerale pleura; met atelectase of post-obstructieve pneumonie uitbreidend tot de hilus, maar niet de volledige long.
    - **T2a** Tumor  $>$  3 cm en  $\leq$  5 cm in de grootste diameter.
    - **T2b** Tumor  $>$  5 cm en  $\leq$  7 cm.
  - \* **T3** Tumor  $>$  7 cm of een tumor met rechtstreekse invasie van één van de volgende structuren: thoraxwand (inclusief superior sulcus tumoren), diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, pariëtale pleura, pericard.  
Tumor in de hoofdbronchus  $<$  2 cm distaal van de hoofdcarina zonder invasie van de carina, atelectase of post-obstructieve pneumonie van de volledige long; afzonderlijke nodule in dezelfde kwab.
  - \* **T4** Tumor van elke grootte met invasie van één van de volgende structuren: mediastinum, hart, grote bloedvaten, trachea, nervus recurrens, slokdarm, wervellichaam, carina.  
Aparte longnodule in een andere ipsilaterale kwab.
- **Regionale lymfeklieren (N):**
  - \* **NX** regionale lymfeklieren zijn niet te beoordelen.
  - \* **N0** geen regionale lymfeklier metastasering.
  - \* **N1** Metastase in de ipsilaterale peribronchiale en/of ipsilaterale hilaire lymfeklieren en/of intrapulmonale lymfeklieren, inclusief door directe invasie.
  - \* **N2** Metastase in de ipsilaterale en/of subcarinale lymfeklieren.
  - \* **N3** Metastase in de contralaterale mediastinale, contralaterale hilaire, ipsilaterale of contralaterale scalenus of supraclaviculaire lymfeklieren.

- **Metastase op afstand (M):**

- \* **MX** metastasering op afstand is niet te beoordelen.
- \* **M0** geen metastasering op afstand.
- \* **M1** metastasering op afstand.
  - **M1a** aparte tumornodule in een contralaterale kwab.  
Tumor met pleurale nodules, of maligne pleura- of pericard uitstorting.
  - **M1b** metastasering op afstand.
- \* **Mx** aanwezigheid van metastasen op afstand kan niet onderzocht worden.

Men onderscheidt:

Klinische stadiëring (RX, CT, mediastino, PET scan), aangeduid met c;

Pathologische stadiëring aangeduid met p,

Post-therapie stadiëring, aangeduid met y.

### 3.1.7 Behandelingsplan

#### Informatie per type ingreep

##### HEELKUNDIGE RESECTIE.

- Zo mogelijk lobectomie.  
Indien noodzakelijk pneumectomie (peroperatieve beslissing).
- Criteria voor medische operabiliteit:
  - \* Bij gekende cardiale problematiek: op advies van de cardiologen.
  - \* Pulmonaal: de verwachte postoperatieve één-seconde-waarde moet > 1 liter zijn, en de preoperatieve DLCO moet meer dan 50 % bedragen.

##### RADIOTHERAPIE

- Curatieve intentie: meestal meer dan 50 Gray.
- Palliatief, bvb bij hemoptoe.
- Concomitant: gelijktijdig met chemotherapie dosis van 66 Gray of meer.

##### CHEMOTHERAPIE:

- Postoperatief adjuvant:
  - \* Cisplatinum (80mg/m<sup>2</sup>, D1) en Navelbine (25 mg/m<sup>2</sup> D1 en D8) per 3 weken.  
(te starten 4 tot 8 weken postoperatief). 3 kuren.
- Inductiechemotherapie:
  - \* Cisplatinum (80mg/m<sup>2</sup>, D1) en Gemzar (1250mg/m<sup>2</sup>, D1 en D8) per 3 weken. 3 kuren.
- Palliatief (bij botmeta's...):
  - \* Eerste lijn: (Cis)platinum houdend doublet, om de 3 weken, 4 tot 6 kuren.
    - Cisplatinum 80 mg/m<sup>2</sup> D1.
    - Indien insufficiëntie of nierinsufficiëntie contra-indicatie voor Cisplatinum: Carboplatinum AUC5.
    - Navelbine 25 mg/m<sup>2</sup> D1 en 8 of Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> D1 en 8  
(andere opties: Taxotere of Alimta).
    - Alternatief: Iressa monotherapie indien EGFR mutatie analyse +
  - \* Tweede lijn: opties
    - Taxotere 75 mg/m<sup>2</sup> om de 3 weken tot progressie.
    - Alimta 500 mg/m<sup>2</sup> om de 3 weken, 6 kuren (enkel indien niet-spinocellulair ca)
    - Tarceva 150 mg PO/d tot progressie, indien EGFR IHC +
- Concomitant:
  - \* Cisplatinum (50 mg/m<sup>2</sup>, D1 en 8) en Etoposide (50 mg/m<sup>2</sup> D1-5), om de 4 weken, 4 kuren.
  - \* Mogelijks consolidatie nadien.

## Informatie per stadium

- STADIUM 0: Carcinoma in situ: verwijzing fluoro bronchoscope en laser (Université Catholique Louvain).
- STADIUM Ia:
  - \* T1a/bN0M0: heekundige resectie (indien medisch inoperabel: radiotherapie met curatieve intentie).
- STADIUM Ib:
  - \* T2a/bN0M0: heekundige resectie (indien medisch inoperabel: radiotherapie met curatieve intentie). Postoperatieve chemotherapie wordt aan patiënt voorgesteld.
- STADIUM IIa:
  - \* T1a/bN1M0 of T2b N0 M0 of T2a N1 M0: heekundige resectie (indien medisch inoperabel: radiotherapie met curatieve intentie). Postoperatieve chemotherapie wordt aan patiënt voorgesteld.
- STADIUM IIb:
  - \* T2bN1M0 of T3N0M0: heekundige resectie (indien medisch inoperabel: radiotherapie met curatieve intentie). Postoperatieve chemotherapie wordt aan patiënt voorgesteld.
- STADIUM IIIa:
  - \* T3N1M0: heekundige resectie (indien medisch inoperabel: radiotherapie met curatieve intentie). Postoperatieve chemotherapie wordt aan patiënt voorgesteld.
  - \* T1-3N2M0: na bewezen mediastinoscopie of EBUS, niet massieve klieren: Inductiechemotherapie. dan radiotherapie indien stabiele ziekte of progressieve ziekte, tenzij minimale N2, dan evt.heelkunde.
  - \* T4N0-1M0: indien chirurgisch resecabel: Heelkunde, anders concomitante chemotherapie overwegen.
- STADIUM IIIB
  - \* T4N2M0: indien fitte patiënt: Concomitante radiochemotherapie, zo niet: inductiechemo, dan radiotherapie.
  - \* T elke N3M0: overweeg concomitante radiochemotherapie (indien fitte patiënt), anders 'palliatieve' chemotherapie.
- STADIUM IV: T elke N elke M1
  - \* Indien symptomatische hersenmeta: eerst bestralen, als dan algemene toestand in orde is: palliatieve chemotherapie.
  - \* Indien andere meta: palliatieve chemotherapie, eventueel combinatie met radiotherapie op meta.

### 3.1.8 Follow up

- De opvolging van patiënten met respiratoire tumoren na behandeling gebeurt door de pneumoloog.
- Na curatieve lobectomie wordt de patiënt aanvankelijk om de 3 maanden gevolgd, met RX-thorax en/of CT- thorax. Na een jaar wordt in principe een bronchoscope verricht. De verdere opvolging kan dan meestal om de 6 maanden gebeuren.
- Na curatieve pneumonectomie kan overwogen worden de bronchoscope na een jaar achterwege te laten.
- Na radio(chemo)therapie met curatieve intentie gebeurt de follow-up 3-maandelijks gedurende het 1e jaar.
- In palliatieve situaties gebeurt de follow-up zeer sterk afhankelijk van de situatie van de patiënt, hiervoor richtlijnen opstellen is niet zinvol. Algemeen kan gesteld worden dat na complete remissie follow-up 3-maandelijks of vroeger aangewezen is.
- Indicaties voor MOC: alle nieuwe patiënten; pre-operatief; bij therapiewijziging.

## 3.2 Kleincellig longcarcinoom

### 3.2.1 Definitie

Met de term kleincellig longcarcinoom worden alle maligne longtumoren bedoeld die van het kleincellige type zijn.

### 3.2.2 Afkortingen

SCLC = KCLC = kleincellig long carcinoom.

EBUS = Endo Bronchiale Ultra Sound.

### 3.2.3 Incidentie en mortaliteit

25 % van de longkankers wordt veroorzaakt door SCLC.

Longkanker is de meest frequente tumor bij de man, en bij de vrouw de op 2 na meest frequente.

Zeer dodelijke tumor: 35% van de overlijdens t.g.v. van kanker bij de man, en 22 % bij de vrouw.

Mediane overleving is niet meer dan 20 maanden.

### 3.2.4 Diagnose

- De diagnose wordt met zekerheid gesteld door het nemen van een biopsie, bij voorkeur van de primaire tumor.  
Dit kan door bronchoscopie, of door percutane biopsienamen onder CT geleide of EBUS.  
In bepaalde gevallen kan de diagnose pas gesteld worden door heerkundige resectie.
- Bij bewijs van maligniteit in metastase (mediastinum, lever, halsklier) en aanwezigheid van longtumor in afwezigheid van andere op tumor verdachte letsels is dit bewijs voldoende.
- Bij een patiënt verdacht voor de diagnose longkanker wordt in principe de volgende diagnostiek verricht: RX-thorax, CT-thorax (snedes tot bovenpool nieren), echo abdomen, CT hersenen, botscan, bronchoscopie.  
Het bilan houdt meestal een uitgebreid bloedonderzoek in, een longfunctie en een rust ECG.
- In functie van de resultaten kan het zinvol zijn andere investigaties te verrichten (bv NMR bij Pancoast tumor).  
Het verrichten van een FDG-onco-PET scan in een ander centrum heeft vooral zijn plaats bij patiënten die na eerste onderzoek (cfr hierboven) in aanmerking komen voor operatie.  
In sommige gevallen kan de diagnose pas bij chirurgie gesteld worden (mediastinoscopie, resectie of EBUS).

### 3.2.5 Staging

#### TNM classificatie:

- **Tumor (T):**

- \* **TX** primaire tumor kan niet worden beoordeeld, of tumor aangetoond met aanwezigheid van maligne cellen in sputum of bronchusaspiraats zonder aantoonbaar te zijn met beeldvorming of bronchoscopie.
- \* **T0** geen evidentie voor primaire tumor.
- \* **Tis** Carcinoma in situ.
- \* **T1** Tumor = < 3 cm in de grootste diameter, omringd door long of viscerale pleura zonder bronchoscopische evidentie voor invasie meer proximaal dan de lobaire bronchus (d.w.z. niet in de hoofdbronchus).
  - **T1a** Tumor = < 2 cm in de grootste diameter.
  - **T1b** Tumor > 2 cm en = < 3 cm in de grootste diameter.
- \* **T2** Tumor > 3 cm en = < 7 cm met één van de volgende eigenschappen: invasie van de hoofdbronchus = > 2 cm van de carina; invasie viscerale pleura; met atelectase of post-obstructieve pneumonie uitbreidend tot de hilus, maar niet tot de volledige long.
  - **T2a** Tumor > 3 cm en = < 5 cm in de grootste diameter.
  - **T2b** Tumor > 5 cm en = < 7 cm.
- \* **T3** Tumor > 7 cm of een tumor met rechtstreekse invasie van één van de volgende structuren: thoraxwand (inclusief superior sulcus tumoren), diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, pariëtale pleura, pericard. Tumor in de hoofdbronchus < 2 cm distaal van de hoofdcarina zonder invasie van de carina, atelectase of post-obstructieve pneumonie van de volledige long; afzonderlijke nodule in dezelfde kwab.
- \* **T4** Tumor van elke grootte met invasie van één van de volgende structuren: mediastinum, hart, grote bloedvaten, trachea, nervus recurrens, slokdarm, wervellichaam, carina. Aparte long nodule in een andere ipsilaterale kwab.

- **Regionale lymfeklieren (N):**

- \* **NX** regionale lymfeklieren zijn niet te beoordelen.
- \* **N0** geen regionale lymfeklier metastasering.
- \* **N1** metastase in de ipsilaterale peribronchiale en/of ipsilaterale hilaire lymfeklieren en/of intrapulmonale lymfeklieren, inclusief door directe invasie.
- \* **N2** metastase in de ipsilaterale en/of subcarinale lymfeklieren.
- \* **N3** metastase in de contralaterale mediastinale, contralaterale hilaire, ipsilaterale of contralaterale scalenus of supraclaviculaire lymfeklieren.

- **Metastase op afstand (M):**

- \* **MX** metastasering op afstand is niet te beoordelen.
- \* **M0** geen metastasering op afstand.
- \* **M1** metastasering op afstand.
  - **M1a** aparte tumor nodule in een contralaterale lob. Tumor met pleurale nodules, of maligne pleura- of pericard uitstorting.
  - **M1b** metastasering op afstand.
- \* **Mx:** aanwezigheid van metastasen op afstand kan niet onderzocht worden.

Men onderscheidt:

Klinische stadiëring (RX, CT, mediastino, PET scan), aangeduid met **c**;

Pathologische stadiëring aangeduid met **p**,

Post-inductie therapie stadiëring, aangeduid met **y**.



Meer frequent wordt de volgende stadiëring gebruikt:

- Limited disease: tumorale massa beperkt tot een thoraxhelft, mediastinum inbegrepen.
- Extensive disease: alle andere situaties.

### 3.2.6 Behandelingsplan

- Very Limited disease (T1N0M0):
  - \* Heelkunde (lobectomie), dan chemo.
- Limited disease:
  - \* Standaard:  
Afhankelijk van de performantie Carboplatinum (AUC 5, D1) of Cisplatinum (80 mg/m<sup>2</sup>, D1) en Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>, D1-2-3);  
om de 3 weken bij voorkeur (anders om de 4 weken),  
6 kuren en locoregionale en pancraniële radiotherapie.
  - \* Te overwegen als goede performantie:  
Cisplatinum (80 mg/m<sup>2</sup>, D1) en Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>, D1-2-3)  
om de 3 weken en concomitante radiotherapie (25 x 2 Gray).  
Nadien pancraniële radiotherapie.
- Extensive disease:
  - \* Carboplatinum (AUC5, D1) en Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> D1-2-3) om de 4 weken, 6 kuren.  
Bij respons pancraniële radiotherapie voorstellen aan patiënt.
- Bij recidief tussen dag 45 – dag 180:  
Topotecan 2.3 mg/m<sup>2</sup> gedurende 5 dagen om de 4 weken.
- Bij recidief na dag 180:  
Herinstellen van vorige behandeling.

### 3.2.7 Follow up

- De opvolging van patiënten met respiratoire tumoren na behandeling gebeurt door de pneumoloog.
- Follow-up meestal op 2 of 3-maandelijkse basis gedurende het 1e jaar.

Indicaties voor MOC: alle nieuwe patiënten; vóór radiotherapie te starten.

### 3.3 Pleurale tumoren

#### 3.3.1 Definitie

De belangrijkste primaire maligne tumor van de pleura is het maligne mesotheliom. Daarnaast worden frequent pleurale metastasen gezien, vooral vanuit de volgende primaire haarden: long, borst, lymfoom.

#### 3.3.2 Incidentie en mortaliteit

Het maligne mesotheliom metastaseert meestal pas in een zeer laat stadium, maar kent een grote morbiditeit door lokale snelle uitbreiding. De incidentie is gerelateerd aan asbestexpositie, al of niet gecombineerd met nicotinegebruik.

#### 3.3.3 Histologische types

Qua histologie van het maligne mesotheliom kunnen we volgend onderscheid maken:

- Epitheliaal
- Sarcomateus
- Bifasisch
- Ongedifferentieerd

#### 3.3.4 Diagnose

- Meestal wordt de diagnose gesteld na pleurapunctie waarbij maligne pleuritis wordt vastgesteld. Een negatief resultaat bij punctie sluit echter maligniteit geenszins uit.
- De zekerheidsdiagnose wordt gesteld bij voorkeur door biopsiename (thoracoscopie verdient voorkeur boven blinde biopsie).
- Bij het vermoeden van een mesotheliom wordt verricht: RX-thorax, CT-thorax, CT-hersenen, echo abdomen, botscan, pleurapunctie.

#### 3.3.5 Staging

##### TNM-classificatie:

- **Tumor (T)**
  - \* **Tx** primaire tumor niet te beoordelen.
  - \* **T0** primaire tumor niet aantoonbaar.
  - \* **T1** tumoruitbreiding in de ipsilaterale pariëtale pleura.
  - \* **T1a**: geen viscerale invasie.
  - \* **T1b**: focale invasie van de viscerale pleura.
  - \* **T2** tumoruitbreiding in ipsilaterale long, diafragma, confluentie viscerale pleura.
  - \* **T3** tumoruitbreiding in endothoracale fascia, mediastinaal vet, focaal in de thoraxwand en/of pericard niet-transmuraal.
  - \* **T4**: tumoruitbreiding in de contralaterale pleura, peritoneum, thoraxwand of mediastinum, plexus brachialis, myocard, wervelzuil en/of pericard (effusie).
- **Regionale lymfeklieren (N):**
  - \* **Nx** regionale lymfklieren niet te beoordelen.
  - \* **N0** geen metastasen in regionale lymfeklieren
  - \* **N1** metastase(n) in ipsilaterale peribronchiale en/of ipsilaterale hilus lymfeklieren, of als er sprake is van doorgroei in omgevende structuren.
  - \* **N2** metastase(n) in ipsilaterale mediastinale en/of in subcarinale lymfeklier(en) of klieren langs mamma interna.
  - \* **N3** metastase(n) in contralaterale mediastinale klier(en), mamma interna, contralaterale hilusklier(en) en/of ipsilaterale of contralaterale scalenus klier(en) of supraclaviculaire klier(en), halsklieren.

- **Metastasen op afstand (M):**

- \* **Mx** metastasen op afstand niet te beoordelen.
- \* **M0** geen metastasen op afstand aantoonbaar.
- \* **M1** metastasen op afstand.

### **3.3.6 Behandelingsplan**

- Indien mogelijk chirurgische pleurectomie.
- Zo niet: Pleurodese (talkpoudrage met video assisted thoracoscopie).
- Indien algemene toestand het toelaat: contact met UZ voor inclusie multi-modality trial.
- Chemotherapie:  
Cisplatinum (80mg/m<sup>2</sup>,D1) – Alimta (500mg/m<sup>2</sup>, D1) om de 3 weken bij terugbetaalde medicatie.  
Indien niet: contact met UZ of er studieprotocol is.

### **3.3.7 Follow up**

De opvolging gebeurt door de pneumoloog; deze is afhankelijk van de status bij eerste diagnose.

Indicaties voor MOC: bij eerste diagnose; preoperatief.

## 3.4 Carcinoïd

### 3.4.1 Definitie

Het bronchiale carcinoïd is een vrij zeldzame, meestal centraal gelegen maligne bronchustumor met langzame groei en geringe tendens tot metastasering.

Het carcinoïd is een neuro-endocriene tumor van de long of thymus met beperkte of geen invasiviteit. Op morfologische gronden onderscheidt de patholoog een typisch en een atypisch carcinoïd. Hiervoor zijn ruime bipten noodzakelijk.

### 3.4.2 Incidentie en mortaliteit

Het carcinoïd van de long is zeldzaam.

De overleving op 5 jaar bedraagt 90 % bij volledige resectie.

### 3.4.3 Diagnose

- Om tot een sluitende diagnose te komen moet een biopsie worden verricht. Het letsel heeft wel de neiging snel te bloeden.
- Een bronchoscopie moet zeker gebeuren.

### 3.4.4 Staging

- Een RX-thorax en een CT-thorax zijn nodig.
- Omdat moet gedifferentieerd worden met andere vormen van longkanker (vooral NSCLC), zullen meestal ook deze stagingonderzoeken gebeuren (zie richtlijn NSCLC).
- Als er in de kliniek van patiënt argumenten zijn om te denken aan een carcinoïd, kan bepaling van 5HIAA (5 hydroxy indol azijn zuur) in de urine nuttig zijn.

### 3.4.5 Behandelingsplan

- Resectie (lobectomie).  
Endobronchiale resectie is meestal niet voldoende.
- Indien palliatief:
  - \* Chemotherapie:  
Carboplatinum AUC 5 of Cisplatinum 80 mg/m<sup>2</sup> D1  
Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> D1-2-3, om de 3 weken indien de algemene toestand het toelaat.

### 3.4.6 Follow up

- Opvolging gebeurt door de pneumoloog; deze is afhankelijk van de status bij eerste diagnose.
- Indicaties voor MOC: altijd.

## 3.5 Thymustumoren

### 3.5.1 Definitie

Een thymoom is een tumor van de thymus.

Het betreft meestal epitheliale tumoren.

Daarnaast onderscheidt men ook het thymuscarcinoom, dat zeer zeldzaam is.

De prognose wordt bepaald door de macroscopische en microscopische invasie.

### 3.5.2 Afkortingen

APD: automatische peritoneale dialyse

### 3.5.3 Incidentie en mortaliteit

20 % van de massa's die zich presenteren in het bovenste voorste mediastinum zijn thymustumoren.

De meeste patiënten met thymomen hebben ofwel geen symptomen, ofwel paraneoplastische symptomen.

De overleving op 5 jaar bedraagt 90 % als er geen invasie is.

### 3.5.4 Histologische types

Qua histologie van de maligne epitheliale tumoren van de thymus kunnen we de volgende histologie onderscheiden:

- Maligne of invasief thymoom.
  - \* Epitheliaal.
  - \* Lymfocytair.
  - \* Gemengd lymfocytair-epitheliaal.
- Thymuscarcinomen.
  - \* Epidermoïd epitheloom.
  - \* Lymfo-epithelioma-like carcinoma.

### 3.5.5 Diagnose

- Er gebeurt steeds een RX- en CT-thorax.
- Verder een ECG, een longfunctie en een bloedafname (evt. acetylcholinesterase op indicatie); indien nodig NMR.
- Indien verdenking op thymoom zeer groot en goede omkapseling:
  - \* kan na MOC beslist worden tot diagnostische volledige resectie via sternotomie zonder voorafgaande APD.

### 3.5.6 Staging

#### TNM-Classificatie

- **Tumor (T):** T Primaire tumor.
  - \* **T1** macroscopisch ingekapseld en microscopisch geen invasie van het kapsel.
  - \* **T2** macroscopische adhesie of invasie in omgeving vetweefsel of mediastinale pleura, of microscopische invasie in kapsel.
  - \* **T3** invasie in omgevende weefsels.
  - \* **T4** pleurale of pericardiale disseminatie.
- **Regionale lymfeklieren (N):**
  - \* **N0** geen lymfekliermetastasen.
  - \* **N1** anterieure mediastinale klieren aangetast.
  - \* **N2** intra-thoracale lymfeklieren (niet N1) aangetast.
  - \* **N3** extra-thoracale lymfeklieren aangetast.
- **Metastasen op afstand (M):**
  - \* **M0** geen hematogene metastasen.
  - \* **M1** hematogene metastasen.

#### Classificatie volgens Masaoka systeem:

|             |   |
|-------------|---|
| STADIUM I   | Completely encapsulated tumor   |
| STADIUM II  | Tumor that invades adjacent thymus, mediastinal fat, or mediastinal pleura.           |
| STADIUM III | Tumor that invades surrounding structures such as lung, pericardium or great vessels. |
| STADIUM IVa | Tumor with pleura or pericardial metastases.  |
| STADIUM IVb | Tumor with lymphogenous or hematogenous metastases.                                   |

### 3.5.7 Behandelingsplan

- STADIUM I: T1N0M0:
  - \* Chirurgische resectie.
- STADIUM II en III: T2-3N0M0:
  - \* Maximale resectie (debulking) en postoperatieve radiotherapie.
- STADIUM IV:
  - \* Chirurgie en radiotherapie en chemotherapie (Cisplatinum door oncoloog).
- Irreseceabele tumor: inductiechemotherapie, chirurgie en postoperatieve radiotherapie.

### 3.5.8 Follow up

- De opvolging gebeurt door de pneumoloog; deze is afhankelijk van de status bij eerste diagnose.
- Indicaties voor MOC: altijd.



## **4 Weke delen sarcomen**

*Verantwoordelijke auteur: Dr. Wulfrank Denis*

*Verantwoordelijke updating: Dr. Wulfrank Denis*

*Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.*

### **4.1 Definitie**

Hier worden de tumoren uitgaande van de weke weefsels (bindweefsel, subcutane weefsels, vet, spieren, synovia, zenuwen, bloedvaten...) besproken.

Sarcomen uitgaande van het bot (osteosarcoom, Ewing sarcoom) worden steeds verwezen naar het UZG, en worden hier niet besproken.

De GIST tumoren worden behandeld bij de digestieve tumoren.

De meest voorkomende lokalisaties zijn: oppervlakkige sarcomen (cutane/subcutane weefsels), retroperitoneale sarcomen, mediastinale sarcomen en sarcomen van de extremiteiten.

### **4.2 Afkortingen**

RT: radiotherapie

HK: heelkunde

MOC: multidisciplinair oncologisch consult

GIST: gastro intestinale stromale tumor

STS: soft tissue sarcomas

### **4.3 Incidentie en mortaliteit**

Weke delen sarcomen zijn zeldzame tumoren (hoogstens 0.5 % van alle nieuwe tumoren).

De prognose is sterk gevarieerd, naargelang de graad van differentiatie, snelheid van groei, en al dan niet metastasering op afstand.



#### 4.4 Histologische types

- Fibrosarcoma
  - \* Infantile fibrosarcoma
  - \* Dermatofibrosarcoma protuberans
  - \* Malignant fibrous histiocytoma
- Liposarcoma
  - \* Well-differentiated liposarcoma
  - \* Myxoid liposarcoma
  - \* Round cell liposarcoma
  - \* Pleomorphic liposarcoma
- Leiomyosarcoma
  - \* Rhabdomyosarcoma
- Angiosarcoma
  - \* Malignant hemangiopericytoma
- Malignant mesothelioma
- Alveolar soft part sarcoma
- Malignant MPNST
- Neuroblastoma
  - \* Ganglioneuroblastoma
- Synovial sarcoma
- Extraskelletal chondrosarcoma
- Myxoid chondrosarcoma
- Mesenchymal chondrosarcoma
- Extraskelletal osteosarcoma
- Extraskelletal Ewing's sarcoma/PNET
- Malignant granular cell tumor
- Epithelioid sarcoma
- Clear cell sarcoma

#### 4.5 Classificatie

Voor de classificatie van tumoren van de weke delen en het bot wordt de classificatie van de WHO gevolgd (World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics: Tumours of Soft Tissue and Bone; Eds.: C.D.M. Fletcher, K.K. Unni, and F. Mertens; IARC Press, Lyon, 2000).

Graad: I, II of III. De twee belangrijkste systemen voor gradering zijn deze van de NCI ("National Cancer Institute") en de FNCLCC ("Fédération Nationale de Centres de lutte Contre le Cancer") (referenties: WHO-handboek en: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors; Eds.: S.W. Weiss and J.R. Goldblum; Mosby, St. Louis, 2001).

Het NCI-systeem evalueert de volgende parameters:  
histologische diagnose, cellulariteit, cellulaire pleiomorfie, mitotische activiteit en necrose.

### **Gradering volgens het FNCLCC-systeem:**

- Tumordifferentiatie
  - \* Score 1: Sarcoma dat lijkt op normaal adult mesenchymaal weefsel. (bv. goed gedifferentieerd liposarcoma).
  - \* Score 2: Sarcoma waarvoor er geen twijfel is over de histologische typering. (bv. "alveolar soft part sarcoma").
  - \* Score 3: Embryonale en ongedifferentieerde sarcomen; sarcomen waarvan het type onzeker is.
- Mitosen
  - \* Score 1: 0-9/10 HPF
  - \* Score 2: 10-19/10 HPF
  - \* Score 3: > 20/10 HPF
- Tumornecrosis (microscopisch)
  - \* Score 0: geen necrose.
  - \* Score 1: < 50 % tumornecrose.
  - \* Score 2: > 50 % tumornecrose.
- Histologische graad
  - \* Graad 1: Totale score 2, 3
  - \* Graad 2: Totale score 4, 5
  - \* Graad 3: Totale score 6, 7, 8

### **Verder worden ook gerapporteerd:**

- Grootte: maximale diameter.
- Lokalisatie: subcutis, spieren, lichaamsholte.
- Snedevlakken: positief / negatief (zo minder dan 1, 5 cm wordt de kortste afstand tot het snedevlak gegeven).
- Lymfeklieren: negatief / positief.
- Necrose: afwezig/aanwezig (%).
- Bijkomende studies: cytogenetica, moleculaire biologie, of ingevroren materiaal.

### **4.6 Diagnose**

- Beeldvorming is belangrijk: CT-scan, MRI, evt. PET en scintigrafie.
- Histologische diagnose is meestal noodzakelijk, maar de biopsiename moet gebeuren in overleg met de oncologen en chirurgen, om eventuele curatieve behandeling niet in het gedrang te brengen. (traject van de biopsie!).
- Niet uitzonderlijk betreft het een toevallige diagnose ter gelegenheid van een ingreep voor ogenschijnlijk banale problematiek.

#### 4.6.1 Staging

Voor correcte staging is vaak uitgebreide beeldvorming noodzakelijk, met MRI van de primaire tumor, en steeds ook een CT- thorax.

Het uiteindelijke stadium is een combinatie van klinische/radiologische en histologische gegevens.

##### Grading:

Gx: Grade cannot be assessed

G1: Well differentiated

G2: Moderately differentiated

G3: Poorly differentiated

G4: Poorly differentiated or undifferentiated

Hoewel het TNM systeem meest gebruikt is, wordt voor de sarcomen ook frequent het AJCC staging systeem gebruikt.

| TNM  | AJCC staging  |
|--|---|
| <p><b>Tx:</b> Primary tumor cannot be assessed.</p> <p><b>T0:</b> No evidence of primary tumor.</p> <p><b>T1:</b> Tumor <math>\leq</math> 5 cm in greatest dimension.</p> <p><b>T1a:</b> Superficial tumor.</p> <p><b>T1b:</b> Deep tumor.</p> <p><b>T2:</b> Tumor &gt; 5 cm in greatest dimension.</p> <p><b>T2a:</b> Superficial tumor.</p> <p><b>T2b:</b> Deep tumor.</p> <p><b>Note:</b> Superficial tumor is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia; deep tumor is located either exclusively beneath the superficial fascia, or superficial to the fascia with invasion of or through the fascia, or both superficial yet beneath the fascia.</p> <p>Retroperitoneal, mediastinal, and pelvic sarcomas are classified as deep tumors.</p> <p><b>Regional lymph nodes (N):</b></p> <p><b>Nx:</b> Regional lymph nodes cannot be assessed.</p> <p><b>N0:</b> No regional lymph node metastasis.</p> <p><b>N1:</b> Regional lymph node metastasis</p> <p><b>Note:</b> Presence of positive nodes (N1) is considered stage IV.</p> <p><b>Distant metastasis (M)</b></p> <p><b>Mx:</b> Distant metastasis cannot be assessed.</p> <p><b>M0:</b> No distant metastasis.</p> <p><b>M1:</b> Distant metastasis.</p> | <p><b>Stage I tumor</b> is defined as low-grade, superficial, and deep.</p> <p>G1, T1a, N0, M0</p> <p>G1, T1b, N0, M0</p> <p>G1, T2a, N0, M0</p> <p>G1, T2b, N0, M0</p> <p>G2, T1a, N0, M0</p> <p>G2, T1b, N0, M0</p> <p>G2, T2a, N0, M0</p> <p>G2, T2b, N0, M0</p> <p><b>Stage II tumor</b> is defined as high-grade, superficial, and deep.</p> <p>G3, T1a, N0, M0</p> <p>G3, T1b, N0, M0</p> <p>G3, T2a, N0, M0</p> <p>G4, T1a, N0, M0</p> <p>G4, T1b, N0, M0</p> <p>G4, T2a, N0, M0</p> <p><b>Stage III tumor</b> is defined as high-grade, large, and deep.</p> <p>G3, T2b, N0, M0</p> <p>G4, T2b, N0, M0</p> <p><b>Stage IV</b> is defined as any metastasis to lymph nodes or distant sites.</p> <p>Any G, any T, N1, M0</p> <p>Any G, any T, N0, M1</p> |

#### **4.7 Behandeling**

- De behandeling is afhankelijk van de lokalisatie. In de regel wordt gestreefd naar complete resectie. Postoperatieve RT bij positieve of nipte sneevlakken. Adjuverende chemotherapie is niet de algemene regel.
- Alle gevallen van STS worden obligeert op de MOC besproken, indien mogelijk steeds pre-operatief.

#### **RETROPERTITONEALE SARCOMEN**

- Meestal liposarcomen.
- Volledige resectie is cruciaal voor genezing. Aanliggende organen, zoals milt, nier, colon moeten niet zelden worden opgeofferd. Het plaatsen van clips met het oog op postoperatieve RT is de regel.
- In de regel steeds postoperatieve RT (dosis 50 Gy, met boost op nipte of positieve sneevlakken, evt. IMRT).
- Adjuverende of neo-adjuvante chemotherapie is geen standaard therapie.
- Bij lokaal recidief: re-excisie indien mogelijk. Bij low grade liposarcomen kan herhaalde debulking goede resultaten geven.

#### **SARCOMEN VAN DE EXTREMITETEN**

- Lidmaatsparende heekunde al dan niet in combinatie met postoperatieve RT heeft de voorkeur. De resectie is een volledige resectie en-bloc, zonder insnijden in de tumor. Men streeft naar vrije marges van minstens 0.5 cm.
- Indien lidmaatsparende behandeling niet mogelijk is, moet amputatie worden overwogen.
- Postoperatieve RT is de regel, met dosis 55-60 Gy na volledige resectie en 70 Gy bij positieve sneevlakken. Het bestralingsvolume moet voldoende ruim worden genomen, afhankelijk van de CT/MRI bevindingen en het operatieverslag. Bij low grade liposarcomen met ruime marge, zeker indien oppervlakkig gelegen, kan RT worden gereserveerd voor het geval er een recidief zou optreden.
- Bij lokaal recidief: re-excisie (evt met RT indien primair niet nabestraald) indien mogelijk. Indien onmogelijk kan amputatie nodig zijn. Geïsoleerde lidmaatperfusie kan worden overwogen (in dat geval verwijzing naar UZG).
- Adjuverende chemotherapie is de regel bij rhabdomyosarcomen. Dit zijn echter meestal kinderen, en deze worden obligeert verwezen naar UZG.
- Er is een Italiaanse studie die een survival benefit van adjuverende chemotherapie bij hooggradige sarcomen heeft aangetoond (Epirubicine en Ifosfamide). Kan worden overwogen in individuele gevallen.

#### **OPPERVAKKIGE SARCOMEN (UITGAANDE VAN HUID OF SUBCUTIS)**

- Vaak maligne fibreus histiocytom.
- Betere prognose (80 % 5-jaars overleving).
- Volledige resectie met ruime marges is vaak mogelijk en curatief.
- Postoperatieve RT alleen bij grotere tumoren (> 5 cm), met diffuse en diepere infiltratie.
- Geen adjuverende chemotherapie.

#### **GEMETASTASEERDE SARCOMEN**

- Meestal longmetastasen.
- Wigresectie kan worden overwogen, indien complete resectie mogelijk is, en er elders geen metastasen aanwezig zijn (beeldvorming, o.a. PET).
- Na resectie kan adjuverende chemotherapie worden overwogen. Er zijn evenwel geen data. Dus zeer individueel te bekijken.
- Levermetastasen hebben slechte prognose.
- Indien resectie niet mogelijk: palliatieve chemotherapie. Epirubicine en/of Ifosfamide worden het meest gebruikt. Eventueel een proefbehandeling van 2-3 kuren.
- Soms is watchful waiting aangewezen.

#### 4.8 Follow-up

Afhankelijk van de lokalisatie en differentiatie:

- Oppervlakkige laaggradige sarcomen: klinisch.
- Diepe of retroperitoneale sarcomen: CT of MRI
- Hooggradige sarcomen: CT- thorax om de 6 maanden gedurende 3 jaar.
- Na 10 jaar ziet men nog zelden recidieven.
- Alle STS moeten op de MOC worden besproken, primair zowel als recidief, en bij voorkeur pre-operatief.

#### Belangrijkste literatuurverwijzingen

Perez CA and Luther WB (1997). Principles and practice of radiation oncology, 3rd ed., eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York.

Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al.: An intergroup phase III randomized study of Doxorubicin and Dacarbazine with or without Ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas  
J Clin Oncol 11 (7): 1276-85, 1993.

Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al.: Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 19 (5): 1238-47, 2001.

Schutte J, Mouridsen HT, Stewart W, et al.: Ifosfamide plus Doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. The EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur. J Cancer 26: 558-561, 1990.

Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al.: Docetaxel and Gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: A retrospective analysis. Int J Cancer 119(3): 706-11, 2006.

## 5 Schildkliertumoren

Verantwoordelijke auteur: Dr. Wulfrank Denis

Verantwoordelijke updating: Dr. Wulfrank Denis

Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.

### 5.1 Gedifferentieerde schildkliertumoren

#### 5.1.1 Definitie

**Het papillair schildkliercarcinoom** (+ varianten): vormen het grootste aandeel.

Vooraf lymfogene spreiding. Bij diagnose vindt men bij meer dan 30 % klierinvasie. Weinig kans op metastasering op afstand.

Uitstekende overleving: 90-95 % 10-jaars overleving.

**Het folliculair schildkliercarcinoom** (+ varianten o.a. het Hürthle cel carcinoom).

Vrij frequente metastasering op afstand via hematogene spreiding.

De prognose is minder gunstig: ongeveer 70 % 10-jaars overleving.

#### 5.1.2 Afkortingen

FC: folliculair carcinoom

PTC: papillair schildklier carcinoom

Tg: thyreoglobuline

#### 5.1.3 Incidentie en mortaliteit

- Ratio vrouw/man = 2 (folliculair carcinoom) tot 4 (PTC).
- Komt voor in alle leeftijdsgroepen, maar meestal bij jongere patiënten (gemiddeld 39 j voor PTC en 48 j voor FC).
- Ondanks het feit dat schildkliernodules zeer frequent zijn, is de incidentie van schildklierkanker zeer laag: 1 % van alle kankers of minder, met naargelang de regio 0.5 tot 10 gevallen per 100.000 per jaar. Men neemt aan dat 5 % tot 10 % van de "koude" nodules maligne zijn. Hete nodules (sterk capterende noduli met onderdrukking van de rest van de schildklier, en onderdrukt TSH) zijn bijna nooit maligne.
- Bij autopsie worden zeer frequent kleine carcinomen van minder dan 1 cm aangetroffen (naargelang de regio 5 tot 36 %).
- De mortaliteit is laag, omdat de meeste gevallen gediagnosticeerd worden in een vroeg stadium, en de prognose in een vroeg stadium zeer goed is. In geval van metastasering op afstand is de prognose minder gunstig: 47-49 %.
- De prognose is afhankelijk van een aantal factoren:
  - \* Leeftijd: ouder dan 40 j voor mannen en ouder dan 50 jaar voor vrouwen => minder goede prognose (minder dan 15 j ook minder goede prognose).
  - \* Geslacht: mannen hebben meer risico dan vrouwen.
  - \* Familiale voorgeschiedenis: hoger risico.
  - \* Histologisch subtype: FC minder goede prognose (minder lokale recidieven, maar meer metastasen) dan PTC (frequente lokale recidieven, maar minder metastasen). Slechte differentiatie, vasculaire invasie en nucleaire atypie minder goede prognose.
  - \* Lokale uitbreiding: extrathyroïdale uitbreiding voor PTC en majeure capsulaire invasie voor folliculair carcinoom gaan gepaard met minder goede prognose. Bilaterale ziekte minder goede prognose.
  - \* Grootte van de primaire tumor: > 4 cm => minder goede prognose.
  - \* Metastasering op afstand (bij diagnose) => 5 jaars overleving 47-49 %.
  - \* Incomplete resectie: hogere kans op recidief.
- Op basis van bovenstaande criteria worden patiënten onderverdeeld in een "low-risk" of "high risk" groep. Low risk heeft ongeveer 2 % mortaliteit terwijl de patiënten in de "high-risk" groep het 25 x slechter doen (ongeveer 50 % mortaliteit).

#### 5.1.4 Diagnose

De diagnose is soms **zeer moeilijk**:

- Anamnestiche gegevens kunnen helpen: voorgeschiedenis van bestraling van de halsstreek (vb. voor ziekte van Hodgkin) en blootstelling aan I-131 (Tsjernobyl).  
Familiale geschiedenis van schildklierkanker.
- Klinisch onderzoek toont meestal een solitaire opzetting.  
In het meest typisch geval is dat een solitaire harde nodus, maar andere presentaties zijn frequent.
- Bloedonderzoek toont enkel in het (zeldzame) geval van medullair carcinoom specifieke afwijkingen: verhoogd calcitonine en CEA.
- Schildklierscintigrafie met I-123 of Tc-99m toont een koude nodule. Slechts 5 à 10 % van de koude noduli is maligne, zodat de specificiteit van de koude nodus zeer laag is. Een duidelijke hete nodus (manifeste concentratie van jodium en onderdrukking van de rest van de schildklier) sluit echter maligniteit uit. Scintigrafie met sesta-MIBI wordt niet in routine aanbevolen. In geselecteerde gevallen zal de vaststelling dat een koude nodus sterk sesta-MIBI concentreert aanleiding zijn om in te grijpen. FDG-PET kan nuttig zijn in bepaalde gevallen, maar wordt voorlopig niet in routine aanbevolen, wegens interpretatiemoeilijkheden t.h.v. de schildklierregio.
- Echografie toont een vastweefselnodus, maar er zijn ook mengvormen met cystische componenten. Ook echografie is niet specifiek.
- CT-scan moet worden vermeden omdat de joodhoudende radiologische contraststoffen de schildklier langdurig blokkeren, waardoor schildklierscintigrafie en radiojoodbehandeling in het gedrang komen. Een CT-scan zonder contrast kan pre-operatief soms wel nodig zijn.
- FNAC: laat meestal toe de diagnose te stellen van een anaplastisch carcinoom, vaak ook papillair carcinoom, maar vrijwel nooit van een folliculair carcinoom (dit vergt een histologische bevestiging van invasie).
- Histologische diagnose en subtypering is noodzakelijk. Dit vergt meestal een heelkundige ingreep. Voor het folliculair carcinoom geldt dat de uiteindelijke diagnose pas zal worden gesteld op de paraffine coupes. Vriescoupes zijn niet zelden vals negatief.

### 5.1.5 Staging volgens de TNM-classificatie

Evt. met vermelding multifocaal (m);  
in geval van multifocaliteit wordt het T stadium bepaald door het grootste letsel.

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Tx</b>                           | T kan niet beoordeeld worden   |
| <b>T0</b>                           | Er wordt geen tumor gevonden   |
| <b>T1</b>                           | Tumor beperkt tot de schildklier en niet meer dan 2 cm<br>T1a: 1 cm of kleiner<br>T1b: meer dan 1 cm maar niet meer dan 2 cm   |
| <b>T2</b>                           | Tumor beperkt tot schildklier > 2 cm maar niet meer dan 4 cm   |
| <b>T3</b>                           | Tumor beperkt tot de schildklier en > 4 cm<br>of minimale extrathyroïdale uitbreiding  |
| <b>T4</b>                           | Uitbreiding doorheen schildklierkapsel met invasie van de omgevende weefsels<br>T4a: subcutane weke weefsels, larynx, trachea, slokdarm, nervus recurrens<br>T4b: prevertebrale fascia, carotis, mediastinale bloedvaten |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |  |
| <b>Nx</b>                           | Niet beoordeelbaar   |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale kliermetastasen   |
| <b>N1</b>                           | Er zijn regionale kliermetastasen, met:  |
| <b>N1a</b>                          | Level VI klieren: pretracheaal, paratracheaal, prelaryngeaal   |
| <b>N1b</b>                          | Andere kliergroepen, ipsilateraal, contralateraal of bilateraal (levels I-V) of retrolaryngeaal of bovenste mediastinum  |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |  |
| <b>Mx</b>                           | Kan niet worden beoordeeld   |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen  |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand  |



## 5.1.6 Behandelingsplan

### Heelkunde

- In ons centrum wordt steeds geopteerd voor totale THEC omwille van de volgende redenen: zeer hoge frequentie van multifocaliteit en bilateraliteit (PTC van < 1 cm is multifocaal in 20 % en bilateraal in 10 %).
- Adequate opvolging (na ablatie) via Tg bepaling.
- In uitzonderlijke gevallen (vb. PTC bij jonge patiënten met laag risico, met onverwachte diagnose peroperatoir, waardoor totale THEC een heringreep zou vergen) kan een unilaterale THEC volstaan. Dit is steeds een MOC beslissing.
- Selectief halsklievidement in geval van verdachte klieren.

### Ablatie met Radiojood (I-131)

- De bedoeling is om alle schildklierweefsel te vernietigen, zodat er geen bron van Tg productie meer is. Daarnaast is er ook de mogelijkheid om aldus eventuele jodiumcapterende tumorale haarden te elimineren.
- Procedure:
  - \* Enkel na totale THEC; nooit na partiële THEC.
  - \* Ofwel in hypothyreote status (TSH meer dan 30 IU), meestal 4 weken na de totale THEC zonder substitutie.
  - \* Ofwel na stimulatie met rTSH (recombinant TSH, Thyrogen injecties op dag-2 en dag-1). In dat geval mag patiënt onmiddellijk na de ingreep worden gesubstitueerd met L-thyroxine.
  - \* In de periode voor de ablatie moet men inname van jodium vermijden (dieet, geen jodium houdende medicatie, geen RX contrast).
  - \* Eventuele scintigrafie pre-ablatie met I-123 (niet met I-131 om stunning te vermijden).
  - \* Dosis: 100 mCi (3.7GBq).
  - \* Steeds gevolgd door een post-therapie whole body scan na 7 dagen.

### Externe Radiotherapie

- Enkel in geval van belangrijke lokale uitbreiding, met positieve of minimale margo; meestal niet na primaire ingreep, maar na resectie van lokaal recidief.
- Techniek: IMRT.
- Steeds een MOC beslissing.

### Suppressie met schildklierhormoon

- In alle gevallen.
- Bedoeling is TSH te onderdrukken zonder symptomen van hyperthyroïdie.

### 5.1.7 Follow up

- Klinisch onderzoek.
- Low risk groep: Tg bepaling (basaal of rTSH gestimuleerd) en in geval van Tg stijging wordt een whole body scintigrafie met I-123 (na rTSH stimulatie) en evt. meer gerichte investigaties (echografie, CT-scan of MRI of PET).
- High risk groep: Tg bepaling en 6-12 maand na ablatie een whole body scintigrafie met I123.
- Bij positieve whole body scintigrafie wordt I131 toegediend, met therapiescan na 7 dagen; dit wordt eventueel herhaald na 6 maanden tot de scintigrafie negatief is geworden.
- Indicaties voor MOC: in de regel worden alle schildkliertumoren op een MOC besproken.
- Volgende therapeutische beslissingen moeten steeds MOC beslissingen zijn:
  - \* hemiTHEC in plaats van totale THEC
  - \* geen ablatie
  - \* externe RT.

## **5.2 Anaplastisch schildkliercarcinoom**

### **5.2.1 Definitie**

Zeer snel groeiende agressieve tumor met uiterst sombere prognose.

### **5.2.2 Incidentie en mortaliteit**

Ratio vrouw / man = 1.3.

Komt meestal voor na 60 j.

Vertegenwoordigt 5 % van de schildkliertumoren.

De meeste patiënten overleven nauwelijks enkele maanden: de 5 jaars-overleving is minder dan 5 %.

### **5.2.3 Diagnose**

De diagnose is meestal eenvoudig:

- Anamnestiche gegevens kunnen helpen: zeer recent ontstane en snel groeiende opzetting.
- Klinisch onderzoek toont meestal een grote harde opzetting die zeer snel aangroeit; soms ook al gepaard gaande met slikmoeilijkheden, stridor en hoest.
- Bloedonderzoek toont geen bijzondere afwijkingen.
- Schildklierscintigrafie met I-123 of Tc-99m toont een grote koude massa die een groot deel van de schildklier inneemt.
- Echografie toont een massieve vastweefselnodus.
- CT-scan moet worden uitgesteld tot de diagnose vaststaat, maar is meestal wel nodig om de lokale uitbreiding (o.a. de graad van invasie of verdringing van de trachea) en operabiliteit te beoordelen.
- FNAC: laat meestal toe de diagnose te stellen van een anaplastisch carcinoom.
- Histologische bevestiging ter uitsluiting van een lymfoom is noodzakelijk.

## 5.2.4 Staging volgens de TNM-classificatie

Eventueel met vermelding multifocaal; in geval van multifocaliteit wordt het T-stadium bepaald door het grootste letsel.

| <b>T - Primaire Tumor</b>                      |   |        |    |
|--|---|--------|----|
| <b>Anaplastisch schildklierca is steeds T4</b> |   |        |    |
| <b>T4a</b>                                     | Intrathyroïdaal = operabel  |        |    |
| <b>T4b</b>                                     | Extrathyroïdale uitbreiding = inoperabel  |        |    |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>              |   |        |    |
| <b>Nx</b>                                      | Niet beoordeelbaar  |        |    |
| <b>N0</b>                                      | Geen regionale kliermetastasen  |        |    |
| <b>N1</b>                                      | Er zijn regionale kliermetastasen, met:   |        |    |
| <b>N1a</b>                                     | Level VI klieren: pretracheaal, paratracheaal en prelaryngeaal (Delphi)             |        |    |
| <b>N1b</b>                                     | Andere cervicale of mediastinale klieren; unilateraal, contralateraal of bilateraal |        |    |
| <b>M - Metastasering op afstand</b>            |   |        |    |
| <b>Mx</b>                                      | Kan niet worden beoordeeld  |        |    |
| <b>M0</b>                                      | Geen metastasen   |        |    |
| <b>M1</b>                                      | Metastasen op afstand   |        |    |
| <b>Stage Grouping:</b>                         |   |        |    |
| <b>STADIUM IVa</b>                             | T4a   | Elke N | M0 |
| <b>STADIUM IVb</b>                             | T4b   | Elke N | M0 |
| <b>STADIUM IVc</b>                             | Elke T  | Elke N | M1 |

### **5.2.5 Behandelingsplan**

#### **Heelkunde**

- Aangezien de zeldzame gevallen van lange termijn overleving enkel beschreven zijn in geval van complete resectie, geniet radicale heelkunde de voorkeur.
- In de meeste gevallen biedt de patiënt zich aan met een inoperabele status.
- Eventuele palliatieve heelkunde kan noodzakelijk zijn (vb. tracheostomie).

#### **Radiotherapie en/of chemotherapie**

- Na complete resectie: postoperatieve chemoradiotherapie (anthracyclines).
- In geval van inoperabiliteit: palliatieve chemoradiotherapie (anthracyclines).
- Chemotherapie bestaat uit Adriamycine wekelijks, samen met concomitante radiotherapie.

#### **Schildklierhormoon**

- Na complete resectie is substitutie noodzakelijk.

### **5.2.6 Follow up**

- Naargelang het ziekteverloop, dat meestal fulminant is.
- Indicaties voor MOC: de behandeling van het anaplastisch schildkliercarcinoom wordt obligeert via MOC beslist.

## 5.3 Medullair schildkliercarcinoom

### 5.3.1 Definitie

Maligne tumor uitgaande van de parafolliculaire C-cellen van de schildklier, die afkomstig zijn van de crista neuralis en calcitonine produceren. In 75 % gaat het om sporadische gevallen en is er geen familiale geschiedenis, maar in 25 % betreft het een dominante autosomale erfelijke aandoening (MEN 2A, Men 2B of geïsoleerd MTC).

### 5.3.2 Incidentie en mortaliteit

- Vertegenwoordigt 3 à 5 % van de schildklierkankers.
- In geval van erfelijke transmissie zijn er 3 verschillende syndromen:
  - \* MEN 2A: MTC met hyperparathyroïdie en feochromocytoom.
  - \* MEN 2B: MTC met feochromocytoom, marfinoïde habitus, diffuse neuromatose.
  - \* Geïsoleerd MTC.
- De sporadische MTC vinden we vnl. in de leeftijdsgroep 40-60 j.
- De familiale MTC eerder in de leeftijdsgroep 20-40 j.
- De prognose wordt bepaald door de uitbreiding:
  - \* kleine tumor (< 1cm); geen kapselinvasie: 95 % 10-jaars overleving.
  - \* kapselinvasie – grotere tumoren: 50-90 % 10-jaars overleving.
  - \* kliermetastasen 15-50 %
  - \* metastasen op afstand: < 15 %

### 5.3.3 Diagnose

- Anamnestiche gegevens kunnen helpen: familiale geschiedenis van MTC, feochromocytoom, neuromen of hyperparathyroïdie.
- Bloedonderzoek toont enkele specifieke afwijkingen: verhoogd calcitonine en CEA.
- Schildklierscintigrafie met I-123 of Tc-99m toont een koude nodule (soms meerdere).
- Schildklierscintigrafie met andere tracers (Thallium, sestaMIBI, MIBG, octreotide) wordt in routine niet aanbevolen: MTC neemt wel vaak één of meerdere van deze tracers op, maar de resultaten zijn wisselend en niet specifiek. Octeotride heeft de hoogste sensitiviteit (65 %) maar wordt ook soms opgenomen in FC en PTC. Een octreotide scan kan wel nuttig zijn in gemetastaseerde setting.
- Echografie toont een vastweefselnodus (soms meerdere).
- CT-scan met contrast moet worden uitgesteld tot na scintigrafie en tot vaststaat dat er geen radiojood behandeling zal plaatsvinden.
- FNAC: laat meestal toe de diagnose te stellen.
- Histologische bevestiging is noodzakelijk.
- Genetisch onderzoek: mutaties in het RET proto-oncogen. Onderzoek van zowel patiënt als familieleden.

### 5.3.4 Staging volgens de TNM-classificatie

Staging work-up: CT en/of MRI van hals, mediastinum en thorax, octreotide scan en evt. andere investigaties ngl. de casus.

(p)TNM systeem (evt. met vermelding multifocaal);

in geval van multifocaliteit wordt het T stadium bepaald door het grootste letsel.

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Tx</b>                           | T kan niet beoordeeld worden   |
| <b>T0</b>                           | Er wordt geen tumor gevonden   |
| <b>T1</b>                           | Tumor beperkt tot de schildklier en niet groter dan 2 cm<br>T1a: 1 cm of kleiner<br>T1b: > 1 cm maar niet groter dan 2 cm        |
| <b>T2</b>                           | Tumor beperkt tot de schildklier, > 2 cm en niet groter dan 4 cm   |
| <b>T3</b>                           | Tumor beperkt tot de schildklier en > 4 cm<br>Of minimale extrathyroïdale uitbreiding (voor elke afmeting van de primaire tumor) |
| <b>T4a</b>                          | Uitbreiding doorheen schildklierkapsel met invasie van subcutane weke weefsels, larynx, trachea, slokdarm, nervus recurrens      |
| <b>T4b</b>                          | Invasie van prevertebrale fascia of carotis of mediastinale vaten  |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |  |
| <b>Nx</b>                           | Niet beoordeelbaar   |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale kliermetastasen   |
| <b>N1</b>                           | Er zijn regionale kliermetastasen, met:  |
| <b>N1a</b>                          | Level VI klieren: pretracheaal, paratracheaal en prelaryngeaal (Delphi)  |
| <b>N1b</b>                          | Andere cervicale of mediastinale klieren; unilateraal, contralateraal of bilateraal  |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |  |
| <b>Mx</b>                           | Kan niet worden beoordeeld   |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen  |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand  |

### 5.3.5 Behandelingsplan

#### Heelkunde

- Er wordt steeds geopteerd voor totale THEC omwille van hoge frequentie van multifocaliteit en bilateraliteit.
- Klieren: minimaal een sampling van de ipsilaterale mid-jugulaire klieren, en evt. halsklieruitruiming is aanbevolen (eventueel zelfs bilateraal).

#### Externe Radiotherapie

- Enkel in geval van belangrijke lokale uitbreiding, met positieve of minimale margo; meestal niet na primaire ingreep, maar na resectie van lokaal recidief.

#### Chemotherapie

- Enkel in palliatieve setting.

#### Schildklierhormoon

- Substitutie in alle gevallen na THEC.

#### Somatostatine

- In geval van endocriene symptomen (diarree, hot flushes...).

### 5.3.6 Follow up

- Via bepaling van calcitonine en CEA.
- Bij persisterende of progressief oplopende calcitonine spiegels, is verder onderzoek aangewezen (octreotidescan, MRI hals, mediastinum echo of CT-lever, skeletscintigrafie, laparoscopie,...) Naargelang individueel geval.
- Screening van de familieleden.
- Indicaties voor MOC: elke MTC dient op een MOC te worden besproken.

#### Belangrijkste literatuurverwijzingen

Cohen EG et al. Postoperative management of differentiated thyroïd cancer. Otolaryngol Clin N Am 36 (2003) 129-157

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Braverman LE & Utiger RU, Werner & Ingbar's The Thyroïd (2000). Part VII: Tumors. 875-956. Lippincott Williams & Wilkins.

Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroïd carcinoma. N Engl J Med 1998; 338: 297-306





## 6 Dermatologische oncologie

Verantwoordelijke auteur: Dr. Temmerman Linda

Verantwoordelijke updating: Dr. Temmerman Linda

Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.

### 6.1 Maligne melanoom

#### 6.1.1 Definitie

Het melanoom is een maligne tumor uitgaande van melanocyten ten gevolge van ongecontroleerde groei. De voorkeursplaats is de huid. De ogen (uvea,conjunctiva,corpus ciliari), de meningen en de mucosae zijn zeldzame locaties .Meestal is het een gepigmenteerde tumor alhoewel amelanotische vormen voorkomen. Deze laatste zijn klinisch moeilijk herkenbaar en hebben doorgaans een minder gunstige prognose. Melanomen staan in voor 90 % van de mortaliteit onder de huidtumoren.

Gecontroleerde groei van melanocyten resulteert in naevi/epheliden en lentigines, allen benigne.

#### 6.1.2 Incidentie en mortaliteit

De incidentie van melanomen neemt toe bij de blanke bevolking wereldwijd. Het komt zelden voor op een zwarte huid.

In centraal Europa gaat het om 10 tot 14 gevallen/100.000 inwoners, in Zuid-Europa 6-10/100.000, in Australië waar de hoogste incidentie wordt waargenomen tot 50-60 patiënten per 100.000 inwoners.

Bleke volwassen huiden met veel zonne-expositie zijn het meest getroffen, bij kinderen komt het eerder zeldzaam voor.

Het is de snelst toenemende tumor bij de blanke bevolking met uitzondering van longkanker bij vrouwen. Bij mannen doet de grootste stijging zich voor op de romp en bij vrouwen op de armen en benen.

Het melanoom treft, in vergelijking met andere maligniteiten, vooral een jonge populatie.

De mortaliteit schommelt rond de 2 à 3 gevallen per 100.000/jaar.

Verhoogde expositie aan ultraviolette straling is zeer waarschijnlijk verantwoordelijk voor de toenemende incidentie de laatste decennia.

#### Risicofactoren:

##### 1 Endogeen:

- \* Fenotype (fototype 1 en 2 , blonde haren, sproeten).
- \* Aantal naevi.
- \* Grote congenitale naevi.
- \* Atypische naevi.
- \* Xeroderma pigmentosum.

##### 2 Familiaal:

- \* Familiale en persoonlijke antecedenten van melanoom.
- \* Familiaal dysplastisch naevussyndroom.

##### 3 Exogeen:

- \* Zongedrag, vooral intermitterende blootstelling aan zonlicht is belangrijk.
- \* Herhaalde zonnebrand op jonge leeftijd.

Het melanoom kan ontstaan op een normale huid (50 % van de melanomen) of op een vooraf bestaande naevus of lentigo waarin verandering optreedt.

## Screening:

De prognose van het melanoom wordt in belangrijke mate bepaald door de dikte, dus is een vroegtijdige detectie van cruciaal belang.

- Hoog risico mensen: secundaire preventie door dermatoloog via screening en het aanleren van zelfonderzoek.
- Fotograferen van de letsels is nuttig voor controle.
- Massascreening is aanbevolen voor vroegtijdige ontdekking van het melanoom, alsook sensibilisatie van de bevolking voor een veiliger zongedrag.

## Klinische beelden van melanomen:

Er zijn 4 klassieke types:

- Het **superficieel spreidend melanoom (SSM)** is het meest voorkomende en heeft een gunstige prognose.  
Het maakt 70 % van de melanomen uit.  
Bij mannen komt het vooral voor op de rug, bij vrouwen op de benen.  
Het is vlak, asymmetrisch en onregelmatig gekleurd. In de beginfase is er een onregelmatige macula die langzaam evolueert naar een plaque met meerdere kleuren die soms bleke zones van regressie vertoont. Secundaire nodules kunnen erop verschijnen.  
Histologisch is er een pagetoïde spreiding van melanocyten door de epidermis en een epidermale laterale componente.
- Het **nodulair melanoom** doet zich voor als een snelgroeiende bruine of zwarte, soms bloedende nodule. Het komt meestal voor op de romp of de ledematen en maakt 5 % van de melanomen uit.  
Er is een agressieve verticale groeifase met een korte of afwezige horizontale groei.
- Het **lentigo maligna** of ook genoemd ' **Hutchinson's freckle**' komt vooral voor bij ouderen en kenmerkt zich als een vlakke, lichtbruine onregelmatige plaque.  
Ze doet zich hoofdzakelijk voor t.h.v. het gelaat, of op aan zonlicht blootgestelde delen, en heeft een trage groeisnelheid over enkele jaren.  
Histologisch is er een lentigineuze proliferatie van atypische melanocyten aan de dermo-epidermale junctie naast kenmerken van chronische solaire schade  
Het maakt 4 tot 15 % van de melanomen uit.
- Het **acraal lentigineus** melanoom is zeldzaam.  
Het doet zich voor als een donkere plaque of nodule t.h.v. de handpalmen, voetzolen, vingers, tenen en rond de nagels.  
Histologisch is er een onregelmatige, minder goed omschreven, pigmentatie in de vroege intra-epidermale fase, gevolgd door een nodulair stadium als uiting van invasieve groei.  
De prognose is minder goed.

Er zijn nog andere klinische melanomen maar deze zijn vrij zeldzaam (dermoplastisch, amelanotisch, polypoïd); het gaat om minder dan 5 % van alle melanomen.

Het niet-gepigmenteerde of amelanotisch melanoom dient een aparte vermelding gezien het klinisch voor valstrikken zorgt.

### 6.1.3 Diagnose

De diagnose moet uiteraard altijd gebaseerd zijn op een goede anamnese en een gedetailleerd klinisch onderzoek met aandacht voor dermoscopie (10 x vergroot beeld met apparaat).

De **ABCDE(F) regel: A (asymmetrie) B (onregelmatige boord) C (color) D (diameter) E (evolutie) F ("funny looking")**, en de seven point checklist (bestaat uit: verandering in grootte, vorm en kleur = major features en inflammatie, bloeding, jeuk en vergroten van diameter tot 7 mm = minor features) zijn standaarden ter differentiële diagnose met andere gepigmenteerde letsels zoals seborrhoïsche keratosen, haemangiomen, gepigmenteerd basaliomen, spinocellulair epitheliomata, en om melanomen te onderscheiden van omgevende naevi bij patiënten met dysplastisch naevus syndroom of zeer talrijke moedervlekken.

Bij een klinisch verdacht gepigmenteerd letsel dient steeds een excisie biopsie verricht te worden - tot in de subcutis na een field block anesthesie - gevolgd door microscopisch onderzoek.

Uiteraard is een volle dikte biopsie onontbeerlijk voor deze histologische diagnose.

Het klinisch onderzoek houdt naast volledige inspectie ook een palpatie in van de klierstations in het drainagegebied van het suspect letsel.

De exeresis, die volgt, dient steeds met een vrije marge van 2 mm te gebeuren.

Puncties, incisiebiopsies, curettage en shaving zijn uit den boze.

Uitzondering hierop is een uitgebreid lentigo maligna van het gelaat en een melanoom van het nagelbed waarbij een biopsie soms nodig kan zijn voor de totale wegname.

- De histologie (= microstadiëring) moet het volgende vermelden:
  - \* Diagnose en clinicopathologisch type.
  - \* De maximale tumordikte in millimeters (Breslow).
  - \* De anatomische locatie (Clark niveau IV).
  - \* De chirurgische marge lateraal en diep.
  - \* De aanwezigheid van ulceratie.
  - \* Microsatellieten indien aanwezig.
  - \* De mitotische index.
  - \* Groeifase: horizontaal of verticaal.
  - \* De aanwezigheid en uitbreiding van regressie (agressieve tumor? onderschatte dikte?).
  - \* Al of niet aanwezigheid van een dichte tumorale infiltraat van lymfocyten.
  - \* Vasculaire of perineurale invasie.

Een aanvullende immunohistochemie kan nuttig zijn bij onduidelijke histologie en is essentieel bij sentinelklierhistologie: S100, Melan A, HMB 45, K167. Nodig is ook het rapporteren van kapsel doorbraak.

90 % van de melanomen zijn primaire tumoren zonder metastasen.

De 10-jaarsoverleving is dan rond de 75 - 85 %.

De Breslow dikte, ulceratie en de mitotische activiteit zijn de belangrijkste prognostische factoren voor dergelijke melanomen. Invasiediepte is onafhankelijk van waarde bij dunne tumoren onder de 1 mm.

Melanomen metastaseren naar de lymfeklieren of haematogeen; 2/3 van de melanomen kiezen de lymfogene weg.

### 6.1.4 Staging

| AJCC          | TNM Stage           | 10-y Survival | Criteria for staging  |
|---------------|---------------------|---------------|---|
|               |                     |               | Diepte en ulceratie   |
| Tis (in situ) |                     |               |   |
| I A           | T1a N0 M0           | 87.9 %        | T1a = Breslow < or = 1 mm, no ulceration (U-) of Clark level < or = II/ III       |
| I B           | T1b N0 M0           | 83.1 %        | T1b = Breslow < or = 1 mm with ulceration (U+) or Clark level > or = IV/V         |
| I B           | T2a N0 M0           | 79.2 %        | T2a = Breslow 1.01 - 2.0 mm U-  |
| II A          | T2b/T3a N0 M0       | 64.4 / 63.8 % | T2b = Breslow 1.01 - 2.0 mm, U+ / T3 = 2.01 - 4.0 mm U-                           |
| II B          | T3b/T4a N0 M0       | 53.9 / 50.8 % | T3b = Breslow 2.01 - 4.0 mm U+ / T4 = > 4.0 mm U-                                 |
| II C          | T4b N0 M0           | 32.3 %        | T4b = Breslow > 4.0 mm U+   |
|               |                     |               | Invasie en klieren  |
| III A         | Any Ta N1a/N2a Mo   | 63.0 / 56.9 % | U-, N1a = 1 lymph node microscopically + / N2 = 2 - 3 nodes                       |
| III B         | Any Tb N1a / N2a M0 | 47.7 / 35.9 % | U+, N1a = 1 lymph node microscopically + / N2 = 2 - 3 nodes                       |
| III C         | Any tb N1b / N2b M0 | 24.4 / 15.0 % | U+, N1b = lymph node macroscopically + / N2 = 2 - 3 nodes                         |
|               | Any T N3 M0         | 18.45 %       | U- or U+, N3 => or = 4 nodes, satellite or in transit metastases                  |
|               |                     |               | Plaats en serum LDH   |
| IV            | Any T any N M1a     | 15.7 %        | M1a = nodal metastases with normal LDH distant skin, subcutaneous with normal LDH |
|               | Any T any N M1b     | 2.5 %         | M1b = lung metastases with normal LDH   |
|               | Any T any N M1c     | 6.0 %         | M1c = LDH elevated and/or any non-pulmonary visceral metastases                   |

Percentage figures are median values for disease-specific survival with a standard deviation between 1 and 7 %.

### 6.1.5 Behandelingsplan

- Multidisciplinaire bespreking (MOC) is nuttig voor het bepalen van het therapeutisch beleid en is aanbevolen voor alle patiënten voor wie een behandeling met meerdere specialisten vereist is of zou kunnen zijn.  
De huisarts van de patiënt neemt ook best deel aan de bespreking.
- Na de histologische bevestiging wordt bij voorkeur binnen de 4 weken een bredere resectie verricht om occulte tumorhaarden te verwijderen in de buurt van het letsel. Zo beperkt men recidieven in loco.  
Er zijn geen studies die een betere overleving aantonen.  
Wijde excisie van de primaire tumor met een vrije marge van 2 mm wordt dus gevolgd door een aanvullende excisie tot in de subcutis met een normale huidmarge van 0.5 cm voor in situ melanomen en 1 cm voor tumoren met een Breslow dikte < 1 mm. Voor tumoren > 1 mm is een marge van 2 cm noodzakelijk.  
Deze excisie gebeurt tot op de fascia.
- Geen enkele studie toont aan dat een aanvullende brede resectie bij in situ melanoom een voordeel biedt doch internationaal wordt wel 0,5 cm marge aangehouden.
- Naast de excisie is een volledige huidinspectie en palpatie van de klieren noodzakelijk.
- Sentinel lymfeklierverwijdering wordt gepland bij tumoren met een Breslow < 1 mm met minder gunstige prognostische factoren zoals ulceratie en/of Clark IV-V, verticale groei, en/of regressie alsook een Breslow > 1 mm.  
Aan de hand van een technetium 99 m wordt het lymfatisch drainage gebied en meer bepaald de sentinelklier(en) pre-operatief gelokaliseerd en op de huid wordt een markering aangebracht.  
Hiervoor wordt het radio-actieve technetium intradermaal geïnjecteerd rondom de tumor en de wondnaad van de diagnostische biopsie. Het technetium wordt via lymfe afgevoerd naar de drainagegebieden.  
Hiervan worden dynamische opnames gemaakt. Voor een exacte lokalisatie van de sentinelklier is het belangrijk dat de tumor oorspronkelijk werd verwijderd met een niet te brede marge omdat anders het lymfedrainagegebied verstoord is. Aan de hand van een Gamma Probe kan de sentinelklier met een hogere gevoeligheid worden opgespoord. De sentinelklier blijft na de lymfescintigrafie immer nog een tijdje radioactief.  
Patent bleu is een alternatief ter visualisatie van de lymfeklieren.  
Het slagen van de techniek hangt af van de ervaring van de chirurg of plastisch chirurg.  
Mogelijke complicaties zijn een lymfocoele of lymfoedeem.
- De procedure is vooral belangrijk bij patiënten bij wie geen voelbare klieren aanwezig zijn of bij wie de echografie geen bijkomende info bezorgd in verband met metastasen in de klieren.  
Studies tonen aan dat deze techniek (en de radicale klieruitruiming) een beeld vormt van de aantasting van het lymfekliersysteem en prognostische belangrijk is. Het brengt echter geen grotere overlevingskans, maar wel een verlenging van het ziektevrij-interval.  
Het is ook nuttig als selectieprocedure van patiënten bij wie adjuvante therapie overwogen wordt.
- Bij aantasting van een sentinel lymfe nodus wordt een electieve lymfeklieruitruiming gepland.
- In-transit metastasen of inoperabele tumoren van de extremiteiten kunnen met geïsoleerde lidmaatperfusie (Melphalan) behandeld worden, eventueel aangevuld met immunomodulators zoals TNF-alpha.  
Dit gebeurt in ervaren centra.
- Locale excisie en CO2-laser behoort tot de mogelijkheden voor behandeling van huidmetastasen.
- Metastasen op afstand kunnen bij solitaire of beperkt multiple locaties chirurgisch worden verwijderd met gunstig resultaat bij Stadium IV patiënten.
- Er is geen standaard adjuverende therapie voor hoog risico patiënten.  
Adjuverende immunotherapie bij tumoren > 4 mm en/of regionale metastasen met hoge dosis Interferon (Kirkwood 1996,2000,2001) kan overwogen worden. Er is een significante verlenging van de ziektevrije overleving en in sommige studies een beperkte significante overall survival (3-5 %).  
Er zijn wel belangrijke bijwerkingen.  
Terugbetaling in België voor hoog-risico melanoompatiënten.  
Bij het begin wordt 20 ml IU/m<sup>2</sup> IV gegeven op dag 1 en 5, iedere week gedurende 4 weken, daarna 10 ml IU /m<sup>2</sup> SC op dag 1, 3 en 5 elke week gedurende 11 maanden.  
Bijwerkingen zijn: moeheid, griepaal syndroom, neuropsychiatrische klachten, hematologische nevenwerkingen en leverstoornissen.  
Deze bijwerkingen zijn reversibel en kunnen soms via dosisaanpassing gemonitord worden.  
De psychiatrische effecten nopen het meest tot het stoppen van de therapie.

- Palliatieve chemotherapie kan gegeven worden bij gemetastaseerde melanomen en bij meetbare ziekte. Er is geen significante verlenging van de overleving.  
Palliatieve chemotherapie kan bestaan uit monotherapie met DTIC (Dacarbazine) of DTIC + Temodal (Temozolamide): doordringt de bloedhersen-barrière maar is in België nog niet terugbetaald.  
Naast DTIC is Cisplatinum en Carmustine een mogelijke optie.  
Deze polychemotherapie is enkel voor patiënten met een belangrijk ziektevolume.  
Monotherapie levert doorgaans een response rate op van 15 a 20 % , bij polychemotherapie kan dit oplopen tot 20 à 30 %.  
Klassiek start men met een DTIC kuur 250mg/m<sup>2</sup> IV dagelijks gedurende 5 dagen elke 3 of 4 weken.  
Meerdere studies hebben een remissie range van 5-12 % aangetoond.  
Na 3 cycli wordt een eerste responsevaluatie uitgevoerd.  
De therapie wordt verder gezet bij stabilisatie of remissie van metastasen.  
Bij progressie wordt geopteerd voor de combinatie Carmustine/Cisplatine.  
Deze therapie kan volledig ambulantly gebeuren mits supportieve medicijnen.  
Bij een sneller beoogd resultaat kan DTIC gecombineerd worden met Carmustine/Cisplatine met uiteraard meer toxiciteit.  
Bij Stadium IV patiënten kan Interferon en Interleukine 2 waardevol zijn maar de toxiciteit is veel hoger.
- Eventueel kan men in 2e lijn-studies voorstellen doen met vaccinaties of nieuwere targeted-therapie.
- Operatie van een nodulaire viscerale metastase kan overwogen worden bij patiënten in een goede algemene toestand.
- Melanomen zijn radioresistent.  
De indicaties om primaire tumoren te bestralen zijn uitzonderlijk (onmogelijke chirurgie).  
Er zijn toch enkele mogelijke indicaties:
  - \* Palliatieve bestraling kan gebeuren bij bvb. hersenmeta's.
  - \* Pijnlijke botmeta's, in de primaire setting.
  - \* Bij inoperabele locaties zoals bvb. het halsgebied.
  - \* Lokale recidieven.
  - \* In-transit meta's.
  - \* Inoperabele lymfeklieren.
  - \* In een postoperatieve adjuvante setting.

### 6.1.6 Follow up

- Vermits 80 % van de metastasen in de eerste jaren na de resectie van de primaire tumor optreedt, wordt voorgesteld:
  - \* Klinische controle:
    - Eerste 2 jaar om de 3 maand.
    - 2de tot 5de jaar om de 6 maand.
    - Vanaf het 5de jaar jaarlijks.
- Telkens dient een volledig klinisch onderzoek te gebeuren (kans op 2e melanoom is 4 tot 6 %):
  - \* Totale huidinspectie met opzoeken van atypische naevi, 2e melanoom, recidief 1e melanoom, eventueel vergelijking met foto's.
  - \* Dermoscopie, klierpalpatie, palpatie drainagegebied (in-transit meta's), non-melanoma huidtumoren worden ook nagezocht.
  - \* PET-CT heeft de voorkeur boven verschillende CT's, omdat er door dit onderzoek bijkomende informatie wordt verkregen.
- Ondersteuning van de patiënt met uitleg over zelfonderzoek, brochures, bespreking van het ziekteverloop, begeleiding bij de adjuvante therapie en psychische begeleiding.
- Follow-up 5 jaar voor melanoma < 1,5 mm Breslow dikte en 10 jaar voor hogere diktes.
- Aanvullende onderzoeken:
  - \* In situ melanoom: geen aanvullende onderzoeken.
  - \* Invasief melanoom:
    - Dun melanoom:
      - o RX-thorax, echo (of CT bij indicatie) abdomen, kleine bekken en regionale klierstreken.
    - Dik melanoom: vanaf Stadium IIc met een macroscopische sentinelklier:
      - o CT-hersenen, CT-thorax, CT-hersenen en abdomen.
    - Patiënten met stadium IV (eventueel III):
      - o MR hersenen.
  - \* Optioneel:
    - Bij solitaire of meerdere metastasen waar resectie een optie is, bij metastasen zonder primaire tumor of bij onduidelijke CT:
      - o PET-CT
- Zonprotectie wordt aangeraden voor alle patiënten met een melanoom en zonnebank wordt uiteraard afgeraden.
- Genetische counseling  
Bij 20 tot 40 % van de familiale melanomen en bij 5 % van de multiple primaire melanomen kan een mutatie worden aangetoond in het tumorsuppressorgen CDKN2A wat leidt tot een defect in het P16-eiwit dat de celcyclus reguleert.  
Volgens enkele richtlijnen uit de literatuur is een verwijzing voor genetische counseling aangeraden bij deze patiënten.  
Het onderzoek kan in gespecialiseerde centra worden uitgevoerd.  
Er ontbreekt echter evidentie om dit als een standaardprocedure op te nemen.

### Belangrijkste literatuurverwijzingen

Belgische, Nederlandse en Europese richtlijnen: 'consensus melanoom'.



## 6.2 Spinocellulaire epitheliomata

### 6.2.1 Definitie

Een spinocellulair epithelioma van de huid is een maligne proliferatie van keratinocyten afkomstig van de epidermis.

Er is een toenemende incidentie de laatste jaren.

Het behoort tot de non-melanoma huidkankers samen met het basaliom.

De tumor is soms biologisch agressief en metastaseert. Frequentie van uitzaaiing varieert van 0,5 tot 10 %.

De meeste basaliomen en spinocellulaire epitheliomata blijven evenwel gelokaliseerd en kunnen behandeld worden op verschillende wijzen.

### 6.2.2 Incidentie en mortaliteit

Sommige spino's zijn moeilijker te behandelen en zijn geassocieerd met een hogere morbiditeit en mortaliteit. Metastasering gebeurt meestal naar de dichtst bijgelegen nodi. Zelfs in afwezigheid van distale uitzaaiing, ligt de 5-jaarsoverleving bij dergelijke patiënten rond de 35 %. Bijgevolg is vroege detectie van dergelijke agressieve tumoren belangrijk.

### 6.2.3 Staging: TNM-classificatie (AJCC 7<sup>de</sup> editie 2010)

| <b>T - Primaire Tumor</b>                                       |  |
|---|--|
| <b>Tx</b>   | Primaire tumor ongekend  |
| <b>T0</b>   | Afwezigheid van primaire tumor   |
| <b>Tis</b>  | Carcinoma in situ  |
| <b>T1</b>   | Tumor kleiner of gelijk aan 2cm en meer dan 2 hoog-risico factoren   |
| <b>T2</b>   | Tumor groter dan 2 cm met of zonder hoog-risico factoren<br>of elke tumor met 2 of meer dan 2 hoog-risico factoren |
| <b>T3</b>   | Invasie van mandibula, maxilla, orbita of os temporalis  |
| <b>T4</b>   | Invasie van bot (ander dan in T3) of perineurale invasie thv schedelbasis  |
| <b>Hoog-risico factoren:</b>                                    |  |
| - dikte (> 4 mm dikte, Clark level gelijk aan of grote dan IV), |  |
| - perineurale invasie,  |  |
| - locatie (oor, behaard deel van lip),                          |  |
| - differentiatie (slecht- en ongedifferentieerd)                |  |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>                               |  |
| <b>Nx</b>   | Geen beoordeling van lymfenodi mogelijk  |
| <b>N0</b>   | Geen lymfenodi aantasting  |
| <b>N1</b>   | Metastasering in 1 ipsilaterale lymfenodus met max diameter kleiner of gelijk aan 3cm                              |
| <b>N2a</b>  | Metastasering in één ipsilaterale lymfenodus met max diameter >3cm en <6cm   |
| <b>N2b</b>  | Metastasering in multi-pele ipsilaterale lymfenodi waarvan geen enkel met max diameter groter dan 6cm              |
| <b>N2c</b>  | Metastasering in bilaterale of contralaterale lymfenodi waarvan geen enkel met max diameter groter dan 6cm         |
| <b>N3</b>   | Metastasering in lymfenodi met max diameter groter dan 6cm   |

| <b>M – Metastasen op afstand</b> |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Mx</b>                        | Metastasen op afstand niet evalueerbaar |
| <b>M0</b>                        | Geen metastasen op afstand              |
| <b>M1</b>                        | Metastasen op afstand                   |

De sentinelprocedure van lymfeklieren wordt aanbevolen bij het plaveiselcarcinoom vanaf stadium T2 met hoog risico (Kwon S., Dong Z. & C WU P., augustus 2011, 9:80. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. World Journal of Surgical Oncology)

#### 6.2.4 Behandelingsplan

De plaats, de afmetingen, recidieven; alsook de histologie zijn belangrijke factoren om het behandelingsbeleid te bepalen.

- De grootte van het letsel is een belangrijke factor in het verloop.  
Tumoren > 2 cm metastaseren 3 x zoveel als de kleinere varianten.  
30 % metastaseren binnen de 5 jaar.  
Invasieve spino's > 1 cm grootte zaaien zelden uit.
- De locus van de tumor is eveneens belangrijk.  
Tumoren t.h.v. de oren en de lippen metastaseren rond de 11 à 13 %; deze van de genitaliën tussen de 20 en 60 %.  
Er zijn zelden metastasen t.h.v. de hoofdhuid, het voorhoofd, de neus en de rug.  
Ook spinocellulaire epitheliomata op de plaats van een litteken, fistel, chronische ulceratie of brandwonden hebben een 5-jaars metastatische frequentie rond de 37 %.
- Recidiverende tumoren metastaseren sneller dan primaire letsels.
- Ulceratie, inflammatie en Breslow-dikte tonen geen correlatie aan met de ontwikkeling van metastasen. Het is evenwel niet makkelijk om de Breslow-dikte te bepalen in tegenstelling tot het melanoom.  
Histologisch is er een significant verschil tussen de invasiediepte bij metastatische en niet-metastatische tumoren.  
Bij een Clark level > 4 mm lopen de 5-jaars metastatische percentages op tot 35 %.

Matig of weinig gedifferentieerde tumoren, perineurale aantasting, de aanwezigheid van kleine tumornestjes en infiltratieve strengen hebben een grotere correlatie met metastasen.  
Intravasculaire invasie is een prognostisch infauste histologische factor.

De behandeling varieert naargelang het **Type spinocellulair epithelioma**.

- 1 Kritisch gelokaliseerde spinocellulaire epitheliomata in de buurt van cosmetische area's zoals de oogleden, de lippen, de oren, de neus, het gelaat, de genitaliën en de vingers worden best behandeld door middel van de Mohs' chirurgie.  
Alternatieven zijn de standaard chirurgische technieken of bestraling.  
Radiotherapie wordt best voorbehouden voor patiënten > 50 jaar gezien het minder aangename cosmetische effect en de radiodermatitis later.  
Tevens is het zo dat in een zone van radiodermatitis later een spinocellulair epithelioma kan ontstaan.
- 2 Hoge risico spinocellulaire epitheliomata behoeven een agressieve lokale aanpak.  
De voorkeursbehandeling bestaat opnieuw uit Mohs' chirurgie, brede chirurgische excisie aangevuld door een sentinel nodus biopsie.

## Spinocellulair epitheliomata

Tumoren met een hoog risico op recidieven en metastasen.

| <b>Kliniek</b>  | <b>5 jaar recidieven %</b> | <b>5 jaar metastasen %</b> |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Afmetingen > 2 cm diameter  | 15,2                       | 30,3                       |
| Lokatie: oor  | 18,7                       | 11                         |
| lip   | 10,5                       | 13,7                       |
| genitaliën  | —                          | —                          |
| Spino op plaats van litteken,<br>fistel, chronische ulceratie of<br>brandwonden | N.U                        | 37,9                       |
| Plaatselijk recidief  | 23,3                       | 30,3                       |
| Immunosuppressieve patiënt  | N.U                        | 12,9                       |
| Snelle groei  | —                          | —                          |
| <b>Histologie</b>   |                            |                            |
| Diepte > 4 mm   |                            |                            |
| Clark's level IV of V   | 17,2                       | 35,7                       |
| Matig of slecht gedifferentieerd  | 28,6                       | 32,8                       |
| Perineurale aantasting  | 47,2                       | 47,3                       |
| Intravasculaire invasie   | —                          | 87,5                       |

### 6.2.5 Behandelingsmodaliteiten:

- Cryotherapie

Dit is een acceptabele methode voor in situ spinocellulaire epitheliomata of zeer kleine goed omschreven lage risico oppervlakkige spinocellulair epitheliomata gelokaliseerd op niet kritische loci. Meestal gaat het dan om kleine tumoren ontstaan in precancerosen zoals actinische keratosen. Spino's ontstaan in dergelijke precancerosen zijn traag groeiend en metastaseren zelden.

- Electrocoagulatie

Na curettage van de tumor kan men aanvullend electrocoagulatie toepassen bij kleine oppervlakkige goed gedifferentieerde primaire spinocellulaire epitheliomata op niet kritische risicoloze loci. Uiteraard is histologisch onderzoek Obligaat.

- Radiotherapie

Radiotherapie met contacttherapie (50 – 150 kV) of Me V elektronen is effectief voor recidiverende carcinomen, of grotere letsels van voorhoofd, schedel of oren.

Ook letsels die door hun lokalisatie (neustip of neusvleugels, oogleden, commissura van de lippen,...) niet in aanmerking zouden komen voor heelkundige reconstructie kunnen met radiotherapie worden behandeld, mits een zorgvuldige fractionatie en shielding techniek. Met grote fracties zijn de cosmetische resultaten pover en is er bij bepaalde letsels risico op osteonecrose of radio chondritis van het onderliggend bot of kraakbeen. Hoog risico spino's worden best heelkundig (Mohs) behandeld, al dan niet gevolgd door postoperatieve radiotherapie.

Postoperatieve radiotherapie moet worden overwogen bij onvolledig verwijderde spino's, bij perineurale invasie en locoregionale aantasting.

Recidieven na radiotherapie worden best heelkundig behandeld.

- Chirurgie

De chirurgische excisie is de meest gebruikte techniek aangevuld met histologische controle.

De 5-jaarsoverleving bedraagt 92 %. Voor recidiverende spino's is dit 77 %.

De aanbevolen sneeranden variëren tussen 4 en 10 mm, bij kleine tumoren liefst min. 4 mm en bij preciaire 10 mm.

Voorkeurschirurgie gaat uit naar de techniek van Mohs. Vooral bij hoge risico spino's en preciaire en delicate lokalisaties. De 5-jaarsoverleving is 97 %.

Nadelen zijn de hogere kostprijs en de lange duur (2 tot 4 uur).

- Topische chemotherapie

Topische chemotherapie met 5 Fluorouracil, Imiquimod, fotodynamische therapie (PDT) kunnen een plaats hebben in de behandeling van in situ squameuze epitheliomata.

Meer studies zijn evenwel nog nodig. Ze kunnen niet gebruikt worden bij invasieve spino's.

### Behandeling van spino's met locoregionale uitzaaiing.

Brede excisie van de primaire gemetastaseerde tumor dient te gebeuren met locoregionale lymfeklierdisectie. In geval van nodale metastasen in de parotis is parotidectomie noodzakelijk. Soms is postoperatieve bestraling nuttig. Niettegenstaande agressieve behandeling is het resultaat ontgoochelend. De 5-jaarsoverleving is maximaal 65 % en soms minder.

De uitgebreidheid van de locoregionale aantasting en het type van behandeling spelen hierin een rol.

Er zijn geen gerandomiseerde studies die chirurgie alleen en chirurgie gevolgd door radiotherapie vergelijken. Sommige patiënten met parotidale aantasting en lymfonodi van < 3 cm hebben een 5-jaars overleving van 75 % wanneer radiotherapie aanvullend gebeurt.

Patiënten met metastasen op afstand hebben een infauste prognose.

De 5-jaarsoverleving is < 20 %.

### 6.2.6 Standaardonderzoeken:

- CT of MR bij hoge risico spino.
- Sentinel nodus biopsie: deze techniek is nog onder studie maar is aan te bevelen bij hoge risico spino's.
- Echografie van de lymfonodi in de omgeving.

### 6.2.7 Follow-up

De patiënten dienen van nabij gevolgd te worden.

Metastasen en recidieven treden op in de eerste 2 jaar na behandeling bij 75 % van de patiënten, en bij 95 % van de patiënten binnen de eerste 5 jaar.

De follow-up gebeurt best:

- \* het 1e jaar 1x per 3 maanden,
- \* het 2de jaar 1x per 4 maanden,
- \* het 3de t.e.m. het 5de jaar 1x per 6 maanden.

Er dient telkens een huid- en een total body-inspectie te gebeuren van de behandelende regio. Palpatie van de nabije lymfonodi is eveneens noodzakelijk. Navraag naar pijn en jeuk in de behandelde streek dient steeds te gebeuren. Bij twijfel dient een biopt te worden genomen.

30 % van de patiënten met een spino ontwikkelt een nieuwe tumor, en 50 % ontwikkelt een nieuwe niet-melanoma huidkanker binnen de 5 jaar (spino of baso).

Dit komt meer voor bij bleke huidtypes en solair beschadigde huiden. Aandacht dient ook besteed aan immunosuppressieve patiënten of patiënten welke immunosuppressieve medicatie nemen.

Patiënten die een plaveiselcarcinoom ontwikkelt hebben onder immuunsuppressie (zoals transplant patiënten) blijven best halfjaarlijks onder controle levenslang.

Vroege detectie van spinocellulair epitheliomata is belangrijk. De tumoren zijn kleiner, oppervlakkiger, minder agressief en hebben een lager risico op recidieven en metastasen.

Risicopatiënten (o.a. bij frequente solaire blootstelling, bleke huidtypes, vroegere radiotherapie,...) dienen zich te onderwerpen aan regelmatige controle en behandeling van precancerosen.

Bij twijfel dient steeds een biopt te gebeuren.

Screeningonderzoeken en zich informeren (bvb. via media) zijn bij het spinocellulair epithelioma en het melanoom aan te bevelen

## 7 Gynecologische tumoren

Verantwoordelijke auteur: Dr. Van Ginderachter Johan.

Verantwoordelijke voor updating: Dr. Van Ginderachter Johan.

Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.

### 7.1 Vulvaire intra-epitheliale neoplase (VIN) & vulvacarcinoom

#### 7.1.1 Definitie

Invasief letsel van de vulva, dikwijls voorafgegaan door een vulvaire intra-epitheliale neoplase. Kan focaal of multifocaal zijn of diffuus. Dit letsel evolueert minder vaak tot een invasief letsel dan een CIN en kan reversibel zijn.

#### 7.1.2 Afkortingen

VIN: vulvaire intra-epitheliale neoplase

#### 7.1.3 Incidentie en mortaliteit

Zeldzaam; 1.8/100.000; 3 % van de gynaecologische tumoren.

In België werden 162 nieuwe casussen van vulvacarcinoom gerapporteerd in 2006; 187 gevallen in 2008

Vulvaire pre-invasieve en invasieve pathologie treft voornamelijk postmenopauzale vrouwen hoewel ook jongere vrouwen hiermee te kampen krijgen, en dit vooral op basis van HPV infecties.

In meer dan 70% van de gevallen betreft het een plaveiselcelcarcinoom. Primaire chirurgische behandeling, zowel vulvair als inguinaal, vormt de hoeksteen van de behandeling. De belangrijkste prognostische factoren zijn de lokale uitbreiding (diameter, T status) en de lymfogene metastasering (N status). Ongeveer 30% van de patiënten met een vulvacarcinoom heeft metastasen in de inguinale klieren. Vooral patiënten met multipole lymfekliermetastasen en/of kapseldoorbraak hebben een slechte prognose.

Lokale recidieven treden regelmatig op en zijn zowel pathologie als chirurgie gerelateerd. Voldoende ruime marges onafhankelijk van de lokalisatie (ook wanneer het letsel zich in de nabijheid van clitoris, urethra, vagina en anus bevindt) alsook een correcte behandeling van de klierstations zijn primordiaal voor een maximale lokale controle.

#### 5-jaarsoverleving

| Stadium | Voorkomen | 5-jaarsoverleving |
|---------|-----------|-------------------|
| I       | 34%       | 78%               |
| II      | 28%       | 59%               |
| III     | 26%       | 43%               |
| IV      | 8%        | 11%               |
| Totaal  |           | 59%               |

#### 7.1.4 Histologische types

##### Epitheliaal carcinoma

- Vulvaire intra-epitheliale neoplase (VIN)
  - \* Squameuze type met of zonder koilocytosis
  - \* Non-squameuze type
    - ◆ Morbus Paget
    - ◆ Melanoma in situ
- Invasief vulvacarcinoom
  - \* Invasief plaveiselcelcarcinoom
    - ◆ Superficieel squameus carcinoom

- ♦ Verrucoid carcinoom
- \* Verruceus carcinoom (giant condyloom of Buschke-Löwenstein)
- \* Basocellulair carcinoom
- Andere types
  - \* Carcinoom van de Bartholinklier
  - \* Carcinoom van de urethra
- Zeldzame vormen:
  - \* Invasief Melanoma
  - \* Mesenchymale tumoren

### 7.1.5 Vulvaire intra-epitheliale neoplasië

#### 7.1.5.1 Nieuwe nomenclatuur (2003): the international society for the study of vulvovaginal disease (ISSVD)

| OUD                                     | NIEUW                     |
|---|---------------------------|
| VIN I                                   | Vlak condyloom/HPV effect |
| VIN II/III                              | Usual VIN (uVIN)          |
| VIN simplex/<br>Well differentiated VIN | Differentiated VIN (dVIN) |

In 2003 besliste de International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) niet langer het bestaande graderingssysteem voor VIN te gebruiken. Voornaamste reden hiervoor is het feit dat klinisch histologische studies het continuüm spectrum van VIN letsels naar een vulvacarcinoom, zoals voor CIN en cervixcarcinoom, niet lijkt te ondersteunen.

Histologische veranderingen, die eerder als VIN 1 werden gedefinieerd, zullen beschreven worden als vlakke condylomen of HPV gerelateerde veranderingen. Deze worden bijgevolg niet langer beschouwd als premaligne letsels.

VIN, usual type, de vroegere VIN II en III, is geassocieerd met hoog risico HPV infectie (HPV 16 en 18), komt vaak voor als een multicentrische neoplasië van de genitale tractus en wordt beschouwd als een premaligne letsel. Men onderscheidt 2 subtypes: i) warty VIN, en ii) basaloïde VIN. De warty VIN werd vroeger beschreven als de ziekte van Bowen. Bij de basaloïde VIN zal minder vaak spontane regressie optreden en zal bijgevolg vaker evolueren naar een invasief letsel. Men ziet vaak gemengde letsels daar beide subtypes in één zelfde VIN letsel kunnen voorkomen. Deze HPV geassocieerde VIN letsels worden bij ongeveer 30% van de plaveiselcelcarcinomen van de vulva teruggevonden.

Ondanks de stabiele incidentie van het vulvacarcinoom over de laatste jaren, ziet men een toename van de incidentie van usual VIN en een toename van vulvacarcinoom bij vrouwen  $\leq 50$  jaar.

Differentiated VIN komt minder vaak voor, slechts <2-5% van de VIN lesies, en is in tegenstelling tot de usual VIN niet HPV geassocieerd. Men treft het voornamelijk bij postmenopauzale vrouwen. Dit VIN-type komt zelden in geïsoleerde vorm voor maar vindt men voornamelijk terug in een achtergrond van lichen sclerosus of in de nabijheid van een bestaand of reeds behandeld invasief plaveiselcelcarcinoom van de vulva.

#### 7.1.5.2 Diagnose

Een punchbiopsie of een kleine incisiebiopsie van klinisch suspecte letsels of bij persisterende symptomen van vulvaire irritatie en/of jeuk onder vulvoscopie wordt geadviseerd. Aangezien CIN laesies kunnen voorkomen in associatie met VIN letsels, is afname van cervixcytologie tevens aangewezen.

#### 7.1.5.3 Behandeling

In het geval van een vlak condyloom of HPV effect wordt een expectatief beleid geadviseerd.

Wat betreft usual en differentiatied VIN, geniet chirurgische excisie de voorkeur. Hiermee bekomt men zekerheid omtrent de histologische diagnose en kan een invasief (occult) carcinoom worden uitgesloten.

Usual VIN wordt beschouwd als een chronische huidaandoening met een hoog risico op recidief en een risico op progressie naar een invasief vulvacarcinoom. Chirurgische excisie wordt aldus als standaardbehandeling beschouwd. Gezien het hoog recidiefpercentage bij usual VIN, zullen jonge vrouwen vaak meerdere behandelingen moeten ondergaan. Dit kan aanleiding geven tot psychoseksuele morbiditeit. Bijgevolg zijn meerdere behandelopties beschreven zoals laser excisie en/of laservaporisatie en medicamenteuze behandelingen zoals 5-fluoro-uracil, imiquimod, interferon en therapeutische vaccins.

Differentiated VIN vereist een agressievere chirurgische benadering en gezien letsels vaak unifocaal zijn geniet chirurgische excisie dan ook de voorkeur.

In het geval van positieve snedevlakken voor VIN dient geen reëxcisie verricht te worden maar kan een expectatief beleid gevoerd worden.

### **7.1.6 Invasief vulvacarcinoom**

#### **7.1.6.1 Screening**

Er bestaat voor het vulvacarcinoom geen evidentie voor screening

#### **7.1.6.2 Diagnose en staging**

Persoonlijke en familiale voorgeschiedenis.

Volledig klinisch onderzoek inclusief gynaecologisch onderzoek.

Preoperatieve onderzoeken:

- \* klinisch onderzoek met vulvoscopie en biopsiename
- \* afname cervixcytologie
- \* bijzondere aandacht voor lokale uitbreiding naar clitoris, urethra of rectale mucosa alsook metastasen ter hoogte van inguinale en supraclaviculaire klieren
- \* Biochemie inclusief SCC (squamous cell cancer antigen)
- \* Rx thorax
- \* CT abdomen en pelvis
- \* MRI in geval van gevorderde ziekte met urethrale en/of anale invasie
- \* PET/CT te overwegen in geval van suspekke inguinofemorale lymfeklieren
- \* FNAC of core biopsie bij suspekke inguinofemorale lymfeklieren
- \* Andere onderzoeken zoals cystoscopie, rectoscopie, ... te overwegen

#### **Herziene FIGO-classificatie vulvacarcinoom (2009)**

*(\*) De invasiediepte wordt gemeten vanaf de epitheliale stromale junctie van de meest nabij gelegen oppervlakkige dermale papil tot het diepste punt van invasie.*

Tot in 1988 werd het vulvacarcinoom klinisch gestadieerd. Rekening houdende met het feit dat klinische palpatie van de liezen inaccuraat is in 25% van de gevallen, veranderde de Internationale Federatie van Gynaecologie en Obstetrie de stadiëring naar een chirurgisch-histologische stadiëring in 1988. Dit gaf een betere differentiatie in de overleving tussen de verschillende stadia, in vergelijking met het 1970 FIGO klinisch stadiëringssysteem.

Verschillende studies over het voorspellen van lymfekliermetastasen toonden aan dat het risico toeneemt met een grotere invasiediepte. De term micro-invasief vulvacarcinoom werd aanvankelijk geformuleerd voor letsels met een diameter <2 cm en met een invasiediepte ≤5 mm. Deze definitie onderschatte echter de mogelijkheid van deze laesies om te metastaseren en leidde tot onderbehandeling en overlijden van patiënten met een curabele ziekte. Hacker concludeerde daarom dat de term micro-invasief vulvacarcinoom moest voorbehouden worden voor tumoren met een invasiediepte van <1mm omwille van het uiterst lage en aldus te verwaarlozen risico op lymfekliermetastasen. In 1994 werd om deze reden het stadium IA toegevoegd aan de classificatie.

De FIGO classificatie werd recentelijk aangepast teneinde een betere prognostische differentiatie tussen de stadia toe te laten alsook de heterogeniteit binnen 1 stadium te verminderen. De belangrijkste verandering is dat er rekening wordt gehouden met het aantal en de morfologie van de lymfekliermetastasen. Verder werden het vroegere stadium I en II samengevoegd in het huidige classificatiesysteem.



|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Stadium I</b>   | Carcinoom beperkt tot de vulva en/of perineum. Geen lymfekliermetastasen  |
| IA                 | Letsels $\leq 2$ cm met een stromale invasiediepte $\leq 1$ mm (*)  |
| IB                 | Letsels $> 2$ cm met een stromale invasiediepte $> 1$ mm  |
| <b>Stadium II</b>  | Tumor van gelijk welke afmeting met uitbreiding naar de aangrenzende structuren (1/3 distale urethra, 1/3 distale vagina, anus) met negatieve inguinofemorale lymfeklieren.   |
| <b>Stadium III</b> | Tumor van gelijk welke afmeting met uitbreiding naar de aangrenzende structuren (1/3 distale urethra, 1/3 distale vagina, anus) met positieve inguinofemorale lymfeklieren.   |
| IIIA               | 1 lymfekliermetastase ( $\geq 5$ mm) of 1-2 lymfekliermetastasen ( $< 5$ mm)  |
| IIIB               | $\geq 2$ lymfekliermetastasen ( $\geq 5$ mm) of $\geq 3$ lymfekliermetastasen ( $< 5$ mm)   |
| IIIC               | Lymfekliermetastasen met extracapsulaire uitbreiding  |
| <b>Stadium IV</b>  | Tumorinvasie in andere aangrenzende structuren (2/3 proximale urethra, 2/3 proximale vagina) of in distale structuren.  |
| IVA                | Tumorinvasie in één van de volgende structuren:<br>Bovenste urethrale- en/of vaginale mucosa, blaasmucosa, rectale mucosa of vastgehecht aan de bekkenbeenderen<br>Gefixeerde of ulcererende inguinofemorale lymfeklieren |
| IVB                | Metastasen op afstand, inclusief de pelviene lymfeklieren   |

### 7.1.6.3 Anatomopathologisch verslag

Het anatomopathologisch verslag dient een beschrijving te geven van de volgende punten:

- \* Histologische type
- \* Differentiatiegraad
- \* Maximale diameter
- \* Stromale invasiediepte
- \* Chirurgische snedevlakken
- \* Minimale vrije snedevlak (in mm)
- \* Lymfovasculaire invasie
- \* Geassocieerde VIN lesies
- \* Aantal positieve klieren en totaal aantal verwijderde klieren

### 7.1.6.4 Behandelingsplan

#### ALGEMEEN

Chirurgie is over het algemeen de eerste keuze behandeling bij een invasief vulvacarcinoom. Bij de definitieve keuze van behandeling worden in acht genomen: i) de kans op lokale en regionale tumorcontrole, welke bepaald wordt door het stadium van de ziekte, ii) de kans op behoud van de functionaliteit van aangrenzende structuren (blaas, urethra, anus), welke voornamelijk bepaald wordt door de aard van de chirurgie en de noodzaak voor adjuvante radiotherapie, iii) het risico op complicaties

(wondgenezingsproblemen, lymfoedeem, psychoseksuele problemen), dat voornamelijk bepaald wordt door eventuele comorbiditeit (vb diabetes mellitus), combinatie chirurgie en radiotherapie en aanwezigheid van regionale metastasen.

Aldus is een nauwkeurige evaluatie van de operabiliteit van groot belang. Zo nodig, kan overwogen worden dit onder narcose uit te voeren al dan niet samen met de andere betrokken disciplines (radiotherapeut, algemene en/of plastische chirurg).

## **LOKALE CHIRURGIE**

De vulvaire chirurgie heeft de laatste decennia een grote evolutie gekend. Sedert 1940 was de Bassett-Way operatie de standaard: deze bestond uit een vliedervormige incisie met een in toto extirpatie van de inguinofemorale klieren en een totale vulvectomy (en bloc resectie). Ondanks de uitstekende resultaten wat betreft overleving, kende deze procedure een belangrijke morbiditeit en stilaan vond de totale vulvectomy met bilaterale inguinofemorale lymfadenectomie via separate incisies ingang. Deze studies toonden geen verlies aan lokale controle ondanks de meer conservatieve heelkunde.

Een volgende stap in het conservatieve beleid dat kon gevoerd worden werd ingegeven door een aantal lymfedrainage studies. De belangrijkste conclusies van deze studies waren dat i) de drainage bij alle vrouwen hoofdzakelijk ipsilateraal gebeurde en dat unilaterale letsels bijna altijd naar de ipsilaterale klierstations draineren, ii) de lymfepassage steeds gebeurde via de inguinofemorale naar de pelviene lymfeklieren en er dus geen bypassing gebeurde rechtstreeks naar de pelviene klieren, iii) de clitoris en het perineum een bilaterale flow kennen. Deze bevindingen zijn overeenkomstig klinische data aangaande lymfekliermetastasen bij vrouwen met primair vulvacarcinoom dat: i) bij gelateraliseerde tumoren de meeste lymfekliermetastasen ipsilateraal voorkomen en dat geïsoleerde contralaterale metastasen eerder zeldzaam zijn, ii) bij mediane tumoren, bilaterale lymfekliermetastasen worden teruggevonden in 30% van de patiënten, iii) pelviene lymfekliermetastasen uiterst zelden voorkomen in afwezigheid van inguinofemorale metastasen.

Een unilateraal letsel wordt gedefinieerd als een letsel dat de middellijn niet overschrijdt en zich op een afstand van minstens 1cm van de middellijn bevindt.

Wanneer een hemivulvectomy of een partiële resectie uitgevoerd wordt, zullen de tumorvrije marges de belangrijkste predictieve factor zijn voor het risico op lokale recidieven. Hierbij dient een microscopische marge van minstens 8 mm aangehouden te worden. Twee studies (Heaps 1990; de Hullu 2002) konden aantonen dat er geen recidieven optraden wanneer het snedevlak microscopisch ruimer was dan 8mm (in respectievelijk 91 en 39 patiënten). Evenwel, wanneer de sectievrije marge minder dan 8 mm was, bedroeg de kans op een vulvaire recidief 21/44 (48%) of 9/44 (22,5%). Een recente en originele studie kon aantonen dat wanneer een macroscopische chirurgische marge van 10mm wordt beoogd, de reductie van het letsel op basis van resectie en weefselfixatie uiteindelijk bijna 45% bedraagt. De auteurs adviseren daarom een macroscopische marge van 2cm voor ogen te houden om microscopisch voldoende marge over te houden. Bij de grotere letsels kan het daarom nodig zijn een deel van de distale urethra mee te reseceren. De Mooij en collega's toonden aan dat in 18 patiënten deze distale urethrale resectie van 1 à 0,5 cm niet gepaard gaat met urinaire incontinentie. Deze informatie over de tumorvrije marge is van belang mede gezien het feit dat chirurgen met ervaring betere tumorvrije marges bekomen.

Bij grote letsels kan preoperatieve radiochemotherapie of neoadjuvante chemotherapie overwogen worden om de grootte van het letsel en bijgevolg de uitgebreidheid van de chirurgische resectie te reduceren of vitale organen (clitoris, urethra, anale sfincter) alsnog te kunnen sparen. De Cochrane collaboration databasis van 2007 vat 28 abstracts en papers samen waar chemoradiatie preoperatief werd uitgevoerd. Operabiliteit werd bekomen in 63 tot 92% van de gevallen; bij gebruik van combinatiechemotherapie (versus 1 produkt) verhoogde de kans op respons. Als alternatief kan alleen chemotherapie worden toegediend met een respons van 100% wanneer cisplatinum in combinatie 5-fluorouracil wordt gebruikt. Deze auteurs tonen aan dat de anale sfincter en urethra konden bewaard worden bij alle patiënten die beide chemotherapeutica toegediend kregen.

## **REGIONALE KLIERSTATIONS**

De belangrijkste klinische parameters dewelke predictief zijn voor inguinale lymfeklieraantasting zijn de klinische kliertoestand, lymfevatinvasie, tumordifferentiatie, leeftijd en dikte van de tumor.

Hoewel de eerste beschrijving van lymfevaten van de vulva dateert van 1874, duurde het nog meer dan een eeuw vooraleer men kon aantonen dat de lymfelow van de vulva eerst naar de lies en van daaruit naar de bekkenlymfeklieren vloeide. Deze auteurs konden ook aantonen dat gelateraliseerde letsels een ipsilaterale flow kenden. Gelijkaardige studies konden aantonen dat midlijn letsels of letsels op minder dan 1cm van de midlijn kunnen draineren naar beide zijden. Het uitvoeren van een uni- of bilaterale inguinofemorale lymfadenectomie wordt daarom bepaald door de positie van de tumor ten opzichte van de midlijn én

aanwezigheid van palpabele pathologische klieren. Zo unilaterale aantasting van de klieren wordt de heterolaterale zijde ook chirurgisch behandeld.

Bij het uitvoeren van een inguinofemorale lymfeklierevidement is het belangrijk een onderscheid te maken tussen de oppervlakkige inguinale klieren en de diepere femorale klieren. Beide stations moeten worden verwijderd. Deze worden van elkaar gescheiden door de fascia cribriformis. De klieren gelegen in de driehoek van Scarpa, de driehoek die wordt gevormd door het lieskanaal, musculus adductor longus en de musculus sartorius, worden verwijderd. Dit betreft een vrij ruime resectie dewelke gepaard gaat met een aanzienlijke morbiditeit. De retrospectieve literatuur data schatten de kans op een lymfocoele tussen 12 en 40%, wonddehiscentie tussen 12 en 29%, cellulitis tussen 22 en 57% en lymfoedeem tussen 13 en 53%. Enkele studies rapporteren over het gebruik van een oppervlakkige (inguinale) lymfadenectomie met als hoofdbedoeling deze morbiditeit te verlagen, doch dit gaat gepaard met een hogere kans op (fataal) recidief. Deze aanpak dient daarom vermeden te worden. Vermindering van oedeem en cellulitis van het onderste lidmaat zou gereduceerd kunnen worden door de vena saphena te sparen. Evenwel zal deze techniek niet leiden tot een vermindering in diepe veneuze trombose.

De grootste doorbraak op het vlak van conservatief chirurgisch beleid is gekomen door de introductie van de sentinelklierprocedure. Deze procedure is gebaseerd op de kennis dat de tumor eerst naar 1 lymfeklier draineert en dat pas van daaruit de overige lymfeklieren worden aangetast. Het voordeel van de sentinelklierprocedure is vergelijkbaar met de gekende voordelen bij het borstcarcinoom. Er is geen overbehandeling met een afbouw van de operatietijd, hospitalisatietijd en morbiditeit. Bovendien geeft deze techniek het voordeel dat variaties in de micro-anatomie kunnen gediagnosticeerd worden en dat sentinelklieren dewelke zich niet in de driehoek van Scarpa bevinden toch kunnen gedetecteerd worden. Trouwens, de observatie dat in 10 tot 15% van de gevallen de sentinelklier zich onder de fascia cribriformis bevindt, verklaart de hoge recidief ratio bij patiënten bij wie enkel een oppervlakkige inguinale lymfadenectomie werd uitgevoerd. De Hullu et al. toonden aan dat de sentinelklierprocedure heel accuraat is gezien de negatieve predictieve waarde van 100%. Door ultrastaging (verder opsnijden van die ene klier) konden zij bijkomende metastasen bij 4% van de patiënten aantonen. De meest recente data suggereren dat radioactief technetium ook tijdens de ingreep zelf kan ingespoten worden. De grootste opvolgstudie omvat ongeveer 377 patiënten. In deze studie waren op het moment van publicatie 377 patiënten geïncludeerd allemaal met T1 of T2 tumoren (kleiner van 4cm). Bij 231 patiënten was de sentinelklier negatief en daarvan is er bij 137 patiënten een 2 jaar follow up. Bij deze groep van patiënten werd een inguinaal recidief vastgesteld bij 3,9% wat overeenkomt met de cijfers na een volledige inguinofemorale lymfadenectomie. De auteurs concluderen daarom dat in ervaren handen, unifocale tumoren, kleiner dan 4 cm, de sentinelklierprocedure bij de vulva kan aangewend worden zonder de overlevingskansen van de patiënte te compromitteren. Ze stellen verder dat de chirurg minstens 10 gevallen (sentinel en volledige inguinofemorale resectie) moet gedaan hebben en dat een patholoog met ervaring in ultrastaging betrokken is.

Bij suspecte liesklieren, op basis van palpatie en/of beeldvorming en bevestigd middels cytologische punctie, zal in het algemeen een dubbelzijdige inguinofemorale klierdissectie worden uitgevoerd gevolgd door radiotherapie. Sommigen adviseren echter in die situatie niet een volledige liesklierdissectie uit te voeren maar om te volstaan met een klierdebulting gevolgd door radiotherapie. Hyde et al. toont in een case control studie met gering aantal patiënten, gelijkwaardige uitkomsten ten opzichte van de standaard inguino femorale lymfadenectomie.

## **BEHANDELING NAAR STADIUM**

### **• Stadium IA**

Bij het stadium IA is primaire chirurgie de voorkeursbehandeling. Deze bestaat uit een ruime lokale excisie dan wel partiële vulvectomie zonder inguinofemorale lymfadenectomie. Een microscopische vrije marge van >8mm (klinische marge van 2cm) dient bekomen te worden.

Voor het plaveiselcelcarcinoom van de vulva met een invasiediepte <1mm, is de kans op lymfekliermetastasen <1% en is er bijgevolg geen noodzaak tot het verrichten van een inguinofemorale lymfadenectomie. Bovenal zijn de lange termijnresultaten van patiënten die enkel een lokale chirurgische behandeling hebben ondergaan zonder inguinofemorale lymfadenectomie uitstekend, met een zeer laag risico op lokaal recidief en geen lymfekliermetastasen.

Wordt in het definitieve resectiespecimen toch een invasiediepte van >1mm teruggevonden, dan wordt, naargelang de lokalisatie van het primaire letsel, een aanvullende uni –of bilaterale inguinofemorale lymfadenectomie geadviseerd.

### **• Stadium IB en stadium II**

Voor het stadium IB en II is primaire chirurgie de behandeling van eerste keuze.

Voor unifocale tumoren met een diameter kleiner dan 4cm bestaat deze uit een ruime lokale excisie of een partiële vulvectomie met sentinelklierprocedure. Voor tumoren met een diameter groter dan 4cm of multifocale tumoren wordt een partiële, respectievelijk volledige vulvectomie met inguinofemorale lymfadenectomie geadviseerd.

Een histologische vrije marge van >8mm (klinische marge van 2cm) dient nagestreefd te worden.

In geval van centrale letsels of letsels gelegen op <1cm van de middellijn dient een bilaterale sentinelklierprocedure dan wel volledige inguinofemorale lymfadenectomie uitgevoerd te worden. Bij een volledig gelateraliseerd letsel volstaat een unilaterale sentinelklierprocedure of inguinofemorale lymfadenectomie. Indien de uiteindelijke histologie een lymfekliermetastase aantoont, dient alsnog een contralaterale lymfadenectomie verricht te worden.

- **Stadium III**

Primaire chirurgie is de voorkeursbehandeling bij het stadium III plaveiselcarcinoom van de vulva, bestaande uit een partiële dan wel totale vulvectomie met bilaterale inguinofemorale lymfadenectomie. Een microscopische vrije marge van >8mm (klinische marge van 2cm) dient bekomen te worden.

Bij contra-indicatie voor chirurgische resectie of indien geen radicale resectie mogelijk is of exenteratieve chirurgie noodzakelijk is, kan definitieve dan wel inductie (chemo-) radiotherapie overwogen worden.

- **Stadium IV**

In geval van een lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de vulva dient de behandeling vaak geïndividualiseerd te worden.

- **Stadium IVA**

Bij het stadium IVA plaveiselcelcarcinoom van de vulva kunnen radiotherapie, chemoradiatie of neoadjuvante chemotherapie gevolgd door radiotherapie of chirurgie overwogen worden.

- **Stadium IVB**

Indien het gaat om een stadium IVB, op basis van positieve klieren in het klein bekken zal de behandeling gelijkaardig zijn aan de behandeling van een stadium III vulvacarcinoom met inbegrip van het verrichten van een pelviene lymfadenectomie.

Gaat het echter om een stadium IVB, op basis van metastasen op afstand, is er geen curatieve behandeling mogelijk en kan aldus een palliatieve behandeling met platinumhoudende chemotherapie (in combinatie met paclitaxel of gemcitabine) overwogen worden.

#### 7.1.6.5 (Adjuvante) therapie na initiële behandeling

De belangrijkste bepalende factoren voor de overleving bij behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de vulva zijn het FIGO stadium, het aantal positieve klieren en de snedevlakken. Algemeen wordt beschouwd dat bij een lokaal recidief het succes van salvage therapie zeer hoog is. Dit in tegenstelling tot het regionaal recidief dat bijna altijd fataal zal zijn. Lymfeklierstatus wordt aldus beschouwd als de belangrijkste prognostische factor. Preventie van het regionaal recidief verdient dan ook alle aandacht.

Een aantal studies, weliswaar retrospectief, toonden aan dat adjuvante lokale radiotherapie van de vulva zal resulteren in een betere lokale controle en in bepaalde subgroepen tevens in een betere overleving. Postoperatieve radiotherapie van de vulva (eventueel in combinatie met platinumhoudende chemotherapie) dient overwogen te worden in de volgende gevallen: i) letsels met een diameter <4cm, > ii) microscopische snedevlakken <8mm, en iii) extensieve lymfovasculaire invasie. In geval van microscopische snedevlakken <8mm, wordt in eerste instantie een reëxcisie aanbevolen. Slechts wanneer dit een belangrijk mutilerende ingreep zou inhouden of het behoud van aangrenzende vitale structuren in het gedrang zou komen, dient primair gekozen te worden voor aanvullende lokale radiotherapie.

Postoperatieve regionale radiotherapie van de inguinofemorale en de pelviene klieren (eventueel in combinatie met platinumhoudende chemotherapie) wordt geadviseerd in de volgende gevallen: i) altijd wanneer enkel een liesklierdebulking is uitgevoerd, ii) macroscopisch pathologische klieren die ook bij histologisch onderzoek aangetast blijken, iii) >2 microscopisch aangetaste klieren.

#### 7.1.6.6 Follow-up

Er bestaat geen duidelijke evidentie voor het type follow up dat men na behandeling van een plaveiselcelcarcinoom van de vulva dient aan te bieden.

De meeste recidieven (lokale, regionale en op afstand) zullen zich vrijwel binnen de eerste twee jaren na definitieve behandeling voordoen. In tegenstelling tot een liesrecidief of een recidief op afstand, zijn de curatiekansen voor een lokaal recidief hoog. Bij 15-30% van de patiënten kan een lokaal recidief optreden. Soms zelf vele jaren later. Dit illustreert het belang van een lange follow up. Lokale recidieven, die meer dan 5 jaar na de initiële therapie optreden, moeten echter beschouwd worden als nieuwe primaire tumoren.

Het volgende follow up schema wordt geadviseerd: om de 3 maanden in de eerste 2 jaren, om de 6 maanden tot 5 jaar na primaire diagnose en daarna jaarlijks. Een gerichte anamnese en nauwgezet klinisch onderzoek worden aanbevolen. Het verrichten van routine medische beeldvorming voor het screenen naar afstandsmetastasen wordt in het algemeen niet aanbevolen. Wel dient bij klachten dient gerichte medische beeldvorming plaats te vinden.

**Bron:** *Richtlijnen overgenomen van de Vlaamse Vereniging Obstetrie & Gynaecologie (VVOG)*

## 7.2 Vaginacarcinoom

### 7.2.1 Definitie

Invasief letsel van de vagina, meestal spinocellulair.

### 7.2.2 Afkortingen

VA-CA. vaginacarcinoom

VAIN: vaginale intra-epitheliale neoplasie.

### 7.2.3 Incidentie en mortaliteit

Zeer zeldzaam (25 gevallen per jaar in België).

1 % van de gynaecologische tumoren.

Het vaginacarcinoom van de bovenste helft van de vagina heeft de symptomen van een cervixcarcinoom en wordt aldus behandeld.

Dit van de onderste helft heeft de symptomen van een vulvacarcinoom en wordt analoog behandeld.

### 7.2.4 Diagnose

- Anatomopathologie van verdachte letsels.  
VAIN is zeer zeldzaam (100 x minder frequent dan VIN).  
Colposcopisch gerichte biopsies. R/ laser, Efudix, brachytherapie.
- Types: squameus, adenoca, Clearcell (na DES), zeer zeldzaam melanoom, rhabdomyosarcoom of lymfoom.  
Bij kinderen sarcoma botryoïdes en Yolk sac tumor.

### 7.2.5 Staging

|  |  |
|--|--|
| <b>STADIUM 0</b>   | <b>Carcinoma in situ.</b>  |
| <b>STADIUM I</b>   | Tumor beperkt tot de vagina.   |
| <b>STADIUM II</b>  | Tumor infiltreert de paravaginale weefsels, niet tot bekkenwand.   |
| <b>STADIUM III</b>   | Tumor infiltreert de paravaginale weefsels tot bekkenwand.   |
| <b>STADIUM IV</b>  | Tumor infiltreert blaas- of rectummucosa en/of breidt uit buiten bekken.   |
| <b>Regionale klieren:</b><br><b>Nx</b><br><b>No</b><br><b>N1</b> | Klieren niet beoordeelbaar.<br>Geen regionale klieren(> 6 inguinaal; >10 pelvisch).<br>Pelvische of inguinale kliermetastasen. |

### 7.2.6 Behandelingsplan

Zie behandelingen van cervix- of vulvacarcinoom.

### 7.2.7 Follow up

- Zie vulva- of cervixcarcinoma.
- Indicaties voor MOC: altijd.

## 7.3 Cervixcarcinoom

### 7.3.1 Definitie

Maligne letsels van de cervix, te onderscheiden van de premaligne letsels (laaggradige en hooggradige squameuze intra-epitheliale letsels).

90 % zijn van het squameuze epitheel afkomstig, 10 % van het intracervicaal cilindrisch epitheel. We bespreken hier het invasief carcinoom vanaf het de basale membraan infiltreert.

### 7.3.2 Afkortingen

CX-CA: cervixcarcinoom.

LVSI: peritumorale vasculaire invasie.

LND: lymfeklierdissectie.

### 7.3.3 Incidentie en mortaliteit

Micro-invasief ca 42 j.

Invasief ca 50 j.; ongeveer 1.5 % in België; ongeveer 35 % van de gynaecologische kankers.

Mortaliteit verschillend ngl. de regio.

### 7.3.4 Histologische types

- Spinocellulair 85 %.
- Adenocarcinoma 10 %.
- Adenosquameus, kleincellig en adenoïd basaal zijn zeldzaam.
- Mixed mullerian, leiomyosarcoom, sarcoma botryoïdes, lymfoom en melanoom zeer zeldzaam.

### 7.3.5 Diagnose

- Cervixuitstrijkje, colposcopie, biopsie, klinisch onderzoek bij gevorderde palpabele letsels.
- NMR pelvis en /of CT-scan voor preoperatieve beslissing; PET-scan bij positieve para-AO klieren en bij hoog risico op meta's op afstand. In de stadiëring wordt geen rekening gehouden met de moderne radiologische technieken.
- CT-thorax bij evidentie para-aortale klieren.

### 7.3.6 Staging

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>STADIUM 0</b>    | <b>Carcinoma in situ</b>                               |
| <b>STADIUM I</b>    | Beperkt tot cervix                                     |
| <b>STADIUM IaI</b>  | Infiltratie < 3 mm en horizontaal < 7mm                |
| <b>STADIUM IaII</b> | Infiltratie > 3 mm en < 5 mm<br>en horizontaal < 7 mm  |
| <b>STADIUM IbI</b>  | Klinisch zichtbaar letsel < 4 cm                       |
| <b>STADIUM IbII</b> | Klinisch zichtbaar letsel > 4cm                        |
| <b>STADIUM IIa</b>  | Aantasting vagina, bovenste 1/3                        |
| <b>STADIUM IIb</b>  | Aantasting parametria niet tot bekkenwand              |
| <b>STADIUM IIIa</b> | Uitbreiding tot onderste 1/3 vagina                    |
| <b>STADIUM IIIb</b> | Uitbreiding bekkenwand / hydronefrose                  |
| <b>STADIUM IVa</b>  | Uitbreiding blaas- en/of rectummucosa                  |
| <b>STADIUM IVb</b>  | Uitbreiding buiten kleine bekken /<br>meta op afstand. |



### 7.3.7 Behandelingsplan

- CARCINOMA IN SITU: conisatie (tumorvrije resectievlakken!).
- STADIUM Ia: conisatie (bij jonge vrouwen + kinderwens) of extrafasciale hysterectomie.
  - \* Vrije snijranden: geen verdere behandeling.
  - \* Geen vrije snijranden: totale hysterectomie of uterovaginale curietherapie (bvb. bij medisch inoperabele patiënten).  
Best endocervicale curettage.
- STADIUM Ia1: cfr. cervixca.
- STADIUM Ib: bij fertiliteitswens:
  - \* radicale trachelectomie + PLND.
- STADIUM Ib/IIa: heekunde of chemo-radiotherapie.
  - \* **Heekunde:** Wertheim-Meigs (bij jongere patiënten):
    - Ovaria verwijderen is niet noodzakelijk; wel oöphoropexie voor evt.postoperatieve RT.
    - Complicaties:
      - ♦ water- en blaasfistels (1%)
      - ♦ mortaliteit (0,1 - 0,25 %)
      - ♦ blaas- of rectumdysfunctie
      - ♦ dyspareunie
      - ♦ lymfoedeem
  - \* **Chemo-radiotherapie:**
    - Uitwendige pelvische bestraling (4-velden techniek tot niveau L5)
    - Intracavitare RT
    - Concomitante chemotherapie met Cisplatinum 40 mg/m<sup>2</sup>/wk.
    - Complicaties:
      - ♦ water- en blaasfistels (1-2 %)
      - ♦ chronische diarree
      - ♦ castratie
      - ♦ dyspareunie
      - ♦ lymfoedeem
  - \* **Voorwaarden voor evt. radicale tracelectomie (Dargent):**
    - Tumor < 2 cm en kinderwens
    - Geen agressief histologisch type
    - Geen LVSI
    - Geen positieve klieren (laparoscopisch LND)
    - Geen positieve sneeranden (vriescoupe)
    - Isthmus vrij (preoperatieve MRI).
  - \* **Bij tumoren > 4cm preoperatief (of voor RT) lymfekliersampling para-aortaal vanaf bifurcatio:**
    - Wertheim niet zinvol in die gevallen + bij RT wordt veld uitgebreid.

- \* **Adjuverende behandeling:** uitwendige RT na Wertheim als:
  - > 1 lymfekliermetastase
  - Positieve snijranden
  - Bij grote (> 4cm) tumor
  - Bij LVSI
  - Bij diepe stromale invasie
  - Bij ongunstig histologisch type (small cell neuro-endocriene tumor).
- STADIUM IIb/IVa:
  - \* Radiotherapie (uitwendig + inwendig indien mogelijk); indien niet mogelijk → externe boost / bij meta's para-aortaal uitbreiding veld.
  - \* Chemo-radiotherapie (Cisplatinum 40 mg/wk) 1ste keuze, indien geen uitbreiding buiten bekken.
  - \* Bij uitbreiding boven para-aortaal palliatief (te overleggen).
- STADIUM IVb of recidief:
  - \* Recidief in bekken:
    - Nog niet bestraald: CT+ RT.
    - Reeds bestraald: pelvische exenteratie bij centraal recidief.
  - \* Meta's op afstand primair of recidief:
    - Chemotherapie (Cisplatinum) in combinatie of mono-therapie: Cisplatinum met 5FU of Cisplatinum met Topotecan in 2<sup>e</sup> lijn.
    - Bij solitaire longmeta soms lobectomie.

### 7.3.8 Follow-up

- Jaar 1 en 2 elke 3 maanden; jaar 3-5 elke 6 maanden; nadien jaarlijks.
- Anamnese, klinisch onderzoek, cytologie.
- Scc-Ag en CA-125 (voor adenoca) niet in follow-up, eventueel als monitoring bij chemo.
- Bij jonge patiënten jaarlijks RX-thorax.
- Bij persisterende ziekte abdomen CT/ thorax CT/ PET-scan/ NMR of op indicatie.
- Indicaties voor MOC:altijd.

## 7.4 Endometriumcarcinoom

### 7.4.1 Definitie

Maligne letsels uitgaande van het endometrium.

### 7.4.2 Afkortingen

EM-ca: endometriumcarcinoom

LAVH: laparoscopische vaginale hysterectomie

HRT: hormoontherapie

### 7.4.3 Incidentie en risicofactoren

#### Incidentie

Endometriumcarcinoma is de frekwentste gynaecologische kanker. Overal stijgt de incidentie door de toenemende veroudering en door toename in obesitas. Wereldwijd is het endometriumcarcinoom de derde meest voorkomende kanker bij de vrouw, na borst- en coloncarcinoma. De incidentie in België bedraagt 1320 nieuwe gevallen per jaar. In Vlaanderen ziet men 24,7 nieuwe casussen op 100.000 vrouwen per jaar, en dit cijfer is vergelijkbaar met andere West-Europese landen.

#### Risicofactoren

Leeftijd, obesitas, endometriale hyperplasie, polycystisch ovarieel syndroom, nullipariteit, infertiliteit, diabetes, blootstelling aan "unopposed estrogens", familiale geschiedenis van endometriumkanker en/of colonkanker (Lynch-syndroom), borstkanker, tamoxifen behandeling.

### 7.4.4 Histologische types

#### Type 1:

- Endometriale carcinomen met of zonder squameuze differentiatie (85 %)
  - \* Gemiddelde leeftijd 59 jaar
  - \* Varianten: villoglandulair, secretoir, met cilia of met squameuze differentiatie
  - \* Prognose bepaald door stadium, diepte myometriale invasie (Stad.I), differentiatiegraad, lymfeklierstatus en leeftijd (> 50j).

#### Type 2:

- Sereus papillaire carcinomen (5-10 %)
  - \* Gemiddelde leeftijd 70 jaar.
- Clearcell carcinomen (4 %)
  - \* Gemiddelde leeftijd 65 jaar
- Mucineuze carcinomen (zeer zeldzaam)
  - \* Gemiddelde leeftijd 60 jaar
  - \* Goede prognose
  - \* Histologisch = endocervicaal adenocarcinoom
- Squameuze carcinomen (zeer zeldzaam)
- Ongedifferentieerde carcinomen (groot- of kleincellig = oat cell, neuro-endocrien type)
- Gemengde carcinomen (2 of meer types; enkel zo 2de type > 10 % van tumorvolume)
- Gemengde Mullerse tumoren:
  - \* Adenofibroom (benigne)
  - \* Laaggradig maligne = adenosarcoom (homo- of heteroloog)
  - \* Hooggradig maligne = carcinosarcoom homo- of heteroloog = MMMT (maligne mixed müllerian tumor)

## **Opmerking: cruciaal onderscheid tussen endometrioïde en niet-endometrioïde types**

Ongeveer 80% van de endometriumcarcinomen zijn van het endometrioïde type, ook type 1 genoemd. Het begrip 'endometrioïd' verwijst naar endometriumachtige klieren met een wisselende differentiatie. 20 % zijn de niet-endometrioïde of type 2 tumoren. Ze bestaan uit sereuze en heldercelcarcinomen. Het uterine papillair sereus carcinoma (UPSC) is met zijn 10 % het meest voorkomende type niet-endometrioïde endometriumcarcinoom. Het clear cell carcinoma (CCC) omvat 5 % van de endometriumcarcinomen. Verder zijn er nog het adenoacanthoma met een goede prognose en het adenosquameus carcinoma met een slechte prognose en andere zeldzame types. Niet-endometrioïde tumoren hebben een agressief gedrag en een slechte prognose. Voor de verdere gedetailleerde onderverdeling der histologische subtypes wordt verwezen naar de tekst van het "College of Oncology National guidelines" over endometrial cancer. (VVOG site) Endometrioïd adenocarcinoma grading 3, UPSC, adenosquameus carcinoma en clear cell carcinoma zijn high risk types, waarvoor stadieringschirurgie met lymfadenectomie nodig is.

### **7.4.5 Diagnose: preoperatieve onderzoeken en beeldvorming**

Preoperatieve beeldvorming bij endometriumkanker wordt steeds meer toegepast. Een Canadese studie toont aan dat over een periode van 10 jaar het gebruik van CT bij endometriumca gestegen is met een factor x 4,5, en MRI met een factor x 10,6. Dit komt omdat er de laatste jaren een trend is naar "minimal impact surgery": die procedure wordt gepland die echt nodig is en die procedure wordt vermeden die niet hoeft.

In die optie is een preoperatieve beoordeling zeker zinvol: men wenst zich preoperatief een idee te vormen over het vermoedelijk stadium. Met die kennis plant men vooraf een correcte chirurgische behandeling plannen: hysterectomie versus Wertheim, laparoscopie versus laparotomie, lymfadenectomie of niet, andere therapie etc... Wanneer de beeldvorming verdachte klieren of extrauteriene tumor aantoonde, wordt best voor een open procedure gekozen want een laparoscopische benadering kan aanleiding geven tot poortmetastasen.

Wanneer is er noodzaak tot volledige chirurgische stadiering?

- Bij diepe myometriale invasie
- Bij invasie van het cervicale stroma
- Bij verdachte pelviene/para-aortale lymfeklieren
- Bij endometrioïd carcinoma graad 3, of hoog risico histologie
- Bij serosale en adnexiale aantasting

Bij metastasen op afstand (long, lever, omentum, para-aortale lymfeklieren) wordt chirurgische stadiering zinloos. Hier moet de situatie worden geïndividualiseerd. Hysterectomie kan soms nog nuttig zijn bij hevige bloedingen.

#### **a Minium preoperatieve onderzoeken**

- familiale en persoonlijke anamnese
- klinisch onderzoek:
  - \* bimanueel onderzoek en speculoscopie / PAP-afname
  - \* palpatie inguinale en supraclaviculaire klieren
  - \* algemeen onderzoek en zo nodig internistisch nazicht qua operabiliteit
- transvaginale echografie: ervaring is vereist
  - \* Grootte van de baarmoeder
  - \* Dikte endometrium op een sagittaal beeld : dit is vooral zinvol bij gemenopauseerde vrouwen zonder hormonale substitutie. Bij een endometriumdikte < 4 mm is de kans op endometriumkanker 1 %. Bij postmenopausaal bloedverlies heeft een endometriumdikte van > = 5 mm een sensitiviteit van 96 % en een specificiteit van 61 % voor endometriumkanker. Endometriumdikte is minder zinvol bij premenopausale vrouwen, bij hormonale substitutie of bij tamoxifen gebruik. Bij postmenopausale vrouwen zonder bloedverlies is een endometriumdikte > 11 mm suspect, met een kankerrisico van 6,7 %. Een endometriumdikte van 20 mm bij een gemenopauseerde vrouw is heel vaak een endometriumkanker
  - \* Focaal letsel: is steeds verdacht bij een gemenopauseerde vrouw
  - \* Diepte der myometriale invasie (expertise nodig). Accuraatheid hiervan is 70 – 90 %
  - \* Invasie cervicaal stroma (expertise nodig)

- \* Gebruik Doppler: een intrauteriene focale massa met sterke vascularisatie is suspect
- \* Adnexen: massa's ?
- De pipelle van Cornier is de hoeksteen van de diagnose. Dit geeft ons de anatomopathologie met histologisch type en grading. Gefractioneerde curettage wordt niet meer routinematig toegepast. De nieuwe FIGO stadiering houdt trouwens geen rekening meer met het slijmvlies van de endocervix, enkel met invasie van het cervicale stroma. En deze informatie komt van endovaginale experte sonografie en MRI.
- hysteroscopie kan leiden tot spilling van maligne cellen transtubair en wordt niet aanbevolen, maar ook hierover bestaat controverse.
- Cystoscopie en rectoscopie enkel bij vermoeden van ingroei in blaas of rectum
- Botscentigrafie enkel bij vermoeden van botmetastasen
- Rx thorax: preoperatief meestal een vereiste voor de anesthesie. Bij hoog-risicotumoren kan men hiermede (soms overwachte) longmetastasen opsporen
- ECG
- Biochemie inclusief CA125 en leverset

#### **b Meer uitgebreide preoperatieve onderzoeken**

**MRI** is de meest accurate methode om de diepte der myometriale invasie en de aantasting van het cervicaal stroma te evalueren. De meeste auteurs raden gadolinium contrast enhanced MRI aan. De accuraatheid om diepe myometriale invasie te detecteren varieert van 58 tot 88 %. De preoperatieve kennis van diepe myometriale invasie laat toe om de aangepaste chirurgie te plannen, dus zo nodig inclusief pelviene lymfadenectomie. Foute beoordelingen treden op bij iso-intense junctionele zone, polypoïde tumoren en leiomyoma. Myometriale invasie kan evenwel goedkoper worden beoordeeld door peroperator openen van het hysterectomie specimen, en het myometrium te evalueren met het blote oog of met vriescoupe.

Bij klinisch vermoeden van cervicale invasie is experte echografie en/of MRI zinvol. MRI heeft hiervoor een accuraatheid van 90 %. Dit is een belangrijk gegeven want bij cervicaal stroma invasie is een radicale hysterectomie (Wertheim) én lymfadenectomie aangewezen.

MRI kan zinvol zijn bij vrouwen die hun fertiliteit wensen te bewaren: als diepe myometriale invasie wordt aangetoond is conservatieve aanpak uitgesloten.

#### **c Uitzonderlijke, uitgebreide preoperatieve onderzoeken bij vermoeden van gevorderd stadium.**

Bij een klinisch vroeg stadium endometriumkanker, graad 1-2, zonder evidentie van extrauteriene uitbreiding, zijn CT thorax – abdomen- pelvis niet aangewezen. Anders wordt het bij hoog-risico APO of wanneer bepaalde tekenen wijzen in de richting van extrauteriene uitbreiding of metastasen op afstand.

- \* Symptomen: opgezette buik, dik been, kortademigheid
- \* Klinisch onderzoek: opgezette lever, ascites, massa in bovenbuik, adnexiele massa, cervixletsel.
- \* Labo: gestegen CA 125, gestoorde levertesten
- \* APO: endometrioid adenocarcinoma grading 3, high-risk histology (UPSC, CC)
- \* Beeldvorming: abnormale MRI, abnormale CT pelvis: PET-CT kan helpen om eigenaardige letsels beter te duiden.

**CT pelvis** geeft t.o.v. MRI minder goede informatie over de myometriale invasie, maar is beter om de lymfonodi te evalueren. MRI scoort hierbij minder goed met een sensitiviteit van 45 % CT zal bij de meeste gevallen geen impact hebben op de behandeling.

**CT abdomen en pelvis:** bij laparoscopische aanpak is de volledige visuele en palpatorische exploratie van het abdomen minder goed mogelijk dan met laparotomie. Een preoperatieve abdominopelviene CT kan hier aangewezen zijn.

**CT thorax** kan nuttig zijn als er verdenking is op intrathoracale pathologische lymfeklieren.

#### **FDG-PET CT**

- \* is niet in staat om kleine pathologische lymfeklieren op te sporen. Naargelang de kwaliteit van het toestel staat de limiet op 10 mm of op 5 mm.
- \* kan nuttig zijn om bij medisch belaste patiënten die niet in staat zijn een volledige chirurgische stadiering te ondergaan, de therapeutische route uit te stippelen. Bijvoorbeeld de operatie te beperken tot de kritische gebieden van de PET-CT of een andere niet-chirurgische therapie te plannen.

- \* heeft een sterke negatief predictieve waarde van 93 % voor lymfeklieren metastasen en metastasen op afstand.

#### 7.4.6 Staging: FIGO stadiering + TNM classificatie

Het FIGO-stadiëringsschema stadium wordt bepaald door de chirurgische bevindingen en door het microscopisch onderzoek de specimens. Van cruciaal belang zijn: de diepte van de myometriuminvasie, de invasie van het cervicale stroma en de mate van extra-uteriene uitbreiding: baarmoederserosa, adnexa, intra-abdominaal, lymfeklieren, evt. omentum. De FIGO-stadiëring is chirurgisch van aard omdat klinische beoordelingen en preoperatief beeldvormend onderzoek in meer dan 20% van de gevallen onjuist zijn.

- **FIGO – chirurgische stadiering (1988)**

Het blijft belangrijk om ook nog de oude FIGO stadiering 1988 te kennen want alle oude studies verwijzen nog naar deze classificatie.

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>STADIUM 0</b>         | <b>carcinoma in situ (atypische adenomateuse hyperplasie)</b>                        |
| <b>STADIUM Ia G123</b>   | beperkt tot het endometrium  |
| <b>STADIUM Ib G123</b>   | invasie van invasie van < ½ van het myometrium                                       |
| <b>STADIUM Ic G123</b>   | invasie van > ½ van het myometrium   |
| <b>STADIUM IIa G123</b>  | enkel glandulaire endocervicale aantasting   |
| <b>STADIUM IIb G123</b>  | stromale cervicale invasie   |
| <b>STADIUM IIIa G123</b> | invasie van de serosa en/of adnexen en/of positieve peritoneale cytologie            |
| <b>STADIUM IIIb G123</b> | vaginale metastasen  |
| <b>STADIUM IIIc G123</b> | pelvische en/of para-aortische lymfekliermetastasen                                  |
| <b>STADIUM IVa G123</b>  | blaas en of darmmucosa invasie   |
| <b>STADIUM IVb</b>       | metastasen op afstand met inbegrip van intra-abdominale en/of inguinale lymfeklieren |

G1, 2 of 3 is de histologische differentiatiegraad

- **FIGO – chirurgische stadiering (2009)**

De FIGO stadiering voor carcinoma van het endometrium werd gereviseerd (Pecorelli 200 ) en wordt hieronder weergegeven.

| TNM-staging | FIGO-stadium |   |
|-------------|--------------|---|
| <b>Tx</b>   |              | Geen primaire tumor te vinden   |
| <b>T0</b>   |              | Geen evidentie voor primaire tumor  |
| <b>Tis</b>  |              | carcinoma in situ   |
| <b>T1</b>   | <b>I</b>     | tumor beperkt tot corpus uteri  |
| <b>T1a</b>  | <b>IA</b>    | myometriale invasie: geen of < 50 %   |
| <b>T1b</b>  | <b>IB</b>    | myometriale invasie: = of > 50 %  |
| <b>T2</b>   | <b>II</b>    | invasie cervicaal stroma , maar niet buiten de uterus                                   |
| <b>T3a</b>  | <b>IIIA</b>  | invasie serosa van het corpus uteri en/of adnexen                                       |
| <b>T3b</b>  | <b>IIIB</b>  | aantasting vagina en/of parametria  |
| <b>T4</b>   | <b>IVA</b>   | invasie blaasmucosa en/of darmmucosa  |
| <b>Nx</b>   |              | Regionale lymfeklieren kunnen niet onderzocht worden                                    |
| <b>N0</b>   |              | Geen aantoonbare metastasen in regionale lymfeklieren                                   |
| <b>N1</b>   | <b>IIIC1</b> | positieve pelviene lymfenodi  |
| <b>N2</b>   | <b>IIIC2</b> | pos. para-aortale lymfeklieren +/- pos.pelviene lymfeklieren                            |
| <b>M0</b>   |              | geen metastasen op afstand  |
| <b>M1</b>   | <b>IVB</b>   | metastasen op afstand , waaronder ook intraabd. metastasen en/of inguinale lymfeklieren |

(National Cancer Institute <http://cancer.gov/>, 6/02/2012)

- 5-jaarsoverleving volgens FIGO stadiëring en graad

| Stadium | graad | % 5 jaarsoverleving |
|---------|-------|---------------------|
| IB      | 1     | 91                  |
| IB      | 2     | 86                  |
| IB      | 3     | 75                  |
| II      | 1     | 81                  |
| II      | 2     | 77                  |
| II      | 3     | 65                  |
| IIIA    | 1     | 83                  |
| IIIA    | 2     | 71                  |
| IIIA    | 3     | 45                  |
| IIIB    | 1     | 75                  |
| IIIB    | 2     | 45                  |
| IIIB    | 3     | 31                  |
| IIIC    | 1     | 67                  |
| IIIC    | 2     | 61                  |
| IIIC    | 3     | 51                  |



## 7.4.7 Behandelingsplan

### 7.4.7.1 Chirurgische behandeling

De hoeksteen bij de behandeling van het endometriumcarcinoom is de **totale hysterectomie met bilaterale salpingoöphorectomie** (hieronder afgekort als BSO). De hysterectomie gebeurt klassiek via laparotomie, maar kan ook laparoscopisch of robotisch gebeuren. Deze laatste 2 modaliteiten zijn in opmars (cfr. verder). De veiligheid van laparoscopie in ervaren handen bij endometriumca is bewezen in gerandomiseerde studies. Zuivere vaginale hysterectomie wordt soms toegepast bij verzwakte patienten met prolaps. Peroperatoir wordt de abdominale caviteit geëxploreerd om extrauteriene ziekte op te sporen. Peritoneale cytologie werd weggelaten uit de nieuwe FIGO stadiering en is dus in feite niet meer nodig. Sommige centra blijven dit evenwel nog steeds doen.

**Bij premenopausale vrouwen, jonger dan 45 jaar, zonder risicofactoren voor lymfeklier metastasen (endometriode type, graad 1 en 2, geen diepe myometriale invasie) en met peroperatoir normale ovaria kan men eventueel de adnexen in situ laten.**

- \* 10 % van de endometriumcarcinoma-patienten zijn premenopausaal
- \* Het risico op coëxistente ovariële maligniteit (primair ovarieel of metastase vanuit endometrium) is <3%
- \* De survival bij deze patienten is niet slechter dan na BSO.
- \* In de reeks van Lee was er geen verhoogd risico op metachrone ovariumkanker of metachrone endometriumkanker. (follow-up mediaan 55 maanden, range 6 – 180 maanden)

#### **Wat is de rol van het peroperatoir onderzoek van het hysterectomiespecimen ?**

Hiermede wordt bedoeld dat de chirurg, best samen met de anatomopatholoog, het hysterectomie-specimen opensnijdt om een evaluatie te verrichten over de diepte van de myometriale invasie en de cervix aantasting. Dit kan gebeuren met het blote oog en/of via vriescoupes

Bij een graad 1 of 2, bij vermoeden van oppervlakkige myometriale invasie, bij onaangetaast cervicaal stroma en bij gave cervix, bij tumor < 2 cm is een pelviene lymfadenectomie niet nodig.

Bij een graad 1 of 2, met vermoeden van diepe myometriale invasie, of bij aantasting cervicaal stroma, of bij tumor > 2 cm is een lymfadenectomie nodig.

Peroperatoir onderzoek van het hysterectomie specimen is min accuraat bij graad 3, hoog risico histologie, en tumoren > 2 cm. In die gevallen moet een lymfadenectomie gebeuren. Bij cervixinvasie is een Wertheim nodig

#### **Wanneer lymfadenectomie? Wanneer pelvien ? Wanneer pelvien én paraaortisch ?**

De FIGO adviseert steeds een uitgebreide lymfadenectomie ("volledige chirurgische stadiering").

De meeste centra passen dit niet toe, of niet meer toe, daar deze ingreep heel wat morbiditeit met zich meebrengt. Daarenboven bestaat er geen evidentie dat lymfadenectomie enig voordeel geeft op de survival. Thans streeft men naar "minimal impact surgery".

- Een **eenvoudige hysterectomie met BSO** is de optimale chirurgie bij:
  - \* endometrioid endometriumcarcinoma FIGO 1 A, graad 1 en 2, en bij endometriumtumor < 2 cm: Mariani et al. stelden vast dat in deze groep de kans op aangetaste klieren 0% is. Het hier verrichten van een pelviene met of zonder para-aortale lymfadenectomie heeft geen nut in de bepaling van adjuvante therapie en gaat gepaard met een verhoogde complicatieratio. Lymfadenectomie hier heeft geen enkel gunstig effect op de ziektevrije en de totale overleving.
- **Hysterectomie + BSO + pelviene lymfadenectomie** is de optimale chirurgie bij:
  - \* endometrioid endometriumcarcinoma FIGO 1 A, graad 3
  - \* endometrioid endometriumcarcinoma FIGO 1 B, graad 1,2 en 3
  - \* invasie cervicaal stroma
  - \* Bij endometriumca tumor > 2 cm en grading 2 of 3
- **Radicale hysterectomie (Wertheim- Meigs) + BSO + pelviene lymfadenectomie** is de optimale chirurgie bij:
  - \* stadium 2: dus radicale hysterectomie met wegname parametria.

**Lymfadenectomie** is zinvol voor accurate stadiering en voor individualiseren van adjuvante therapie. Er worden best minimum 6 klieren per zijde weggenomen. Er is geen evidentie dat dit resulteert in een betere OS. De beslissing tot pelviene lymfadenectomie mag niet worden gebaseerd op palpatie van het gebied van de lymfeklieren. Want minder dan 10% van de patiënten met lymfekliermetastasen heeft duidelijk vergrote klieren. Een lymfadenectomie voor een endometriumcarcinoom behelst de uitruiming van volgende klierstations:

- ♦ iliaca externa en interna
- ♦ fossa obturatoria
- ♦ iliaca communis

Peroperatoir worden alleen deze klieren welke klinisch verdacht voorkomen, onderworpen aan een vriescoupe onderzoek. Beoordeling van het al dan niet pathologisch zijn van lymfeklieren peroperatoir dient te gebeuren met kennis van de lokalisatie van eventuele pathologische klieren op de preoperatieve CT abdomen.

NB: In het algorithm van het College van Oncology (VVOG-site) maakt men een extra onderscheid voor een bepaalde subgroep :

- ♦ Tumorgrootte >2 cm & graad 1 & < 1/3 myometriale invasie = laag-risico = geen pelviene lymfeklier resectie . De kans op klieraantasting in deze groep is inderdaad gering.
- ♦ Tumorgrootte >2 cm & graad 1 & > 1/3 myometriale invasie = hoog-risico = wél pelviene lymfeklier resectie.

Deze onderverdeling in derden is actueel door FIGO verlaten. Dat de oude onderverdeling in derden wel beantwoord aan afzonderlijke overlevingscurven is bewezen. Dat het al dan niet verrichten van een pelviene lymfeklier resectie iets zal veranderen aan de prognose is nooit vastgesteld

• **Een para-aortale lymfadenectomie** is aangewezen in de volgende situaties:

- \* Positieve pelviene lymfeklieren bij vriescoupe
- \* Invasie van cervicaal stroma, serosa, adnexa

Actueel geldt dit als een richtlijn. Bij para-aortale lymfadenectomie gaat men tegenwoordig tot aan de arteria en vena renalis links en de inmonding van de vena ovarica rechts.

Indien peroperatoir een uitgebreidere ziekte wordt vastgesteld en indien de operateur hiervoor niet bevoegd is, is het beter de ingreep te stoppen, het abdomen te sluiten en door te verwijzen naar een bevoegde collega.

Het is niet duidelijk of een lymfadenectomie iets doet aan de totale overleving. Volgens sommige recente gegevens draagt een lymfadenectomie bij tot de overleving bij vrouwen met een graad 3-endometriumcarcinoom als meer dan 11 lymfeklieren worden verwijderd. Deze para-aortische lymfadenectomie laat een accurate stadiering toe en een tailored adjuvante therapie. De overleving lijkt beter wanneer een chirurgische stadiëring uitgevoerd wordt. De praktische consequentie van een lymfadenectomie met pos. lymfonodi, is dat men aldus patiënten identificeert met een hoge kans op systemisch recidief. Deze groep komt in aanmerking voor adjuvante chemotherapie.

### **Chirurgie bij sereuze en clear cell carcinomen**

Deze tumoren hebben een meer agressief biologisch gedrag en hebben een metastaseringspatroon zoals het ovariumcarcinoom. Daarom is de chirurgische aanpak vergelijkbaar aan die van het vroege ovariumcarcinoom: een totale hysterectomie, een bilaterale salpingo-oöphorectomie, pelviene lymfeklierdissectie, omentectomie, biopsieën van het peritoneum en een biopsie van alle verdachte laesies.

### **Evidence based surgical approach bij het endometrioïde carcinoom**

Het is evident dat elke chirurg moet uitmaken met welke aanpak hij meest ervaring heeft en met welke instrumenten hij best zijn doel bereikt. Het resultaat is in feite belangrijker dan de toegangsweg.

• **Open buik**

Het uitvoeren van een Pfannenstiel versus een mediane incisie moet individueel worden beoordeeld.

Gewicht van patiente, grootte van de baarmoeder, vetschort, vorige littekens, voorkeur van patiente spelen hierbij een rol. Bij obese patienten kan een pannicullectomie worden verricht wat een goede toegang tot de buik oplevert. Men snijdt de huid en de vetlaag horizontaal door, doet een wigresectie van de vetschort, en de fascia wordt verticaal ingesneden. Wanneer men vermoedt dat een para-aortale lymfeklier resectie zal nodig zijn, is een mediane incisie te verkiezen.

- **Laparoscopische behandeling**

Laparoscopisch ervaren chirurgen kunnen bij een vroegtijdig endometriumcarcinoom een laparoscopische hysterectomie uitvoeren. Er zijn 2 mogelijkheden:

- \* laparoscopisch geassisteerde vaginale hysterectomie (LAVH)
- \* totaal laparoscopische hysterectomie (TLH)

Peritoneaal vocht ten behoeve van cytologisch onderzoek is niet langer nodig voor de FIGO stadiering, maar velen blijven dit nog steeds uitvoeren. Een ervaren laparoscopist kan lymfeklieren reseceren zowel pelvien als para-aortaal. Hij kan evenveel nodi preleveren als bij laparotomie.

- **Vergelijking tussen de abdominale en laparoscopische approach**

- \* Conversie- ratio laparoscopie naar laparotomie toont enorme variaties in de literatuur.
  - ♦ 25 % in de GOG Study LAP2.
  - ♦ 10,8 % in de Nederlandse studie van Mourits.
  - ♦ 2,4 % in de LACE trial. De conversieratio is hier heel wat lager omdat enkel de gemakkelijke casussen laparoscopisch werden behandeld en enkel competente laparoscopische chirurgen werden geselecteerd.

De voornaamste oorzaken voor conversie zijn: cardiopulmonaire stoornissen die langdurige Trendelenburg positie onmogelijk maken, morbiede obesitas en het aantreffen van een meer gevorderd stadium. Wanneer peroperatief metastasen worden vastgesteld, wordt best geopteerd voor een klassieke laparotomie om poortmetastasen te vermijden en om tot een volledige debulking te komen.

Bij morbiede obesitas is de plaatsing van de poorten vaak een probleem; het aanleggen van een adekwaat pneumoperitoneum is moeilijk; de Trendelenburg en de ventilatieproblemen zijn vaak problematisch voor de anesthesist. De zichtbaarheid in de pelvis en de buik wordt moeilijk evenals de prelevatie van pelviene en para-aortale lymfeklieren

- \* De operatietijd is bij laparoscopie 1,3 à 1,6 x langer.
- \* De intraoperatieve complicaties zijn vergelijkbaar voor laparoscopie en open chirurgie. De postoperatieve risico's zijn volgens Mourits voor beide groepen gelijk
  - ♦ in de LAP 2 studie is er bij laparoscopie duidelijk minder ileus en arrhytmia
  - ♦ in de LACE studie zijn er met laparoscopie minder wondinfecties en wondproblemen
- \* Quality of life:
  - ♦ kortere hospitalisatieduur bij laparoscopie
  - ♦ minder pijn en pijnstilling na laparoscopie de eerste week, niet na 3 of 6 weken
  - ♦ de QOL zou beter zijn voor laparoscopie de eerste 6 weken, maar wordt gelijk na 6 maanden
- \* Financiële kosten en kosten-baten analyse:
  - ♦ sommige auteurs vinden geen kostenverschil, terwijl anderen laparoscopie goedkoper vinden. Weer anderen poneren laparoscopie duurder peroperatoir, maar goedkoper postoperatief
- \* Ziektevrije overleving en totale overleving
  - ♦ er zijn weinig kwaliteitsvolle data die de ziektevrije overleving en de totale overleving vergelijken bij laparoscopie en laparotomie Bij de Amerikaanse LAP-2 studie wordt geen verschil gezien; de data der Australische LACE studie hierover zijn pas in 2014 klaar.

### 7.4.7.2 Adjuvante radiotherapie

- Stadium 1 zonder risicofactoren (\*): stadium 1A & graad 1 of 2:
  - \* geen postoperatieve radiotherapie
- Stadium 1 mét risicofactoren (\*) én uitgevoerd negatief pelvien lymfklierevidement:
  - \* geen postoperatieve radiotherapie
- Stadium 1 met risicofactoren (\*) zonder uitgevoerd pelvien lymfklierevidement: 2 mogelijkheden.
  - \* lymfadenectomie in tweede tijd. Bij negatieve klieren is geen radiotherapie nodig.
  - \* geen lymfadenectomie doen in een 2<sup>o</sup> tijd, maar in p laats daarvan radiotherapie.
    - ♦ EBRT
    - ♦ VBT geeft dezelfde locale controle , maar met een kleinere toxiciteit
    - ♦ EBRT & VBT samen geeft 5 % minder pelvic recurrence, dit ten koste van meer toxiciteit en zonder OS benefit.

(\*) Wat zijn de risicofactoren?

- > 60 jaar
- 1 B = > 50 % myometriale invasie
- graad 3 / hoog risico histologie
- LVSI (lymphovascular space involvement )
- Invasie cervicaal stroma
- Stadium 2 met negatief klierevidement:
  - \* VBT alleen is voldoende: zelfde locoregionale controle en en minder toxisch dan EBRT
- Stadium 2 zonder uitgevoerd klierevidement:
  - \* EBRT + VBT
- Stadium 3: patiënten met positieve klieren
  - \* Positieve pelviene klieren en negatieve para-aortale klieren:

Hier wordt adjuvante EBRT pelviene radiotherapie gegeven. Deze strategie is verdedigbaar ongeacht het type endometriumcarcinoom hoewel het nut bij sereuze en clear cell carcinomen vermoedelijk minder groot is gezien het risico op transperitoneale uitbreiding
  - \* Positieve pelviene en positieve para- aortale klieren:

Hier wordt pelviene en para-aortale RT gegeven. Para-aortale bestraling wordt niet toegediend zo er metastasen op afstand worden aangetoond. Lumbo-aortische bestraling bestaat uit 4 velden 45 Gy met boost 10-16 Gy op de macroscopisch achtergelaten letsels
- Bij inoperabele patiënten: kan radicale radiotherapie met intra-uteriene brachytherapie succesvol worden toegepast.

### 7.4.7.3 Adjuvante chemotherapie

**Welke zijn de beste producten?**

- \* Cisplatinum & doxorubicin is een goede combinatie
- \* Carboplatinum en paclitaxel is de beste combinatie: de resultaten zijn even goed als cisplatinum & doxorubicin, maar het is minder toxisch Evenwel is dit voor deze indicatie niet terugbetaald.
- \* TAP – chemotherapy: cisplatinum, doxorubicin en paclitaxel: dit schema is actiever, maar toxischer TAP heeft geen plaats in adjuvante setting, en gezien de toxiciteit ook niet in metastatische setting.

**Met adjuvante chemotherapie wordt in feite bedoeld het geven van chemotherapie na chirurgie zonder residuele macroscopische tumor.**

Actueel is er geen plaats voor chemotherapie als richtlijn voor deze groep. Deze topic is controversieel. Er bestaan hierover geen grote gerandomiseerde trials. Er bestaan enkel retrospectieve studies, vol bias en underpowered. Er is hierover geen level-1 evidence. Een betere totale overleving werd niet aangetoond.

Duidelijke aanbevelingen zijn dan ook onmogelijk. Het kan dus onmogelijk een richtlijn worden. Het heeft actueel enkel een plaats in trial verband.

Wat is dan toch de *rationale* om op deze piste verder research te verrichten? Een subset van endometriumca – patiënten hebben een agressieve tumor, met identificeerbare hoogrisico factoren, waardoor ze sterven aan metastasen op afstand. Hoog risico histologie als:

- \* endometrioid carcinoma graad 3, endometriumca type 2 (UPSC en CCC) met hun gekend agressief gedrag.
- \* diepe myometriale invasie
- \* cervicaal stroma invasie
- \* aantasting pelviene en/of para-aortale aortische klieren
- \* LVSI lymphovascular space involvement

Het is evident dat men in trials en studieverband zoekt naar therapieën om de prognose van die mensen te verbeteren. De voorlopige resultaten zijn teleurstellend.

#### **Geen adjuvante chemotherapie bij:**

- \* Stadium 1 zonder hoog risico factoren
- \* Stadium 1, 2 en stadium 3 met hoog risico factoren en zonder macroscopisch residuele ziekte na chirurgie.

Actueel is er geen enkele evidentie om hier adjuvant chemotherapie toe te dienen. Adjuvante chemotherapie alleen is niet superieur aan adjuvante radiotherapie alleen. Adjuvante chemotherapie was superieur aan suboptimale radiotherapie in de GOG 122 trial. De combinatie radiotherapie en chemotherapie t.o.v. radiotherapie alleen, geeft een betere 5-jaar PFS, maar geen betere 5-jaar OS. Deze gegevens gelden vooral voor endometrioide tumoren. Over de QOL bij de combinatie radiotherapie en chemotherapie bestaan weinig studies. Chemotherapie gaf geen enkel voordeel bij UPSC en CCC.

- \* UPSC of CCC zonder macroscopische residuele ziekte na chirurgie

Adjuvante chemotherapie lijkt logisch omdat deze tumoren wat gelijken op ovariumcarcinomen helaas zijn de cijfers niet zo: de hazard ratio om te overlijden na chemotherapie is 1 bij UPSC.

#### **Wel adjuvante chemotherapie bij:**

- \* Stadium 3 met residuele ziekte na chirurgie:

De combinatie radiotherapie en chemotherapie t.o.v. radiotherapie alleen geeft een betere ziektevrije overleving, maar geen betere algehele overleving Hier is EBRT nodig want zonder radiotherapie is er een hoge ratio van pelvien recidief (tot 18 %)

- \* stadium 3 met positieve lymfonodi: dit is een indicatie voor chemotherapie én radiotherapie
  - ♦ pos. pelviene en neg. paraaortische lymfeklieren: chemotherapie + pelviene radiotherapy
  - ♦ pos.pelviene en pos.paraaortische lymfeklieren: chemotherapie+pelviene & + para-aortale RT

Bij hoogrisicopatiënten doet men er dus goed aan de lymfonodi te verwijderen. De kennis hiervan laat toe de nabehandeling te individualiseren. Bij negatieve lymfonodi is er immers geen bewezen benefit van adjuvante chemotherapie, noch voor de endometrioide tumoren, noch voor UPSC en CCC.

Wanneer bij een hoog-risico patiente (ten onrechte) geen klierevidement werd verricht, kan op basis van de Hogberg data adjuvante chemotherapie worden overwogen.

- \* Stadium 4:
  - ♦ chemotherapie is hier meestal de enige behandeling, en doet de OS wat stijgen.
  - ♦ soms RT, te individualiseren volgens de casus
- \* UPSC of CC met residuele ziekte na debulking:
  - ♦ met radiotherapie alleen of chemotherapie alleen is er een hoge recurrence rate van 18 %. Er is slechts een low level evidence dat adjuvante chemotherapie iets doet aan de survival. De GOG 122 toont geen betere resultaten voor chemotherapie bij sereuze carcinomen. Retrospectieve studies tonen een voordeel voor de combinatie chemotherapie & radiotherapie t.o.v. radiotherapie alleen of nihil.

#### 7.4.7.4 Chemoradiotherapie

Chemo kan gegeven worden voor de radiotherapie, tijdens, erna, of ertussen (sandwich regimen). Wat de beste sequentie is, is niet gekend. Meest gebruikt is eerst radiotherapie en dan chemotherapie. Chemotherapie & radiotherapie geeft een betere ziekte vrije overleving dan radiotherapie alleen maar geen betere algehele overleving.

Er zijn pilootstudies bezig om met platinum de tumorcellen te sensibiliseren voor de radiotherapie. 2 kuren cisplatin worden gegeven tijdens de radiotherapie. Nadien volgen nog 4 kuren met chemotherapie, hetzij cisplatin, hetzij cisplatin & paclitaxel. Resultaten worden afgewacht

#### 7.4.7.5 Hormonotherapie: heeft enkel een plaats in metastatische setting

Progestogenen zijn zinvol bij progesterone-receptor positieve tumoren, niet bij PR-negatieve tumoren. Megestrolacetaat 160 – 320 mg/dag is de klassieke dosis. Er is weinig evidentie voor het simultaan gebruik van progestogenen en tamoxifen. Bij falen van progestogenen kan tamoxifen worden geprobeerd

#### 7.4.8 Follow-up

- Jaar 1 en 2 elke 3 maanden; jaar 3-5 elke 6 maanden; nadien jaarlijks.
- Anamnese, KO + cytologie vaginakoepel; CA-125 bij initiële stijging; RX-thorax jaarlijks.
- Indicaties voor MOC: altijd.

**Bron:** *Richtlijnen overgenomen van de subcommissie endometriumcarcinoma binnen de Vlaamse Werkgroep Gynaecologische Oncologie (VWOG)*

## 7.5 Ovariumcarcinoom

### 7.5.1 Definitie

Maligne aandoening van één of beide ovaria (inclusief peritoneaal carcinoom).

### 7.5.2 Afkortingen

Ov-ca: ovariumcarcinoom.

### 7.5.3 Incidentie en mortaliteit

Incidentie 17/100.000 vrouwen/jaar in Europa.

Mortaliteit 12/100.000 vrouwen/jaar in Europa.

Gemiddelde leeftijd 63 jaar; piek tussen 70 en 80 jaar.

### 7.5.4 Diagnose

- Beeldvorming (echo - RX - CT - NMR) ; bloedonderzoek (volledig) ; renale + hepatologiefunctie.
- Tumormarker CA-125.
- Chirurgisch met anatomopathologisch onderzoek.

### 7.5.5 Histologische types

- Epitheliale tumoren
  - \* Sereus
  - \* Mucineus
  - \* Endometroïed
  - \* Clearcell (heldercellig)
  - \* Gemengde epitheliale tumoren
  - \* Ongedifferentieerd carcinoom
  - \* Adenocarcinoom niet classificeerbaar
  - \* Brenner
- Sex cord stromale tumoren
  - \* Granulosacel
  - \* Sertoliceel
  - \* Gynandroblastoma
  - \* Sex cord stromale tumor + annulaire tubules
  - \* Niet classificeerbaar
- Kiemceltumoren
  - \* Zuivere
  - \* Gemengde (+ stromale elementen)
- Mesenchymateuse tumoren + lymfomen (sarcomen)
- Metastasen

### 7.5.6 Staging

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>STADIUM I</b>        | <b>= beperkt tot ovaria</b>   |
| <b>Ia</b>               | 1 ovarium, geen ascites, intact kapsel  |
| <b>Ib</b>               | 2 ovaria, geen ascites, intact kapsel   |
| <b>Ic - Ia of Ib</b>    | + tumor aan oppervlakte van 1 of beide ovaria of geruptureerd kapsel of ascites + maligne cellen of positieve peritoneale washing   |
| <b>STADIUM II</b>       | <b>= één of beide ovaria + pelvische extensie</b>   |
| <b>Ila</b>              | Uterus en/of tubae  |
| <b>Ilb</b>              | Andere pelvische organen  |
| <b>Ilc - Ila of Ilb</b> | + tumor aan oppervlakte van 1 of beide ovaria of geruptureerd kapsel of ascites + maligne cellen of positieve peritoneale washing   |
| <b>STADIUM III</b>      | <b>= één of beide ovaria + peritoneale implanten buiten pelvis en/of positieve retroperitoneale / inguinale lymfeklieren (leveroppervlak = Stadium III), en/of tumor beperkt tot pelvis + histologisch bewezen extensie naar dunne darm of omentum.</b> |
| <b>IIIa</b>             | Negatieve klieren; microscopische uitzaaiing abdominaal peritoneum  |
| <b>IIIb</b>             | Negatieve klieren; macroscopische uitzaaiing abdominaal peritoneum < 2 cm   |
| <b>IIIc</b>             | Positieve klieren en/of macroscopische uitzaaiing abdominaal peritoneum > 2 cm.   |
| <b>STADIUM IV</b>       | <b>= één of beide ovaria met meta's op afstand of pleuraal vocht positief of leverparenchym-meta's</b>  |



### 7.5.7 Behandelingsplan

#### BORDERLINE TUMOREN

- STADIUM I: Chirurgie:
  - \* STADIUM Ia:
    - Diploïd: unilaterale salpingo-oöphorectomie + omentectomie (bij jonge patiënten met kinderwens).
    - Aneuploïd: hysterectomia totalis + bilaterale adnexectomie + omentectomie.
  - \* STADIUM Ib: hysterectomia totalis + bilaterale adnexectomie + omentectomie.
  - \* STADIUM Ic:
    - Unilateraal + diploïd: unilaterale salpingo-oöphorectomie + omentectomie (bij jonge patiënten met kinderwens).
    - Bilateraal en/of aneuploïd: hysterectomia totalis + bilaterale adnexectomie + omentectomie.
  - \* Na vervulde kinderwens: radicale heelkunde bij eerdere conservatieve heelkunde te overwegen.
  - \* Adjuvante chemotherapie: bij aneuploïde tumoren kan Carboplatinum (6 cycli) overwogen worden. Het nuteffect is echter niet bewezen.
- STADIA II-IV: Chirurgie: zoals bij invasieve epitheliale tumoren. Gezien dit meestal eerder traag groeiende tumoren zijn is het nut van chemotherapie ter discussie.

#### INVASIEVE EPITHELIALE TUMOREN

- STADIUM I:Chirurgie:
  - \* STADIUM Ia - goed gedifferentieerd diploïd:
    - Unilaterale salpingo-oöphorectomie + omentectomie (bij jonge patiënten).
  - \* STADIUM Ia - matig tot weinig gedifferentieerd of aneuploïd:
    - \* Hysterectomia totalis + bilaterale adnexectomie + omentectomie + para-aortaal en bekken lymfadenectomie + washing + biopsies diafragma + colongoten + Douglas + suspecte laesies.
  - \* STADIUM Ib en Ic:
    - Hysterectomia totalis + bilaterale adnexectomie + omentectomie + para-aortaal en bekken lymfadenectomie als matig tot weinig gedifferentieerd.
  - \* Bij unilaterale goed gedifferentieerde diploïde tumoren volstaat een unilaterale salpingo-oöphorectomie + omentectomie bij jonge patiënten. Er kan overwogen worden een contralaterale adnexectomie + hysterectomie te doen wanneer aan de kinderwens van de patiënte is voldaan.
  - \* Adjuvante chemo bij alle matig en weinig gedifferentieerde tumoren, alsook bij aneuploïde goed gedifferentieerde en alle heldercellige tumoren.
    - Carboplatinum in hoge dosis (AUC 7) 6 cycli.
    - Carboplatinum + Paclitaxel (6 cycli).
- STADIUM II:
  - \* Na radicale ingreep: adjuvante behandeling met Carboplatinum/Taxol (6 cycli) of Cisplatinum/Taxol.
  - \* Na onvolledige ingreep: bij voorkeur eerst heringreep om de operatie te vervolledigen, zoniet Carboplatinum/Taxol, Cisplatinum/Taxol.

- STADIUM III: debulking
  - \* Na optimale debulking: adjuvante chemo:
    - Carboplatinum/Taxol of Cisplatinum/Taxol.
  - \* Na onvolledige debulking: chemo volgens schema (zie boven).
  - \* Neo-adjuvante chemo bij:
    - intrahepatische meta
    - slechte algemene conditie
    - zeer uitgebreide darminvasie
    - extra-abdominale spreiding
    - T > 2 cm thv.arteria mesenterica superior of porta hepatis
  - \* Contra-indicaties voor debulking:
    - extra-abdominale of intrahepatische ziekte
    - tumor > 2 cm thv. porta of arteria mesenterica superior
    - tumor > 1000 g in bovenbuik
    - biologische leeftijd > 80 j.
- STADIUM IV:
  - \* Combinatie chemo Cisplatinum/Taxol, Cisplatinum/Taxol.
  - \* Soms debulking bij jonge patiënten met alleen pleura-uitstorting buiten de abdominale caviteit.
  - \* STADIA II-IV: bij oudere patiënten of patiënten in slechte algemene toestand: Carboplatinum monotherapie of Carboplatinum/Taxol wekelijks of Taxol wekelijks.
  - \* Behandeling inoperabel recidief:
    - Niet Platinum resistent (recidief > 6 maand na 1<sup>e</sup> behandeling en na een goede respons bij de 1<sup>e</sup> behandeling):
      - o opnieuw Cis- of Carboplatinum/Taxol;
      - o Carboplatinum alleen of Carboplatinum/Gemcitabine.
      - o Carbo/Caelyx.
    - Platinum resistent (enkel stabilisatie of progressie tijdens platinum houdende chemotherapie of recidief < 6 maand na eerste behandeling):
      - o Caelyx in mono-therapie.
      - o Topotecan wekelijks.
- Recidiefbehandeling
  - \* Bij recidief > 12 maand zonder therapie: heelkunde overwegen.
  - \* Chemotherapie (aantal cycli bepaald door therapeutisch resultaat - zie boven)
    - Bij progressie: Stop
    - Bij stabiele toestand: 4 cycli
    - Bij goede respons: 6 à 8 cycli

### 7.5.8 Kiemceltumoren

Zie stadiëring en diagnose epitheliale tumoren

- Granulosa-stromale celtumor
  - \* Adulte en juveniele granulosa-celtumor
  - \* Thecomea en fibroma
  - \* Fibrosarcoma
  - \* Sclerosing stromaceltumor
- Sertoliceltumor
  - \* Sertolicele-Leydig-tumor
  - \* Sertoliceltumor
  - \* Leydigceltumor
  - \* Lipidceltumor
- Sexcord tumor met annulaire tubules.
- Gynadoblastoom.
- Steeds voorkeur fertilitietssparende chirurgie (unilaterale salpingo-oöphorectomie) bij jonge vrouwen met kinderwens, zoniet HRT; altijd LK-sampling.
- Bij dysgerminomen contralaterale ovariumbiopsie (kans bilateraliteit).  
Controle CA-125; AFP; LDH en b-hCG; evt. bijkomende hormonale bepalingen vlg. definitief APO.
- Adjuverende chemotherapie:
  - \* BEP is voorkeur; vroegtijdig starten (7 tot 10 dagen na chirurgie).
  - \* Bij LA dysgerminoom en niet-geruptureerd immatuur teratoma G1 hoeft geen CT.
  - \* Second-look: enkel bij resttumor na adjuvante CT.

### 7.5.9 Follow up

- Responseevaluatie:
  - \* CA-125 voor iedere cyclus chemo.
  - \* Bij abnormale CT (basaal): herhaal na 6 cycli.
  - \* Bij normale CT (basaal): geen CT.
- Klinische follow-up:
  - \* 3 maandelijks gedurende 2 jaar (anamnese; k.o.)
  - \* 6 maandelijks gedurende 3 jaar (anamnese; k.o.)
    - CA-125 bij iedere consultatie.
    - CT-scan indien stijging CA-125 of klinische evidentie voor progressie.
    - Bij kiemceltumoren: markers volgen die initieel werden gecontroleerd; CT routinematig.
    - Bij vermoeden familiaal (hereditair) ovarium carcinoom is genetisch onderzoek aan te raden.
  - \* Bij kiemceltumor geen herhaal meer na 2 jaar; NMR longen/abdomen overwegen (bij kinderwens!).
- Indicaties voor MOC: altijd.

## 7.6 Trofoblastische placentaire tumoren

### 7.6.1 Definitie

Omvatten verschillende tumoren volgens histologisch type ingedeeld: mola, mola destruens, invasieve mola, placental site trofoblasttumor en choriocarcinoma.

Zij produceren allen B-HCG, wat een zeer betrouwbare tumormarker is.

Kunnen voorkomen na à terme zwangerschap, miskraam en mola zwangerschap.

### 7.6.2 Incidentie en mortaliteit

1/1500 zwangerschappen; choriocarcinoma 1/30 mola. Leeftijd is risicofactor (x10 na 40j).

Risicofactoren: leeftijd, voorgeschiedenis mola, gele ras.

### 7.6.3 Diagnose

- Bloeding + vesikels, vroegtijdige PET, ernstige hyperemesis, positieve dyscongruentie, hoge HCG-titers + luteïne-cysten zijn mogelijke indicatoren.
- Echografie en anatomopathologie van de placenta.
- Partiële mola (bevruchting eicel met disperme X of Y); 2/3 69xxx en 1/3 69xxy.
- Volledige mola; geen fetus; geen maternale x; diploïd 46 xx of xy.
- Choriocarcinoma: geen villi, anaplastisch, gemengd cyto- en syncytiotrofoblast; 50 % na mola, ook na miskraam, extra-uterine- of à terme zwangerschap. Meta's longen en vagina, CNS, nier, lever en gastro-intestinaalstelsel.
- PSTT: vanuit intermediaire trofoblast, lokaal invasief; produceert HPL en weinig HCG. Soms systemische meta's.

#### 7.6.4 Staging

##### MOLA HYDATIFORMIS

- \* Is benigne; labo + thyroïdtesten + basis HCG; RX-thorax; volgen B-HCG na curettage.

##### PLACENTAL SITE TUMOR

- \* Meestal lage B-HCG ondanks gevorderde ziekte.
- \* Screenen voor metastasen: echo, CT-abdomen, RX-thorax, CT-longen, labo.

##### CHORIOCARCINOMA (GTN):

- \* Echo, CT-abdomen, RX-thorax, CT-longen, KST (kernspintomografie) hersenen, labo( stolling!).  
Cavé vaginale meta's (geen biopsie!).

##### Prognostische factoren: score

| FIGO                            | 0                 | 1                       | 2                 | 4         |
|---------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-----------|
| Leeftijd                        | < 39              | > 39                    | -                 | -         |
| Voorafgaande zwangerschapstatus | Mola              | Miskraam                |                   | A terme   |
| Interval CT                     | < 4               | 4-6                     | 7-12              | > 12      |
| HCG IU/l                        | < 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> -10.000 | 10.000-100.000    | > 10.000  |
| Grootste tumor + uterus         |                   | 3 x 5 cm                | > 5 cm            |           |
| Meta's                          | Uterus, long      | Nier, milt              | GI-tractus, lever | Hersenen  |
| Aantal meta's                   |                   | 1-4                     | 4-8               | > 8       |
| Vorige CT                       |                   |                         | Single drug       | 2 of meer |

Score = optelsom van iedere factor; low risk = 0-6; high risk > 6

##### FIGO- classificatie:

- \* I: GTN ( glyceryl trinitrate) beperkt tot de uterus.
- \* II: GTN uitbreidend naar adnexeën of vagina, alleen genitaal.
- \* III: GTN uitbreidend naar longen, met of zonder genitale ziekte.
- \* IV: allen andere metastatische locaties.

### 7.6.5 Behandelingsplan

#### MOLA HYDATIFORMIS

- Curettage. Soms hysterectomie zo gevorderde leeftijd; eventueel te herhalen D&C (dilatie en curettage).
- B-HCG wekelijks tot normalisatie, 3 weken nadien opvolgen, dan maandelijks tot 6 maanden.

#### PLACENTAL SITE TUMOR

- Indien geen meta's: zo vlug mogelijk hysterectomie, gevolgd door chemo (EMA/CO of EP).
- Indien metastasen: hysterectomie, zo kleine meta's als debulking, na 1 cyclus chemo.

#### CHORIOCARCINOMA

- Chemo: B-HCG stijgt (2x) of plafoneert (4x) na mola, APO = chorioca, metastasen.
- Low-risk:
- Methotrexaat in monotherapie of Actinomycin.
- Nog 2 cycli na normalisatie van de B-HCG.
- Bij progressie onder MTX, met nog lage score, over naar Etoposide /Actinomyc.
- High-risk: hoge dosis MTX-Etoposide of EMA/CO; aantal cycli tot normalisatie B-HCG+12. Bij resistentie: Etoposide + Cisplatinum, altemerend EMA/CO.

Orale anticonceptie starten zodra B-HCG is genormaliseerd, tot 2 jaar verder.

### 7.6.6 Follow up

- B-HCG controle.
  - \* Wekelijks gedurende de behandeling.
  - \* Wekelijks de eerste 3 maanden na de behandeling.
  - \* Maandelijks vanaf maand 3 tot 12.
  - \* 6 weken na iedere latere zwangerschap ( miskraam, EUZ, postpartaal).
- Uitgebreide longmeta's: cavé longinsufficiëntie.
  - \* Vooral eerste 2 weken na start chemo (oedeem!); dus volgen bloedgasen dagelijks.
- Hersenmetastasen: cavé oedeem en bloedingen.
  - \* Best 1 of 2 cycli MTX -mono voor combinatie chemo. Corticosteroïden toedienen (Medrol 2 x 16 mg/d).
  - \* Bij solitaire meta's neurochirurgie overwegen. Best MTX preoperatief (cavé anest.). Soms radiotherapie (3000cGy).
- Hysterectomie:
  - \* Uterusperforatie + bloeding is indicatie voor HRT. MTX preoperatief ( cavé anest.)
  - \* Menorragie zonder perforatie is geen indicatie voor HRT.
  - \* Soms noodzakelijk bij chemotherapie-resistentie.
- Recidiefrisico van 1-2 % bij volgende zwangerschap!
- Indicaties voor MOC: altijd.

**Belangrijkste literatuurverwijzingen:**

Werkgroep Gynaecologische Oncologie KULeuven (versie 2009)

Gynaecologic Oncology (Saunders; 1996)

Werkgroep Gynaecologische Oncologie, oktober 2008 (oncoline)

Werkgroep Gynaecologische Gezwelzieken KULeuven

Textbook of Gynaecological Oncology 2009 (ESGO)

IGCS en NCCN

Practice Guidelines in Oncology, 2007

Controversies in endometrial cancer (Clinical Obst&Gyn, volume 15, number 3, June 2001)

Lancet, vol 366,491-505

Esmo: Minimal Clinical Recommendations

Esgo, Berlijn, 2007

Richtlijnen Mensel. Genetica

## **8 Urologische oncologie**

*Verantwoordelijke auteur: Dr. Ameye Filip*

*Verantwoordelijke updating: Dr. Ameye Filip*

*Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.*

### **8.1 Penistumor**

#### **8.1.1 Definitie**

Kwaadaardige tumor van de voorhuid, glanspenis en penisschacht.

#### **8.1.2 Afkortingen**

LAD: Lymfadenectomie.

#### **8.1.3 Incidentie en mortaliteit**

Weinig frequente tumor in West-Europa.

Voorbeschikkende factoren: fimosis, chronische balanitis, gebrekkige hygiëne en Humaan Papilloma Virus, Puva- lichttherapie voor psoriasis.

Premaligne letsels: Erythroplasie van Queyrat en Ziekte van Bowen.

Anatomopathologische Diagnose: squameus celcarcinoom, verruceus Ca, goed gedifferentieerde variant.

Metastasen via lymfeklieren, eerst oppervlakkig inguinaal, dan inguinaal en iliaaal.

Metastasen op afstand zijn zeldzaam.

#### **8.1.4 Diagnose**

- Primaire tumor
  - \* Klinisch onderzoek.
  - \* Echografie of NMR i.v.m. eventuele invasie van de corpora cavernosa.
  - \* Wigbiopsie voor anatomopathologie.
- Regionale klieren
  - \* Klinisch onderzoek en echografie routine.
  - \* I.g.v kliervergroting eventueel echografisch geleide punctiebiopsie.
  - \* Vroegere behandeling met antibiotica of klierresectie voor APD.
  - \* CT scan voor eventuele iliacale lymfeklieraantasting.
- Metastasen op afstand:
  - \* Abdominale CT,
  - \* CT-Thorax,
  - \* Botscan en PET scan op indicatie.



### 8.1.5 Staging volgens het TNM-systeem

| <b>T - Primaire Tumor</b>           |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Tis</b>                          | Carcinoma in situ  |
| <b>Ta</b>                           | Niet invasief verruceus carcinoma                          |
| <b>T1</b>                           | Invasie subepitheliale bindweefsel                         |
| <b>T2</b>                           | Invasie corpus cavernosum                                  |
| <b>T3</b>                           | Invasie urethra of prostaat                                |
| <b>T4</b>                           | Invasie naburige structuren                                |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b>   |  |
| <b>N0</b>                           | Geen regionale lymfeklieren                                |
| <b>N1</b>                           | Solitaire inguinale lymfeklier                             |
| <b>N2</b>                           | Multipele of bilaterale oppervlakkige lymfeklieren         |
| <b>N3</b>                           | Diep inguinale of bekken lymfeklieren (uni- of bilateraal) |
| <b>M - Metastasering op afstand</b> |  |
| <b>M0</b>                           | Geen metastasen op afstand                                 |
| <b>M1</b>                           | Metastasen op afstand                                      |

## 8.1.6 Behandelingsplan

### Primaire tumor

- Premaligne letsels
  - \* Conservatieve behandeling (laser, lokale resectie, glandectomie).
- Ta-1G1-2
  - \* Conservatieve chirurgie, lokale resectie, glandectomie, partiële amputatie.
  - \* Brachytherapie voor beperkte letsels (gekende moeilijkheden i.v.m. opvolging en 30 % urethrastenose).
- T1G3 of >T1
  - \* Partiële of totale amputatie of emasculatie.

### Klieren

#### Niet-palpeerbare regionale lymfeklieren

- Laag risico patiënten (pTis,pTa G1-2, pT1G1)
  - \* Watchful waiting met klinisch onderzoek en echografie vooral van de lies en klierresectie indien kliervergroting optreedt.
- Hoog risico patiënten (pT>2 of G3)
  - \* Oppervlakkig liesklierevidement met vriescoupe, indien positief → diep liesklierevidement.
- Intermediaire risicogroep (pT1G2 met vaat- of lymfatische invasie)
  - \* Individueel te beslissen maar in ieder geval zeer strenge opvolging.
  - \* Sentinel lymfeklierbiopsie met radioactief technetium en Isosulfan blauw indien de techniek beschikbaar is.

#### Palpeerbare klieren

- Indien er klinische of echografische argumenten zijn dat het om inflammatoire klieren gaat, kan er behandeld worden met antibiotica en strikte follow up. In geval van biptisch bewezen positieve klieren: LAD.
- Eerst bilateraal iliacaal klierevidement met vriescoupe.
  - \* Indien positief: inguinale LAD, geen dissectie.
  - \* Indien negatief: oppervlakkige en diepe inguinale LAD.
  - \* Geen indicatie voor primaire radiotherapie. Wel adjuvante radiotherapie als de chirurgie voor locoregionale aantasting twijfelachtig is of tekortschietend (marginale resecties met klierkapseldoorbraak).
  - \* In sommige gevallen zal een hygiënische LAD noodzakelijk zijn om lokale hygiënische redenen.

#### Metastasen op afstand

- Chemotherapie (Platinum, 5 Fluoracil, Vincristine, Metotrexaat, Bleomycine, Irinotecan).

## 8.1.7 Follow up

- Patiënten zijn soms moeilijk op te volgen wegens een gebrek aan compliance.
- 4 maandelijks gedurende 2 jaar, 6-maandelijks gedurende het 3<sup>e</sup> jaar, vervolgens jaarlijks.
- Klinisch onderzoek, echografie van de liesstreken, CT-buik, RX-Thorax.
- Lokale recidieven na chirurgie zijn extreem zelden en na radiotherapie moeilijk te diagnosticeren.
- Indicaties voor MOC: Altijd.

## 8.2 Prostaat adenocarcinoom

### 8.2.1 Definitie

Meest frequente kwaadaardige aandoening van de prostaat; te onderscheiden van de premaligne letsels (low to high grade PIN) en zeldzame vormen zoals prostaatsarcoom en andere mengvormen (carcinosarcoom, endometroïd carcinoom, mucineus carcinoom,...).

### 8.2.2 Afkortingen

PCa: Prostaatcarcinoom.

RP: Radicale prostatectomie.

RT: Radiotherapie.

DES: Diëthylstilbestrol.

HIFU: High Intensity Focused Ultrasound.

PSA: Prostaat specifiek antigeen.

### 8.2.3 Incidentie en mortaliteit

Incidentie: 65/100.000 mannen/jaar in Europa.

11% van alle mannelijke tumoren.

Mortaliteit: 26/100.000 mannen/jaar in Europa

9% van 'male cancer deaths'.

Gemiddelde leeftijd 71 jaar.

Latente tumoren: frequent na 80 jaar.

### 8.2.4 Diagnose

- Klinisch onderzoek:
  - \* Rectaal toucher (c-staging).
- Biochemie:
  - \* PSA.
  - \* Alkalische fosfatasen compleet.
  - \* Nierfunctie.
- Prostaatbiopsie: focaal en/of ad random:
  - \* APD-onderzoek en Gleason grading.
- Radiologisch:
  - \* Echografie prostaat transrectaal/hogere urinewegen (lokale staging).
  - \* CT klein bekken: lymfeklierstatus  
optioneel: PSA > 20, Gleason > 6, T3-T4
  - \* Pre-RT: Gerichte RX of CT  
bij twijfel botM + NMR prostaat (optioneel).
  - \* Skeletscan: uitgangstatus/optoneel: PSA <20, T1-2,  
goed tot matig gedifferentieerd.
  - \* Gemodificeerde pelvische lymphadenectomie: optioneel.
  - \* APD specimen RP: Gleason, invasie kapsel/zaadblaasjes, sectievlakken

### 8.2.5 Staging volgens het TNM-systeem

| <b>T - Primaire Tumor</b>         |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>T0</b>                         | Geen evidentie van primaire tumor   |
| <b>T1</b>                         | Klinisch noch radiologisch detecteerbaar  |
| <b>T1a</b>                        | Incidentele APD in < 5% van gereseceerde weefsel  |
| <b>T1b</b>                        | Incidentele APD in > 5% van gereseceerde weefsel  |
| <b>T1c</b>                        | Diagnose door prostaatbiopsie (vb bij verhoogd PSA)   |
| <b>T2</b>                         | Tumor beperkt tot de prostaat   |
| <b>T2a</b>                        | Niet meer dan de helft van een lob  |
| <b>T2b</b>                        | Meer dan de helft van een lob, maar geen twee lobben  |
| <b>T2c</b>                        | Beide lobben  |
| <b>T3</b>                         | Tumor doorbreekt het prostaatkapsel   |
| <b>T3a</b>                        | Extracapsulaire uitbreiding (uni- of bilateraal)  |
| <b>T3b</b>                        | Invasie in de zaadblaasjes  |
| <b>T4</b>                         | Tumor is gefixeerd of invadeert aanliggende structuren: blaashals, externe sfincter, rectum, levatorspielen, klein bekken |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b> |   |
| <b>Nx</b>                         | Regionale lymfeklieren kunnen niet geëvalueerd worden   |
| <b>N0</b>                         | Negatieve lymfeklieren  |
| <b>N1</b>                         | Positieve regionale lymfeklieren  |
| <b>M - Metastasen op afstand</b>  |   |
| <b>Mx</b>                         | Metastasen op afstand kunnen niet geëvalueerd worden  |
| <b>M0</b>                         | Geen metastasen op afstand  |
| <b>M1</b>                         | Metastasen op afstand   |
| <b>M1a</b>                        | Niet-regionale lymfeklieren   |
| <b>M1b</b>                        | Botmetastasen   |
| <b>M1c</b>                        | Andere lokalisaties   |

- Invasie in de prostaatapex of in het prostaatkapsel, doch zonder doorbraak, wordt beschouwd als T2.
- Regionale lymfeklieren zijn de klieren onder de bifurcatie van de arteria. iliaca communis.

## 8.2.6 Behandelingsplan

### Primaire behandeling

#### T1a

- Afwachtende houding
  - \* Standaard behandeling voor goed en matig gedifferentieerde tumoren en een levensverwachting < 10 jaar.
  - \* Bij patiënten met levensverwachting > 10 jaar
    - Restaging echografie en biopsiename.
- Radicale prostatectomie
  - \* Optioneel bij jonge patiënten met lange levensverwachting en/of G3 tumoren.
- Radiotherapie
  - \* Optioneel bij oudere patiënten met een goede levensverwachting en/of G3 tumoren.
- Hormonale behandelingen: optioneel.

#### T1b – T1c – alle T2

- Afwachtende houding
  - \* Bij asymptomatische patiënten met G1 of G2 tumoren en een levensverwachting < 10 jaar.
  - \* Bij patiënten die behandelingscomplicaties niet aanvaarden.
- Radicale prostatectomie
  - \* Standaardbehandeling voor patiënten met levensverwachting > 10 jaar die behandelingscomplicaties aanvaarden.
- Radiotherapie gecombineerd met hormonale behandeling
  - \* Bij patiënten met levensverwachting > 10 jaar die behandelingscomplicaties aanvaarden.
  - \* Bij patiënten met contra-indicatie tot heekunde.
  - \* Bij relatieve contra-indicaties tot heekunde met levensverwachting 5-10 jaar en G3 tumoren.
  - \* Duur hormonale behandeling: 3 maanden voor tot 6 maanden na RT  
3 jaar voor G3.
- Brachytherapie
- Hormonale behandeling monotherapie  
bij al dan niet symptomatische patiënten die niet in aanmerking komen voor heekunde of radiotherapie.

#### T3-T4

- Afwachtende houding
  - \* Optioneel bij asymptomatische patiënten met T3, G1 en G2 tumoren en een levensverwachting < 10 jaar.
- Radicale prostatectomie
  - \* Optioneel voor patiënten met low volume T3, PSA < 20, Gleason < 8 en levensverwachting > 10 jaar.
- Radiotherapie gecombineerd met hormonale behandeling
  - \* Bij T3(N0) met levensverwachting > 5-10 jaar.
  - \* Duur hormonale behandeling: 3 maand voor en 6 maand na RT, 3 jaar voor G3.

- Hormonale behandeling monotherapie
  - \* bij symptomatische patiënten, met uitgebreide T3-T4, PSA > 25, minder goede prognose en/of die complicaties van radiotherapie weigeren.

#### **N+, M0**

- Afwachtende houding
  - \* Bij asymptomatische patiënten, minder goede prognose, na informed consent.
- Hormonale behandeling
  - \* Standaard behandeling.
- Radiotherapie gecombineerd met hormonale behandeling.
  - \* Palliatieve RT ter voorkoming van lokale problemen.
  - \* Dit is geen standaard behandeling.

#### **M+**

- Afwachtende houding
  - \* Asymptomatische patiënten, beperkte levensprognose.
- Hormonale behandeling
  - \* Alle symptomatische patiënten, onafhankelijk van levensprognose.

#### **Secundaire behandeling**

##### **PSA-only recurrence na radicale prostatectomie**

- Radiotherapie
  - \* Gunstige prognostische factoren zijn pre-radiotherapie.
    - PSA < 2.5, lage PSA verdubbelingstijd en/of PSA-velocity.
- Hormonale behandeling
  - \* Negatief prognostische factoren zijn pre-radical prostatectomie.
    - PSA > 20, Gleason score > 7, positieve sectievlakken, pT3b, pTxpN1, hoge PSA verdubbelingstijd en/of PSA velocity.
- Afwachtende houding
  - bij Gleason < 7, PSA recurrence > 2 jaar na radicale prostatectomie, PSA verdubbelingstijd > 10 maand.

##### **Clinical recurrence na radicale prostatectomie**

- Radiotherapie
  - \* Indien NOM0, bij gunstige prognostische factoren, positieve biopsie.
- Hormonale behandeling
  - \* Bij negatief prognostische factoren en/of N+M+
- Cryotherapie
  - \* High Intensity Focused Ultrasound: optioneel.
- Afwachtende houding: cfr supra

### **PSA-only and clinical recurrence na radiotherapie**

- Hormonale behandeling
  - \* Standaardbehandeling.
- Salvage radicale prostatectomy
  - \* < T3, Gleason < 7, PSA < 10, levensverwachting > 10.j.
- Andere Salvage behandelingen
  - \* Cryotherapie, High Intensity Focused Ultrasound
- Afwachtende houding: cfr. Supra.

### **PSA progressie onder hormonale behandeling – asymptomatisch**

- Afwachtende houding
- Totale androgeen blokkade
  - \* Stop anti-androgeen, evt. ander anti-androgeen.
- LHRH-agonist monotherapie
  - \* Anti-androgeen associëren.
- Intermittente androgen blockade
  - \* Optioneel.
- Second line hormonale behandeling
  - \* Estracyt per os of intraveneus, DES
- Second line chemotherapy
  - \* Optioneel, jonge patiënten
    - Novantrone/Prednisone
    - Combinatieschemata met Estramustine, Etoposide, Taxanen.
- Diffuse, asymptomatische botM +
  - \* Bifosfonaten.

## **PSA progressie onder hormonale behandeling - symptomatisch**

- Totale androgeen blokkade
  - \* Stop anti-androgeen, eventueel ander anti-androgeen.
- LHRH-agonist monotherapie
  - \* Anti-androgeen associëren.
- Second line hormonale behandeling
  - \* Estracyt per os of intraveneus, DES.
- Second line chemotherapy
  - \* Novantrone/Prednisone
  - \* Combinatieschemata met Estramustine, Etoposide, Taxanen.
- Bij pijnlijke botM +:
  - \* Gerichte radiotherapie en/of bifosfonaten.
  - \* Radio-isotopen: cavé myelosuppressie.
- Algemeen ondersteunende maatregelen
  - \* Analgetica,...
- Gerichte behandeling

Nefrostomie, cystostomie, Bricker, palliatieve transurethrale resectie.



### 8.2.7 Follow up

- Na behandeling met curatieve bedoeling (heelkunde, radiotherapie, brachytherapie)
  - \* Jaar 1 na behandeling
    - PSA
    - Rectaal toucher om de 3 maand.
  - \* Jaar 1 - jaar 5
    - PSA
    - Rectaal toucher om de 6 maand.
  - \* Jaar 5
    - PSA
    - Rectaal toucher om het jaar.
- Na hormonale behandeling met palliatieve bedoeling (+/- RT)
  - \* Evaluatie
    - PSA
    - Rectaal toucher
    - Biochemie
    - Symptomen
    - Tolerantie medicatie
  - \* Jaar 1
    - Maand 3, 6 en 12.
  - \* Nadien
    - Om de 6 maand.
- Progressie
  - \* Na Radicale prostatectomie
    - 2 opeenvolgende PSA > 0.2.
  - \* Na Radiotherapie
    - Opeenvolgende PSA stijgingen
    - Nadien 1 jaar na Radiotherapie.
  - \* Hormonale behandeling
    - 1e PSA stijging nadat PSA de laagste waarde heeft bereikt.
- Follow up onderzoeken na vaststellen progressie
  - CT-klein bekken, botscan, prostaatbiopsie lokaal recidief.
  - Volgens symptomatologie.
- Indicaties voor MOC: Altijd.

## 8.3 Testistumor

### 8.3.1 Definitie

Kwaadaardige tumor van de testis, ontstaan uit kiemcellen of andere testiculaire cellen.

### 8.3.2 Afkortingen

NSGCT: Non Seminomatous Germ Cell Tumors.

RPLND: Retroperitoneaal lymfeklierevidement.

IGCCCG: International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

EGCCCG: European Germ Cell Cancer Consensus Group.

EAU: European Association of Urology.

### 8.3.3 Incidentie en mortaliteit

1-1.5 % van alle tumoren bij de man met toenemende piekincidentie bij jonge patiënten in 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> decade.

Vooraf kiemceltumoren (seminoma of non-seminomata).

Vroegtijdige primaire diagnose bij 50 % van de patiënten.

Hoge kans op genezing dankzij hoge radio en chemosensitiviteit.

### 8.3.4 Diagnose

- Primaire tumor
  - \* Klinisch onderzoek.
  - \* Echografie scrotum met duplex.
  - \* en/of NMR bij twijfel op echo.
- Regionale lymfeklieren of meta op afstand.
  - \* CT-abdomen en CT-Thorax.
- Biochemie
  - \* AFP, B-HCG, LDH en placentaire AF, voor en na chirurgie.
- Pathologisch onderzoek resectiespecimen
  - \* Macroscopisch.
  - \* Verhouding t.o.v. tunica albuginea, epididymis, tunica vaginalis, zaadstreng.
  - \* Microscopisch type.
  - \* Vasculaire of lymphatische invasie.
  - \* Immunohistochemie.

### 8.3.5 Staging

#### WHO Classificatie

- Kiemceltumoren
  - \* Tumoren met 1 histologisch type
    - Seminoma
    - Spermatocytair Seminoma
    - Embryonaal carcinoma
    - Polyembryona
    - Teratoma (matuur, immatuur, maligne transformatie)
    - Yolk Sac tumor
    - Choriocarcinoma
  - \* Tumoren met > 1 histologisch type
    - Embryonaal carcinoom met teratoma
    - Choriocarcinoma
    - Andere combinaties
- Sex cord en stromale tumoren
  - \* Leydig cell tumor en Sertoli cell tumor
  - \* Granulosa - gemengde vormen.
- Gemengde kiemceltumoren en sex cord-stromale tumoren

## TNM Classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>                                  |  |
|--|--|
| <b>Tx</b>  | Primaire tumor kan niet worden geëvalueerd.  |
| <b>T0</b>  | Geen evidentie van primaire tumor.   |
| <b>Tis</b>   | Intratubulaire kiemcel neoplasie ( carcinoma in situ).   |
| <b>T1</b>  | Beperkt tot testis en epididymis, +/- invasie tunica albuginea, zonder vasculaire/lymphatische of tunica vaginalis invasie.  |
| <b>T2</b>  | Beperkt tot testis en epididymis, met vasculaire/lymphatische invasie of doorgroei tot in de tunica vaginalis.   |
| <b>T3</b>  | Invasie van de zaadstreng met of zonder vasculaire/lymphatische invasie.   |
| <b>T4</b>  | Invasie van de scrotale wand met of zonder vasculaire/lymphatische invasie.  |
| <b>N - Regionale lymfeklieren Clinical en pathological</b> |  |
| <b>Nx</b>  | Regionale lymfeklieren niet te evalueren.  |
| <b>N0</b>  | Geen regionale lymfeklieren.   |
| <b>N1</b>  | Meta met diameter = < 2 cm, of meerdere kleine lymfeklieren niet groter dan 2 cm (aantal pN +: < 5).   |
| <b>N2</b>  | Meta met diameter > 2 cm doch = < 5 cm, of multiple lymfeklieren,(aantal pN+ > 5) of eender welke massa, > 2 cm doch = < 5 cm.(pN:of evidentie van extranodale uitbreiding). |
| <b>N3</b>  | Meta met diameter > 5 cm.  |
| <b>M - Metastasen op afstand</b>                           |  |
| <b>Mx</b>  | Metastasen op afstand niet evalueerbaar.   |
| <b>M0</b>  | Geen meta's op afstand.  |
| <b>M1</b>  | Meta's op afstand.   |
| <b>M1a</b>   | Niet-regionale lymfeklieren of longM+  |
| <b>M1b</b>   | Andere lokalisaties  |

## Prognostische groepen – IGCCCG Classificatie

Seminomata: goede (90 %) en intermediaire (80 %) prognosis (5 jaarsoverleving).

NSGCT: goede(90 %), intermediaire (80 %) en slechte (50 %) (5 jaarsoverleving).

### 8.3.6 Behandelingsplan

- Radicale inguinale orchidectomie steeds indien mogelijk.
  - \* Orgaansparend i.g.v bilaterale tumor of solitaire testis.
- Stage I seminoma
  - \* Observatie
    - Indien goede patiënt compliantie.
  - \* Profylactische radiotherapy
    - 20-24 Gy para-aortic/hockey stick.
  - \* Chemotherapy
    - Carboplatin.
  - \* Relaps
    - Systemisch: BEP chemotherapie.
    - Loco-regionaal: radiotherapie of BEP.
- Stage I NSGCT
  - \* Low risk tumoren
    - Observatie – indien goede patiënt compliantie.
    - Adjuvante chemotherapie – 2 cycli BEP.
    - Nerve sparing RPLND – 2 cycli BEP indien pN+
  - \* High risk tumoren
    - Adjuvante chemotherapie 2 cycli BEP
    - Observatie
    - Nerve sparing RPLND – 2 cycli BEP indien pN+
  - \* Relaps
    - IGCCCG classificatie (3-4 cycli BEP (of VIP)
    - Gevolgd door resectie i.g.v. residuele tumor.
- Stage II A/B seminomata en NSGCT
  - \* Guidelines EGCCCG
- Gevorderde ziekte – seminomata en NSGCT
  - \* Guidelines EGCCCG.

### 8.3.7 Follow up

- Afhankelijk van:
  - \* Uitgangssituatie.
  - \* Histologisch type (seminoma/NSGCT).
  - \* Klinisch stadium
    - Post orchidectomie beleid.
    - Surveillance.
    - Adjuvante behandeling. (Chemo, Radiotherapie, RPLND).
- Follow up schema EAU.
- Indicaties voor MOC: Altijd.

## 8.4 Niertumor

### 8.4.1 Definitie

Kwaadaardig gezwel van de nier, meestal adenocarcinoom of hypernefroom.

Te onderscheiden van transitioneel celcarcinoom van de nier, andere zeldzame kwaadaardige niertumoren, Wilms' tumoren en goedaardige niertumoren zoals angiomyolipoma en oncocytoma.

### 8.4.2 Afkortingen

RCC: Renal Cell Carcinoma of hypernefroma

APD: Auditory Processing Disorder

### 8.4.3 Incidentie en mortaliteit

2 % van alle kwaadaardige gezwellen.

Incidentie: 1.5 – 5.9 % wereldwijd.

5 jaaroverleving: lokaal beperkt 50 - 90 %, M+: 0 – 13 %.

### 8.4.4 Diagnose

- Radiologisch
  - \* CT-scan abdomen met en zonder contrast.
  - \* Echografie nieren  
toevallige vondst tijdens evaluatie voor andere pathologie of screening.
  - \* NMR: optioneel  
Angiografie: overbodig.
  - \* RX-thorax, echo of CT lever  
volgens staging.
  - \* CT-thorax, CT-hersenen: optioneel  
(op geleide van symptomatologie).
- Klinische symptomatologie:
  - \* Haematurie, pijn, moeheid, klinisch palpeerbare massa, koorts van onbekende oorsprong.
- APD
  - \* Punktiectologie
    - Zeldzame indicatie: unieke nier, DD M+ of lymfoom.
  - \* Urinecytologie
    - DD transitioneel celcarcinoom hogere urinewegen.
- Biochemie
  - \* Paraneoplastische syndromen:
    - Hemoglobine, ESR, Ca, levertesten.
- Isotopen
  - \* Uitgangstatus of op geleide symptomatologie.

## 8.4.5 Staging

### TNM-classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>         |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Tx</b>                         | Primaire tumor kan niet beoordeeld worden.  |
| <b>T0</b>                         | Geen evidentie van primaire tumor.  |
| <b>T1</b>                         | Tumor < 7cm, beperkt tot de nier.   |
| <b>T1a</b>                        | Tumor < 4 cm.   |
| <b>T1b</b>                        | Tumor > 4cm en < 7cm.   |
| <b>T2</b>                         | Tumor >7cm, beperkt tot de nier.  |
| <b>T3</b>                         | Tumor breidt uit in de grote venen, bijnier of perinefritische weefsels, doch niet voorbij fascia van Gerota.         |
| <b>T3a</b>                        | Tumor invadeert de bijnier, perinefritisch of peripelvisch vet en/of weefsel, maar niet voorbij de fascia van Gerota. |
| <b>T3b</b>                        | Tumor breidt uit in de vena renalis, in het lumen of wand vena cava subdiafragmatisch.                                |
| <b>T3c</b>                        | Tumor breidt macroscopisch uit in het lumen of wand vena cava subdiafragmatisch.                                      |
| <b>T4</b>                         | Tumor breidt zich uit voorbij de fascia van Gerota.   |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b> |   |
| <b>Nx</b>                         | Regionale lymfeklieren kunnen niet geëvalueerd worden.  |
| <b>N0</b>                         | Negatieve regionale lymfeklieren.   |
| <b>N1</b>                         | Metastase in 1 enkele regionale lymfeklier.   |
| <b>N2</b>                         | Metastasen in meer dan 1 regionale lymfeklier.  |
| <b>M - Metastasen op afstand</b>  |   |
| <b>Mx</b>                         | Metastasen op afstand kunnen niet geëvalueerd worden.   |
| <b>M0</b>                         | Geen metastasen op afstand.   |
| <b>M1</b>                         | Metastasen op afstand.  |

## 8.4.6 Behandelingsplan

### Primaire behandeling

#### Motzer criteria:

- Lactate dehydrogenase (LDH) meer dan 1.5 times boven de limiet normaal.
- Hemoglobine lager dan de lage limiet van het normale.
- Gecorrigeerd calcium boven de 10 mg/dl.
- Tijd van diagnose en 1<sup>e</sup> behandeling mindes aan 1 jaar.
- Karnofsky performance status of 60–70.
- Multipele orgaan aantasting, metastasen.

Patiënten worden verdeeld in 3 groepen:

- d Geen risico.
- e Intermediar risico 1 of 2 criteria.
- f Poor risk: 3 of meer criteria.

#### T1–T4N0M0

- Radicale nefrectomie binnen fascia van Gerota (indien reseceerbare T4).
  - \* Open of laparoscopisch.
  - \* Ipsilaterale surrenalectomie.
    - Bij tumoren > 5 cm.
    - Alle bovenpooltumoren.
    - Verdachte bijnier op CT.
  - \* Uitgebreide lymphadenectomie.
    - Optioneel: enkel prognostisch voor staging, niet therapeutisch.
  - \* Cavotomie, partiële cavaresectie of thrombectomie.
    - Infra of supradiafragmatische extensie.
- Partiële nefrectomie.
  - \* Kleine niertumoren < 4 cm.
  - \* Unieke nier of patiënten met nierinsufficiëntie of bilaterale niertumoren.
- Afwachtende houding.
  - \* Hoog risico patiënten.
  - \* Asymptomatisch.
  - \* Beperkte prognose.
- Immuno-chemotherapie.
  - \* Symptomatisch.
  - \* Niet reseceerbare T4.
  - \* Chirurgisch hoog risico patiënten.



## **T1–T4N+M+**

- Radicale nefrectomie + metastasectomie
  - \* Reseceerbare T1-T4 met solitaire reseceerbare M+
- Radicale nefrectomie
  - \* Cytoreductief, enkel stabilisatie of zeldzame regressie bij longM+
  - \* Palliatief bij symptomatologie.
- Radicale nefrectomie + radiotherapie
  - \* Reseceerbare T1-T4 met solitaire niet-reseceerbare M+
- Radicale nefrectomie +/- immunochemotherapie (immediate or delayed)
  - \* Reseceerbare T1-T4.
  - \* Minimale metastatische M+ of N+ en/of symptomatisch.
  - \* Normaal risico en goede levensexpectantie.
- Immuno-chemotherapie
  - \* Niet-reseceerbare T1-T4
  - \* en/of large metastatische M+/N+
  - \* en/of symptomatisch
  - \* en/of hoog chirurgisch risico.
- Radiotherapie +/- immuno-chemotherapie
  - \* Pijnlijke botmeta's, dreigende dwarslaesie.
  - \* Hersenmeta's.
  - \* Vena cava superior syndroom
- Palliatief chirurgische behandelingen
  - \* Solitair reseceerbare hersenM+
  - \* Spinal cord compression
  - \* Pathologische fractuur
- Afwachtende houding
  - \* Asymptomatisch en niet reseceerbare T1-T4
  - \* en/of large metastatische M+/N+
  - \* en/of hoog chirurgisch risico
  - \* en/of beperkte levensverwachting.

## **Immunotherapie:**

### **Angiogenese remmers:**

- Sunitinib (Sutent®), een kleine molecule Tyrosine kinase inhibitor, te starten bij patiënten met een goede prognose
- Interferon en Bevacizumab is a recombinant human monoclonal antibody tegen VEGF, die alle biologische actieve isoformen van VEGF bindt en neutraliseert. Het wordt terugbetaald in 1<sup>e</sup> lijn bij patiënten met een goede prognose, en die gedurende de 1<sup>e</sup> maand van inname van Sunitinib, dit niet hebben verdragen.
- Sorafenib (Nexavar®), orale multikinase inhibitor die origineel werd geïdentificeerd als een Raf kinase inhibitor. Het wordt gebruikt in de 2<sup>e</sup> lijn
- Temsirolimus (Torisel): een inhibitor van de mammalian target van Rapamycin (mTOR). Het wordt gebruikt in 1<sup>e</sup> lijn, bij slecht-risico patiënten.
- Everolimus (Afinitor) , wordt gebruikt in 2<sup>e</sup> lijn, na Sorafenib of na Sunitinib.

## Secundaire behandeling

- Radicale nefrectomie
  - \* Lokaal recidief na partiële nefrectomie.
- Metastasectomie
  - \* Lokaal recidief, reseceerbaar, NOM0
  - \* Solitaire reseceerbare M+, NOM0, vooral long, hersenen, bot.
- Radiotherapie: Cfr supra.
- Immuno-chemotherapie
  - \* Longmetastasen.
  - \* Goede performance status.

### 8.4.7 Follow-up

- Alle T
  - \* 4-6 weken na chirurgie:
    - Biochemie, hemoglobine, klinisch onderzoek.
- T1, T2
  - \* Gedurende 3 jaar: iedere 6 maand.  
Na 3 jaar tot 5 jaar postoperatief: jaarlijks.
    - Klinisch onderzoek: RX-thorax.
    - Optioneel: Retroperitoneale imaging (echo, CT).
    - Labo.
- T3, T4
  - \* Gedurende 3 jaar: iedere 6 maand.  
Na 3 jaar tot 10 jaar postoperatief: jaarlijks.
    - Klinisch onderzoek: RX thorax.
    - Retroperitoneale imaging (echo, CT).
    - Labo.
- Na partiële nefrectomie
  - \* CT nieren jaarlijks ter uitsluiting van lokaal recidief.
- Gerichte RX op geleide van symptomatologie.
- Follow up afhankelijk van tumorstadium, grade, vasculaire invasie, type tumor.
- Indicaties voor MOC: Altijd.

## 8.5 TCC van Nier en hogere tractus

### 8.5.1 Definitie

Kwaadaardig gezwel van nierbekken en ureter, type transitioneel celcarcinoom. Meestal in het nierbekken, slechts ¼ in de ureter.

Etiologische factoren: tabak, overmatig koffiegebruik, analgetica nefropathie, benzeen en Cyclofosfamide.

### 8.5.2 Afkortingen

TCC: Transitioneel Cell Carcinoma

DJ: Dubbel J ureterstent.

BCG: Bacillus Calmette Guérin-vaccin.

URS: Ureteroscopie.

### 8.5.3 Diagnose

- Symptomatologie
  - \* Haematurie
  - \* Flankpijn.
- Radiologie
  - \* Intraveneuze Pyelografie.
  - \* Echo, CT.
- Urinesediment en cytologie:
  - \* Vaak vals negatief bij low-grade tumoren.
- Ureterorenoscopie
  - \* Flexibel +/- biopsiename.
- Cystoscopie:
  - \* Uitsluiting van blaastumoren.
- Staging (bij invasieve tumoren):
  - \* CT klein bekken +IVP
  - \* Echo lever.
  - \* RX-Thorax
  - \* Botscan (bij gevorderde tumoren en N+).

## 8.5.4 Staging

### TNM-classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>         |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Ta</b>                         | Oppervlakkig, papillair carcinoma.  |
| <b>Tis</b>                        | Carcinoma in situ.  |
| <b>T1</b>                         | Invasie lamina propria.   |
| <b>T2</b>                         | Invasie muscularis propria.   |
| <b>T3</b>                         | Invasie rond ureter, pelvis en invasie nier.  |
| <b>T3a</b>                        | Tumor invadeert de bijnier, perinefritisch of peripelvisch vet en/of weefsel, maar niet voorbij de fascia van Gerota. |
| <b>T4</b>                         | Invasie naburige organen.   |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b> |   |
| <b>N0</b>                         | Geen regionale lymfeklieren.  |
| <b>N1</b>                         | Single N+ < 2 cm.   |
| <b>N2</b>                         | Single N+ > 2 cm tot 5 cm, multiple N+ < 5 cm.  |
| <b>N3</b>                         | N+ > 5cm.   |
| <b>M - Metastasen op afstand</b>  |   |
| <b>Mx</b>                         | Metastasen op afstand kunnen niet geëvalueerd worden.   |
| <b>M0</b>                         | Geen metastasen op afstand.   |
| <b>M1</b>                         | Metastasen op afstand.  |

- Grading: differentiatiegraad: G1 (goed), G2 (matig), G3 (slecht).
- Carcinoma in situ: anaplastisch Ca beperkt tot de mucosa, lokaal of diffuus.

### 8.5.5 Behandelingsplan

#### Medicamenteus

- Chemo-instillatie met Mitomycine of Epirubicine via een percutane nefrostomie of DJ stent.
  - \* Meestal adjuvant aan een endoscopische resectie en/of lasering.
- BCG optimaler
  - \* voor T1G3 en Cis.
- Systemische chemotherapie
  - \* niet bewezen nuttig voor gelokaliseerde letsels.
- I.g.v. lokaal gevorderd invasief TCC van de hogere urinewegen met lymfeklier aantasting:
  - \* Evt. neoadjuvante chemotherapie bij functionele nier.

#### Chirurgie

- Segmentaire ureterectomie en reïmpantatie bij distale ureterletsels.
- Nefro-ureterectomie met excisie van blaascuff.
  - bij simultane blaastumoren:
    - \* Extravesicale excisie via wisselincisie.
- Endoscopische behandeling met laser of fulguratie
  - \* Bij laaggradige oppervlakkige letsels.

### 8.5.6 Follow-up

- Afhankelijk van graad en stadium.
- Bij conservatieve aanpak
  - \* Nauwe follow-up met endoscopie, RX en cytologie.
    - Eerste jaar: 3-maandelijks.
    - 2<sup>e</sup> jaar: 4-maandelijks.
    - Tot 5 jaar: 6-maandelijks, nadien jaarlijks.
- Na sparende chirurgie: 3- tot 6-maandelijkse IVP of URS.
- Indicaties voor MOC: Altijd.

## **8.6 Blaastumoren**

### **8.6.1 Definitie**

Kwaadaardig gezwel van de blaas, meestal transitioneel cel carcinoom, met 2 grote groepen: de oppervlakkige, niet-invasieve tumoren en de invasieve tumoren.

Te onderscheiden van zeldzame vormen zoals puur squameuze, adenocarcinoma, kleincellige en gemengde histologische vormen.

### **8.6.2 Afkortingen**

TCC: Transitioneel Cel Carcinoom.

LAD: lymfadenectomie.

### **8.6.3 Incidentie en mortaliteit**

Incidentie USA: 57.400 nieuwe gevallen.

4<sup>e</sup> frequentste tumor bij de man, 10<sup>e</sup> bij de vrouw.

75-85 % oppervlakkige tumoren, 15-25 % invasieve tumoren.

### **8.6.4 Diagnose**

- Symptomatie:
  - \* Haematurie.
  - \* Cystitisklachten.
- Radiologie
  - \* IVP
  - \* Echo, CT
- Urinesediment en cytologie:
  - \* Vaak vals negatief bij low-grade tumoren.
- Cystoscopie:
  - \* Beschrijving van aantal en lokalisatie van tumoren.
- TUR blaas en/of (ad random) biopsies blaas:
  - \* Definitief APD, invasie- en differentiatiegraad.
- Bij vermoeden Cis:
  - \* Ad random biopsies blaas + prostatiche urethra.

## 8.6.5 Staging

### TNM-classificatie

| <b>T - Primaire Tumor</b>         |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Tx</b>                         | Primaire tumor kan niet worden geëvalueerd.                                      |
| <b>T0</b>                         | Geen evidentie van primaire tumor.   |
| <b>Ta</b>                         | Niet-invasief papillair carcinoma.   |
| <b>Tis</b>                        | Carcinoma in situ.   |
| <b>T3</b>                         | Invasie rond ureter, pelvis en invasie nier.                                     |
| <b>T1</b>                         | Tumor invadeert de submucosa.  |
| <b>T2</b>                         | Tumor invadeert de muscularis.   |
| <b>T2a</b>                        | Tumor invadeert de oppervlakkige muscularis (binnenste helft).                   |
| <b>T2b</b>                        | Tumor invadeert de diepe muscularis (buitenste helft).                           |
| <b>T3</b>                         | Tumor invadeert perivesicale weefsels.   |
| <b>T3a</b>                        | Microscopisch.   |
| <b>T3b</b>                        | Macroscopisch (extra-vesicale massa).  |
| <b>T4</b>                         | Tumor invadeert de prostaat, uterus, vagina, kleine bekkenwand, abdominale wand. |
| <b>T4a</b>                        | Invasie van prostaat, uterus, vagina.  |
| <b>T4b</b>                        | Invasie van kleine bekkenwand, abdominale wand.                                  |
| <b>N - Regionale lymfeklieren</b> |  |
| <b>Nx</b>                         | Regionale lymfeklieren kunnen niet geëvalueerd worden.                           |
| <b>N0</b>                         | Geen regionale lymfeklieren.   |
| <b>N1</b>                         | Single N ≤ 2 cm.   |
| <b>N2</b>                         | Single N ≥ 2 cm tot 5 cm, multiple N ≤ 5 cm.                                     |
| <b>N3</b>                         | N ≥ 5 cm.  |
| <b>M - Metastasen op afstand</b>  |  |
| <b>Mx</b>                         | Metastasen op afstand kunnen niet geëvalueerd worden.                            |
| <b>M0</b>                         | Geen metastasen op afstand.  |
| <b>M1</b>                         | Metastasen op afstand.   |

- Grading: differentiatiegraad: G1 (goed), G2 (matig), G3 (slecht).
- Carcinoma in situ: anaplastisch carcinoom beperkt tot de mucosa, lokaal of diffuus.
- Bij invasieve tumoren:  
CT klein bekken + IVP, echo lever, RX thorax, botscan (bij gevorderde tumoren en N+).

### 8.6.6 Behandelingsplan

#### Oppervlakkige blaastumoren – primaire en secundaire behandeling.

##### Low risk:

solitair, TaG1, > 3 cm, niet recidiverend binnen de 3 maand.

- TUR blaas + intravesicale blaasinstillatie (Mitomycine of Epirubicine) binnen 6 uur
- Bij snel recidiveren:
  - \* Adjuverende intravesicale behandeling.

##### Intermediair risico:

Alle andere tumoren, Ta-1, G1-2, multifocaal, > 3 cm diameter.

- TUR blaas.
- Re – TUR na 6 weken indien incomplete resectie of twijfelachtig APD.
- Adjuvante intravesicale behandeling
  - \* Chemotherapie: Mitomycine of Epirubicine.  
inductie: 1 maand wekelijks, nadien 1x/maand gedurende 5 maand.
  - \* of
  - \* Immunotherapie BCG  
inductie: 6 weken, onderhoud minstens 1x/jaar, optioneel 3 jaar.  
volledige dosis of verminderd i.g.v. neveneffecten.
- Bij snel recidiverend, intermediair risico:
  - \* Adjuverende intravesicale behandeling met ander chemotherapeutikum
  - \* of overschakelen naar BCG.

##### Hoog risico:

Ta-T1G3, multifocaal of snel recidiverend +/- Tis of Tis alleen

- TUR blaas van papillaire tumorenRe
  - \* TUR na 6 weken (optioneel).
- Adjuvante intravesicale immunotherapy met BCG.
  - \* Booster 6 weken, onderhoud (3 wekelijkse spoelingen na 3,6,12,18,24,36 maand).
  - \* Indien (snel) recidief: tweede booster te overwegen + onderhoud.
- Radicale cysto-prostato-urethrectomie of cysto-prostatectomie (APD prostatiche urethra en/of vriescoupes negatief).
  - \* Primaire behandeling (optioneel).
  - \* Indien geen response op 2 cycli BCG (+/- 30% patiënten)



## Invasieve blaastumoren – primaire en secundaire behandeling.

### T2-T3N0M0

- Radicale cystoprostatectomie + bilaterale LAD +/- ureterectomie +/- urinederivatatie.
  - \* Bij normaal risico en normale levensverwachting.
  - \* LAD: uitgebreid tot aan het caudale deel van de bifurcatio iliaca communis.
  - \* Ureterectomie:
    - Altijd bij de vrouw, in principe ook bij de man, zeker i.g.v. aantasting blaashals en urethra prostatica.
  - \* Urinederivatatie:
    - Bricker, orthotope vervangblaas, heterotope vervangblaas met continent stoma. (vervangblaas: negatieve vriescoupe urethrastomp).
- Partiële cystectomie of radicale TUR-B
  - \* Tumoren met goede lokalisatie
  - \* Geen Tis
  - \* Patiënten waar cystectomie niet haalbaar of geïndiceerd is.
  - \* In principe te combineren met preoperatieve radiotherapie en nabehandeling met interstitiële radiotherapie of chemotherapie.
- Blaaspreservatie met chemoradiotherapie.
  - \* Patiënten die radicale heekunde weigeren of hoog-risico patiënten of met beperkte levensverwachting.
  - \* TUR blaas met nadien chemotherapie  
1 maand na chemotherapie: controle biopsies, indien geen tumorpersistentie of recidief: start radiotherapie.
- Neo-adjuvante chemotherapie.
  - \* Niet geïndiceerd bij BCG falende T1G3  
Optie in geval van > T2G3.  
Bij manifeste klier aantasting is chirurgie niet de eerste optie.
  - \* 2 cycli chemotherapie gevolgd door controle beeldvorming.  
Indien respons verder gaan tot 4 cycli, waarna heekunde in een 2<sup>e</sup> tijd.
  - \* Adjuvante chemotherapie:  
> pT3, N+ (optioneel).
  - \* Salvage cystectomie +/- adjuvante chemotherapie: indien aanvaardbaar risico.  
Na blaassparende houding i.g.v. lokaal recidief of symptomatologie.
  - \* Afwachtende houding:  
Lokale controle, hoge leeftijd.

### T4aN0M0

- Radicale cystoprostatourethrectomie +/- (neo)adjuvante chemotherapie bij normaal risico en hoge levensverwachting.
- Radiotherapie +/- neo – adjuvante chemotherapie.  
Bij recidief of symptomatologie: Salvage cystectomie +/- adjuvante chemotherapie.
- Primaire chemotherapie +/- radiotherapie of cystectomie bij respons (CT, cystoscopie)  
Bij recidief: salvage cystectomie: indien aanvaardbaar risico.
- Afwachtende houding  
Lokale controle, hoge leeftijd.

#### **T4bN0M0**

- Primaire chemotherapie +/- radiotherapie of cystectomie bij respons (CT, cystoscopie).
- Radiotherapie +/- neo-adjuvante chemotherapie.
- Bij recidief of symptomatologie:  
Salvage cystectomie +/- adjuvante chemotherapie.
- Afwachtende houding  
Lokale controle, hoge leeftijd.

## **Gemetastaseerde blaastumoren (N+, M+) – primaire en secundaire behandeling.**

### **Kliermetastasering**

#### **N1, T2-T3, T4a – Minimal Node Disease op CT**

- Staging LAD of peroperatieve vriescoupes: optioneel.
- Radicale cystectomie + uitgebreide LAD + adjuvante chemotherapie (bij pN+).

#### **N1-N3, T2-T3, T4a**

- Primaire chemotherapie + cystectomie bij respons op CT (jonge patiënten).
- Primaire chemotherapie +/- radiotherapie bij respons op CT (hoog risico).
- Bij lokaal recidief en No: Salvage cystectomie (aanvaardbaar risico).

#### **N1-N3, T4b**

- Primaire chemotherapie +/- radiotherapie bij respons op CT.

### **Lokaal recidief in loco na cystectomie**

#### **N0-N2**

- Radiotherapie +/- chemotherapie.
- Chemotherapie +/- radiotherapie indien respons op CT.

#### **N3-M1**

- Chemotherapie +/- radiotherapie indien respons op CT.

### **Veralgemeende metastasering – M1**

- Chemotherapie.

Zowel adjuverend, neo-adjuvant als ook palliatief.

- \* Cisplatinum/Gemcitabine combinatie.  
Bij oudere patiënten en/of slechte nierfunctie Carboplatinum te overwegen.
- \* MCV (Methotrexate – Cisplatin – Vinblastine) chemotherapie.
- \* MVAC (Methotrexate – Vinblastine – Doxorubicin – Cisplatin).

Als 2<sup>e</sup>-lijn: Taxaan te overwegen. Cavé: geen terugbetaling stalen.

- Radiotherapie
  - \* Solitaire, symptomatische M+.
- Afwachtend:  
indien asymptomatisch, hoge leeftijd, beperkte prognose.

### 8.6.7 Follow up

#### Oppervlakkige blaastumoren na TUR +/- instillaties.

- Cystoscopie: zeker na 3 maand, periodiek gedurende 2 jaar.
  - \* Low risk:  
jaarlijks nadien 5-jaarlijks.
  - \* High risk:
    - Tot jaar 3: om de 4 maand,
    - jaar 3-5: om de 6 maand,
    - nadien jaarlijks tot 10 jaar.
  - \* Intermediate risk:
    - +/- high risk.
- Cytologie: telkens bij cystoscopie.
- Echografie nieren:
  - Bij multifocale tumoren,
  - Cis,
  - indien afwijkend IVP.

#### Invasieve blaastumoren

- Algemene follow-up (na cystectomie, radiotherapie +/- chemotherapie)
  - \* Hoogste risico op locale exacerbatie of M+ binnen de 36 maand.
  - \* CT of echo abdomen en klein bekken.
  - \* RX Thorax: om de 6 maand jaar 1-3.
- Lokale follow-up (na radiotherapie of chemotherapie)
  - \* Cystoscopie en cytologie: periodiek levenslang.
  - \* Echo (IVP): High Grade P en G.
- Indicaties voor MOC: Altijd.

#### Belangrijkste literatuurverwijzingen

European Association of Urology (EAU) Guidelines on Bladder Cancer, 2002  
[http://www.uroweb.org/files/uploaded\\_files/bladdercancer.pdf](http://www.uroweb.org/files/uploaded_files/bladdercancer.pdf)

NCCN Guidelines on Renal Cancer, version 1.2003

European Association of Urology Guidelines on Testicular Cancer 2004.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines on Bladder Cancer Version 1.2004  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines on Testicular Cancer Version 1.2005.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines on bladder cancer.  
Upper Tract tumors Version 1.2005

Oncologisch Handboek Richtlijn Urologische Tumoren versie 0.8 Vlaams Ziekenhuisnetwerk  
K.U.Leuven,p11-13



## 9 Hematologische oncologie

Verantwoordelijke auteur: Dr. Carlier André.

Verantwoordelijke updating: Dr. Carlier André.

Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.

### 9.1 Leukemieën

#### 9.1.1 Chronische lymfatische leukemie

##### 9.1.1.1 Afkortingen

CLL: Chronische lymfatische leukemie.

##### 9.1.1.2 Diagnose

Klinische gegevens:

##### Bloedonderzoeken

- De diagnose van B-CLL wordt gesteld op basis van de immuuntypering op bloed (zie tabel)

Table II. Scoring system for the diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia (CLL).

| Marker        | Score points |          |
|---------------|--------------|----------|
|               | 1            | 0        |
| Smlg          | Weak         | Strong   |
| CD5           | Positive     | Negative |
| CD23          | Positive     | Negative |
| FMC7          | Negative     | Positive |
| CD22 or CD79b | Weak         | Strong   |

Scores in CLL are usually >3, in other B-cell malignancies the scores are usually <3.

- Onderzoek perifeer bloed + uitstrijk (Gumprechtse Schollen).
- B en T-lymfocyten.
- B2 – microglobuline.
- Immunoglobulines.

##### Radiologie

- Thorax.
- Echo abdomen.

##### Beenmergonderzoek

- Beenmergpunctie (sternale of crista).

### 9.1.1.3 Staging

De voorkeur wordt gegeven aan de dubbele classificatie RAI-BINET.

#### RAI

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Stadium 0</b>   | <b>Lymfocytose (&gt; 10 x 10<sup>9</sup>/l)</b>            |
| <b>Stadium I</b>   | Lymfocytose + vergrote lymfeklieren                        |
| <b>Stadium II</b>  | Lymfocytose + hepato-splenomegalie                         |
| <b>Stadium III</b> | Lymfocytose + anemie (Hb < 6.8 mmol/l)                     |
| <b>Stadium IV</b>  | Lymfocytose + trombocytopenie (< 100 x 10 <sup>9</sup> /l) |

#### BINET

Men onderscheidt 5 gebieden van lymfatische vergroting: milt, lever en de lymfeklieren van de hals, oksels en liezen (het maakt niet uit of de klieren uni- of bilateraal zijn aangedaan).

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Klinisch Stadium A</b> | <b>Geen anemie (Hb &gt; 6.2 mmol/l) of trombocytopenie, minder dan 3 gebieden van lymfatische vergroting.</b> |
| <b>Klinisch Stadium B</b> | Geen anemie of trombocytopenie, 3 of meer gebieden van lymfatische vergroting.                                |
| <b>Klinisch Stadium C</b> | Anemie en/of trombocytopenie, onafhankelijk van het aantal gebieden van lymfatische vergroting.               |

#### 9.1.1.4 Behandelingsplan

- Low risk:
  - \* Wait and see.
- Andere:
  - \* Chlorambucil (Leukeran).
  - \* Cyclofosfamide - Vincristine - Prednisolone (CVP).
  - \* CHOP.
  - \* Na falen van 3 chemotherapeutica: Fludarabine (overeenkomstig wettelijke criteria).
  - \* Nieuwe standaard high risk valide patiënt:
    - Combinatie: Mabthera - Fludara - Endoxan
- Redenen om te behandelen:
  - \* Algemene symptomen (koorts, vermagering, anorexie).
  - \* Trombopenie.
  - \* Anemie.
  - \* Extreme leukocytose.
  - \* Grote of hinderlijke adenopathieën.
  - \* Belangrijke splenomegalie.
  - \* Infectieuze of hemorrhagische verwikkelingen.
  - \* Verdubbeling aantal lymfocyten op 6 maand tijd.
- Specifieke problemen:
  - \* Jonge patiënt met hoog risico: transplantatie overwegen.
  - \* Hypo-gammaglobulinemie: hyperimmune gammaglobulines.
  - \* Vaccinaties influenza en pneumococcen.
- Variant:
  - \* Haarcelleukemie, behandeld met:
    - Leustatine: Cladribine
    - Alternatieven (maar minder goed):
      - o Interferon
      - o Splenectomie

#### 9.1.1.5 Follow up

- Onbehandeld: jaarlijks op hematologie en om de 3 maand bij de huisarts
- Behandeld: 3-maandelijks op hematologie.
- Indicaties voor MOC: altijd.



## **9.1.2 Chronische Myeloïde Leukemie**

### **9.1.2.1 Definitie**

CML is het gevolg van een clonale stoornis in de stamcellen, met een ziektebeeld dat relatief gemakkelijk herkend wordt: de leukemische cellen bevatten bij meer dan 95 % van de patiënten een specifieke cytogenetische afwijking, het Philadelphia (Ph) chromosoom.

### **9.1.2.2 Afkortingen**

CML: chronische myeloïde leukemie.

ABMT: allogene beenmergtransplantatie.

### **9.1.2.3 Incidentie en mortaliteit**

CML komt zelden bij kinderen voor, maar er wordt een betere prognose gesteld dan bij de volwassenen.

De incidentie bij volwassenen ligt op ongeveer 1/100.000/jaar.

De mediane overleving is 6-8 jaar, met een spreiding tussen 1 jaar tot meer dan 10 jaar.

### **9.1.2.4 Diagnose**

#### **Klinisch**

Het meest opvallende symptoom is de splenomegalie, die vaak zeer uitgesproken is en het linker hemi-abdomen kan vullen. Bij 10 % is de milt (nog) niet vergroot.

#### **Bloedonderzoek**

Perifeer bloedbeeld: leukocytose, trombocytose.

#### **Beenmeronderzoek**

Beenmerg (crista: obliquaat).

#### **Chromosomenonderzoek**

BCR/ABL gen = Philadelphia-chromosoom: resultaat van een reciproke translocatie tussen de lange armen van de chromosomen 9 en 22, en is in alle hematopoïetische cellen aantoonbaar.

#### **Cytogenetisch onderzoek**

### **9.1.2.5 Staging**

- Chronische fase.
- Acceleratiefase.
- Blastencrisis.

### 9.1.2.6 Behandelingsplan

De therapeutische opties zijn:

- Allogene transplantatie: de tot heden enige optie met curatieve intentie.
  - \* Jonge patiënten (< 50 jaar?)
  - \* HLA-compatibele donor.
  - \* Hoog risico → Verwijzing naar Transplant-Unit.  
Ongeveer 30 % kan een familiedonor verwachten en ongeveer 50 % een onverwante HLA-compatibele donor.
- Conventionele therapie
  - \* Standaard: Imatinib (Glivec)
    - Chronische fase: 400-600 mg/dag.
    - Acceleratiefase: 800 mg/dag.
    - Blastencrisis: 800 mg/dag.
  - \* Bij resistentie aan Glivec:
    - Resorptie nakijken.
    - Dasatinib (Sprycel)
  - \* Met de ontwikkeling van deze preparaten is transplantatie niet meer de 1<sup>e</sup> optie.

ST 1571 (Glivec):

Oraal toegediend worden hiermee bij de overgrote meerderheid een hematologische remissie bekomen, vaak binnen de 3 maand, en bij meer dan 80 % later ook een cytogenetische remissie. Het effect blijkt langdurig, zodat voor sommige patiënten het uitzicht op een echte, m.a.w. moleculaire, remissie, reëel is, mits continu inname.

### 9.1.2.7 Follow up

- Om de 6 weken à 3 maand: perifeer bloedonderzoek.
- Bij perifere remissie: beenmerg- + cytogenetisch onderzoek + pCR op perifeer bloed.
  - \* ABMT.
  - \* Autologe transplantatie → verwijzen naar Transplant-Unit indien patiënt in staat is transplantatie te ondergaan.
- Indicaties voor MOC: altijd.

### **9.1.3 Acute Myeloïde Leukemie**

#### **9.1.3.1 Definitie**

Chronische proliferatie van immature (blastaire of promyelocyttaire) elementen uit de witte reeks (meer zeldzame rode of megakaryocyttaire voorlopers).

Classificatie: F.A.B.-classificatie: MO → nr 7.

#### **9.1.3.2 Afkortingen**

AML: acute myeloïde leukemie.

F.A.B.-classificatie: French American British Classification

#### **9.1.3.3 Diagnose**

##### **Klinisch**

Acuut optreden, weinig specifieke voorgeschiedenis, algemene malaise.

Ziektetekens t.g.v. beenmerginsufficiëntie:

- \* Anemie: bleekheid, inspanningsdyspnoe, hoofdpijn, palpitaties, angina pectoris.
- \* Trombopenie: bloedingsdiathese: purpura, petichiën, inwendige bloedingen.
- \* Neutropenie: koorts, infecties

Ziektetekens t.g.v. orgaaninfiltratie: splenomegalie, hepatomegalie.

##### **Bloedonderzoek**

##### **Beenmergonderzoek**

Crista: cytologie en histologie.

##### **Moleculair & Cytogenetisch onderzoek.**

Opsporen van NPM1 mutatie, CEBPa, FLT3 mutaties of FIT3- ITD: prognostisch belangrijk bij de AML patiënt zonder cytogenetische afwijking bij diagnose.

#### 11.1.3.4. Behandelingsplan

##### Jonge patiënten ( < of = 50 à 55 j.)

“Jong” wordt gedefinieerd in functie van leeftijd, algemene toestand, co-morbiditeit, risicofactoren. Deze patiënten worden (tenzij onmiddellijk, hetzij na remissie-inductie) verwezen naar gespecialiseerde hematologische diensten met transplantatiefaciliteiten.

##### Oudere patiënten ( > 50 j.)

- Remissie-inductie:
  - \* Schema: 3 + 7 =
    - 3 dagen Daunorubicine 45 mg/m<sup>2</sup>.
    - 7 dagen Cytosar 100 mg/m<sup>2</sup> continu-infuus.
  - \* Supportatief:
    - Preventieve orale antibiotherapie (quinolones + anti-mycoticum).
    - Preventie van tumor-lysis-syndroom.
    - Preventie Cytosar-conjunctivitis.
    - Preventie en behandeling stomatitis.
    - Krachtige en gestandaardiseerde aanpak van infectieuze (evt.nosocomiale infecties) febrile neutropenie.
    - Preventieve toediening van leucocytaire groeifactoren.
    - Transfusies met packed-cells en trombocyten volgens gestandaardiseerde criteria of bij klinische noodzaak.
    - Verzorging in omgekeerde isolatie.
    - Support psychologisch, pastoraal en palliatief.
- Remissie niet bekomen:
  - Herhaling van dezelfde kuur.
  - Eventueel andere anthracyclines.
  - Eventueel combinatie met purine-analogen of Vepesid.
- Remissie bekomen: zie hieronder.
- Consolidatie:

Zelfde combinatie maar minder intensief: 2 + 5 =

- 2 dagen Daunorubicine.
- 5 dagen Cytosar.
- Remissie wordt bevestigd door:
  - Perifeer bloed.
  - Beenmerg.
  - Chromosomen + cytogenetisch onderzoek.

Reëvaluatie naar wenselijkheid van transplantatie bij goede eerste remissie en ≤ 60 j.

##### Oudere patiënten: > 70 j.

Niet fundamenteel verschillend indien goede klinische toestand (lichamelijk en psychisch).

Indien niet: symptomatisch beleid (transfusies, bestrijden van infecties, hemorragische complicaties enz.).

#### 9.1.3.4 Follow up

- Maandelijks perifeer bloed, eventueel alternerend met controle door huisarts.
- Beenmergonderzoek volgens noodzaak.
- Indicaties voor MOC: altijd.

## **9.1.4 Acute Lymfoblasten Leukemie**

### **9.1.4.1 Definitie**

Clonale proliferatie van maligne lymfoblasten.

### **9.1.4.2 Afkortingen**

ALL: acute lymfoblastenleukemie.

### **9.1.4.3 Incidentie en mortaliteit**

+/- 1/100.000 bij volwassenen.

Mortaliteit? (prognose?).

Bij 60 tot 80 % van de volwassen ALL patiënten volgt een hematologische remissie op de inductie chemotherapie.

Met agressieve combinaties kan 35 tot 40 % overleven, maar vele patiënten zullen hervallen.

### **9.1.4.4 Behandelingsplan**

- Gezien de zeldzaamheid van deze pathologie en complexiteit van de therapeutische schema's (inclusief CNS-profylaxie): in principe verwijzen naar een gespecialiseerd hematologisch centrum.
- Uitzondering: bejaarde patiënten waarvoor een strikt supportief en symptomatisch beleid wordt geadviseerd.  
→ inhoud supportief & symptomatisch beleid??
- Hemato-oncologie bij kinderen ( $\leq 18$  jaar): worden verwezen naar de dienst kinderoncologie (Prof. Dr. Y. Benoit, UZ Gent).

## 9.2 Myelodysplastische Syndromen

### 9.2.1 Definitie

Clonale afwijkingen van de pluripotente hematopoëtische cellen leidend tot ineffektieve hematopoëse, cytopenie en een hoge incidentie van transformatie naar acute myeloïde leukemie.

### 9.2.2 Afkortingen

M.D.S.: myelodysplastische syndromen.

F.A.B.: French American British classification.

R.A.: refractaire anemie.

R.A.R.S.: refractaire anemie met ringsideroblasten.

R.A.E.B.: refractaire anemie met exces van blasten.

R.A.E.B.-t: refractaire anemie met exces van blasten in transformatie.

### 9.2.3 Incidentie en mortaliteit

2 à 4/100.000 volwassenen.

30/100.000 boven de 70 jaar.

Zeer zelden op zeer jonge leeftijd.

Toenemende incidentie?

♂ > ♀

#### Etiologie:

- Primair: +/- 80 % van onbekende etiologie.
- Secundair: +/- 20 %:
  - \* Na cytostatica: alkylerende stoffen: Etoposide/Antracyclines (minder).
  - \* Benzeen.
  - \* Bepaalde syndromen bij kinderen.

### 9.2.4 Diagnose

#### Klinisch

De initiële klachten en symptomen betreffen anemie, bloedingsneiging en moeheid. Splenomegalie of hepatosplenomegalie kan voorkomen.

#### Bloedonderzoek

Perifeer bloed: anemie, leukopenie, trombopenie, morfologische afwijkingen.

#### Beenmergonderzoek

Crista.

#### Chromosomen & cytogenetisch onderzoek

Obligaat type van chromosomale afwijking vaak determinerend voor verloop en prognose.

#### Classificatie: F.A.B.

Refractaire anemie (R.A.)

Refractaire anemie met ringsideroblasten (R.A.R.S.)

Refractaire anemie met exces van blasten (R.A.E.B.)

Refractaire anemie met exces van blasten in transformatie (R.A.E.B.-t)

### **9.2.5 Behandelingsplan: Therapie van de subtypes.**

#### **Refractaire anemie**

- Bij ongunstig karyotype en leeftijd  $\leq 55$  jaar: allogene transplantatie indien HLA-compatibele donor.
- Andere patiënten:
  - \* Supportatief:
    - Transfusies met Packed Cells en trombocyten.
    - Bestrijden van infecties.
  - \* Proeftherapie: Pyridoxine 3 x 250 mg (3 maand).

#### **Refractaire anemie met ringsideroblasten**

Idem als bij refractaire anemie.

#### **Refractaire anemie met exces van blasten**

- Geen ongunstig karyotype: idem als bij refractaire anemie met ringsideroblasten
- Ongunstig karyotype: idem als bij refractaire anemie met exces van blasten in transformatie.
- Eventueel proeftherapie met Cytosar low dose subcutaan.

#### **Refractaire anemie met exces van blasten in transformatie**

- Zie beleid acute myeloïde leukemie.
- Eventueel proeftherapie met Cytosar low dose subcutaan.

Opmerking:

- \* Leucocytaire groeifactoren hebben geen bewezen effect.  
Ze zijn wel te gebruiken als support bij chemo-geïnduceerde leukopenie: klassieke indicatie.
- \* Erythropoëetine en -analogen: geen bewezen rol bij M.D.S.
- \* Bij zeer hoge transfusienood: Desferioxamine (Desferal) ter preventie van secundaire hemosiderose.

### **9.2.6 Follow up**

- Zijn er minimale maatregelen?
- Secundaire preventie, familiale voorgeschiedenis, bijkomende onderzoeken?
- Indicaties voor MOC: altijd.

## 9.3 Chronische myeloproliferatieve aandoeningen

### 9.3.1 Polycythema Vera (Ziekte van Vacquez)

#### 9.3.1.1 Definitie

Veralgemeende beenmerghyperplasie met prominente overproductie van de rode reeks.

Clonale aandoening van de pluripotente stamcel gekenmerkt door verhoogde gevoeligheid van de EPO-receptor t.h.v. de stamcel.

#### 9.3.1.2 Afkortingen

P.C.V.: Polycythemia Vera.

NAF-score: neutrofielen alkalische fosfatase score.

#### 9.3.1.3 Incidentie en mortaliteit

De ziekte komt vooral op middelbare leeftijd voor.

Iets meer bij mannen dan bij vrouwen; toch werden verschillende gevallen bij kinderen beschreven.

Ook familiale vormen komen voor.

De Polycythemia Vera bestaat vaak gedurende vele jaren vóór de diagnose symptomvrij is.

De mediane overlevingsduur is moeilijk te bepalen; men mag aannemen dat deze meer dan 13 jaar bedraagt.

#### 9.3.1.4 Diagnose

##### Klinisch

Vaak klaagt de patiënt over hoofdpijn, duizeligheid; oorsuizen of gezichtsstoornissen. Daarbij is dikwijls de rode verkleuring van de huid opvallend. In andere gevallen is er een hardnekkige huidjeuk, vooral na een warm bad, of ontstaan er vasculaire stoornissen (trombozen) of bloedingen.

##### Bloedonderzoek - Radiologie

- a Verhoogde Red Cell Mass (isotopenonderzoek).
- b Uitsluiten oorzaken van secundaire polycythemie (arteriële desaturatie, niertumor, cerebellaire tumor).
- c Arteriële PO<sub>2</sub>-bepaling
- d CT-schedel
- e Echo abdomen
- f Splenomegalie: echo abdomen.
- g Trombocytose > 400.000/mm<sup>3</sup>.
- h Leukocytose > 12.000/mm<sup>3</sup>.
- i Verhoogde NAF-score.
- j Bepalen van de JAK-2 mutatie: positief bij 90 % van de gevallen met de ziekte van Vacquez.

**Diagnose vereist:** a + b + c of a + b en 2 andere punten.

Opmerkingen:

- \* Beenmergonderzoek is niet diagnostisch! Enkel compatibel met diagnose.
- \* Karyotype: chromosoomafwijkingen in 20 %: uiteraard niet bij secundaire polycythemie. Voorlopig geen diagnostische waarde.



### 9.3.1.5 Behandelingsplan

#### Initiële behandeling

- Periodische aderlatingen
  - \* Doel: verlagen van bloedviscositeit: Hgb < 16 en Hct < 45 (onder 50).
  - \* Voorkeurstherapie indien geen belangrijke trombocytose.  
(aderlating → heeft virtueel geen invloed op aantal trombocyten).
  - \* Onmiddellijk effect en vrijwel geen bijwerkingen.

#### Celremmende therapie

Als initiële behandeling niet voldoende is om hematocriet onder 50 % te houden.

- Hydroxy-urea (Hydrea).
  - \* Bij belangrijke trombocytose (> 800.000).
  - \* Bij jongere patiënten (geen (?) of weinig leukerogeen effect).
  - \* Kortdurende reversibele myelotoxiciteit.
  - \* 1.0 à 1.5 g/dag.
- Radio-actief fosfor (P32).
  - \* Bij belangrijke trombocytose.
  - \* Bij oudere patiënten.
  - \* Nadeel: leukemogeen effect!
  - \* 4 à 5 mC I.V. → 2 tot 3 maand wachten.  
→ Hct nog steeds > 50: 2 à 4 mC P32.
- Anti-trombotische therapie
  - \* Primaire profylaxie: neen, wegens verhoogd risico op bloedingen en trombosen!  
(deficiënte plaatjesfunctie?).
  - \* Secundaire profylaxie na doorgemaakt trombo-embolisch gebeuren: ja.
  - \* Dosis: 30 à 250 mg Acetylsalicylzuur/dag.

### 9.3.1.6 Follow-up

Indicaties voor MOC: altijd.

## 9.3.2 Essentiële Trombocytose

### 9.3.2.1 Definitie

Clonale aandoening van de multipotente stamcel met proliferatie van de megakaryocyt en chronische trombocytose.

Verhoogd risico op trombo-embolische complicaties.

### 9.3.2.2 Diagnose

#### Klinisch

De afwijking wordt vaak toevallig gevonden.

Klachten die kunnen optreden zijn:

- \* Stoornissen in de microcirculatie:
  - Brandend gevoel in handen of voetzolen.
  - Hoofdpijn.

#### Bloedonderzoek

- a Exclusie van alle oorzaken van secundaire trombocytose (chronische infecties en inflammaties, maligniteit, splenectomie, ijzerdeficiëntie).
- b Bepalen van de JAK-2 mutatie: positief bij 50 % van de gevallen met essentiële trombocytose. Indien positief is de diagnose zeker.

#### Beenmergonderzoek

Niet diagnostisch.

### 9.3.2.3 Behandelingsplan

Individueel te bepalen in functie van:

- \* Leeftijd.
- \* Absoluut aantal trombocyten.
- \* Voorgeschiedenis van trombo-embolische antecedenten.
- \* Gelijktijdige andere risicofactoren.
- Hoog risico: therapie noodzakelijk.
  - \* 60 jaar
  - \* 1.500.000 trombo's/mm<sup>3</sup>
  - \* Vroegere trombo-embolische pathologieën.
- Laag risico: afwachtende houding verantwoord.
  - \* < 40 jaar.
  - \* < 800.000 trombo's/mm<sup>3</sup>
  - \* Geen vroegere trombo-embolische pathologieën.
- Intermediair risico: individueel te bepalen.

#### Therapie

- Hydroxy-Urea (Hydrea)
  - \* Getitreerde dosis om het aantal trombocyten naar < 500.000 te brengen.
  - \* Voorkeurstherapie bij jongere patiënten.
- Radioactief fosfor (P32): zie Ziekte van Vacquez.
  - \* Anti-aggregerende therapie:
    - aangewezen bij microvasculaire stoornissen, T.I.A.'s, arteriële emboliën. R/ Salicylaat 100-300 mg/dag.

### **9.3.3 Myelofibrose met Myeloïde Metaplasie**

Clonale ziekte van de pluripotente stamcel gekenmerkt door mergfibrose, leuko-erythroblastose, extramedullaire erythropoïese.

#### **9.3.3.1 Afkortingen**

M.M.M.: myelofibrose met myeloïde metaplasie.

#### **9.3.3.2 Incidentie en mortaliteit**

Zeldzaam: ongeveer 0,5/100.000/jaar.

Zeer uiteenlopende prognose met een mediane overleving geschat op 10 j. vanaf begin van de ziekte en op 5 jaar geschat vanaf de diagnose.

De terminale fase verloopt met infecties, cordec compensatie, leverdecompensatie met ascites bloedingen en met overgang naar acute leukemie.

#### **9.3.3.3 Diagnose**

##### **Klinisch**

Begint meestal sluipend op middelbare leeftijd; de ziekte bestaat reeds enkele jaren, vooraleer ernstige symptomen optreden.

Later staan de klachten van de patiënt in verband met anemie of met splenomegalie (lokale last); soms wordt over botpijnen geklaagd of treedt secundair jicht op.

Splenomegalie vaak enorm toenemend met de jaren.

##### **Bloedonderzoek**

- a Myelofibrose.
- b Leuko-erythroblastisch bloedbeeld.
- c Uitsluiten andere chronische myeloproliferatieve ziekte-entiteiten.
- d Bepalen van de JAK-2 mutatie: positief in 30 à 50 % van de gevallen.  
Indien positief is de diagnose zeker.

##### **Classificatie**

Primair.

Als eindstadium van Polycythemia Vera of essentiële trombocytose.

#### **9.3.3.4 Behandelingsplan**

- Enige causale therapie: ablatieve chemotherapie en transplantatie  
Kandidaten worden verwezen naar gespecialiseerde centra met transplantatiefaciliteiten.
- Conventionele therapie:  
Abstinentie indien asymptomatisch en geen ernstige anemie, polycythemie of trombocytose.
- Symptomatisch:
  - \* Transfusies
  - \* Erythropoëtine
  - \* Hydrea bij trombocytose > 600.000
  - \* Interferon
  - \* Splenectomie

#### **9.3.3.5 Follow up**

- Afhankelijk van ernst van de problemen: 3 à 6-maandelijks.
- Indicaties voor MOC: altijd gezien zeer variabel ziektebeeld en noodzaak tot individuele therapie.

### **9.3.4 Chronische myeloïde leukemie**

Reeds besproken op p. 153.

### **9.3.5 Chronische myelomonocyttaire leukemie**

#### **9.3.5.1 Definitie**

Clonale stamcelziekte met gemengde myelodysplastische en myeloproliferatieve kenmerken. Vroeger ondergebracht bij de myelodysplasieën, nu bij de chronische myeloproliferatieve aandoeningen.

Evolutie: 25 % evolutie naar acute myeloïde leukemie.

#### **9.3.5.2 Afkortingen**

C.M.M.L.: chronische myelomonocyttaire leukemie.

#### **9.3.5.3 Diagnose**

Perifeer bloedbeeld (o.a. monocytose).

Beenmerg + cytogenetisch onderzoek.

Splenomegalie.

#### **9.3.5.4 Behandelingsplan**

- Dikwijls oude patiënten.
- Symptomatisch.
- Hydrea.
- In geselecteerde gevallen: splenectomie of miltbestraling.

#### **9.3.5.5 Follow up**

Indicaties voor MOC: altijd.

## 9.4 Maligne lymfomen

### 9.4.1 Ziekte van Hodgkin

#### 9.4.1.1 Definitie

Maligne lymfoproliferatieve ziekte gekenmerkt door clonale proliferatie van Reed-Sternberg en Hodgkin-cellen omringd door wisselende aantallen lymfocyten, macrofagen, granulocyten, histiocyten.

#### 9.4.1.2 Incidentie en mortaliteit

2,2/100.000 per jaar bij ♀

3,3/100.000 per jaar bij ♂

→ +/- 550 nieuwe gevallen per jaar in België.

#### RYE-classificatie (Anatomopathologie):

Nodulaire sclerose: betere prognose.

Mixed cellularity.

Zeldzamer:

- \* Lymfocyten-preponderant: 5 à 10 %.
- \* Lymfocyten-depletie: 5 à 10 %.

#### 9.4.1.3 Diagnose

Diagnostiek - staging-procedures:

- a Anamnese en klinisch onderzoek
  - \* Navragen B-symptomen:
    - koorts
    - nachtelijk zweten
    - vermagering > 10 %
    - jeuk
    - alcoholintolerantie
- b Biologie met LDH, CRP, Beta-2-microglobuline.
- c Beenmerg: crista + karyotype.
- d Klierbiopsie + immuno-histochemie.
- e Radiologie:
  - RX-thorax – echo abdomen.
  - CT-thorax – CT-abdomen.
  - Andere onderzoeken volgens noodzaak.
- f ORL-onderzoek: ring van Waldeyer.
- g Galliumscan/Botscan volgens noodzaak.
- h PET-scan is altijd noodzakelijk.

#### Opmerking:

Exploratieve laparotomie: obsoleet!

#### 9.4.1.4 Staging

Stadierung: ANN ARBOR-CLASSIFICATIE

- Stadium I: 1 klierregio of 1 lymfoïde structuur (milt, thymus, Waldeyer).
- Stadium II: 2 of meer regio's of structuren aan dezelfde kant van het diafragma.
- Stadium III: aantasting van 2 of meer regio's of structuren aan weerszijden van het diafragma.
- Stadium IV: orgaaninvasie (beenmerg, long, lever, nieren,...).

-

A: zonder B-symptomen.

B: met B-symptomen.

X: bulky disease.

E: 1 enkele extranodale lokalisatie, aanliggend of in de nabijheid van een nodale lokalisatie.

-

a: zonder biologische afwijkingen.

b: met biologische afwijkingen.

#### 9.4.1.5 Behandelingsplan

##### Volgens ziektestadium

- Vroeg stadium, goede prognose:
  - \* Stadium I en IIa.
  - \* Geen bulky disease.
  - \* Geen majeure histologische afwijkingen.
- Intermediair stadium, intermediaire prognose:
  - \* Stadium I met bulky disease, extranodale ziekte, histologische afwijkingen.
  - \* > 5 aangetaste lymfeknopen, massieve miltaantasting.
  - \* Stadium IIa met vermelde factoren.
  - \* Stadium IIb.
  - \* Stadium IIIa zonder risicofactoren.
- Gevorderd stadium, slechtere prognose.
  - \* Stadium IIIb.
  - \* Stadium IV.
  - \* Stadium IIIa met risicofactoren.

##### Behandelingsschema

- Vroeg stadium:
  - \* Radiotherapie.
    - Standaard: kapmantel.
    - Discussie: omgekeerde Y bestraling.
    - De resultaten van total of subtotal irradiation zijn zeker beter als het gaat om percentage-recidieven maar de overall-survival is gelijk door het gebruik van Salvage-Chemotherapie.
    - Toekomst: combinatie van beperkt aantal kuren chemotherapie met gereduceerde bestraling (in dosis en in veld) teneinde laattijdige toxiciteit te beperken. Nog geen standaard.

- Intermediair stadium:
  - \* Combined-modality-therapie: 6 ( 8?) kuren chemotherapie + involved field radiotherapie.
    - Vroegere standaard: M.O.P.P. (= Mustine, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone).  
Nadeel: hoge aantallen definitieve steriliteit (bij ♂ en ♀) → verlaten in reproductieve periode.
    - Actuele standaard: A.B.V.D. (= Adria, Bleomycine, Velbe, Dtic)  
Nadeel: cardiotoxisch bij oudere, geriatrische patiënten.  
Daarom bij hen eerder M.O.P.P.  
Valabel alternatief: M.O.P.P. altemnerend met A.B.V.D.
    - Toekomst:  
Ofwel langdurige chemotherapie alleen; ofwel kortdurende chemotherapie met radiotherapie.
- Gevorderd stadium
  - \* M.O.P.P. of A.B.V.D.: zie hierboven + involved field radiotherapie bij bulky-disease.
- SALVAGE-therapie (= bij recidief)
  - \* Na radiotherapie alleen: A.B.V.D. of M.O.P.P.
  - \* Na chemotherapie:
    - Na therapievrije interval > 12 maand: herhaling zelfde schema.
    - Na therapievrije interval < 12 maand:
      - o CEVD (CCNV, Etoposide, Vindesin, Dexa)
      - o Dexa-beam: BCNV, Ara C, Etoposide, Melphalan, Dexa.
    - Geen remissie onder standaardtherapie:
      - o Eén van hogere schema's.
      - o Ablatieve chemotherapie met transplantatie.

**Opmerking:**

- \* Bij resistentie aan ABVD of MOPP kan geen van beide nog gebruikt worden. (kruisresistentie).
- \* Specifiek probleem: Ziekte van Hodgkin op hoge leeftijd.
  - Ziekte van Hodgkin heeft een bimodale distributie: een piek bij jonge volwassenen en een piek bij (hoog) bejaarden.
  - In deze tweede populatie is hoge therapiegerelateerde toxiciteit frequent.
  - Het vinden van een adequaat maar tolereerbaar schema is hier moeilijk.
  - Geriatrisch advies noodzakelijk.

#### 9.4.1.6 Follow up

- Noodzakelijk om twee redenen:
  - \* Detectie recidieven: kunnen zeer laattijdig optreden.
  - \* Therapiegerelateerde complicaties:
    - secundaire maligniteiten: AML, NHL, soliede tumoren.
    - gonadale disfunctie.
    - thyroïddysfunctie.
    - interstitiële pneumonie.
    - radiatie-pneumonitis.
    - cardiotoxiciteit.
- De follow up is in principe levenslang! Welke follow up?
  - \* Klinisch en biologisch om de 3 maand tot 5 jaar; nadien jaarlijks.
  - \* Beeldvorming en Galliumscan / ECG na ABVD: jaarlijks.
  - \* Ejectiefractie vóór ABVD
- Indicaties voor MOC: altijd.



## 9.4.2 Non-Hodgkin-lymfomen

### 9.4.2.1 Definitie

Clonale proliferatie van één bepaald element uit de lymfoïdereeks in één bepaald ontwikkelingsstadium.

### 9.4.2.2 Afkortingen

N.H.L.: non-Hodgkin lymfomen.

### 9.4.2.3 Staging

- Herziene W.H.O. classificatie, refererend naar de 2 vroeger meest gebruikte classificaties: R.E.A.L. en KIEL.
- Investigaties en Stadia: cfr. Ziekte van Hodgkin (ANN ARBOUR)
- Praktische indeling:
  - \* Low grade lymfomen.
  - \* High grade lymfomen.
  - \* Very high grade lymfomen.

#### Opmerking:

Intermediaire lymfomen: zie aparte subentiteit: Mantelcellymfoom.

### 9.4.2.4 Behandelingsplan

#### Low grade lymfomen

- Stadium I en II: zeldzaam, 10 à 20 %.
  - \* Involved field radiotherapie
  - \* Zeer strikte follow up.
  - \* Slechts 50 % genezing op de plaats van de bestraling; maar 50 % recidivering op een andere plaats buiten het bestralingsveld.
- Stadium III en IV
  - \* 1<sup>e</sup> lijn: CVP + Mabthera.
    - In geval van recidief: Mabthera in monotherapie.
  - \* "Wait and See".
  - \* Reëvaluatie na 3 maand.
  - \* Indien progressieve evolutie:
    - Chlorambucil (Leukeran) in monotherapie 5mg/dag; al dan niet in combinatie met corticoïden.
  - \* CVP (Cyclofosfamide, Vincristine, Prednisolone) 6 à 9 cycli.
  - \* CHOP (Cyclofosfamide, Adriablastine, Vincristine, Prednisolone).
  - \* Additief:
    - Involved field radiotherapie.
    - Interferon.
  - \* Behandeling van het recidief:
    - Volgende stap in hierboven vermeld therapeutisch schema.
  - \* Na gebruik van 3 chemotherapeutica, indien CD 20 +:
    - Monoclonale antistoffen: Mabthera.

### **High grade lymfomen**

- Gouden standaard: CHOP.
- Variant: bij bejaarden met cardiale contra-indicatie: CNOP (Cyclophosphamide, Mitoxantron, Vincristine, Prednisolone). Hierbij wordt Adriablastine vervangen door Novantrone.
- Bij recidief of onvoldoende respons: DHAP (Dexamethasone, Cytosar, Cisplatine).
- Chemo-sensitief recidief bij jongere patiënten: transplantatie steeds te overwegen.
- Nieuwe standaard voor grootcellig anaplastisch B-cel lymfoom, CD 20 +: CHOP + Mabthera.

### **Very high grade lymfomen**

#### **(o.a. Burkitt-lymfoom, Burkitt-like, T-cell lymfoom/leukemie ...)**

- Schema zoals voor Acute lymfoblasten leukemie. (inclusief CNS-profylaxie).
- Verwijzing naar gespecialiseerd hematologisch centrum.

#### **9.4.2.5 Follow up**

- In principe levenslang, zowel naar optreden van recidieven als naar optreden van therapiegerelateerde complicaties.
- Kliniek+ histologie om de 3 maand.
- Volledige staging jaarlijks.
- Indicaties voor MOC: altijd.

### 9.4.3 Maligne lymfomen: aparte subtypes.

#### 9.4.3.1 Mantelcellymfoom

##### Definitie

Centrocytic lymfomen in de KIEL-classificatie.

Meestal oudere patiënten, mediane leeftijd 65 jaar.

Zeer vaak veralgemeende ziekte.

Vroeger beschouwd als intermediair lymfoom.

Cytogenetisch: chromosomale translocatie (t 11,14) door overexpressie van cycline D1.

##### Behandelingsplan

- Chemosensibel maar zeer snelle recidieven.
- Als high grade te beschouwen en te behandelen (CHOP).

##### Prognose

Slecht.

Mediane overleving 2 à 3 jaar.

#### 9.4.3.2 Maltoma

##### Definitie

Lymfoom uitgaande van mucosa-associated-lymfatic tissue.

Klassiek in de maag, maar andere lokalisaties mogelijk (bronchus, parotis, ...).

##### Staging

ANN ARBOUR

Indeling:

- Low grade
- High grade

Rol van Helicobacter pylori.

##### Behandeling:

- Stadium I – II
  - \* Eradicatie van Helicobacter Pylori.
  - \* Endoscopische follow up.
- Stadium III – IV
  - \* Klassiek, als ander lymfoom.
- Chirurgie enkel toegepast bij verwickelingen.

#### 9.4.3.3 Burkitt en Burkitt-like lymfomen

Zie Non-Hodgkin Lymfomen / Very high grade lymfomen.

#### 9.4.3.4 Follow-up

Indicaties voor MOC: altijd.

### 9.4.3.5 Addendum bij de maligne lymfomen

#### Prognose

Hiervoor gebruiken we de Internationale Prognostische Index (I.P.I.).

- Leeftijd:

≤ 60 → 0

> 60 → 1

- Stadium:

I – II → 0

III – IV → 1

- Performance-status:

WHO 0,1 → 0

WHO > 1 → 1

- Extranodale lokalisaties:

0 – 1 → 0

≥ 2 → 1

- LDH:

≤ normaal → 0

> normaal → 1

|                          |              |             |                          |
|--------------------------|--------------|-------------|--------------------------|
| <b>Laag risico</b>       | <b>0 – 1</b> | <b>73 %</b> | <b>5 jaar overleving</b> |
| Laag-intermediair risico | 2            | 51 %        | 5 jaar overleving        |
| Hoog-intermediair risico | 3            | 43 %        | 5 jaar overleving        |
| Hoog risico              | 4 - 5        | 26 %        | 5 jaar overleving        |

## 9.5 Ziekte van Kahler (Multiple Myeloom, MM)

### 9.5.1 Definitie

B-cel maligniteit gekenmerkt door clonale proliferatie van plasmacellen.

Monoclonale Gammopathie of Undetermined Significance (M.G.U.S.): Pre-neoplastische aandoening gekenmerkt door monoclonale gammopathie zonder symptomen of andere biologische afwijkingen.

### 9.5.2 Afkortingen

M.M.: multipel myeloom.

M.G.U.S.: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Polyneuropathie

IGG/IGA: immunoglobuline

L.D.H.: lactaathydrogenase

Hgb: hemoglobine

### 9.5.3 Incidentie en mortaliteit

4,7 per 100.000 ♂ per jaar.

3,2 per 100.000 ♀ per jaar.

### 9.5.4 Diagnose

- Criteria voor diagnostiek van Multiple Myeloom

- \* > 10 % plasmocyten in beenmerg
- \* M-component in bloed en/of urine:
  - > 30 g/l IGG / > 10 g/l IGA
- \* Botletsels: osteolyse of osteoporose.

MM indien minimaal 2 van deze criteria aanwezig.

- Klinische evolutie

M.G.U.S. pre-existent in 50 %: Free Light Chain Ratio.

- Prognostisch naar mogelijke evolutie.

- \* Smouldering myeloma → Overt myeloma, Stadium I,II.III.→ Plasmacel leukemie.

- Smouldering myeloma

- \* Beenmergplasmacytose 10 à 30 %
- \* M-component:
  - < 70 g/l IGG/ < 50 g/l IGA
  - Geen botletsels, anemie, hypercalcemie, nierinsufficiëntie, ...
- \* Kan jaren stabiel blijven.
- \* 6-maandelijks follow up.

- Investigaties bij diagnose van MM:

- \* Volledig bloedonderzoek, inclusief LDH, calcium, Beta-2-microglobuline, immunoglobulines, Kappa en Lambda ketens.
- \* Proteïnurie/24u, immunofixatie urine.
- \* RX-totaal skelet.
- \* Beenmerg + karyotypering.
- \* Immunofenotypering plasmocyten.
- \* Skeletscan.
- \* Myeloomscan.

### 9.5.5 Staging

#### SALMON en DURIE Staging System

- Stadium I:
  - \* Hgb > 10
  - \* Calcemie < 11
  - \* Geen botletsels
  - \* IGG < 50 g/l
  - \* IGA < 30g/l
  - \* Proteïnurie < 4g/24u
- Stadium II: noch I, noch III
- Stadium III:
  - \* Hgb < 8.5
  - \* Calcemie > 12
  - \* Meerdere botletsels
  - \* IGG > 70g/l
  - \* IGA > 50g/l
  - \* Proteïnurie > 12g/24
- 
- Subgroep A: normale nierfunctie
- Subgroep B: nierinsufficiëntie
- Prognostische factoren:
  - \* graad van anemie
  - \* graad van nierinsufficiëntie
  - \* calcemie
  - \* leeftijd?
  - \* Beta-2-microglobuline
  - \* therapeutische respons
  - \* karyotype

### 9.5.6 Behandelingsplan

#### Smouldering myeloma

“Wait and See” (ook bij sommige patiënten met Stadium I mits strikte 3-maandelijkse follow up).

#### Vanaf evolutief Stadium I

- Standaard:
  - \* Thalidomide + Dexamethasone

Of

- \* Velcade – Alkeran – Medrol
- Transplantatie is bij jonge fitte patiënten te overwegen.

#### Indien geen respons of resistentie

- **VAD** = Vincristine, Adriablastina Continu infuus / 4 dagen + cyclisch Dexamethasone.
  - \* Soms up front als snel therapeutisch antwoord vereist is.
  - \* Ook gebruikt voor cyto-reductie vóór transplant.
  - \* Voordeel:
    - werkt zeer snel
    - effectief
    - kan gegeven worden bij nierinsufficiëntie
    - weinig myelotoxisch.
  - \* Nadeel:
    - cardiotoxiciteit
    - opname van 4 dagen
    - hoge dosissen Dexamethasone: corticoïd-bijwerkingen.
- **Multi-alkylerend schema. M2-protocol: VBMCP**  
= Vincristine, BCNU, Melphalan, Cyclofosfamide, Prednisolone
  - \* Hogere respons.
  - \* Marginale invloed op survival.

### **Andere therapeutische opties**

- Intermittente hoge dosissen corticoïden: (Dexamethasone).
  - \* Voordeel: geen myelosuppressie.
  - \* Nadeel: hoge dosissen corticoïden.
- Thalidomide + Dexamethasone  
Of  
Velcade – Alkeran – Medrol
- High-dose chemo met beenmerg of stamcel-support
  - \* Bij jonge patiënten.
  - \* Ongunstig karyotype.
  - \* Refractaire patiënten?
- Radiotherapie
  - \* Palliatief voor botpijnen.
  - \* Preventief bij dreigende ruggemerkcompressie.
  - \* Therapeutisch bij solitair plasmacytoom.
- Bisfonaten: (Zometa om de 3 à 4 weken)
  - \* Ab initio geïndiceerd voor preventie van skelet-gerelateerde complicaties.

### **Solitair plasmacytoom (intra- of extramedulair):**

specifieke entiteit.

- Chirurgie of radiotherapie.

#### **9.5.7 Follow-up**

Indicaties voor MOC: altijd.



## 9.6 Specifieke beleidsopties

### 9.6.1 Beleid bij febrile neutropenie

Een gedetailleerd beleid wordt opgemaakt in de werkgroep Antibiotica-beleid.

Enkele algemene richtlijnen:

- Neutropenie zonder koorts: wordt in principe thuis opgevangen indien:
  - \* Voldoende voorzieningen aanwezig.
  - \* Goede samenwerking met 1e lijn vereist.
  - \* Preventieve Antibiotica:
    - oraal quinolone.
    - oraal anti-mycoticum.
  - \* Regelmatige PBO-controle: 3x/week.
- Neutropenie met koorts → opname.
  - \* Leukocytaire groeifactoren.
  - \* Omgekeerde isolatie.
  - \* Breedspectrum-Antibiotica:
    - 3e generatie Cephalosporine.
    - +/- aminoglycoside.
    - + antimycoticum.
    - + Vancomycine of Teicoplanine..

### 9.6.2 Het gebruik van Erythropoïetine (Overeenkomstig de wettelijke bepalingen terzake).

- Kan in 'compassionate use' geprobeerd worden bij myelodysplastische syndromen, chronische myeloproliferatieve aandoeningen. Objectief weinig resultaat te verwachten.
- Eerder terughoudend bij patiënten in curatieve setting en meer te gebruiken in palliatieve of supportatieve setting.

### 9.6.3 Het gebruik van leukocytaire groeifactoren (Overeenkomstig de wettelijke bepalingen terzake).

- Behandeling van febrile neutropenie.
- Behandeling van langdurige neutropenie.
- Preventief na doorgemaakte febrile neutropenie en langdurige neutropenie.
- Up front bij Acute Myeloïde Leukemie en Acute Lymfoblasten Leukemie.

Het nieuwe langwerkende analoog Neulasta is veelbelovend en vermoedelijk te verkiezen bij bepaalde schema's (bvb. CAF/3 weken).

#### 9.6.4 Preventieve en ondersteunende maatregelen

Extreme aandacht dient besteed te worden aan het voorkomen van therapiegerelateerde complicaties. Dit veronderstelt een optimale samenwerking tussen de behandelende arts(en) en het geheel van het paramedisch en logistiek personeel. Het lijkt aangewezen een stuurgroep ad hoc op te richten om de implementatie van de verschillende maatregelen te verifiëren en waar nodig bij te sturen.

##### **Specifieke maatregelen:**

- Omgekeerde isolatie:
  - \* Bij wie.
  - \* Hoe lang.
  - \* Isolatie in de praktijk.
  - \* Bezoek!
- Bloedtransfusies:
  - \* Bij wie.
  - \* Bij welke hemoglobine-waarde.
  - \* Praktisch toezicht.
- Thrombocytentransfusies:
  - \* Bij wie.
  - \* Bij welke waarde.
  - \* Praktisch toezicht.
- Antibiotica-beleid.
- Bacteriologische screening.
- Vaccinaties (influenza, pneumococcon).
- Specifieke profylaxie voor opportunistische infecties.
- Psychologische en morele ondersteuning.
- Interacties tussen psycholoog, palliatief team en pastorale werkers.



## 10 Onbekende Primaire Tumor (CUP)

Verantwoordelijke auteur: Dr. Elzo-Kraemer Ximena

Verantwoordelijke voor updating: Dr. Elzo-Kraemer Ximena

Goedgekeurd door de multidisciplinaire oncologische commissie (MCO) op datum: 16-06-2010.

### 10.1 Definitie

CUP is een tumor die zich presenteert als een metastase, waarbij de voor de hand liggende investigaties geen primaire tumor kunnen aantonen. Van zodra er door bijkomende investigaties evidentie is voor een primaire haard worden de richtlijnen van die bepaalde tumor gevolgd.

### 10.2 Afkortingen

CUP: Cancer of Unknown Primary site

### 10.3 Incidentie en mortaliteit

3 à 5 % van alle maligniteiten.

De mortaliteit is zeer uiteenlopend, naargelang de mogelijkheid tot curatieve behandeling.

### 10.4 Diagnose

- De bedoeling is om tumoren die potentieel curabel zijn, of waarvoor duurzame palliatieve behandelingen bestaan, op te sporen of uit te sluiten aan de hand van grondig klinisch onderzoek, biochemie van bloed, onderzoek van urine- en evt. stoelgang, gerichte beeldvorming en endoscopie. Zo tracht men uit te sluiten of het gaat om:
  - \* Lymfomen, myelomen
  - \* Borstcarcinomen
  - \* Kiemceltumoren
  - \* Ovariumcarcinomen
  - \* Prostaatcarcinomen
  - \* Gedifferentieerde schildklieradenocarcinomen
  - \* Solitaire metastasen van traag evoluerende (occulte) tumoren
- Men moet zoveel mogelijk een weefseldiagnose bekomen, met immunohistochemische kleuringen van o.a. hormoonreceptoren en tumormerkers. Men moet een sarcoom en lymfoom kunnen uitsluiten en de CUP minimaal aan één van de volgende categorieën kunnen toewijzen:
  - \* Goed gedifferentieerd adenocarcinoom
  - \* Slecht gedifferentieerd adenocarcinoom
  - \* Epidermoid epithelioom
  - \* Anaplastische neoplasie
  - \* Carcinoom met neuro-endocriene differentiatie
- In het serum worden de tumormerkers bepaald, die een aanwijzing zouden kunnen zijn voor een bepaalde primaire tumor:
  - \* PSA
  - \* Alfa-FP
  - \* Bèta-HCG
  - \* Ca-15.3 / CA-125
- Bij slecht gedifferentieerde tumoren bij jonge mannen: onderzoeken op:
  - \* Abnormaliteiten bij chromosoom 12 (germ cell tumoren)
  - \* Translocatie: t(15:19) (midline carcinoma in germ cell tumoren)

## 10.5 Staging

- Als men aanwijzingen heeft voor een bepaalde primaire tumor, dan worden de richtlijnen van die bepaalde tumor gevolgd.
- Door aangepaste investigaties uitsluiten van:
  - \* Longmetastasen
  - \* Levermetastasen
  - \* Skeletmetastasen
  - \* Hersenmetastasen
- Aanduiden van merker disease (tumor merker, beeldvorming) voor het opvolgen van de behandeling.
- Het Stadium is steeds **Tx Nx (p)M1**, waarbij men aangeeft over welke metastase(n) het gaat.

## 10.6 Behandelingsplan

- Solitaire metastase
  - \* Radicale resectie te overwegen
- Hersenmetastase
  - \* Resectie en/of radiotherapie
- Geïsoleerde axillaire kliermetastase bij vrouwelijke patiënte
  - \* Behandelen als een borstcarcinoom N+:
    - Axillaire uitruiming
    - Chemotherapie en radiotherapie van borst en axilla
    - Evt. mammectomie
- Peritoneale metastasering bij vrouwelijke patiënte
  - \* Behandelen als een ovariumca FIGO III met platinum bevattend schema
- Geïsoleerde cervicale lymfeklieren met spinocellulaire histologie
  - \* Behandelen als een ORL-tumor Stadium N2 met radiotherapie of chemoradiotherapie
- Levermetastasen van een CUP adenocarcinoom
  - \* Proefbehandeling met 5FU schema
- Longmetastasering van een CUP adenocarcinoom
  - \* Proefbehandeling met 5FU schema
- Skeletmetastasering
  - \* Bisfosfonaten en eventueel radiotherapie
- Hersenmetastasering
  - \* Radiotherapie bij voldoende Karnofsky
- Slecht gedifferentieerd carcinoom
  - \* Hoofdzakelijk lymfekliermetastasering:
    - Platinum schema
  - \* Orgaanmetastasering: afhankelijk van uitbreiding, leeftijd en Karnofsky:
    - Schema met platinum en anthracyclines
    - of schema met lage toxiciteit (vb. 5FU)
    - of best supportive care.

## 10.7 Follow up

- Evaluatie van de respons op de therapie na 2 of 3 cycli: controle van marker disease.
- Indien progressief overschakelen naar best supportive care.
- Verdere opvolging afhankelijk van het individuele geval.
- Indicaties voor MOC: altijd.

### **Belangrijkste literatuurverwijzingen**

Hainsworth et al. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site.  
N Engl J Med 1993; 329:257-263.

Abbruzzese et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin.  
J Clin Oncol 1995; 13:2094-2103.

Greco et al. The evolving role of Paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site.  
Semin Oncol 1999; 26: 129-133.

Greco et al. From De Vita, Hellman & Rosenberg, Cancer Principles & Practice of Oncology  
1997; 2423-2444.

Augustus 2010

AZ Maria Middelaes vzw en haar artsen hebben dit handboek met de grootste zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. Mocht dit handboek vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheden bevatten dan zijn AZ Maria Middelaes, haar personeel en haar artsen hiervoor niet aansprakelijk.



**AZ Maria Middelaes**

Gezondheids**Zorg** met een Ziel



Tel. 09 260 60 60 - [www.azmmsj.be](http://www.azmmsj.be) - [info@azmmsj.be](mailto:info@azmmsj.be)  
campus Maria Middelaes: Kortrijksesteenweg 1026 - 9000 Gent  
campus Sint-Jozef: Kliniekstraat 27 - 9050 Gentbrugge